



**UNIVERSIDADE DE BRASÍLIA  
FACULDADE DE MEDICINA  
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS MÉDICAS**

**LUIS CARLOS VIEIRA MATOS**

**O ESCORE GENSINI E A CARGA TROMBÓTICA ADICIONAM VALOR  
PREDITIVO AO ESCORE SYNTAX NA DETECÇÃO DO FENÔMENO DE *NO-  
REFLOW* APÓS A INTERVENÇÃO CORONÁRIA PERCUTÂNEA EM  
PACIENTES COM INFARTO AGUDO DO MIOCÁRDIO COM  
SUPRADESNIVELAMENTO DO SEGMENTO ST**

**Brasília  
2020**

**LUIS CARLOS VIEIRA MATOS**

**O ESCORE GENSINI E A CARGA TROMBÓTICA ADICIONAM VALOR  
PREDITIVO AO ESCORE SYNTAX NA DETECÇÃO DO FENÔMENO DE *NO-  
REFLOW* APÓS A INTERVENÇÃO CORONÁRIA PERCUTÂNEA EM  
PACIENTES COM INFARTO AGUDO DO MIOCÁRDIO COM  
SUPRADESNIVELAMENTO DO SEGMENTO ST**

Tese de doutorado apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Ciências Médicas da Faculdade de Medicina da Universidade de Brasília (UnB), como requisito para a obtenção do título de Doutor em Ciências Médicas.

Orientador: Prof. Dr. Andrei Carvalho Sposito

**Brasília  
2020**

Ficha catalográfica elaborada automaticamente,  
com os dados fornecidos pelo(a) autor(a)

MM433e MATOS, LUIS CARLOS VIEIRA  
O ESCORE GENSINI E A CARGA TROMBÓTICA ADICIONAM VALOR  
PREDITIVO AO ESCORE SYNTAX NA DETECÇÃO DO FENÔMENO DE NO  
REFLOW APÓS A INTERVENÇÃO CORONÁRIA PERCUTÂNEA EM PACIENTES  
COM INFARTO AGUDO DO MIOCÁRDIO COM SUPRADESNIVELAMENTO DO  
SEGMENTO ST / LUIS CARLOS VIEIRA MATOS; orientador prof.  
Andrei Carvalho Sposito. -- Brasília, 2020.  
75 p.

Tese (Doutorado - Doutorado em Ciências Médicas) --  
Universidade de Brasília, 2020.

1. Escore SYNTAX. 2. Escore Gensini. 3. Carga Trombótica.  
4. Infarto Agudo do Miocárdio. I. Sposito, prof. Andrei  
Carvalho, orient. II. Título.

LUIS CARLOS VIEIRA MATOS

O ESCORE GENSINI E A CARGA TROMBÓTICA ADICIONAM VALOR PREDITIVO AO ESCORE SYNTAX NA DETECÇÃO DO FENÔMENO DE *NO-REFLOW* APÓS A INTERVENÇÃO CORONÁRIA PERCUTÂNEA EM PACIENTES COM INFARTO AGUDO DO MIOCÁRDIO COM SUPRADESNIVELAMENTO DO SEGMENTO ST

Tese de doutorado apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Ciências Médicas da Faculdade de Medicina da Universidade de Brasília, como requisito para a obtenção do título de Doutor em Ciências Médicas.

**Banca Examinadora**

**Prof. Dr. Andrei Carvalho Sposito**

Universidade de Brasília (UnB)

**Prof. Dr. Otávio de Toledo Nobrega**

Universidade de Brasília (UnB)

**Prof. Alexandre Anderson de Sousa Munhoz**

Universidade de Brasília (UnB)

**Prof. Dr. Wilson Albino Pimentel Filho**

Hospital Beneficência Portuguesa – São Paulo

**Prof. Dr. Wladimir Magalhães de Freitas**

BIOCARDIOS – Instituto de cardiologia

Brasília, 2020

Para Paulo Roberto, Onélia, Lucas, Luana, Luísa, Ana Beatriz e Murilo.

## AGRADECIMENTOS

Ao **Prof. Dr. Andrei Carvalho Sposito** pela oportunidade que me foi oferecida e pelos ensinamentos recebidos durante esta jornada. Sempre serei grato.

Ao **Prof. Dr. Luiz Sérgio de Carvalho** por estar sempre disponível nos momentos em que precisei de sua colaboração e por sua importante participação em todas as etapas deste projeto.

Ao **Prof. Dr. Rodrigo Modolo** pelo estímulo e por sua fundamental participação na elaboração do desenho e na análise deste estudo.

Aos professores do **Programa de Pós-graduação em Ciências Médicas da Faculdade de Medicina da Universidade de Brasília** pelo aprendizado e pelas orientações recebidos durante o doutorado.

Aos professores doutores **Osório Luis Rangel de Almeida, José Carlos Quinaglia e Silva e Ana Cláudia Cavalcante Nogueira**, pesquisadores do **Brazilian Heart Study**, pelo incentivo durante todas as etapas da pesquisa.

À Dra. **Mônica Alves Mesquita**, pelo inestimável apoio em todas as fases da pesquisa.

Aos **acadêmicos** de medicina do **Brazilian Heart Study** pela importante contribuição na coleta dos dados e na assistência aos pacientes.

Ao **Prof. Dr. Diogo Mendes** e a todos os docentes do terceiro ano da Escola Superior de Ciências da Saúde (**ESCS**), curso de Medicina, pela compreensão nos momentos em que estive ausente das atividades docentes em função do doutorado.

Aos meus **colegas** cardiologistas intervencionistas do **Hospital de Base de Brasília** e do **Grupo Santa** pelo estímulo para a realização deste projeto.

Aos **funcionários** da secretaria do **PPGCM, Alessandro, Isabela e Júnior**, por estarem sempre dispostos a ajudar nas questões administrativas.

Aos **funcionários** do **Núcleo de Hemodinâmica do Hospital de Base de Brasília** pela contribuição na fase de coleta dos dados.

Ao **Prof. Daniel Fernandes Barbosa** pelo importante auxílio nas questões de estatística.

Ao **Dr. Guilherme Martins** pela inestimável ajuda na formatação da Tese.

Ao **Prof. Marcos F. Vieira Nascimento** pelo estímulo em todas as etapas do doutorado.

## RESUMO

**INTRODUÇÃO:** o fenômeno de *no-reflow* (NR) após a intervenção coronária percutânea (ICP) apresenta prognóstico desfavorável em pacientes com infarto agudo do miocárdio com supradesnivelamento do segmento ST (IAMCSST). Já se demonstrou que o escore SYNTAX é um bom preditor de NR. Como esse escore avalia apenas a complexidade técnica e anatômica para ICP, é intuitivo pensar que escores de carga aterosclerótica e/ou trombótica possam ter melhor associação com o fenômeno de NR.

**OBJETIVO:** avaliar se o escore angiográfico Gensini modificado (escore de carga aterosclerótica) e a carga trombótica na artéria coronária culpada melhorariam a capacidade do escore SYNTAX de identificar o NR.

**MÉTODOS:** em uma coorte prospectiva, foram incluídos pacientes consecutivos admitidos com IAMCSST com < 12 horas de duração. O NR foi definido como fluxo TIMI menor que 3 ou fluxo igual a 3, porém *Myocardial Blush Grade* (MBG) menor que 2. A carga trombótica foi caracterizada de acordo com a classificação de trombos TIMI (0 a 5). As diferenças estatísticas com valor de  $p < 0,05$  foram consideradas significativas.

**RESULTADOS:** um total de 481 pacientes foram incluídos, com idade média de  $61 \pm 11$  anos, sendo 76% homens, 31% diabéticos e 39% tabagistas. O fenômeno de NR ocorreu em 32,8%. A regressão logística ajustada mostrou que o escore SYNTAX (OR = 1,05, IC 95%, 1,01 – 1,08,  $p < 0,01$ ), carga trombótica (OR = 1,17, IC 1,06 – 1,31,  $p < 0,01$ ) e o escore Gensini modificado (OR = 1,37, IC 1,13 – 1,65,  $p < 0,01$ ) foram preditores independentes de NR. Na curva ROC, observou-se que o modelo com associação dos escores avaliados apresentou maior área sob a curva [0,78 (0,73 – 0,82) *versus* 0,73 (0,68 – 0,78),  $p = 0,03$ ], comparado ao escore SYNTAX isolado. Tanto o método de reclassificação líquida (NRI), categórica [0,11 (0,01 – 0,22),  $p = 0,02$ ], quanto a contínua (NRI > 0) – [0,54 (0,035 – 0,73),  $p < 0,001$ ] evidenciaram melhora na capacidade de predição de NR do modelo combinado, com melhora discriminada integrada (IDI) de 0,07 (0,04 – 0,09,  $p < 0,001$ ).

**CONCLUSÃO:** nossos achados sugerem que, em pacientes com IAMCSST submetidos à ICP, as cargas aterosclerótica e trombótica da artéria culpada acrescentam valor preditivo ao escore SYNTAX na detecção do fenômeno de *no-reflow*.

**Palavras-chave:** escore SYNTAX, escore Gensini, carga trombótica, infarto agudo do miocárdio.

## ABSTRACT

**BACKGROUND:** No-reflow after percutaneous coronary intervention is associated with poor prognosis in patients with ST-segment elevation myocardial infarction (STEMI). SYNTAX score is a good predictor of no-reflow (NR).

**OBJECTIVE:** We aimed to evaluate whether atherosclerotic burden (Gensini modified score) and thrombus burden in the culprit coronary artery would improve the ability of the SYNTAX score to detect NR.

**METHODS:** From a prospective cohort study, consecutive patients with STEMI who presented within 12 h of onset of symptoms were selected for this study. NR was defined as TIMI flow <3 or TIMI flow = 3, but myocardial blush grade <2. Thrombus burden was quantified according to the TIMI thrombus grade scale (0 to 5). A p value < 0,05 was considered statistically significant.

**RESULTS:** A total of 481 patients were included (mean age  $61\pm 11$  years). No-reflow occurred in 32.8%. SYNTAX score (OR = 1.05, 95% CI 1.01 – 1.08,  $p < 0.01$ ), thrombus burden (OR = 1.17, 95% CI 1.06 – 1.31,  $p < 0.01$ ), and Gensini modified score (OR = 1.37, 95% CI 1.13 – 1.65,  $p < 0.01$ ) were independent predictors of NR. Combined scores had a larger area under the curve than the SYNTAX score alone (0.78 [0.73 – 0.82] vs 0.73 [0.68 – 0.78],  $p = 0.03$ ). Analyses of both categorical (0.11 [0.01 – 0.22],  $p = 0.02$ ), and continuous net reclassification improvement (NRI > 0) (0.54 [0.035 – 0.73],  $p < 0.001$ ) showed improvement in the predictive ability of NR in the combined model, with integrated discrimination improvement (IDI) of 0.07 (0.04 – 0.09,  $p < 0.001$ ).

**CONCLUSIONS:** Our findings suggest that, in patients with STEMI undergoing percutaneous coronary intervention, atherosclerotic burden and thrombus burden in the culprit artery add predictive value to the SYNTAX score in detecting the no-reflow phenomenon.

**Keywords:** SYNTAX score, Gensini score, thrombus burden, myocardial infarction.



**LISTA DE FIGURAS**

<b>Figura 1:</b> Célula endotelial nas lesões de isquemia e reperfusão no IAMCSST.....	26
<b>Figura 2:</b> Fisiopatologia e alvos terapêuticos na disfunção microvascular .....	33
<b>Figura 3:</b> Escore SYNTAX .....	38
<b>Figura 4:</b> Escore Gensini modificado.....	40
<b>Figura 5:</b> Desenho do estudo .....	48
<b>Figura 6:</b> Comparação das curvas ROC entre a associação dos escores SYNTAX, Gensini modificado, carga trombótica e o escore SYNTAX isolado .....	55

**LISTA DE TABELAS**

<b>Tabela 1:</b> Características clínicas e bioquímicas. ....	52
<b>Tabela 2:</b> Parâmetros angiográficos .....	53
<b>Tabela 3:</b> Modelos de regressão logística e preditores do fenômeno de <i>no-reflow</i> .....	54
<b>Tabela 4:</b> Método de reclassificação líquida (NRI) e estratificação de risco de <i>no-reflow</i> entre a associação dos escores e o escore SYNTAX isolado. ....	55
<b>Tabela 5:</b> Método de reclassificação líquida (NRI) contínua, categórica, melhora discriminada integrada (IDI) e valor preditivo de <i>no-reflow</i> entre a associação dos escores e o escore SYNTAX isolado.....	56

**LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS**

AVC	Acidente vascular cerebral
CD4+	Linfócito T CD4+
CD28-	Linfócito T CD28-
CE	Células endoteliais
CFR	Fluxo coronário de reserva
CK	Creatino quinase
CKMB	Isoenzima MB da creatino quinase
CMLs	Células musculares lisas
DAC	Doença arterial coronariana
ECG	Eletrocardiograma
ECM	Ecocardiograma com contraste miocárdico
GRACE	<i>Global Registry of Acute Coronary Events</i>
HAS	Hipertensão arterial sistêmica
HMR	Resistência microvascular hiperêmica
I-17	Interleucina 17
IAM	Infarto agudo do miocárdio
IAMCSST	Infarto agudo do miocárdio com supradesnivelamento do segmento ST
IAMSSST	Infarto agudo do miocárdio sem supradesnivelamento do segmento ST
IC 95%	Intervalo de confiança de 95%
ICP	Intervenção coronária percutânea
IHDVPS	Inclinação da relação pressão / velocidade de fluxo diastólico hiperêmico instantâneo

IMR	Índice de resistência na microcirculação
MINOCA	Infarto agudo do miocárdio sem lesões coronarianas obstrutivas
MNM	Marcadores de necrose miocárdica
NETs	<i>Neutrophil Extracellular Traps</i>
NHLBI	<i>National Heart, Lung and Blood Institute</i>
NR	<i>No-reflow</i>
OCT	Tomografia de coerência óptica
OR	Razão das chances
PICSO	Oclusão intermitente do seio coronário controlada por pressão
PZF	Pressão de fluxo coronário zero
RMC	Ressonância magnética cardíaca
RRR	Razão de reserva resistiva
ROC	Características de Operação do Receptor
ROS	Espécies reativas de oxigênio
SCA	Síndrome coronariana aguda
Src	Tirosina quinase da família Src
SUS	Sistema Único de Saúde
TIMI	<i>Thrombolysis in Myocardial Infarction</i>
TNF- $\alpha$	Fator de necrose tumoral alfa
TLR2	<i>Toll-like receptor-2</i>
VE-Caderina	Proteína de adesão transmembrana da família das caderinas
VEGFR2	Fator de crescimento endotelial vascular

## SUMÁRIO

<b>1 INTRODUÇÃO .....</b>	<b>15</b>
1.1 EPIDEMIOLOGIA DO IAMCSST .....	16
1.2 FISIOPATOLOGIA DO IAMCSST .....	17
<b>1.2.1 Ruptura de placa com inflamação sistêmica.....</b>	<b>18</b>
<b>1.2.2 Ruptura de placa sem inflamação sistêmica .....</b>	<b>18</b>
<b>1.2.3 Erosão superficial.....</b>	<b>19</b>
<b>1.2.4 Lesões sem placas ateroscleróticas obstrutivas ou trombos.....</b>	<b>20</b>
1.3 TERAPIA DE REPERFUSÃO.....	20
1.4 DEFINIÇÃO DE NO-REFLOW E A PERSPECTIVA HISTÓRICA .....	21
1.5 FISIOPATOLOGIA DO FENÔMENO DE <i>NO-REFLOW</i> .....	22
<b>1.5.1 Suscetibilidade individual.....</b>	<b>22</b>
<b>1.5.2 Lesão de isquemia.....</b>	<b>23</b>
<b>1.5.3 Lesão de reperfusão .....</b>	<b>24</b>
<b>1.5.4 Embolização distal.....</b>	<b>26</b>
1.6 INCIDÊNCIA E PREDITORES DE <i>NO-REFLOW</i> .....	27
1.7 DIAGNÓSTICO DO FENÔMENO DE <i>NO-REFLOW</i> .....	27
<b>1.7.1 Métodos não invasivos .....</b>	<b>28</b>
<i>1.7.1.1 Eletrocardiograma .....</i>	<i>28</i>
<i>1.7.1.2 Ecocardiograma com contraste miocárdico (ECM) .....</i>	<i>28</i>
<i>1.7.1.3 Ressonância magnética cardíaca (RMC).....</i>	<i>28</i>
<b>1.7.2 Métodos invasivos.....</b>	<b>29</b>
<i>1.7.2.1 Angiográfico .....</i>	<i>29</i>
1.7.2.1.1 Fluxo TIMI .....	29
1.7.2.1.2 <i>Blush</i> miocárdico (MBG).....	30
1.7.2.1.3 Grau de perfusão miocárdica TIMI (TMPG).....	30
<i>1.7.2.2 Fisiologia intracoronária .....</i>	<i>31</i>
<i>1.7.2.3 Fluxo coronário de reserva (CFR).....</i>	<i>31</i>
<i>1.7.2.4 Índice de resistência da microcirculação coronária (IMR).....</i>	<i>31</i>
1.8 PROGNÓSTICO DO FENÔMENO DE <i>NO-REFLOW</i> .....	32
1.9 TRATAMENTO DO FENÔMENO DE <i>NO-REFLOW</i> .....	33
<b>1.9.1 Tratamento farmacológico .....</b>	<b>33</b>
<b>1.9.2 Tratamento não farmacológico .....</b>	<b>35</b>

	14
1.9.2.1 Condicionamento isquêmico.....	35
1.9.2.2 Procedimentos intervencionistas.....	36
1.10 ESCORES ANGIOGRÁFICOS SYNTAX E GENSINE.....	37
<b>1.10.1 Escore SYNTAX.....</b>	<b>37</b>
<b>1.10.1 Escore Gensini .....</b>	<b>39</b>
1.11 ESCALA DE TROMBOS TIMI E CARGA TROMBÓTICA.....	40
<b>2 JUSTIFICATIVA DO ESTUDO.....</b>	<b>42</b>
<b>3 OBJETIVOS .....</b>	<b>43</b>
3.1 OBJETIVO GERAL .....	43
3.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS .....	43
<b>4 PARTICIPANTES E MÉTODOS .....</b>	<b>44</b>
4.1 PARTICIPANTES DO ESTUDO .....	44
4.2 PROCEDIMENTOS .....	44
<b>4.2.1 Angiografia de emergência.....</b>	<b>44</b>
<b>4.2.2 Intervenção coronária percutânea.....</b>	<b>45</b>
4.3 ANÁLISE ANGIOGRÁFICA .....	45
<b>4.3.1 Fluxo coronário .....</b>	<b>45</b>
<b>4.3.2 Perfusão miocárdica.....</b>	<b>46</b>
<b>4.3.3 Carga trombótica .....</b>	<b>46</b>
<b>4.3.4 Escores angiográficos.....</b>	<b>46</b>
<b>4.3.5 Diagnóstico de <i>no-reflow</i>.....</b>	<b>47</b>
4.4 DESENHO DO ESTUDO .....	48
4.5 CÁLCULO DO TAMANHO DA AMOSTRA E ANÁLISE ESTATÍSTICA ....	49
<b>4.5.1 Cálculo do tamanho da amostra .....</b>	<b>49</b>
<b>4.5.2 Análise estatística .....</b>	<b>49</b>
<b>5 RESULTADOS .....</b>	<b>51</b>
<b>6 DISCUSSÃO .....</b>	<b>57</b>
<b>7 CONCLUSÃO.....</b>	<b>62</b>
<b>8 REFERÊNCIAS .....</b>	<b>63</b>

## 1 INTRODUÇÃO

O infarto agudo do miocárdio (IAM) é definido como um evento de morte celular de miócitos causada por uma isquemia miocárdica prolongada (THYGESEN *et al.*, 2018). O diagnóstico é fundamentado em critérios clínicos, eletrocardiográficos, testes bioquímicos, exames de imagens não invasivos e invasivos, além de dados anatomopatológicos (ANDERSON; MORROW, 2017). O IAM é classificado em cinco tipos: infarto devido à aterotrombose coronária (tipo 1); infarto devido a fatores externos à doença aterosclerótica que levam ao desequilíbrio entre a demanda e a oferta de oxigênio (tipo 2); infarto causando morte súbita sem tempo para avaliação com os marcadores de necrose miocárdica (MNM) ou eletrocardiograma (ECG) (tipo 3); infarto relacionado à intervenção coronária percutânea (ICP) (tipo 4a); infarto relacionado à trombose do *stent* coronário (tipo 4b); infarto relacionado à reestenose do *stent* (tipo 4c); e infarto associado à cirurgia de revascularização do miocárdio (tipo 5) (THYGESEN *et al.*, 2018).

O ECG de doze derivações é o primeiro exame a ser realizado na suspeita de IAM e deve ser feito nos primeiros dez minutos após o início do atendimento (DIERCKS *et al.*, 2006). Dessa forma, com base nas alterações do ECG e nos MNM, o IAM é classificado em dois tipos: (i) IAM sem supradesnivelamento do segmento ST (IAMSSST), quando os MNM são positivos, porém não há elevação persistente do segmento ST no ECG; e (ii) IAM com supradesnivelamento do segmento ST (IAMCSST), quando os MNM são positivos e observa-se a elevação persistente do segmento ST em duas derivações contíguas ou a presença de um novo bloqueio de ramo esquerdo (ANDERSON; MORROW, 2017).

Os MNM são fundamentais para auxiliar tanto no diagnóstico quanto no prognóstico de pacientes com síndrome coronariana aguda (SCA). As troponinas T e I, componentes do aparato contrátil das células miocárdicas, são os biomarcadores preferenciais na prática clínica. Marcadores tradicionais como CKMB são menos sensíveis e específicos (PIEGAS *et al.*, 2015). A quarta definição universal de IAM introduziu o conceito de injúria miocárdica como sendo a detecção de um valor de troponina acima do percentil 99 do limite superior da normalidade. A lesão pode ser aguda, quando há um aumento e/ou queda dinâmica do valor da troponina acima do percentil 99 do limite superior da normalidade, ou crônica, quando existe uma elevação

persistente dos níveis de troponina. O IAM é definido como injúria miocárdica decorrente de isquemia miocárdica aguda. Vale ressaltar que condições não isquêmicas ou sistêmicas podem cursar como injúria miocárdica, como as observadas na insuficiência cardíaca, nas miocardites, na síndrome de Takotsubo, na sepse e na insuficiência renal crônica (THYGESEN *et al.*, 2018).

A cinecoronariografia é o método de imagem indicado para a avaliação do comprometimento da árvore coronariana e a identificação da artéria culpada relacionada ao IAMCSST visando à terapia mecânica de reperfusão (PIEGAS *et al.*, 2015). Na maioria dos pacientes, observou-se a oclusão total da artéria relacionada ao IAM, notadamente se realizada nas primeiras horas do evento (DeWOOD *et al.*, 1980). A doença coronária multiarterial concomitante é encontrada em 40 a 50% dos casos (De LUCA, 2004; De LUCA *et al.*, 2013). Entre cinco e seis por cento dos casos de IAM, a coronariografia revela lesões angiográficas não obstrutivas (< 50% de estenose em vaso epicárdico), o que tem sido denominado de *Myocardial Infarction With Non Obstructive Coronary Arteries* (MINOCA). Esse diagnóstico requer um mecanismo isquêmico responsável pela injúria miocárdica, isto é, causas não isquêmicas como miocardite e a síndrome de Takotsubo ou outras causas evidentes de injúria miocárdica, como sepse e embolia pulmonar, devem ser afastadas. É mais comum em mulheres e no IAMSSST (IBANEZ *et al.*, 2018; THYGESEN *et al.*, 2018; TAMIS-HOLLAND *et al.*, 2019).

A via de acesso preferencial para a recanalização mecânica da artéria relacionada ao IAMCSST é a radial, pois está associada a menores riscos de sangramento no local da punção, evitando assim complicações vasculares e necessidade de transfusão. O impacto maior é o benefício na redução da mortalidade em comparação ao acesso femoral (JOLLY *et al.*, 2011; ROMAGNOLI *et al.*, 2012; VALGIMIGLI *et al.*, 2015).

## 1.1 EPIDEMIOLOGIA DO IAMCSST

De acordo com Bernstein *et al.* (2018) e Marinho *et al.* (2018), a doença isquêmica do coração é a principal causa de morte no mundo e no Brasil. A enfermidade é responsável no Brasil por 31% dos óbitos por doenças cardiovasculares (RIBEIRO *et al.*, 2016). A proporção de pacientes com SCA que têm IAMCSST varia, entre os estudos, de 29 a 47% dos pacientes admitidos com SCA (GO *et al.*, 2013).



A mortalidade por IAMCSST na Europa e nos EUA diminuiu de aproximadamente 20%, no final dos anos 1980, para de 5 a 7%, na prática atual. Porém, com grandes variações regionais relacionadas a diferenças no uso e no modo da terapia de reperfusão, bem como na rapidez e eficiência do tratamento, como nos apontam Heusch e Gersh (2017). O registro SWEDEHEART (1995-2014), que envolveu 105.674 pacientes com IAMCSST, demonstrou que a implementação gradual dos novos e bem estabelecidos tratamentos fundamentados em evidências, durante os últimos vinte anos, foi responsável pelo aumento na sobrevida e menor risco de eventos isquêmicos recorrentes (SZUMMER *et al.*, 2017).

No Brasil, o Registro Brasileiro de Síndromes Coronárias Agudas (ACCEPT), estudo observacional, prospectivo, incluiu 4.782 pacientes com diagnóstico de SCA, dos quais 1.714 (35,8%) apresentaram IAMCSST. Neste estudo, pacientes acometidos por IAMCSST e submetidos à revascularização do miocárdio apresentaram significativa redução nas taxas de mortalidade e ocorrência de eventos cardiovasculares (mortalidade = 8,02 por 100 pessoas ano *versus* 18,54 por 100 pessoas ano;  $p < 0,001$  e eventos cardiovasculares = 13,11 por 100 pessoas ano *versus* 21,69 por 100 pessoas ano;  $p < 0,001$ ) (BARROS; SILVA *et al.*, 2020). Fatores relacionados ao atendimento médico estão associados com a mortalidade no IAMCCST. A implementação de uma rede sistematizada de atendimento reduziu em 6,8% a mortalidade hospitalar (CALUZA *et al.*, 2012). Pacientes atendidos na rede privada tiveram menor mortalidade em 30 dias quando comparados com os atendidos no Sistema Único de Saúde (SUS) [5,9% *versus* 11,9% ( $p = 0,004$ )] (OLIVEIRA *et al.*, 2019). Outras variáveis associadas à mortalidade em 30 dias foram observadas no Registro RESSIST. O escore *Global Registry of Acute Coronary Events* (GRACE) (OR 1,195 por dez unidades de aumento), acidente vascular cerebral (AVC) prévio (OR = 2,626), transferência para um centro de referência em cardiologia (OR = 0,320) e terapia médica ótima (OR = 0,406) (FILGUEIRAS FILHO *et al.*, 2018).

## 1.2 FISIOPATOLOGIA DO IAMCSST

Com base em estudos *post mortem* e *in vivo*, por meio da imagem intravascular e visando ao tratamento de precisão, Crea e Libby (2017) propuseram quatros mecanismos fisiopatológicos para as SCA, que podem se sobrepor e coexistir em alguns pacientes.

São eles: (i) ruptura de placa com inflamação sistêmica; (ii) ruptura de placa sem inflamação sistêmica; (iii) erosão superficial; e (iv) lesões sem placas ateroscleróticas obstrutivas e trombos.

### **1.2.1 Ruptura de placa com inflamação sistêmica**

A ruptura de placa com inflamação sistêmica é o substrato mais comum no IAMCSST, situação em que a ruptura de uma placa com um rico núcleo lipídico e intensa infiltração de leucócitos expõe o endotélio aos elementos trombogênicos da corrente sanguínea, formando trombos sobrepostos à placa com subsequente oclusão total do vaso (ANDERSON; MORROW, 2017). O mecanismo inflamatório é o mais importante envolvido na ruptura da placa. Os macrófagos ativados secretam metaloproteinases e catepsinas, que degradam a matriz extracelular, e os linfócitos T ativados secretam interferon gama, que inibem a síntese de colágeno pelas células musculares lisas (CMLs) (LIBBY, 2013; CREA; LIBBY, 2017).

A imunidade adaptativa parece participar da instabilidade da placa, alterando particularmente a função do linfócito T (CREA; LIBBY, 2017). Em amostras sanguíneas obtidas durante a SCA, observou-se um aumento na população de células T pró-inflamatórias CD4+, CD28-. Esses linfócitos elaboram grandes quantidades de interferon gama, citocina inflamatória implicada na instabilidade da placa aterosclerótica. Linfócitos T que expressam a citocina pró-inflamatória I-17 também aumentam em pacientes com SCA (LIBBY; HANSSON, 2018). Nesse cenário, o bloqueio da via inflamatória por meio de anticorpos monoclonais anti-interleucina 1-beta (canaquinumabe) ou do anti-inflamatório colchicina, que tem possíveis efeitos em moléculas de adesão, quimiocinas inflamatórias e inflamassomo, resultou na redução de desfechos cardiovasculares em pacientes que apresentaram IAM (RIDKER *et al.*, 2017; TARDIF *et al.*, 2019).

### **1.2.2 Ruptura de placa sem inflamação sistêmica**

Estudo de tomografia de coerência óptica (OCT) demonstrou que um terço dos pacientes com SCA não tinha evidência de inflamação no sítio de ruptura da placa. Esse subgrupo apresentou maior prevalência de hipertensão arterial, menor conteúdo lipídico nas placas ateroscleróticas e menor prevalência de doença multiarterial quando comparado com pacientes com ruptura de placa inflamada. Essas características parecem

identificar um mecanismo patogênico diferente, talvez relacionado ao estresse mecânico local na parede arterial, aumentando o estresse circunferencial ou reduzindo o de cisalhamento. Estressores ambientais, físicos ou emocionais podem ser a causa da instabilidade da placa aterosclerótica pela ativação do sistema nervoso simpático e liberação de catecolaminas (SCALONE *et al.*, 2017).

### 1.2.3 Erosão superficial

Na erosão superficial, inicialmente, a perda da integridade do endotélio seria devido à apoptose das células endoteliais (CE), mediada pela ativação de receptores ligados à imunidade inata, *Toll-like receptor-2* (TLR2), por interação com o ácido hialurônico, constituinte abundante na matriz extracelular de lesões com erosão. As erosões no endotélio da placa expõem ao sangue uma camada íntima rica em CMLs e proteoglicanos. A região denudada da superfície endotelial atrai plaquetas que, ativadas pelo contato com o colágeno e outros componentes da matriz extracelular, liberam o seu conteúdo granular, incluindo quimiocinas, que podem recrutar leucócitos e formar o nidus de um trombo branco (CREA; LIBBY, 2017). Os neutrófilos, por sua vez, podem degranular e morrer liberando microfilamentos, os *Neutrophil Extracellular Traps* (NETs). Os NETs podem gerar oxidantes, como o ácido hipocloroso, que pode estimular a trombose local nas artérias coronárias (LIBBY, 2013; CREA; LIBBY, 2017).

Estudos de autopsias sugerem que a probabilidade de a erosão superficial causar IAM fatal é mais comum em mulheres, idade avançada, diabetes melito e hipertrigliceridemia (YAHAGI *et al.*, 2017). O uso de métodos de imagem intravascular de alta resolução, como a OCT (resolução de 10 a 20 micrômetros), permite visualizar a microestrutura das placas ateroscleróticas, tais como: capa fibrosa, trombos e calcificação, o que possibilita fazer o diagnóstico de erosão superficial nas SCA, definida como a ausência da ruptura da capa fibrosa na presença de trombos (JIA *et al.*, 2013).

O estudo *Effective anti-thrombotic therapy without stenting: intravascular optical coherence tomography-based management in plaque erosion* (EROSION), avaliou pacientes com SCA, a maioria com IAMCSST, e com diagnóstico de erosão superficial pela OCT. Uma vez estabilizados, os pacientes com fluxo coronário normal e estenose residual < 70% na artéria culpada eram tratados com anticoagulantes e antiagregantes plaquetários, sem ICP com implante de *stent*. A OCT realizada após 30 dias mostrou que

cerca de 80% dos pacientes mostraram uma redução > 50% do volume dos trombos e mais de um terço não apresentava trombos (JIA *et al.*, 2017). No seguimento clínico de um ano, 92,5% permaneceram livre de eventos, somente três (5,7%) necessitaram de revascularização devido à angina estável, e apenas um teve sangramento intestinal com três meses. Esse estudo sugere que, em pacientes selecionados, essa nova estratégia terapêutica proporciona excelentes resultados clínicos em um ano (LEI *et al.*, 2017).

#### **1.2.4 Lesões sem placas ateroscleróticas obstrutivas ou trombos**

Este mecanismo envolve pacientes que não apresentam placas ateroscleróticas obstrutivas e trombos. Espasmos de grandes vasos epicárdicos ou na microcirculação coronária seriam os responsáveis pela isquemia miocárdica aguda (CREA; LIBBY, 2017).

### **1.3 TERAPIA DE REPERFUSÃO**

A terapia de reperfusão, reabertura da artéria relacionada ao IAMCSST, é o principal objetivo do tratamento e está indicada em pacientes atendidos dentro de até 12 horas do início dos sintomas. A duração do tempo da isquemia é o maior determinante do tamanho do infarto, de maneira que o rápido atendimento destes pacientes é crítico para a redução da morbimortalidade (PIEGAS *et al.*, 2015; SCHOLZ *et al.*, 2018).

A reperfusão pode ser realizada de duas formas: (i) reperfusão química, com o emprego de agentes fibrinolíticos; (ii) reperfusão mecânica, por meio da ICP primária, que consiste da recanalização mecânica da artéria relacionada ao IAMCSST, sem a administração prévia de fibrinolíticos. Esta última é a estratégia de escolha quando realizada até 120 minutos após o diagnóstico, por estar associada a menores taxas de mortalidade, reinfarto e acidente vascular cerebral quando comparada aos agentes fibrinolíticos (ANDERSON; MORROW, 2017; IBANEZ *et al.*, 2018).

Uma das estratégias de reperfusão é a fármaco-invasiva, que consiste na administração de fibrinolíticos com a finalidade de facilitar a abertura rápida da artéria culpada, associada ao uso sistemático de coronariografia, realizada de 2 a 24 horas após a fibrinólise, com a finalidade de identificar a lesão residual da artéria relacionada ao IAMCSST e posterior ICP ou detectar anatomias extremamente desfavoráveis, tais como

lesão de tronco de coronária esquerda ou DAC multiarterial proximal (DAUERMAN; SOBEL, 2003) (FERES *et al.*, 2017). Essa modalidade foi avaliada no estudo *Strategic Reperfusion Early After Myocardial Infarction* (STREAM), que avaliou 1.892 pacientes que se apresentaram com IAMCSST com < 3 horas do início dos sintomas, mas com impossibilidade de submeter-se à ICP primária dentro de 60 minutos após o primeiro contato médico, e que foram randomizados para fibrinólise seguida de coronariografia entre 6 e 24 horas *versus* ICP primária. Em caso de falência da fibrinólise, a ICP de resgate poderia ser realizada dentro de 90 minutos após a terapêutica fibrinolítica. Os desfechos mortalidade, choque cardiogênico, insuficiência cardíaca, reinfarto em 30 dias e mortalidade em um ano foram semelhantes nas duas formas de tratamento. A ICP de resgate foi necessária em 36% dos pacientes randomizados para a terapia fibrinolítica (ARMSTRONG *et al.*, 2010; SINNAEVE *et al.*, 2014).

Uma outra modalidade de ICP no IAMCSST é a ICP de resgate realizada após a falha do tratamento fibrinolítico. A falência primária da fibrinólise é definida como a oclusão persistente da artéria relacionada ao IAM no estudo angiográfico realizado após 90 minutos. Clinicamente, essa falência é suspeitada pela persistência dos sintomas clínicos, piora de dor precordial, instabilidade hemodinâmica ou quando não há redução > 50% do supradesnivelamento do segmento ST ao final de noventa minutos (FERES *et al.*, 2017).

#### 1.4 DEFINIÇÃO DE NO-REFLOW E A PERSPECTIVA HISTÓRICA

A circulação coronariana não é somente a culpada pelo IAM em consequência da oclusão coronária, mas também é vítima da lesão de isquemia e reperfusão que pode ocorrer após o evento (HEUSCH, 2019). O objetivo do tratamento do IAMCSST não é somente restaurar a patência da artéria epicárdica relacionada ao infarto, mas também manter o fluxo sanguíneo normal na microcirculação coronária (GERSH; HEUSCH, 2017). No entanto, em aproximadamente um terço dos pacientes submetidos à ICP primária, o fluxo na microcirculação coronária se encontra diminuído a despeito da restituição da patência na artéria epicárdica, fenômeno conhecido como *no-reflow* (NR) (GERSH; HEUSCH, 2017; RESKALLA *et al.*, 2010).

Estudos realizados nas décadas de 1950 a 1970 sugeriram que, quando um órgão se torna isquêmico pela oclusão da artéria que o nutre, a restauração do fluxo do vaso não

garante a perfusão à microcirculação (KLONER; KING; HARRINGTON, 2018). Krug *et al.* (1966) demonstraram distúrbios de suprimento sanguíneo após a remoção da ligadura da artéria coronária em gatos. Entretanto, tal observação não foi relatada como dano na microcirculação coronária no estudo. O termo NR foi mencionado primeiramente em 1968, com base em um modelo de isquemia cerebral feita em coelhos (AMES *et al.*, 1968). Por sua vez, Kloner *et al.* (1974) relataram o NR em estudos experimentais em cães que tiveram as suas artérias coronárias ocluídas por um período prolongado (90 minutos), seguido pela reperfusão. Em humanos, foi relatado inicialmente após o uso de fibrinolítico para o tratamento do IAMCSST (SCHOFER; MONTZ; MATHEY, 1985) e posteriormente após a ICP (LAXSON; WILSON; WHITE, 1988).

### 1.5 FISIOPATOLOGIA DO FENÔMENO DE *NO-REFLOW*

A fisiopatologia do NR é multifatorial e envolve a susceptibilidade individual, a lesão de isquemia, a lesão de reperfusão e a embolização distal (NICCOLI *et al.*, 2016).

#### 1.5.1 Susceptibilidade individual

A susceptibilidade individual pode ser genética ou adquirida. Fatores genéticos podem modular a vasodilatação induzida pela adenosina. Polimorfismo do gene dos receptores A2 de adenosina pode estar associado a uma maior prevalência de disfunção microvascular. Variantes de genes alelos ligados ao sexo estão relacionados ao aumento do risco de disfunção microvascular em homens. Polimorfismos nos genes que codificam a fibrina podem ser responsáveis pela formação de um trombo rico em fibrina de difícil lise (NICCOLI *et al.*, 2016).

Entre os fatores adquiridos, destaca-se o pré-condicionamento isquêmico. A angina pré-infarto pode prevenir o NR após a ICP (NICCOLI *et al.*, 2016). Outros fatores são os relacionados à doença aterosclerótica, tais como hipertensão arterial, diabetes, dislipidemia e tabagismo que estão associados à disfunção endotelial, explicada por uma diminuição da biodisponibilidade de óxido nítrico e pelo aumento da geração de espécies reativas de oxigênio (ROS). Potencialmente, a disfunção endotelial pré-existente aumenta o risco de injúria de reperfusão à microcirculação (KONIJNENBERG *et al.*, 2020).

Em pacientes com IAMCSST, o diabetes pré-existente *per se* não é associado à disfunção microvascular (KONIJNENBERG *et al.*, 2020). Por outro lado, o nível de glicemia e a hiperglicemia na admissão, que não é incomum no IAM, estão associados à obstrução microvascular pela ressonância magnética cardíaca (RMC) de acordo com Eitel *et al.* (2012).

Pacientes com IAMCSST e hipertensão arterial sistêmica (HAS) pré-existente têm pior prognóstico em termos de eventos cardiovasculares adversos maiores e mortalidade. Entretanto, avaliando a injúria de reperfusão com parâmetros intracoronários invasivos, não houve associação entre HAS pré-existente e fluxo TIMI (*Thrombolysis in Myocardial Infarction*), fluxo de reserva coronário (CFR), índice de resistência na microcirculação (IMR) e razão de reserva resistiva (RRR) (KONIJNENBERG *et al.*, 2020). Os estudos com RMC não mostraram associação entre HAS e obstrução microvascular (REINSTADLER *et al.*, 2016), (CARRICK *et al.*, 2018) ou hemorragia intramiocárdica (CARRICK *et al.*, 2018)

A relação entre hipercolesterolemia e disfunção microvascular ainda não está clara (KONIJNENBERG *et al.*, 2020). Um estudo de RMC mostrou fraca associação entre hipercolesterolemia e disfunção microvascular (REINDL *et al.*, 2017). Por outro lado, Iwakura *et al.* (2006), avaliando a disfunção microvascular por meio do ecocardiograma com contraste miocárdico (ECM), demonstraram que a incidência de NR é comparável entre os pacientes com e sem hipercolesterolemia.

Os estudos que investigaram a relação do tabagismo com o NR apresentaram resultados conflitantes. Em um estudo multicêntrico, prospectivo, de fumantes ativos que apresentou o primeiro evento de IAMCSST, a incidência de hemorragia intramiocárdica pela RMC, foi maior quando comparada com os não fumantes. Porém, não houve diferença em relação ao NR (SYMONS *et al.*, 2016). Por outro lado, duas recentes investigações mostraram que a presença e extensão do NR e da hemorragia intramiocárdica foram comparáveis entre fumantes e não fumantes (REINSTADLER *et al.*, 2017; HAIG *et al.*, 2019).

### **1.5.2 Lesão de isquemia**

O NR inicia-se como resultado de uma importante lesão de isquemia. A isquemia letal é definida como fluxo sanguíneo tissular miocárdico  $< 40\text{mL}/\text{min}/100\text{g}$  de tecido

que leva dano irreversível ao endotélio e ao cardiomiócito (BOULETI; MEWTON; GERMAIN, 2015). As CE *in vitro* são relativamente resistentes à isquemia e sobrevivem a hipóxia por vários dias. No entanto, *in vivo*, a interrupção do fluxo pulsátil anterógrado e o estresse de cisalhamento induzem a formação de bolhas, protusão e edema nas células endoteliais (NICCOLI *et al.*, 2016; HAUSENLOY *et al.*, 2019).

Além de alguma redução na viabilidade, a hipóxia pode ter efeitos reversíveis importantes na função da célula endotelial, incluindo a redução da liberação de substâncias vasoativas, tais como o vasodilatador endotelial óxido nítrico e o aumento na liberação de vasoconstritores, tais como a endotelina -1. Períodos prolongados de hipóxia resultam em alguma desestabilização nas junções de aderência celular, porém sem haver redução no número de junções celulares interendoteliais, indicando que longos períodos de hipóxia são necessários para induzir a ruptura do vaso (KONIJNENBERG *et al.*, 2020). Nesse sentido, ver a Figura 1B a seguir.

### **1.5.3 Lesão de reperfusão**

A lesão de reperfusão, causada pela restauração do fluxo coronário normal na artéria relacionada ao IAMCSST, provocará na microcirculação uma piora na lesão de isquemia, com aumento do edema miocárdico e endotelial, ruptura de células endoteliais e inflamação (BOULETI; MEWTON; GERMAIN, 2015).

Kloner *et al.* (1974), utilizando um modelo experimental em cães, demonstraram que a oclusão da artéria coronária circunflexa proximal durante noventa minutos, seguida pela reperfusão, foi associada a defeitos perfusionais detectados pela injeção de contraste fluorescente tioflavina S., os quais foram observados em alguns segundos após a reperfusão, além de terem sido mais proeminentes na camada subendocárdica do ventrículo esquerdo. O achado mais consistente foi a presença de bolhas ligadas à membrana que pareciam prender o revestimento endotelial de capilares e pequenos vasos e obstruir o lúmen. Essas bolhas representam áreas localizadas de edema endotelial. Outras evidências de dano endotelial foram observadas, incluindo edema endotelial mais difuso, perda de vesículas pinocitóticas, rupturas visíveis do revestimento endotelial, com plaquetas, tactoides de fibrina e neutrófilos na mesma região, eritrócitos extracelulares e formação de rouleaux. Obstruções ocasionais de capilares estiveram presentes e



provavelmente por causa da compressão por miócitos cardíacos edemaciados adjacentes, o que também pode ter contribuído para o NR.

A ruptura endotelial e o subsequente extravasamento de células após a reperfusão são comumente facilitadas pela desestabilização nas estruturas de junção intercelulares (KONIJNENBERG *et al.*, 2020). O endotélio é submetido a significativas alterações na homeostasia do cálcio, caracterizado por níveis elevados de cálcio citosólico ativando os elementos contráteis das células endoteliais. A contração resultante promove a formações de *gaps* intercelulares, resultando em permeabilidade aumentada para grandes moléculas (HAUSENLOY *et al.*, 2019). Além disso, a liberação de citocinas prejudica ainda mais a estabilidade das junções intercelulares e subsequentemente aumenta a permeabilidade vascular, via ativação do Src e a dissociação do complexo VEGFR2/VE-caderina (KONIJNENBERG *et al.*, 2020). Ver a Figura 1C a seguir.

Após a reperfusão, ocorre uma infiltração massiva de plaquetas e neutrófilos na zona de isquemia. Os mecanismos de lesão de reperfusão relacionados às plaquetas incluem a agregação plaquetária, a formação de microtrombos em microvasos e a liberação de vasoconstritores, como tromboxane A2 (KONIJNENBERG *et al.*, 2020). A ativação de neutrófilos libera ROS, enzimas proteolíticas e mediadores pró-inflamatórios que causam dano tecidual e endotelial direto. Os neutrófilos também formam plugs capilares com as plaquetas ou na forma de microfíamentos (NETs), o que leva a um bloqueio mecânico ao fluxo, além de causar dano adicional endotelial pela liberação de citocinas pró-inflamatórias (NICCOLI *et al.*, 2016; BOULETI; MEWTON; GERMAIN, 2015).

Pericitos são células perivasculares que se apresentam ao longo do revestimento endotelial de capilares e vênulas. Esse tipo celular é difícil de se distinguir de outras células murais e, como consequência, tem sido definida por uma combinação de características morfológicas, anatômicas, funcionais e coexpressão de marcadores (KONIJNENBERG *et al.*, 2020). Ver Figura 1A a seguir. Modelo experimental de lesão de isquemia-reperfusão mostrou que a constrição dos pericitos foi parcialmente responsável pela redução do fluxo sanguíneo nos capilares e a administração de adenosina melhorou o fluxo na microcirculação, o que foi relacionado à capacidade de relaxamento do pericito. Os autores sugerem que os pericitos possam ser um novo alvo terapêutico para o tratamento do NR (O'FARREL *et al.*, 2017).

A forma mais grave de dano microvascular por lesão de isquemia-reperfusão é a hemorragia intramiocárdica, que resulta da destruição dos capilares coronários e subsequente extravasamento dos eritrócitos para o interior do miocárdio (HEUSCH, 2019). Esta alteração é encontrada em cerca de 40% dos pacientes com NR avaliados pela RMC e se relaciona com o tamanho do infarto, disfunção microvascular importante e eventos clínicos adversos (WU, 2012).

**Figura 1.** Célula endotelial nas lesões de isquemia e reperfusão no IAMCSST.



**A:** visão geral esquemática de um capilar saudável com um pericito aderido à membrana endotelial. **B:** visão esquemática de um capilar no miocárdio isquêmico com edema celular difuso e alguma desestabilização das células de junção interendoteliais. **C:** visão esquemática de uma ruptura capilar em um miocárdio reperfundido, com massiva produção de ROS e níveis elevados de cálcio citosólico ativando elementos contráteis das células endoteliais, adesão e agregação plaquetária, desestabilização das junções celulares interendoteliais e numerosas células inflamatórias. Ca<sup>2+</sup>: cálcio citosólico. E: eritrócito. Fe: ferro. J: junções celulares interendoteliais. M: membrana basal. MMM: metaloproteinase da matriz; N: núcleo. P: pericito. ROS: espécies reativas de oxigênio. V: vesícula pinocítica.

Fonte: adaptado de KONIJNENBERG, L. *Cardiovascular Research*, v. 116, n. 4, p. 787-805, 2020.

#### 1.5.4 Embolização distal

Durante a ICP, no cenário do IAMCSST, a embolização distal de trombos e componentes da placa aterosclerótica são alguns dos mecanismos mais importantes na gênese do NR (HENRIQUES *et al.*, 2002; SHOME *et al.*, 2017). O material aterotrombótico liberado causa obstrução mecânica, vasoconstrição pela liberação de serotonina, tromboxane A<sub>2</sub>, endotelina e disfunção endotelial pelo aumento da expressão do fator de necrose tumoral alfa (TNF- $\alpha$ ) (HEUSCH; SKYSCHALLY; KLEINBONGARD, 2018; HEUSCH *et al.*, 2009). De forma semelhante, a liberação de

micropartículas derivadas das plaquetas e do endotélio está associada à redução da perfusão miocárdica pelo MBG e à maior carga trombótica (PORTO *et al.*, 2012). A carga de microfilamentos (NETs) liberada por neutrófilos pode propagar trombose e inflamação distalmente na artéria culpada e contribuir para a morte de miócitos (STAKOS *et al.*, 2015; MANGOLD *et al.*, 2015). Ver a Figura 2.

Recentemente, Abela *et al.* (2017) sugeriram que cristais de colesterol podem vir a contribuir com o NR. A análise do aspirado da artéria culpada em pacientes com IAM mostrou a presença de cristais em 89% dos pacientes. Esses cristais, estavam em sua maioria compactados em aglomerados, o que se relacionou com elevações nos marcadores inflamatórios e angiograficamente com maior evidência de NR.

### 1.6 INCIDÊNCIA E PREDITORES DE *NO-REFLOW*

A incidência varia de acordo com o método de diagnóstico e a população estudada. Pode variar de 10% quando avaliada na coronariografia pela análise do fluxo coronário epicárdico TIMI (*Thrombolysis in Myocardial Infarction*), a 60% quando utilizado a ECM ou a RMC (NICCOLI *et al.*, 2016). A incidência é muito maior no IAMCSST do que nas ICPs eletivas (RESKALLA *et al.*, 2010).

Os preditores de NR podem ser clínicos e angiográficos. Os clínicos são: idade > 60 anos, tempo de isquemia > 6 horas, diabetes melito, disfunção ventricular, leucocitose e killip  $\geq 2$  (MAZHAR; MASHICHARAN; FARSHID, 2016; WANG *et al.*, 2015). O principal preditor angiográfico é a grande carga trombótica [ $\geq 4$  escala TIMI] (MAZHAR; MASHICHARAN; FARSHID, 2016). Soeda *et al.* (2017) demonstraram, em estudo recente, que a carga de placa maior que 81,5% pelo ultrassom intracoronário e o índice lipídico > 3.500 pela OCT são preditores de disfunção na microcirculação coronária.

### 1.7 DIAGNÓSTICO DO FENÔMENO DE *NO-REFLOW*

Os métodos diagnósticos podem ser classificados em não invasivos e invasivos. A RMC é o método não invasivo considerado padrão ouro para o diagnóstico de NR, porém o diagnóstico só é feito após a ICP (ALLENCHERRIL *et al.*, 2019). Por outro lado, os métodos invasivos têm a vantagem de fazer o diagnóstico durante a ICP, o que permite tomar medidas adjuntivas para o tratamento do NR (NICCOLI *et al.*, 2016).

### 1.7.1 Métodos não invasivos

O NR pode ser diagnosticado de forma não invasiva por meio do ECG, do ECM e da RMC. Embora o ECG seja facilmente disponível, não fornece uma avaliação direta da perfusão miocárdica, diferentemente das técnicas de imagens não invasivas, como o ECM e a RMC (NICCOLI *et al.*, 2009).

#### 1.7.1.1 Eletrocardiograma

A persistência da elevação do segmento ST após a ICP primária angiograficamente bem-sucedida pode refletir uma perfusão miocárdica inadequada, mesmo na presença de fluxo TIMI 3. Considera-se que uma redução do segmento ST menor que 50% a 70% após a reperfusão seja indicativa de NR (NICCOLI *et al.*, 2009; NICCOLI *et al.*, 2016; GUPTA; GUPTA, 2016). Com base na combinação de dados angiográficos e eletrocardiográficos, estima-se que apenas 35% dos pacientes submetidos à ICP primária alcancem a reperfusão miocárdica ideal (REZKALLA *et al.*, 2010). Ainda falta consenso sobre quais derivações devem ser analisadas e qual o momento ideal para a análise do ECG, ou se o monitoramento preferível deve ser pelo ECG padrão ou contínuo (HAUSENLOY *et al.*, 2019).

#### 1.7.1.2 Ecocardiograma com contraste miocárdico (ECM)

O ECM utiliza o ultrassom para visualizar contraste com microbolhas que fluem na microcirculação. O contraste é injetado na veia periférica e passa rapidamente pela circulação pulmonar, chegando intacto ao leito coronário. A falta de opacificação do contraste intramiocárdico caracteriza o NR (GUPTA; GUPTA, 2016). O ECM é um melhor preditor de remodelamento adverso do ventrículo esquerdo quando comparado com a resolução do segmento ST no ECG e o MBG em pacientes com fluxo TIMI 3 na angiografia (GALIUTO *et al.*, 2008). Este método é limitado pela moderada resolução espacial e por ser operador-dependente (HAUSENLOY *et al.*, 2019).

#### 1.7.1.3 Ressonância magnética cardíaca (RMC)

A RMC é considerada o método mais sensível e específico para avaliar a extensão do NR. O tempo ideal para alcançar o mais alto valor preditivo é de uma semana após o IAM. Essa técnica utiliza o gadolínio como meio de contraste (HAUSENLOY *et al.*, 2019).

O NR pode ser diagnosticado como: (i) ausência da captação do gadolínio durante a primeira passagem (< 1 min da administração do contraste), (ii) falta de realce precoce do gadolínio (< 2 a 3 minutos da administração de contraste, e (iii) falta de realce tardio do gadolínio (10 a 15 minutos após a administração do contraste). Embora a perfusão de primeira passagem e o realce precoce do gadolínio detectem a presença de NR com maior sensibilidade, a falta de realce tardio é o mais forte preditor de resultados clínicos após o IAMCSST (HAUSENLOY *et al.*, 2019). Além da extensão do IAM, a RMC é utilizada para avaliar a presença de hemorragia intramiocárdica (WU, 2012).

### **1.7.2 Métodos invasivos**

O NR pode ser diagnosticado de forma invasiva por meio da angiografia coronária ou por métodos de fisiologia coronária (KONIJNENBERG *et al.*, 2020). A angiografia coronária realizada durante a ICP primária na fase aguda do IAMCSST foi a primeira técnica de imagem utilizada para identificar o fenômeno de NR em humanos (BOULETI; MEWTON; GERMAIN, 2015). Os métodos de fisiologia coronária são fundamentados na utilização de guias intracoronários, utilizando o Doppler para medir a velocidade do fluxo coronário (YAMAMURO *et al.*, 2002) ou as guias com sensores de pressão a fim de avaliar a resistência da microcirculação coronária (FEARON *et al.*, 2008).

#### *1.7.2.1 Angiográfico*

A angiografia coronária pode detectar o fenômeno de NR pela análise do fluxo coronário epicárdico por meio do fluxo *Thrombolysis in Myocardial Infarction* (TIMI) (TIMI STUDY GROUP, 1985), da perfusão miocárdica por meio do *Blush* miocárdico, *Myocardial Blush Grade* (MBG) (VAN'T HOF *et al.*, 1998) ou pelo grau de perfusão miocárdica *TIMI Myocardial Perfusion Grade* (TMPG) (GIBSON *et al.*, 2002).

##### 1.7.2.1.1 Fluxo TIMI

O fluxo TIMI avalia o fluxo coronário anterógrado por meio da velocidade relativa de opacificação do vaso ao longo da injeção de contraste. Dessa forma, pode ser graduado de 0 a 3, sendo TIMI 0: ausência de fluxo anterógrado além do ponto de oclusão; e TIMI 3: preenchimento completo e fluxo com velocidade normal (TIMI STUDY GROUP, 1985). O NR é definido como fluxo TIMI < 3 (REZKALLA *et al.*, 2010). Embora a avaliação do fluxo TIMI seja rápida e fácil, mais da metade dos pacientes com TIMI 3 mostrou disfunção microvascular pela RMC (NIJVELDT *et al.*, 2008). Assim, o fluxo TIMI preservado não necessariamente representa garantia de perfusão adequada na microcirculação, além de não ser sensível o suficiente para avaliar NR pós-isquemia (KONIJNENBERG *et al.*, 2020).

#### 1.7.2.1.2 *Blush* miocárdico (MBG)

O MBG avalia a perfusão na microcirculação por meio da densidade de contraste na região miocárdica suprida pela artéria e é classificado de 0 a 3, sendo MBG 0: ausência de contraste ou *blush* e MBG 3: *blush* com desaparecimento total, sem lentidão, comparável ao obtido na artéria ipsilateral ou contralateral (VAN'T HOF *et al.*, 1998). NR é definido com MBG < 2 (REZKALLA *et al.*, 2010). O MBG fornece valor diagnóstico adicional ao fluxo TIMI, considerando que 2/3 dos pacientes com fluxo TIMI 3 pós-procedimento apresentam MBG 0 e 1 (VAN'T HOF *et al.*, 1998). Quando avaliado pela RMC, os pacientes com MBG  $\geq$  2 apresentaram, com menor frequência NR, quando comparados com pacientes com MBG 0 e 1 (KONIJNENBERG *et al.*, 2020). Além disso, o MBG tem valor prognóstico. A taxa de mortalidade em dois anos nos pacientes com MBG 3, 2 e 0/1 foi de 3%, 6% e 23%, respectivamente [ $p < 0,0001$ ] (VAN'T HOF *et al.*, 1998).

#### 1.7.2.1.3 Grau de perfusão miocárdica TIMI (TMPG)

O TMPG é um método alternativo para avaliar a perfusão miocárdica, que classifica a perfusão miocárdica em graus de 0 a 3. Assim, grau 0: nenhum ou mínimo contraste, opacifica o miocárdio; grau 1: o contraste opacifica o miocárdio com retardo > 30 segundos para a sua eliminação; grau 2: o contraste opacifica o miocárdio com menor tempo para desaparecer > 3 ciclos cardíacos; grau 3: o contraste opacifica e desaparece rapidamente do miocárdio com < 3 ciclos cardíacos. NR é definido como TMPG < 3

(GIBSON *et al.*, 2002). O TMPG é um procedimento densitométrico que gradua a evolução, isto é, a entrada, a duração e o clareamento do contraste no miocárdio. Já o MBG focaliza a intensidade do *blush* na região da artéria culpada comparada com a densidade de contraste de territórios não envolvidos (ALLENCHERRIL *et al.*, 2019).

#### 1.7.2.2 Fisiologia intracoronária

As medidas para avaliar a funcionalidade da microcirculação coronária incluem o fluxo coronário de reserva (CFR); o índice de resistência da microcirculação coronária (IMR); a resistência microvascular hiperêmica (HMR); a razão de reserva resistiva (RRR); a inclinação da relação entre pressão e velocidade de fluxo diastólico hiperêmico instantâneo (IHDVPS); e a pressão de fluxo coronário zero (PZF) (KONIJNENBERG *et al.*, 2020). As medidas mais estudadas são o CFR e o IMR (GUPTA; GUPTA, 2016).

#### 1.7.2.3 Fluxo coronário de reserva (CFR)

O CFR fornece informações do compartimento epicárdico e da microcirculação e pode ser avaliado utilizando guias intracoronários com Doppler ou técnicas de termodiluição. É indicado para avaliar a microcirculação na ausência de estenose epicárdica. O valor  $< 2$  tem sensibilidade de 79% e especificidade de 34% para NR definido pela RMC. A limitação do CFR é a reprodutibilidade. Uma vez que o fluxo em repouso é incluído no cálculo, mudanças na frequência cardíaca, na pressão arterial e na contratilidade do ventrículo esquerdo influenciam o valor do CFR (KONIJNENBERG *et al.*, 2020).

#### 1.7.2.4 Índice de resistência da microcirculação coronária (IMR)

O IMR avalia especificamente a resistência na microcirculação coronária por meio de um guia intracoronário com um sensor de pressão na extremidade distal que é altamente sensível a mudanças de temperatura, de maneira que é possível medir o tempo médio de trânsito durante a hiperemia. Como há uma forte correlação entre o inverso do tempo médio de trânsito e o fluxo coronário absoluto, é possível medir o índice de resistência na microcirculação, multiplicando a pressão distal na artéria coronária pelo tempo médio de trânsito hiperêmico (FEARON *et al.*, 2008).

O cálculo do IMR não é afetado por variações nas condições hemodinâmicas nem pela gravidade da estenose epicárdica (KONIJNENBERG *et al.*, 2020). Uma recente metanálise demonstrou que o IMR significativamente aumentado ( $> 40$  U) se correlaciona com disfunção microvascular definida pela RMC (BULLUCK *et al.*, 2016). As vantagens potenciais sobre os métodos atuais são a relativa facilidade de realização e interpretação, a natureza quantitativa, a independência do vaso epicárdico e a reprodutibilidade. A limitação do IMR é a injeção manual de solução salina, que pode ser fonte de variabilidade (KONIJNENBERG *et al.*, 2020). No cenário do IAMCSST, está associado com o pico enzimático de CK e é preditor de função ventricular esquerda após ICP primária (FEARON *et al.*, 2008).

### 1.8 PROGNÓSTICO DO FENÔMENO DE *NO-REFLOW*

A disfunção da microcirculação coronária tem importantes implicações clínicas no prognóstico em curto e em longo prazos. O curso hospitalar pode ser complicado com arritmias malignas, reinfarto, ruptura cardíaca (na forma de comunicação interventricular ou ruptura da estrutura valvar, causando regurgitação mitral severa ou mesmo ruptura da parede livre de ventrículo esquerdo) e falência de bomba (MORISHIMA *et al.*, 2000; NICCOLI *et al.*, 2016). Os efeitos da disfunção microvascular no remodelamento do ventrículo esquerdo são igualmente adversos. O volume diastólico final do ventrículo esquerdo aumenta após o NR e, eventualmente, resulta em dilatação ventricular, fração de ejeção reduzida e insuficiência cardíaca (BOLOGNESE *et al.*, 2004).

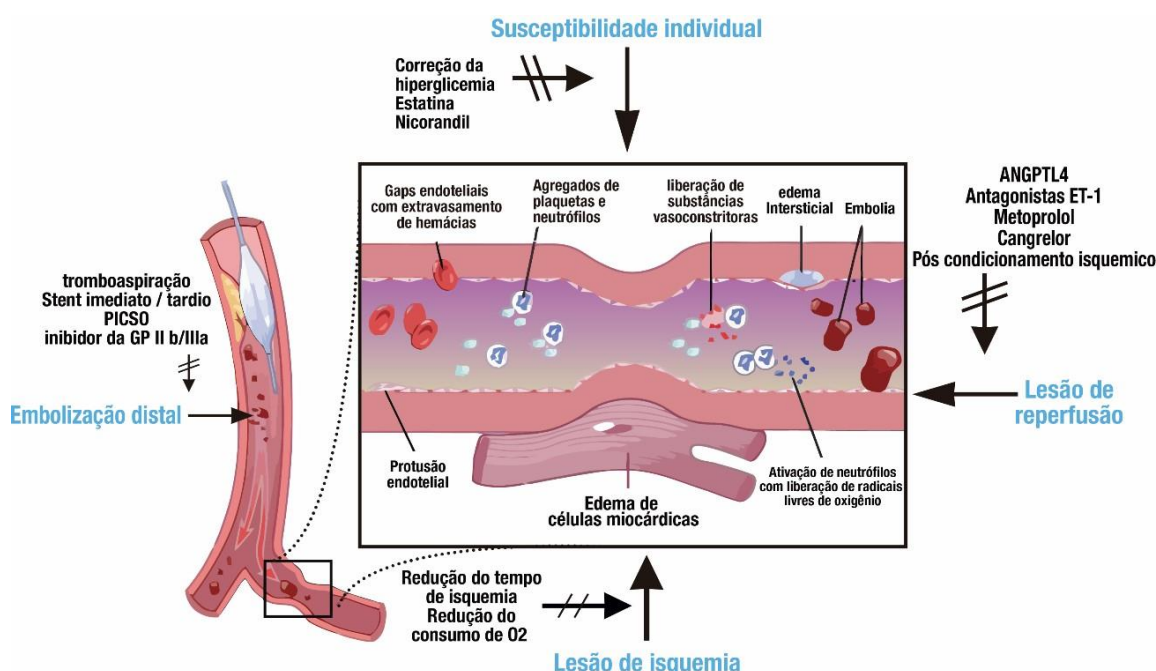
Ndrepepa *et al.* (2010) avaliaram, no período de cinco anos, o tamanho do infarto pela tomografia computadorizada com emissão de pósitron e a mortalidade em 1.406 pacientes com IAMCSST submetidos à ICP. O tamanho do infarto atingiu 15% (6 a 29%) do ventrículo esquerdo no grupo NR *versus* 8% (2 a 21%) no grupo com fluxo normal. A mortalidade em cinco anos estimada pela curva de Kaplan-Meyer foi de 18,2% no grupo NR *versus* 9,5% no grupo com fluxo normal ( $p \leq 0,001$ ). De Waha *et al.* (2017) demonstraram que a extensão do comprometimento microvascular coronário pela RMC foi significativamente associada à mortalidade, em um ano, por todas as causas, mesmo após o ajuste para o tamanho do infarto. Em outro estudo, somente a obstrução microvascular, mas não o tamanho do infarto, foi preditora de mortalidade cardíaca após dois anos de seguimento (VAN KRANENBURG *et al.*, 2014).



## 1.9 TRATAMENTO DO FENÔMENO DE *NO-REFLOW*

A redução do tamanho do infarto e do NR são as duas últimas barreiras a serem vencidas no tratamento do IAMCSST (HEUSCH; GERSH, 2017). A maioria dos estudos tem focado como alvo terapêutico a redução do tamanho do infarto a despeito de evidências recentes sugerirem que o NR tem um maior valor preditivo para resultados clínicos (NICOLLI *et al.*, 2019). O tratamento do NR envolve medidas farmacológicas e não farmacológicas, conforme demonstrado na Figura 2.

**Figura 2.** Fisiopatologia e alvos terapêuticos na disfunção microvascular no IAMCSST.



Esta figura mostra os diversos mecanismos envolvidos na patogênese do *no-reflow* no IAMCSST e possíveis alvos terapêuticos. ANGPLT4: recombinante humano da proteína semelhante à angiopoetina 4; antagonista ET-1: antagonista da angiotensina 1; inibidor da GP IIb/IIIa: inibidor da glicoproteína GPIIb/IIIa; PICSO: oclusão intermitente do seio coronário controlada por pressão.

Fonte: adaptado de NICCOLI (2009).

### 1.9.1 Tratamento farmacológico

Vários medicamentos têm sido empregados para o tratamento de NR em pacientes com IAMCSST submetidos à ICP e incluem nitratos, bloqueadores dos canais de cálcio e adenosina. Embora essas drogas possam induzir a vasodilatação coronária e, em alguns

casos, reduzir a disfunção microvascular, tais intervenções não parecem melhorar os resultados clínicos após a ICP (HAUSENLOY *et al.*, 2019). O peptídeo natriurético atrial, exenatida, conhecido por seus efeitos cardioprotetores, tem se mostrado benéfico na redução do tamanho do infarto, porém sem efeitos no NR (NICCOLI *et al.*, 2016). Os vasodilatadores (verapamil, nitroprussiato e nicardipina), administrados para melhorar a disfunção microvascular pela prevenção de espasmo microvascular e regular, dessa forma, a função endotelial, têm apresentado resultados altamente controversos (BOULETI; MEWTON; GERMAIN, 2015).

O emprego de bloqueadores dos receptores P2Y<sub>12</sub> não mostrou melhora da perfusão miocárdica quando administrados no início da reperfusão (NICOLLI *et al.*, 2019). O estudo *Evaluation of microvascular injury in revascularized patients with ST elevation myocardial infarction treated with ticagrelor versus prasugrel* (REDUCE-MVI) não mostrou qualquer diferença na redução do tamanho do infarto e na disfunção microvascular entre o ticagrelor e o prasugrel (VAN LEEUWEN *et al.*, 2018). Em andamento, o estudo *Platelet Inhibition to Target Reperfusion Injury* (PITRI) investiga o uso intravenoso do cangrelor administrado antes da reperfusão, com o objetivo de avaliar a redução da incidência de NR e do tamanho do infarto em pacientes com IAMCSST tratados com ICP primária (BULLUCK *et al.*, 2019).

A terapia fibrinolítica intracoronária tem sido testada em vários estudos (KONIJNENBERG *et al.*, 2020). Em uma publicação recente utilizando a alteplase, os resultados não mostraram a redução de NR pela RMC (McCARTNEY *et al.*, 2019). A administração pré-hospitalar do inibidor da glicoproteína IIb/IIIa tirofiban melhorou o segmento ST no ECG em pacientes submetidos à ICP no IAMCSST após ICP (VAN HOFF, 2008). O uso de inibidores da glicoproteína IIb/IIIa representa a única terapia recomendada pela diretriz da Sociedade Europeia de Cardiologia para o IAMCSST em situações em que há evidência de NR ou complicação trombótica, classe de recomendação IIa, nível de evidência C (IBANEZ *et al.*, 2018).

A administração endovenosa do antagonista seletivo do receptor  $\beta_1$  adrenérgico (metoprolol), antes da terapia de reperfusão no IAMCSST, foi associada à redução de 40% na extensão da disfunção microvascular pela RMC. O mecanismo envolve a modulação da resposta inflamatória durante a fase aguda do IAMCSST, por meio da inibição da ativação neutrofílica (GARCIA-PRIETO *et al.*, 2017). A diretriz da Sociedade Europeia de Cardiologia recomenda a administração de betabloqueadores endovenosos

antes da ICP primária, classe de recomendação IIa, nível de evidência A (IBANEZ *et al.*, 2018).

O tratamento prévio com estatinas em pacientes submetidos à ICP primária no IAMCSST foi associado com menor taxa de NR e melhor recuperação da função ventricular em seis meses quando comparado com o grupo que não fez uso prévio de estatinas (IWAKURA *et al.*, 2006). Vários estudos sugerem que os benefícios agudos do tratamento com estatina possam estar relacionados aos efeitos pleiotróficos, tais como melhora da função endotelial, dilatação de microvasos e ações anti-inflamatórias e antitrombóticas (NICOLLI *et al.*, 2019).

A administração do recombinante humano da proteína semelhante à angiotensina 4 (ANGPTL4) reduziu o tamanho do infarto, preveniu o NR e a hemorragia intramiocárdica em ratos e parece ser um medicamento promissor para a cardioproteção no IAMCSST (GALAUP *et al.*, 2012; DAVIDSDON *et al.*, 2019). O nicorandil reduziu o tamanho do infarto e a incidência de arritmias em experimentos animais de lesão de isquemia e reperfusão, provavelmente por suprimir a geração de ROS e pela modulação da ativação neutrofílica. Antagonistas da ET-1 apresentaram efeitos benéficos em modelos animais de lesão de isquemia e reperfusão (NICOLLI *et al.*, 2009).

## **1.9.2 Tratamento não farmacológico**

O tratamento não farmacológico inclui medidas de condicionamento isquêmico e procedimentos intervencionistas realizados no laboratório de hemodinâmica.

### *1.9.2.1 Condicionamento isquêmico*

O coração pode ser protegido da morte celular por diferentes estratégias cardioprotetoras endógenas denominadas coletivamente de condicionamento isquêmico. Isso compreende a aplicação de um ou mais ciclos breves de isquemia e reperfusão não letal do próprio coração, seja previamente ao episódio isquêmico letal (pré-condicionamento isquêmico), seja no início da reperfusão (pós-condicionamento isquêmico). Tal estímulo cardioprotetor também pode ser aplicado a um órgão ou tecido longe do coração, condicionamento isquêmico remoto, antes, durante ou no início do episódio isquêmico letal (HAUSENLOY *et al.*, 2019).

O condicionamento remoto (três ciclos de isquemia/reperusão no membro inferior) no momento da ICP primária reduziu o tamanho do infarto enzimático e foi associado à melhora do volume do edema avaliado pela RMC e do segmento ST pelo ECG, quando comparado com a ICP primária sem o condicionamento remoto (CRIMI *et al.*, 2013). Estudo recente do NHLBI (TRAVERSE *et al.*, 2019) demonstrou que o pós-condicionamento isquêmico em pacientes IAMCSST reduziu o NR e melhorou a recuperação da função ventricular. Porém, não diminuiu o tamanho do infarto.

#### 1.9.2.2 Procedimentos intervencionistas

Estudos iniciais demonstraram que a aspiração manual de trombos durante a ICP primária reduziu a ocorrência de NR. Entretanto, esses resultados promissores não foram traduzidos em benefícios clínicos em ensaios clínicos randomizados subsequentes. Dessa forma, a aspiração manual de trombos não é recomendação de rotina, devendo ser reservada para pacientes com grande carga trombótica, localizada nos segmentos proximal ou médio de um vaso de bom calibre (JUNHUA *et al.*, 2017). Além da trombectomia, da hipotermia, dos filtros de proteção distal, o balão de contrapulsção intra-aórtico também não reduziu o NR, nem o tamanho do infarto (HEUSCH, 2019).

A oclusão intermitente do seio coronário controlada por pressão (PICSO) durante a ICP primária representa outra abordagem para reduzir o NR. O PICSO pode melhorar a perfusão microvascular pela redistribuição do sangue venoso para a zona da borda do miocárdio isquêmico, melhorando a lavagem de agentes deletérios da microcirculação e induzindo a liberação de fatores de crescimento vascular do endotélio venoso (NICOLLI *et al.*, 2019). O estudo *Oxford Acute Myocardial Infarction-Pressure-Controlled Intermittent Coronary Sinus Occlusion (OxAMI-PICSO)*, pesquisa observacional que usou  $IMR > 40$  para estratificar pacientes para a PICSO antes do implante do *stent* mostrou que pessoas tratadas com PICSO tiveram menor IMR em 24 a 48 horas (24,8 [18,5 – 35,9] *versus* 45,0 [32,0 – 51,3],  $p < 0,001$ ) e menor tamanho do infarto pela RMC em seis meses (26,0% [20,2 – 30,0] *versus* 33,0% [28,0 – 37,0],  $p = 0,006$ ), quando comparadas com o grupo-controle (De MARIA *et al.*, 2018).

As estratégias de implantar o *stent* de imediato ou de forma tardia após a reperusão, na tentativa de reduzir a embolização distal, ainda é um assunto controverso. Mahmoud *et al.* (2017), em metanálise de quatro ensaios clínicos envolvendo 1.570

pacientes submetidos à ICP primária, demonstraram que o implante tardio de *stent* foi associado a uma menor incidência de NR e melhora do MBG. Porém, sem impacto na mortalidade, reinfarto, risco de AVC e trombose do *stent*. Por outro lado, o implante imediato do *stent* foi associado à redução do tamanho do infarto e à obstrução microvascular (SAAD *et al.*, 2019), e há uma tendência à redução do NR no estudo MIMI (BELLE *et al.*, 2016).

## 1.10 ESCORES ANGIOGRÁFICOS SYNTAX EGENSINE

A angiografia coronária é um importante instrumento para quantificação da carga de DAC na prática clínica e na pesquisa científica. Historicamente, os pacientes eram classificados em uni, bi ou triarteriais e lesão de tronco de coronária esquerda. O grau de obstrução considerado significativo era estenoses luminais  $\geq 50\%$  ou  $\geq 70\%$ . Entretanto, esses sistemas de escore foram limitados na capacidade de discriminar pacientes com diferentes níveis de risco de DAC (NEELAND *et al.*, 2012). Selzer (1982) questionou essa classificação e sugeriu que pacientes com DAC deveriam ser avaliados com base não somente na gravidade das estenoses, mas também em outros fatores, tais como: função ventricular, eficácia da circulação colateral e quantidade de miocárdio comprometido pela isquemia. Novos escores, mais abrangentes, foram desenvolvidos para definir não apenas a carga e a extensão da doença aterosclerótica, mas também a complexidade anatômica e funcional das obstruções coronarianas, como observado no escore SYNTAX (SIANOS *et al.*, 2005).

### 1.10.1 Escore SYNTAX

O escore SYNTAX representa um amálgama de uma série de escores históricos anatômicos, incluindo: (i) classificação da árvore coronariana em três segmentos do AHA, modificados pelo estudo ARTS; (ii) escore Leaman; (iii) sistema de classificação das lesões pelo ACC/AHA; (iv) classificação de oclusão total crônica; (v) classificação das lesões de bifurcação segundo os critérios de Duke e ICPS. O escore SYNTAX foi desenvolvido com o objetivo de quantificar a complexidade angiográfica, levando em consideração não somente o número de lesões, a sua localização e o impacto funcional, mas também características como tortuosidade, bifurcações, trifurcações, comprimento, presença de calcificações e trombos (SIANOS *et al.*, 2005). Ver Figura 3.

**Figura 3:** Escore SYNTAX



O escore SYNTAX é uma combinação de vários escores que considera inúmeras características anatômicas e morfológicas das lesões ateroscleróticas obstrutivas em estenoses com  $\geq 50\%$  de obstrução e vasos com  $\geq 1,5$  mm de diâmetro.

Fonte: adaptado de SIANOS (2005).

O escore SYNTAX é calculado com base em doze perguntas a respeito das características angiográficas das lesões e considera estenoses  $\geq 50\%$  localizadas em qualquer vaso coronário com diâmetro  $\geq 1,5$  mm. As estenoses são diferenciadas em não oclusivas (50 a 99%) e oclusivas (100%). No caso de oclusão total, avalia-se a presença e o grau de circulação colateral, além do tempo de oclusão. O escore SYNTAX pode ser calculado usando a calculadora do escore SYNTAX [disponível em: <http://www.SYNTAXscore.com>. Acesso em: 12 nov. 2020] (SIANOS *et al.*, 2005).

O SYNTAX representa uma importante ferramenta angiográfica para avaliar a complexidade anatômica e técnica da ICP e tem sido muito útil para identificar a melhor estratégia de revascularização miocárdica, percutânea ou cirúrgica em pacientes com DAC (SERRUYS *et al.*, 2009). No IAMCSST, o escore é preditor de mortalidade, reinfarto, revascularização do vaso alvo, trombose do *stent* (MAGRO *et al.*, 2014; GARG *et al.*, 2011) e também se mostrou preditor independente de NR [OR 1,29, IC 95%, 1,02 – 1,63,  $p < 0,001$ ] (MAGRO *et al.*, 2012); [OR 0,872, IC 95%, 0,845 – 0,899,  $p < 0,001$ ]

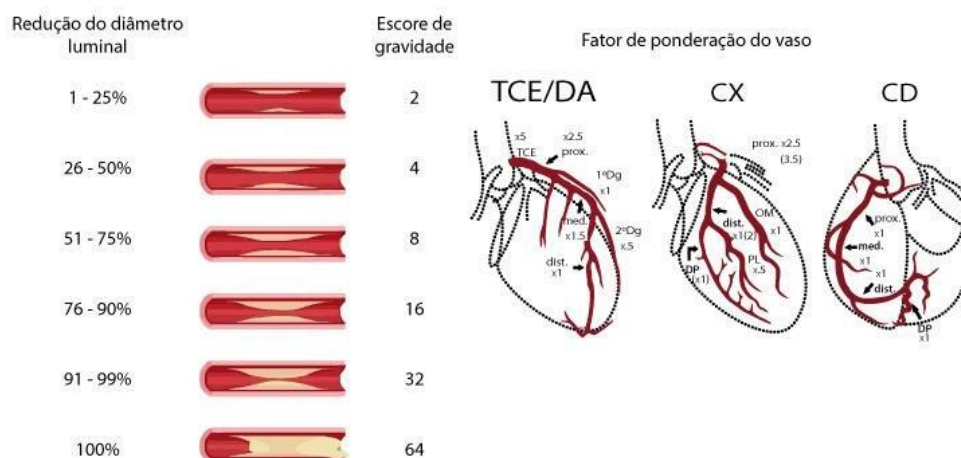
(ŞAHIN *et al.*, 2013).

### 1.10.1 Escore Gensini

O escore Gensini, avalia a gravidade, a extensão e o impacto funcional da DAC. Esse escore pontua todas as lesões obstrutivas com  $\geq 25\%$  de obstrução e varia de 1 para estenoses com 25% a 32 para lesões obstrutivas de 100%. O impacto funcional das obstruções é pontuado de acordo com a importância da área miocárdica suprida e varia de 0,5 a 5,0, sendo máximo para lesão de tronco de coronária esquerda. Avalia a contribuição do fluxo sanguíneo colateral para a área do miocárdio envolvida pela lesão obstrutiva e a pontuação da estenose é reduzida de acordo com o grau de reopacificação alcançado pelas colaterais e com a integridade do segmento distal. Classifica o segmento distal à obstrução como revascularizável quando o diâmetro do segmento é  $> 1,5$  mm (GENSINI, 1975; GENSINI, 1983).

O escore Gensini modificado considera apenas o escore de gravidade da lesão e o impacto funcional. O escore de gravidade varia de 2 (25% de obstrução) a 64 (100% de obstrução) e o impacto funcional é avaliado pelo fator de ponderação do segmento e varia de 0,5 a 5,0, de acordo com a localização da lesão. O escore de cada lesão é calculado multiplicando o escore de gravidade pelo fator de ponderação do segmento. O escore Gensini modificado é a soma de todas as lesões dos três segmentos arteriais: tronco de coronária esquerda e descendente anterior, circunflexa e coronária direita (RINGQVIST *et al.*, 1983). Para melhor compreensão, ver Figura 4.

O escore Gensini é preditor de morte cardiovascular e eventos cardíacos adversos em pacientes com SCA (HUANG, 2010). Este escore é bastante representativo da carga aterosclerótica, pois está associado de forma significativa com a carga média e a área de placa medida pelo ultrassom intracoronário (NEELAND *et al.*, 2012). Modolo *et al.* (2015), estudando a relação do escore de cálcio e o fenômeno de NR em pacientes com IAMCSST, observaram que o escore Gensini modificado na artéria culpada foi significativamente mais elevado nos pacientes que apresentaram disfunção na microcirculação coronária, sugerindo que a carga aterosclerótica na artéria culpada possa contribuir para o NR.

**Figura 4.** Escore Gensini modificado.

TCE: tronco de coronária esquerda; DA: descendente anterior; CX: circunflexa; CD: coronária direita; 1ºDg: primeiro ramo diagonal; 2ºDg: segundo ramo diagonal; DP: ramo descendente posterior; OM: ramo obtuso marginal; PL: ramo póstero-lateral; prox.: terço proximal; med.: terço médio; dist.: terço distal.

Fonte: adaptado de GENSINI (1983); RINGQVIST (1983).

### 1.11 ESCALA DE TROMBOS TIMI E CARGA TROMBÓTICA

No IAMCSST, a presença de trombos na artéria culpada é um achado frequente e está relacionada a uma maior incidência de eventos cardíacos adversos no seguimento de curto e longo prazos em pacientes submetidos à ICP (SIANOS *et al.*, 2007; WESSLER *et al.*, 2016). A carga trombótica pode ser avaliada pela escala de trombos TIMI em graus que variam de 0 a 5, sendo grau 0 a ausência de trombo e o grau 5 a oclusão total do vaso (GIBSON *et al.*, 2001). A carga trombótica pode ser estratificada em duas categorias: pequena carga trombótica [ $< 4$ ] e grande carga trombótica [ $\geq 4$ ] (SIANOS *et al.*, 2007). Em uma grande coorte de pacientes com IAMCSST tratados com ICP e *stents* farmacológicos, observou-se que uma grande carga trombótica esteve associada a eventos cardíacos adversos e à trombose do *stent* (SIANOS *et al.*, 2007).

A ocorrência de eventos trombóticos durante a ICP é mais frequente no IAMCSST (12,2%) quando comparada ao IAMSSST (3,5%), e o NR é o evento trombótico de maior prevalência (58%) durante a ICP na SCA (WESSLER *et al.*, 2016). Estudo recente demonstrou que há correlação entre os componentes do trombo intracoronário e o fenômeno de NR, após ICP, em diferentes momentos do IAM. Nos pacientes submetidos à ICP  $< 3$  horas do início dos sintomas, não houve diferença significativa na incidência de NR entre os grupos que apresentaram trombos brancos e vermelhos. Porém, naqueles



submetidos à ICP com 3-6 horas e 6-12 horas após o início dos sintomas, houve uma maior incidência de NR nos que apresentaram trombos brancos [ $p < 0,01$ ] (ZHANG *et al.*, 2019).

## 2 JUSTIFICATIVA DO ESTUDO

Um número considerável de marcadores de NR tem sido descrito, particularmente, a idade e o tempo de reperfusão (ZHOU *et al.*, 2014). Recentemente, foi demonstrado que a complexidade anatômica para a ICP, como a observada no escore SYNTAX, pode também estar associada a um maior risco de disfunção na microcirculação coronária (MAGRO *et al.*, 2012; ŞAHIN *et al.*, 2013). Como o fenômeno de NR ocorre mais frequentemente do que os marcadores mencionados, é provável que existam outros clinicamente relevantes. No contexto do IAMCSST, é hipoteticamente plausível que as cargas aterosclerótica (escore Gensini) e trombótica (escala de trombos TIMI) possam adicionar valor preditivo ao escore SYNTAX na detecção do NR. O presente estudo foi desenhado para testar essa hipótese.

### **3 OBJETIVOS**

#### **3.1 OBJETIVO GERAL**

Avaliar se os escores angiográficos de cargas aterosclerótica (escore Gensini modificado) e trombótica (escalas de trombos TIMI) adicionam valor preditivo ao escore SYNTAX na identificação do fenômeno de NR.

#### **3.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS**

Avaliar se os escores SYNTAX, Gensini modificado e a carga trombótica são preditores do fenômeno de NR.

Avaliar se a idade e o tempo de reperfusão são preditores independentes de NR.

Comparar as características clínicas dos pacientes com a presença e ausência de NR.

## 4 PARTICIPANTES E MÉTODOS

### 4.1 PARTICIPANTES DO ESTUDO

Esta pesquisa é uma subanálise do estudo Coorte Brasília (ClinicalTrials.gov Identifier: NCT02062554). Trata-se de uma coorte prospectiva que envolveu pacientes admitidos nas primeiras 24 horas do início dos sintomas, com IAMCSST, no Hospital de Base de Brasília, desde maio de 2006 até janeiro de 2020. Durante dois anos, os pacientes arrolados foram acompanhados em consultas regulares (SPOSITO *et al.*, 2009). Para esta pesquisa, no período de maio de 2006 a dezembro de 2016, foram selecionados indivíduos consecutivos admitidos com IAMCSST com < 12 horas e submetidos à ICP dentro de 12 horas do início dos sintomas. Foram excluídos pacientes com IAMCSST > 12 horas do início dos sintomas e indivíduos não elegíveis para ICP por apresentarem lesões coronarianas obstrutivas não significativas (< 50%) ou anatomia coronariana favorável à revascularização miocárdica cirúrgica.

O IAMCSST foi definido como: 1) supradesnivelamento do segmento ST de pelo menos 1 mm no plano frontal ou 2 mm no plano horizontal em duas derivações contíguas ou eletrocardiograma com novo bloqueio de ramo esquerdo; 2) MNM positivo, definido por uma dosagem de troponina I > 0,04 ng/mL e ckmb > 25 U/L, o que corresponde a valores acima do percentil 99. O estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em pesquisa da Fundação de Ensino e Pesquisa em Ciências da Saúde (FEPECS/SES-DF), número de aprovação: 47145515.6.0000.5553, e todos os pacientes deram o consentimento informado por escrito, autorizando a realização da investigação. Os procedimentos foram realizados de acordo com Declaração de Helsinque e tendo por base a boa prática da pesquisa clínica.

### 4.2 PROCEDIMENTOS

#### 4.2.1 Angiografia de emergência

As angiografias coronárias foram realizadas em caráter de emergência, sendo o paciente encaminhado à sala de hemodinâmica o mais brevemente possível, após a comunicação da equipe do pronto-socorro. A coronariografia foi feita por via femoral ou radial, de acordo com a preferência do operador. As angiografias coronárias foram obtidas

utilizando cateteres Judkins 5F, com base nas técnicas já consagradas (BASHORE *et al.*, 2001). Os exames foram gravados na velocidade de quinze quadros por segundo, em formato DICOM, para análise digital *offline* e arquivados em mídia tipo CDR.

#### **4.2.2 Intervenção coronária percutânea**

Os pacientes receberam previamente ácido acetilsalicílico (dose de ataque 300 mg e manutenção de 100 mg/dia), clopidogrel (dose de ataque de 300/600 mg e manutenção 75 mg/dia). O uso de inibidores da glicoproteína IIb/IIIa adjuntos ao procedimento ficou a critério do operador.

A ICP foi realizada por via femoral ou radial, segundo decisão do operador. As angiografias foram obtidas utilizando cateteres-guia 6F, após a administração de mononitrato de isossorbida 10 mg intra-arterial (a não ser que clinicamente contraindicado), e incluíram, pelo menos, duas projeções ortogonais. Os exames foram gravados na velocidade de 15 quadros por segundo em formato DICOM para análise digital *offline* e arquivados em mídia tipo CDR. Durante a intervenção, heparina não fracionada foi administrada na dose de 70 a 100 UI/Kg. A escolha da técnica de implante, pré-dilatação ou *stent* direto, pós-dilatação, ficou a critério do operador. Os *stents* implantados foram, em sua maioria, não farmacológicos.

### **4.3 ANÁLISE ANGIOGRÁFICA**

Após a ICP, dois diferentes e independentes cardiologistas intervencionistas interpretaram as imagens e avaliaram o fluxo coronário, a perfusão miocárdica, a carga trombótica e os escores angiográficos Gensini e SYNTAX.

#### **4.3.1 Fluxo coronário**

Avaliado pela análise do fluxo coronário epicárdico anterógrado por meio da velocidade relativa de opacificação do vaso durante a injeção de contraste, segundo a escala introduzida pelo *Thrombolysis in Myocardial Infarction* e classificado em TIMI 0: ausência de fluxo anterógrado além do ponto de oclusão; TIMI 1: discreto fluxo além da oclusão, mas sem preenchimento completo do leito distal à lesão; TIMI 2: preenchimento

completo, porém lento, do leito distal à lesão; TIMI 3: preenchimento completo e fluxo com velocidade normal (TIMI STUDY GROUP, 1985).

#### 4.3.2 Perfusão miocárdica

A perfusão na microcirculação foi analisada por meio da densidade de contraste na região miocárdica suprida pela artéria, com base no *blush* miocárdico, *Myocardial Blush Grade* (MBG) e classificado em MBG 0: ausência de contraste ou *blush*; MBG 1: observa-se *blush* ou injeção de contraste que persiste até a injeção seguinte; MBG 2: *blush* no miocárdio, com desaparecimento lento, persistindo até o final da injeção; MBG 3: *blush* com desaparecimento total, sem lentidão, comparável ao obtido na artéria ipsilateral ou contralateral (VAN'T HOF *et al.*, 1998).

#### 4.3.3 Carga trombótica

Foi avaliada pela escala de trombos TIMI em graus que variaram de grau 0: ausência de trombo; grau 1: possível presença de trombo; grau 2: presença de trombo com dimensão  $\leq$  que a metade do diâmetro do vaso; grau 3: presença de trombos com diâmetro  $<$  que duas vezes o diâmetro do vaso; grau 4: presença de trombo  $\geq$  duas vezes o diâmetro do vaso e grau 5: oclusão total do vaso (GIBSON *et al.*, 2001). O trombo foi definido como defeito de enchimento intraluminal esférico, oval ou irregular, ou imagem radiolucida rodeada em três lados por meio de contraste visto distalmente ou dentro da estenose coronariana em múltiplas projeções, ou ainda visto como uma embolização visível de material intraluminal a jusante (SIANOS *et al.*, 2005).

#### 4.3.4 Escores angiográficos

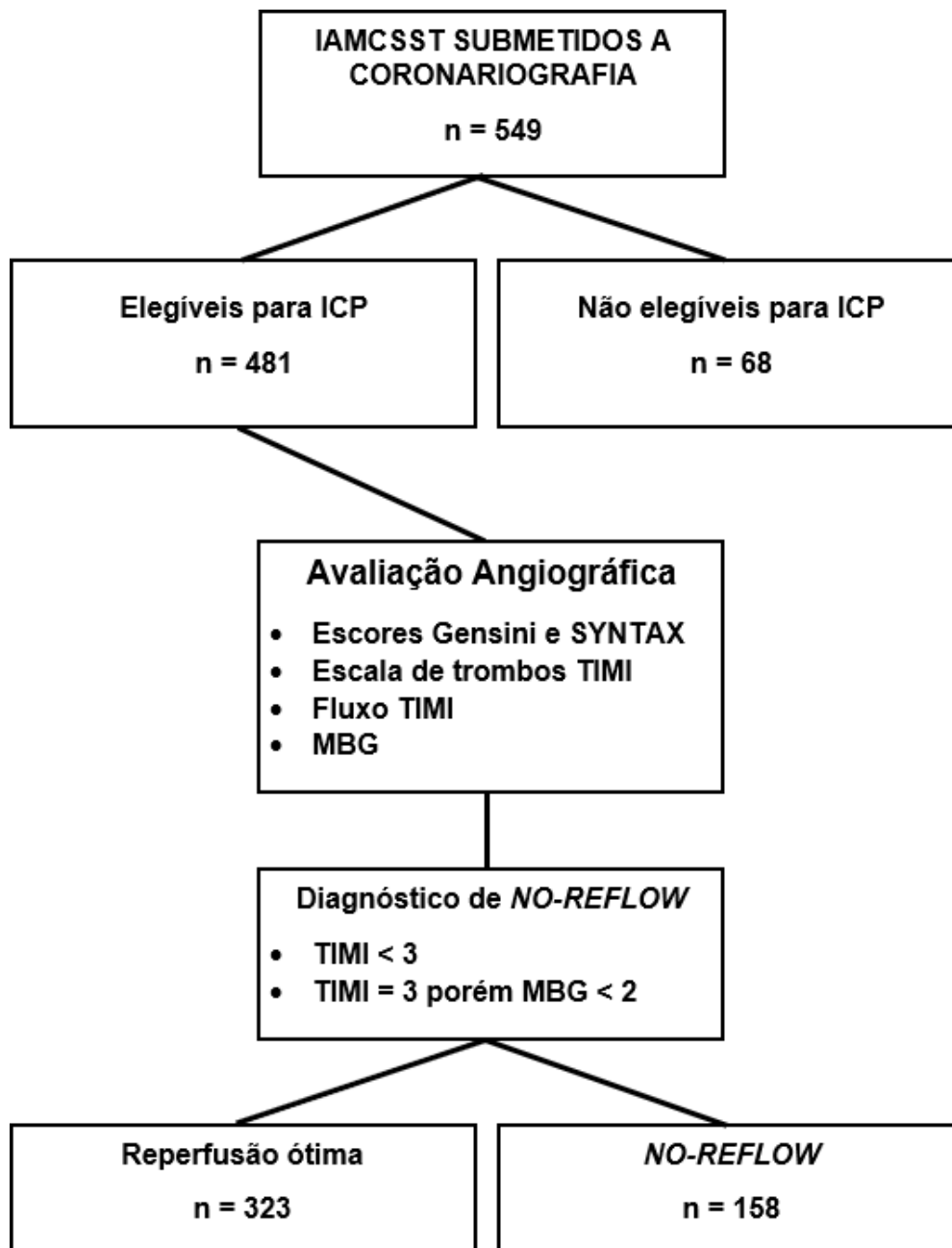
O escore SYNTAX foi calculado na coronariografia diagnóstica, usando a calculadora do escore disponível *on-line* [em: <http://www.SYNTAXscore.com>. Acesso em: 7 jan. 2021] (SIANOS *et al.*, 2005). O escore Gensini modificado foi calculado na coronariografia diagnóstica, conforme já descrito (RINGQVIST *et al.*, 1983). Os cardiologistas tiveram concordância nos achados, e o grau de variabilidade intra e interobservador foi de 5%.

#### **4.3.5 Diagnóstico de *no-reflow***

Foi diagnosticado NR se após a ICP a angiografia da artéria relacionada ao IAMCSST apresentava: fluxo TIMI < 3 ou TIMI = 3, porém MBG < 2 (REZKALLA *et al.*, 2010; ŞAHIN *et al.*, 2013).

## 4.4 DESENHO DO ESTUDO

Figura 5. Desenho do estudo





## 4.5 CÁLCULO DO TAMANHO DA AMOSTRA E ANÁLISE ESTATÍSTICA

### 4.5.1 Cálculo do tamanho da amostra

Para o cálculo do tamanho da amostra, foi utilizada a base de dados do DATASUS (BRASIL, s.d.) a fim de identificar o tamanho da população de pacientes atendidos no Hospital de Base de Brasília e submetidos à ICP, no período de 2006 a 2016, sendo encontrado um universo de 2.025 pacientes. Para estimar o tamanho da amostra, foi aplicada a seguinte fórmula amostral (CAMARGO; SILVA; MENEGUETTI, 2019).

$$n = \frac{N \cdot Z^2 \cdot p \cdot (1 - p)}{Z^2 \cdot p \cdot (1 - p) + e^2 \cdot (N - 1)}$$

Onde: n – amostra calculada; N – população; Z – variável normal padronizada associada ao nível de confiança; p – prevalência do evento; e – margem de erro. Para os parâmetros do cálculo amostral, foi utilizado o intervalo de confiança de 99% (IC 99%; Z = 2,575); margem de erro de 5% e prevalência de *no-reflow* de 30%. A incidência de NR seguido à ICP varia de 12-37% pelo fluxo TIMI e 29-63% pelo MBG (SCHWARTZ; KLONER, 2017). Utilizou-se um índice de prevalência mais rígido para se ter certeza de que conseguiríamos observar o fenômeno dentro da amostra. Dessa forma, o tamanho mínimo estimado para a amostra do estudo foi de 437 pacientes para IC 99% e margem de erro de 5%.

### 4.5.2 Análise estatística

As variáveis contínuas de distribuição normal foram avaliadas usando o teste de *Kolmogorov-Smirnov*. As variáveis que se apresentaram com distribuição normal foram expressas como média +/- desvio padrão; aquelas que não mostraram uma distribuição normal foram apresentadas como mediana, primeiro quartil (Q1) e terceiro quartil (Q3). As variáveis categóricas foram apresentadas usando frequência absoluta e porcentagem. As comparações entre os grupos foram realizadas usando o teste *t de Student*, não pareado para variáveis contínuas paramétricas, ou o teste *Mann-Whitey*, para variáveis contínuas não paramétricas, e o teste  $\chi^2$ , para as variáveis categóricas.

A análise de regressão logística binária foi realizada para determinar preditores do fenômeno do *no-reflow*, após a reperfusão, em modelos não ajustados (Modelo 1) e ajustados para o escore GRACE na admissão hospitalar e o tempo de reperfusão, momento entre o início dos sintomas e a reperfusão (Modelo 2). O escore GRACE consiste em oito variáveis, cinco delas computadas de forma semiquantitativa (idade, pressão arterial sistólica, frequência cardíaca, creatinina plasmática e classe de *Killip*) e três dicotômicas (infradesnívelamento do segmento ST, elevação do marcador de necrose miocárdica, parada cardíaca na admissão) (GRANGER *et al.*, 2003).

A curva *Receiver Operating Characteristic* (ROC) foi realizada para determinar a habilidade preditiva dos modelos. Para a comparação entre os modelos, foi usado o método DeLong (DELONG *et al.*, 1988). O método de reclassificação líquida, *Net Reclassification Improvement* (NRI), e a melhora discriminada integrada, *Integrated Discrimination Improvement* (IDI), foram usados para determinar a melhora na adição dos escores (PENCINA *et al.*, 2008). Para todas as análises, foi considerado estatisticamente significativo um valor de  $p < 0,05$ . Considerando os testes estatísticos em relação ao tamanho da amostra, é possível estimar o poder de explicação de 0,80 (BROWNER; NEWMAN, 1989).

A análise estatística foi realizada usando o SPSS, versão 23.0 para MAC (SPSS Inc., Chicago, Illinois, USA), e o programa R, versão 3.4.2 para MAC.

## 5 RESULTADOS

De um total de 549 pacientes submetidos à coronariografia na vigência de IAMCSST, foram incluídos, neste estudo, 481 pacientes submetidos à ICP na fase aguda do IAMCSST, com idade média  $61 \pm 11$  anos, sendo 74,6% homens, 58% hipertensos, 54,2% sedentários, 38% tabagistas e 30,7% diabéticos. Foi encontrada diferença significativa ( $p = 0,01$ ) apenas para a variável glicemia na admissão, sendo que a mediana no grupo *no-reflow* foi de  $(133 \pm 51)$  versus  $(124 \pm 45)$  no grupo reperfusão ótima.

O fenômeno de *no-reflow* ocorreu em 32,8% dos pacientes ( $n = 158$ ), os quais foram comparados com os que tiveram reperfusão ótima ( $n = 323$ ). As demais características clínicas e bioquímicas de ambos os grupos são descritas na tabela 1.

**Tabela 1:** Características clínicas e bioquímicas

	<b>Total (n = 481)</b>	<b>Reperusão ótima (n = 323)</b>	<b>No-reflow (n = 158)</b>	<b>Valor de p*</b>
<b>Variáveis paramétricas</b>	<b>média ± DP</b>	<b>média ± DP</b>	<b>mean ± DP</b>	
Idade (anos)	61 ± 11	61 ± 11	61 ± 12	0,64
IMC (kg.m-2)	27,0 ± 4,2	26,8 ± 3,9	27,3 ± 4,7	0,32
GRACE na admissão hospitalar	136 ± 26	135 ± 27	137 ± 24	0,46
CT 1º dia (mg.mL <sup>-1</sup> )	192 ± 48	192 ± 45	191 ± 53	0,83
HDL-c 1º dia (mg.mL <sup>-1</sup> )	40 ± 11	38 ± 10	38 ± 11	0,63
HbA1c (%)	6,5 ± 1,8	6,5 ± 1,8	6,5 ± 1,8	0,64
<b>Variáveis não paramétricas</b>	<b>Mediana (Q1 - Q3)</b>	<b>Mediana (Q1 - Q3)</b>	<b>Mediana (Q1 - Q3)</b>	<b>Valor de p†</b>
Tempo de reperusão	111 (60 – 210)	96 (60 – 206)	120 (60 – 239)	0,42
LDL-c 1º dia (mg.mL <sup>-1</sup> )	117 (93 – 143)	117 (97 – 145)	118 (94 – 141)	0,50
TG 1º dia (mg.mL <sup>-1</sup> )	134 (87 – 207)	135 (90 – 215)	133 (84 – 195)	0,11
Glicemia na admissão (mg.mL <sup>-1</sup> )	127 (107 – 157)	124 (104 – 149)	133 (112 – 163)	0,01
<b>Variáveis categóricas</b>	<b>f (%)</b>	<b>f (%)</b>	<b>f (%)</b>	<b>Valor de p‡</b>
Masculino, n (%)	359 (75)	235 (73)	124 (78)	0,34
DM, n (%)	148 (31)	94 (29)	54 (34)	0,34
Hipertensão, n (%)	279 (58)	187 (58)	92 (58)	0,97
AVC, n (%)	21 (4)	11 (3)	10 (6)	0,24
Tabagismo, n (%)	183 (38)	127 (39)	56 (35)	0,35
Sedentarismo, n (%)	261 (54)	179 (55)	82 (52)	0,37
Uso prévio de estatinas	336 (70)	323 (69)	158 (72)	0,22
ICP prévia, n (%)	26 (5)	15 (5)	11 (7)	0,35
CRM, n (%)	4 (0,8)	3 (0,9)	1 (0,6)	0,86
Killip >1, n (%)	52 (11)	31 (10)	21 (13,2)	0,44

DP: desvio padrão; Q1: primeiro quartil; Q3: terceiro quartil ; IMC: Índice de Massa Corpórea; GRACE: *Global Registry of Acute Coronary Events*; CT: colesterol total; LDL: lipoproteína de baixa; HDL: lipoproteína de alta densidade; TG: triglicérides; DM: diabetes melito tipo 2; AVC: acidente vascular cerebral; ICP: intervenção coronária percutânea; CRM: cirurgia de revascularização do miocárdio; HbA1C: hemoglobina glicosilada; \*teste *t de student* não pareado; † teste não paramétrico *Mann-Whitey*; ‡ teste  $\chi^2$ .

Os escores Gensini modificado, Gensini modificado da artéria culpada, SYNTAX e a carga trombótica foram significativamente mais elevados no grupo NR, conforme observado na tabela 2.

**Tabela 2:** Parâmetros angiográficos

Parâmetros	Total (n = 481)	Reperusão Ótima (n = 323)	No-reflow (n = 158)	Valor de p*
	Mediana (Q1 – Q3)	Mediana (Q1 – Q3)	Mediana (Q1 – Q3)	
<b>Variáveis não paramétricas</b>				
Escore Gensini modificado	86 (45 – 146)	60 (32 – 110)	122 (70 – 172)	< 0,001
Escore Gensini modificado na artéria culpada	52 (32 – 80)	40 (20 – 64)	64 (40 – 96)	< 0,001
Escore SYNTAX	9 (4 – 18)	7 (2 – 13)	14 (8 – 22)	< 0,001
<b>Variáveis categóricas</b>				
	<i>f</i> (%)	<i>f</i> (%)	<i>f</i> (%)	Valor de p†
Trombo na artéria culpada, n (%)	181 (37,6)	89 (27,5)	92 (58,2)	< 0,001
Grau da escala de trombos TIMI, n (%)				< 0,001
0	300 (63,0)	234 (72,0)	66 (42,0)	
1	9 (1,9)	8 (2,5)	1 (0,6)	
2	21 (4,4)	13 (4,0)	8 (5,0)	
3	18 (3,7)	14 (4,3)	4 (2,5)	
4	18 (3,7)	11 (3,4)	7 (4,4)	
5	115 (24)	43 (13,3)	72 (46)	

Q1: primeiro quartil; Q3: terceiro quartil; TIMI: *Thrombolysis in Myocardial Infarction*.

\* Teste não paramétrico *Mann-Whitey* ;† Teste  $\chi^2$ .

A regressão logística não ajustada mostrou que a idade, os escores Gensini modificado, SYNTAX e a carga trombótica foram preditores independentes de NR. Quando ajustados para o escore GRACE e o tempo de reperusão apenas os escores SYNTAX, o Gensini modificado e a carga trombótica permaneceram como preditores independentes de *no-reflow*, conforme demonstrado na tabela 3.

**Tabela 3:** Modelos de regressão logística e preditores do fenômeno de *no-reflow*

<b>Modelos</b>	<b>OR (95% IC)</b>	<b>Valor de p</b>
Modelo 1 (não ajustado)		
Idade	1,02 (1,00 – 1,03)	0,037
Tempo de reperfusão	1,00 (1,00 – 1,01)	0,154
Escore SYNTAX	1,10 (1,07 – 1,12)	< 0,001
Carga trombótica	1,38 (1,26 – 1,51)	< 0,001
Escore Gensini modificado	1,76 (1,50 – 2,07)	< 0,001
Modelo 2 (multivariada)		
Idade <sup>†</sup>	1,01 (0,98 – 1,02)	0,325
Tempo de reperfusão	0,98 (0,99 – 1,00)	0,645
Escore SYNTAX	1,05 (1,01 – 1,08)	< 0,01
Carga trombótica	1,17 (1,06 – 1,31)	< 0,01
Escore Gensini modificado	1,37 (1,13 – 1,65)	< 0,01

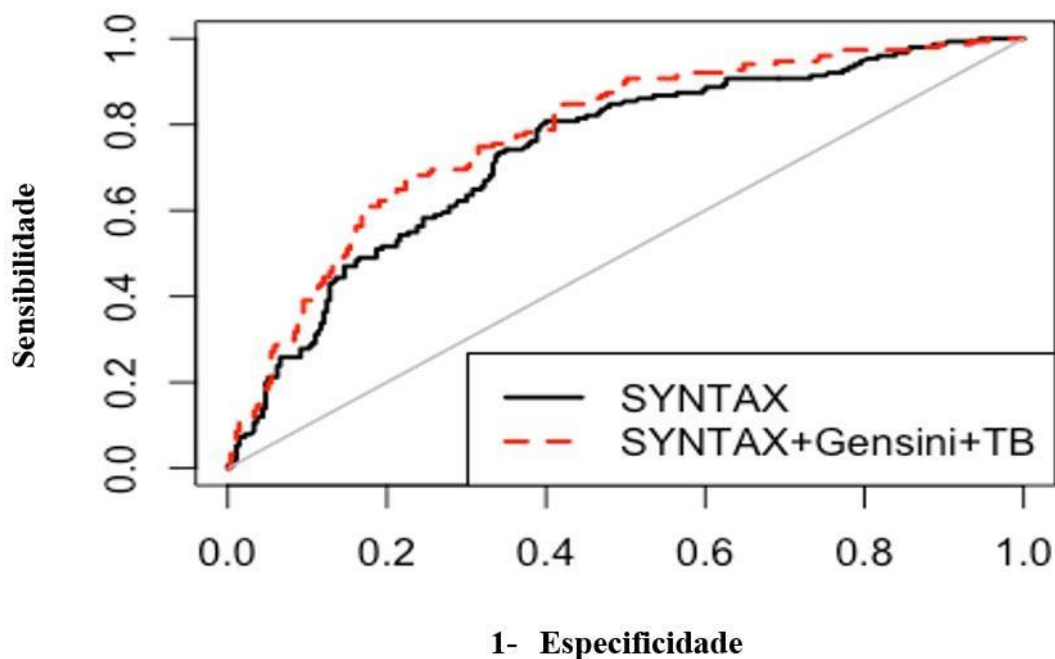
IC = intervalo de confiança; OR = razão das chances.

Os modelos foram ajustados para o escore GRACE e o tempo de reperfusão (intervalo entre o início dos sintomas e a reperfusão).

<sup>†</sup> Não incluindo o escore GRACE.

A análise da curva ROC mostrou que o modelo com a combinação dos escores apresentou maior área sob a curva quando comparado com o escore SYNTAX isolado [0,78 (0,73 – 0,82) *versus* 0,73 (0,68 – 0,78),  $p = 0,03$ ]. Ver Figura 6 a seguir.

**Figura 6:** Comparação das curvas ROC entre a associação dos escores SYNTAX, Gensini modificado e carga trombótica (TB) e o escore SYNTAX isolado.



O método de reclassificação líquida (NRI) e a estratificação de risco de *no-reflow* entre o escore SYNTAX isolado e a associação dos escores SYNTAX, Gensini modificado e carga trombótica estão demonstrados na tabela 4. O SYNTAX isolado está representado na primeira coluna, e a reclassificação está apresentada nas demais colunas.

**Tabela 4:** Método de reclassificação líquida (NRI) e estratificação de risco de *no-reflow* entre a associação dos escores SYNTAX, Gensini modificado, carga trombótica e o escore SYNTAX isolado.

Escore SYNTAX	Escore combinados			Reclassificação
	Baixo	Intermediário	Alto	
Baixo	301	26	1	8%
Intermediário	23	22	34	72%
Alto	2	9	6	65%

Tanto a NRI categórica quanto a contínua evidenciaram melhora na capacidade de predição de NR da associação dos escores, com melhora discriminada integrada (IDI), conforme observado na tabela 5.

**Tabela 5:** Método de reclassificação líquida (NRI) contínua, categórica, melhora discriminada integrada (IDI) e valor preditivo de *no-reflow* entre a associação dos escores SYNTAX, Gensini modificado, carga trombótica e o escore SYNTAX isolado.

<b>Variáveis</b>	<b>NRI</b>	<b>IC 95%</b>	<b>P</b>
Contínua	0,54	0,351 – 0,7347	< 0,001
Categórica	0,12	0,0119 – 0,2223	< 0,02
IDI	0,066	0,040 – 0,092	< 0,001

IC; intervalo de confiança ; NRI: método de reclassificação líquida; IDI: melhora discriminada integrada.



## 6 DISCUSSÃO

Os principais achados deste estudo foram: (1) a associação dos escores Gensini modificado e a carga trombótica aumentou o poder preditivo do escore SYNTAX na detecção do fenômeno de NR; (2) os escores SYNTAX, Gensini modificado e a carga trombótica foram preditores independentes de *no-reflow*.

A presente investigação demonstrou que a combinação dos escores angiográficos de cargas aterosclerótica e trombótica aumentou o poder preditivo do escore SYNTAX na detecção do fenômeno de NR. Uma possível explicação para esse achado seria que os escores Gensini modificado e a escala de trombos TIMI acrescentam valor a duas importantes limitações do escore SYNTAX no cenário do IAMCSST, que são a carga de placa e a carga trombótica. O escore SYNTAX não é representativo da carga aterosclerótica total, pois no seu algoritmo exclui estenoses menores que 50% de obstrução e lesões em vasos com menos de 1,5 mm de diâmetro. Com relação ao grau de estenose, pontua apenas as lesões obstrutivas como oclusivas e não oclusivas (SIANOS *et al.*, 2005). Por outro lado, o escore Gensini é bastante representativo da carga aterosclerótica, pois considera todas as lesões com  $\geq 25\%$  de obstrução e pontua as estenoses de forma gradual a cada aumento de 25% de obstrução coronária (GENSINI, 1983). Este escore está associado de forma significativa com a carga média e a área de placa medida pelo ultrassom intracoronário (NEELAND *et al.*, 2012). A carga trombótica é uma variável importante relacionada ao NR no IAMCSST (SIANOS *et al.*, 2007), porém o escore SYNTAX, no seu algoritmo, pontua apenas a presença ou ausência de trombos (SIANOS *et al.*, 2005).

Estudo de OCT demonstrou que a combinação entre o comprimento longitudinal do *pool* de lipídios (carga aterosclerótica) e a carga trombótica na artéria culpada foi preditora independente da necessidade de filtro de NR em pacientes com IAMCSST. O método de combinar o comprimento longitudinal do *pool* lipídico com a carga trombótica aumentou a acurácia mais do que quando considerado somente o conteúdo lipídico (NEGISHI *et al.*, 2017). Ikenaga *et al.* (2013) demonstraram que o comprimento longitudinal do *pool* lipídico  $> 9$  mm pela OCT foi preditor de disfunção microvascular, avaliado pelo ECG.

Na análise da curva ROC, observou-se que o modelo com a combinação dos escores apresentou maior área sob a curva quando comparado com o escore SYNTAX

isolado [0,78 (0,73 – 0,82) *versus* 0,73 (0,68 – 0,78),  $p = 0,03$ ]. Como houve uma interação entre o IC do escore SYNTAX isolado e o encontrado na combinação dos escores, prosseguimos a análise utilizando o método de reclassificação líquida (NRI) e a melhora discriminada integrada (IDI), conforme proposto por Pencina *et al.* (2008). Tanto o NRI quanto o IDI mostraram melhora na capacidade de detecção de NR dos escores combinados quando comparados com o escore SYNTAX isolado.

A curva ROC é uma ferramenta útil para avaliar o desempenho de testes diagnósticos e a acurácia de um modelo estatístico (ZOU; MALLEY; MAURI, 2007), mas esse método tem sido criticado pela dificuldade em interpretar pequenas mudanças entre os modelos e a relação de magnitude da melhora do desempenho (LEENING *et al.*, 2014). Pencina *et al.* (2008) propuseram o NRI e o IDI como métodos para avaliar o desempenho de um novo modelo. O NRI é baseado em tabelas de reclassificação que são construídas separadamente para participantes com e sem eventos, quantificando os movimentos entre as categorias correto (para cima, para eventos, e para baixo, para não eventos) e incorreto (para baixo, para eventos, e para cima, para não eventos). A reclassificação é o equilíbrio entre movimentos corretos e incorretos. A alta dependência na escolha das categorias de risco foi reconhecida e apontada como uma possível desvantagem do NRI. Para superar estas limitações, foi proposto o IDI. Esta métrica não requer categorias e focaliza nas diferenças entre as sensibilidades integradas (média) e as especificidades para modelos com e sem o novo marcador, quantificando melhoras conjuntas nas curvas de sensibilidade e especificidade.

Na presente pesquisa, o escore Gensini modificado foi significativamente mais elevado no grupo NR quando comparado com o grupo de pacientes com reperfusão ótima 122 (70 – 172) *versus* 60 (32 – 110)  $p, < 0,001$ , além de ser preditor independente de NR em modelo de regressão logística uni e multivariada. Esse escore elevado pode refletir doença multiarterial e aumento na resistência microvascular, fatores associados ao NR (NDREPEPA *et al.*, 2010; ŞAHIN *et al.*, 2013; MELIKIAN *et al.*, 2010).

No presente estudo, o escore Gensini modificado na artéria culpada foi significativamente mais elevado no grupo NR quando comparado ao grupo reperfusão ótima [64 (40 – 96) *versus* 40 (20 – 64),  $p < 0,001$ ]. Modolo *et al.* (2015), estudando a associação do escore de cálcio com o NR em pacientes com IAMCSST, demonstraram que, além da calcificação, o grau de obstrução na artéria culpada avaliada pelo escore Gensini modificado pode contribuir para a disfunção microvascular. Zhang *et al.* (2014)

mostraram que o grau de estenose na artéria culpada é associado com o NR. No entanto, o grau da estenose luminal da placa aterosclerótica não é o único preditor de disfunção microvascular. Alterações morfológicas da placa, como o rico conteúdo lipídico, o grande núcleo necrótico e a elevada carga de placa atenuada, identificadas pelo ultrassom intracoronário, também são fortes preditores de NR, sugerindo que o volume e o conteúdo da placa causam prejuízo à autorregulação, liberação local de vasoconstritores, levando ao aumento da formação de trombos, microembolização de leitos arteriais e obstrução microvascular (TANAKA *et al.*, 2002; WU *et al.*, 2011).

O escore SYNTAX foi significativamente maior no grupo NR do que no de reperfusão ótima [14 (8 – 22) *versus* 7 (2 – 13),  $p < 0,001$ ], além de preditor independente de NR, com um estreito intervalo de confiança [1,05 (1,01 – 1,08),  $p < 0,01$ ]. Em dois estudos prévios, o escore SYNTAX foi preditor de NR, e um valor  $> 21$  dobrou o risco para o desenvolvimento de NR (MAGRO *et al.*, 2012; ŞAHIN *et al.*, 2013). Oclusão total da artéria relacionada ao IAMCSST, sítio de oclusão (lesão de tronco de coronária esquerda ou de artéria descendente anterior), presença de trombos, lesões longas, lesões de bifurcações e doença multiarterial são fatores associados ao aumento do escore SYNTAX e podem explicar a associação com o NR (MAGRO *et al.*, 2012; CHAN *et al.*, 2012).

Em nosso estudo, 58% dos pacientes no grupo NR apresentaram trombo na artéria culpada, sendo 50,4% com grande carga trombótica (grau 4 e 5 na escala de trombos TIMI), possível razão para a associação com o NR. Em uma grande coorte de pacientes com IAMCSST submetidos à ICP, a grande carga trombótica foi associada à NR [4,0 *versus* 0,5,  $p < 0,001$ ] e embolização distal [17,3 *versus* 3,4,  $p < 0,00$ ] (SIANOS *et al.*, 2007). Em um estudo de OCT pós-trombectomia no IAMCSST, o maior volume de trombo residual foi associado à NR, sugerindo que a remoção agressiva dos trombos na artéria culpada possa impactar na melhora dos resultados em pacientes submetidos à ICP (TAKUMI *et al.*, 2016).

No presente estudo, o fenômeno de NR ocorreu em 32,8% dos casos, tendo como critério angiográfico o fluxo TIMI  $< 3$  e o MBG  $< 2$ . A incidência de NR é muito maior no IAMCSST do que nas ICP eletivas. E, em pacientes submetidos à ICP, a prevalência pode variar de 32%, quando avaliada pelo fluxo TIMI, a 52% pelo MBG (RESKALLA *et al.*, 2010).

A idade é um importante marcador de NR. Os pacientes idosos possuem maior carga de placa, aterosclerose coronária difusa e calcificação vascular grave, o que pode contribuir para a disfunção microvascular (KIRMA *et al.*, 2008; RUIZ-GARCIA *et al.*, 2012). Zhou *et al.* (2014) identificaram que a idade > 65 anos (OR = 1,884, IC 95% 1,830-1,980,  $p = 0,007$ ) foi preditor independente de NR. Em nosso estudo, a idade foi preditora de NR na análise univariada. Porém, essa relação não foi observada na análise multivariada.

Em um estudo prospectivo de pacientes não diabéticos que tiveram o primeiro evento de IAMCSST, foi confirmada a hiperglicemia na admissão como fator associado à pronunciada obstrução microvascular pela RMC (JENSEN *et al.*, 2011), o que sugere que a hiperglicemia, mais do que o diabetes, tem uma participação fundamental na disfunção microvascular. Neste estudo, a mediana da glicemia na admissão foi significativamente mais elevada no grupo *no-reflow* quando comparado com o grupo reperfusão ótima ( $133 \pm 51$ ) *versus* ( $124 \pm 45$ ) ( $\text{mg.mL}^{-1}$ ) ( $p = 0,01$ ).

Em uma meta-análise de sete estudos que examinou 3.086 pacientes tratados com estatina antes da ICP, houve uma completa prevenção de NR em 4,2% e atenuação em 5% dos pacientes tratados com estatina, quando comparados com o placebo ou com pacientes tratados com baixa dose de estatina. Os efeitos foram observados quando a medicação foi iniciada por duas horas a trinta dias antes do procedimento (LI *et al.*, 2013). Em nossa pesquisa, não houve diferença estatisticamente significativa entre os pacientes que fizeram uso prévio de estatinas antes da ICP nos grupos NR e reperfusão ótima (323 (69%) *versus* 158 (72%),  $p = 0,22$ ).

A reperfusão tardia está associada à NR. Estudos anteriores mostraram que pacientes com maior tempo de reperfusão (> 6h) apresentaram um aumento significativo de NR (ZHOU *et al.*, 2014; MAZHAR; MASHICHARAN; FARSHID, 2016). No entanto, uma pesquisa usando um ponto de corte mais curto (< 6h) do início dos sintomas não indicou o retardo na apresentação como preditor independente de NR (CHAN *et al.*, 2012). Em nossa investigação, o tempo de reperfusão foi de 2,94h no grupo NR e 2,5h no grupo reperfusão ótima. A análise multivariada ajustada para o escore GRACE não mostrou o tempo de reperfusão como preditor de NR.

A principal limitação deste estudo é o uso apenas de técnicas angiográficas para o diagnóstico de NR, não sendo utilizadas técnicas de fisiologia coronária com cateteres com transdutores de fluxo ou pressão. Além disso, a angiografia coronariana tem

capacidade limitada de estimar tanto a carga trombótica quanto a aterosclerótica, quando comparada com as técnicas de imagem como o ultrassom intracoronário e a OCT. Uma outra limitação deste estudo é que ele representa a experiência de um único centro. Seria importante validar os resultados obtidos nesta pesquisa em outras coortes.

## 7 CONCLUSÃO

O escore de carga aterosclerótica Gensini modificado está associado com NR após ICP em pacientes com IAMCSST, bem como a grande carga trombótica e o escore SYNTAX.

A combinação de escores de cargas aterosclerótica e trombótica da artéria culpada acrescenta valor preditivo ao escore SYNTAX na detecção do fenômeno de *no-reflow*.

O conhecimento de que a combinação dos escores aumenta o poder preditivo para a detecção de NR é de grande relevância no cuidado de pacientes com IAMCSST, pois pode auxiliar o cardiologista intervencionista na tomada de medidas que evitem a ocorrência do NR e os seus efeitos clínicos adversos.

## 8 REFERÊNCIAS

ABELA, George, S. *et al.* Frequency of Cholesterol Crystals in Culprit Coronary Artery Aspirate During Acute Myocardial Infarction and Their Relation to Inflammation and Myocardial Injury. **Am J Cardiol**, v. 120, n. 10, p. 1.699-1.707, 2017.

ALLENCHERRIL, Joseph, *et al.* Pathophysiology, Diagnosis, and management of the No-Reflow Phenomenon. **Cardiovasc Drugs Ther**, v. 33, n. 5, p. 585-597, 2019.

AMES, Adelbert *et al.* Cerebral Isquemia. II. The no-reflow phenomenon. **The American Journal of Pathology**, v. 52, n. 2, p. 437-453, 1968.

ANDERSON, Jeffrey L.; MORROW, David A. Acute myocardial infarction. **The New England Journal of Medicine**, v. 376, n. 21, p. 2.053-2.064, 2017. Disponível em: <http://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJMra1606915>. Acesso em: 14 ago. 2018.

ARMSTRONG, Paul W. *et al.* The Strategic Reperfusion Early after Myocardial Infarction (STREAM) study. **American Heart Journal**, v. 160, n. 1, p. 30-35, 2010. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ahj.2010.04.007>. Acesso em: 14 ago. 2018.

BARROS, SILVA, Pedro Gabriel M. *et al.* Avaliação do Seguimento de um Ano dos Pacientes Incluídos no Registro Brasileiro de Síndromes Coronárias Agudas (ACCEPT). **Arquivos Brasileiros de Cardiologia**, v. 114, n. 6, p. 995-1.003, 2020.

BASHORE THOMAS, M. *et al.* American College of Cardiology/Society for Cardiac Angiography and Interventions Clinical Expert Consensus Document on Cardiac Catheterization Laboratory Standards A Report of the American College of Cardiology Task Force on Clinical Expert Consensus Documents. **Journal of the American College of Cardiology**, v. 37, n. 8, p. 2.170-2.214, 2001.

BELLE, L. *et al.* Comparison of immediate with delayed stenting using the minimalist immediate mechanical intervention approach in acute ST-segment-elevation myocardial infarction: the MIMI Study. **Circ Cardiovasc Interv**, v. 9, n. 3 p. e003388, 2016. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26957418/>. Acesso: 14 ago. 2018.

BERNSTEIN, Robert S. *et al.* Global, regional, and national age-sex-specific mortality for 282 causes of death in 195 countries and territories, 1980-2017: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2017. **The Lancet**, v. 392, n. 10.159, p. 1.736-1.788, 2018.

BOLOGNESE, Leonardo *et al.* Impact of microvascular dysfunction on left ventricular remodeling and long-term clinical outcome after primary coronary angioplasty for acute myocardial infarction. **Circulation**, v. 109, n. 9, p. 1.121-1.126, 2004.

BOULETI, Claire; MEWTON, Nathan; GERMAIN, Stéphane. The *No-Reflow* phenomenon: State of the art. **Archives of Cardiovascular Diseases**, v. 108, n. 12, p. 661-674, 2015. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1016/j.acvd.2015.09.006>. Acesso em: 14 ago. 2018.

- BROWNER WS; NEWMAN TB. Sample size and power based on the population attributable fraction. **Am J Public Health**, v. 79, n. 9, p. 1.289-1.294, 1989.
- BULLUCK H. *et al.* Index of microvascular resistance and microvascular obstruction in patients with acute myocardial infarction. **JACC Cardiovasc Interv**, v. 9, n. 20, p. 2.172-2.174, 2016.
- BULLUCK H. *et al.* Platelet inhibition to target reperfusion injury trial: rationale and study design. **Clin Cardiol**, v. 42, n. 1, p. 5-12, 2019. doi: 10.1002/clc.23110
- CALUZA, Ana Christina *et al.* Rede de Infarto com Supradesnivelamento de ST: Sistematização em 205 Casos Diminui Eventos Clínicos na Rede Pública. **Arquivos Brasileiros de Cardiologia**, v. 99, n. 5, p. 1040-1048, 2012.
- CAMARGO, Luís Marcelo Aranha *et al.* Tópicos de metodologia de pesquisa: Estudos de coorte ou coorte prospectivo e retrospectivo. **J. Hum. Growth Dev.**, São Paulo, v. 29, n. 3, p. 433-436, 2019. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.7322/jhgd.v29.9543>. Acesso em: 10 nov. 2020.
- CARRICK, D. *et al.* Hypertension, microvascular pathology, and prognosis after an acute myocardial infarction. **Hypertension**, v. 72, n. 3, p. 720-730, 2018.
- CHAN, W. *et al.* Usefulness of transient and persistent no reflow to predict adverse clinical outcomes following percutaneous coronary intervention. **Am J Cardiol**, v. 109, n. 4, p. 478-85, 2012.
- CREA, Filippo; LIBBY, Peter. Acute coronary syndromes: the way forward from mechanisms to precision treatment. **Circulation**, v. 136, n. 12, p. 1.155-1.166, 2017.
- CRIMI, Gabriele *et al.* Remote ischemic post-conditioning of the lower limb during primary percutaneous coronary intervention safely reduces enzymatic infarct size in anterior myocardial infarction: A randomized controlled trial. **JACC: Cardiovascular Interventions**, v. 6, n. 10, p. 1.055-1.063, 2013.
- BRASIL, Ministério da Saúde. **DATASUS**: Banco de Dados do Sistema Único de Saúde. s.d. Disponível em: <http://www.datasus.gov.br>. Acesso em: 18 out. 2018.
- De WAHA, S. *et al.* Relationship between microvascular obstruction and adverse events following primary percutaneous coronary intervention for ST-segment elevation myocardial infarction: an individual patient data pooled analysis from seven randomized trials. **Eur Heart J**, v. 38, n. 47, p. 3.502-3.510, 2017. Disponível em: <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehx414>. Acesso em: 7 jan. 2021.
- DeLONG, E. R. *et al.* Comparing the areas under two or more correlated receiver operating characteristic curves: a nonparametric approach. **Biometrics**, v. 44, n. 3, p. 837-845, 1988.
- DE LUCA, Giuseppe *et al.* Prognostic assessment of patients with acute myocardial infarction treated with primary angioplasty: Implications for early discharge.



**Circulation**, v. 109, n. 22, p. 2.737-2.743, 2004. Disponível em: <http://circ.ahajournals.org/cgi/doi/10.1161/01.CIR.0000131765.73959.87>. Acesso em: 14 ago. 2018.

DE LUCA, Giuseppe *et al.* Impact of multivessel disease on myocardial perfusion and survival among patients undergoing primary percutaneous coronary intervention with glycoprotein IIb/IIIa inhibitors. **Archives of Cardiovascular Diseases**, v. 106, n. 3, p. 155-161, 2013. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1016/j.acvd.2012.12.007>. Acesso em: 14 ago. 2018.

De MARIA, G. L. *et al.* Index of microcirculatory resistance guided therapy with pressure-controlled intermittent coronary sinus occlusion improves coronary microvascular function and reduces infarct size in patients with ST-elevation myocardial infarction: the Oxford Acute Myocardial Infarction – Pressure-controlled Intermittent Coronary Sinus Occlusion study (OxAMI-PICSO study). **EuroIntervention**, v. 14, n. 3, p. e352-e359, 2018.

DAVIDSON, Sean M. *et al.* Multitarget Strategies to Reduce Myocardial Ischemia/Reperfusion Injury. **Journal of the American College of Cardiology**, v. 73, n. 1, p. 89-99, 2019.

DeWOOD, Marcus A. *et al.* Prevalence of Total Coronary Occlusion During the Early Hours of Transmural Myocardial Infarction. **The New England Journal of Medicine**, v. 303, n. 16, p. 897-902, 1980.

DIERCKS, Deborah B. *et al.* Frequency and consequences of recording an electrocardiogram > 10 Minutes after arrival in an emergency room in non ST-segment elevation acute coronary syndromes (from the CRUSADE Initiative). **American Journal of Cardiology**, v. 97, n. 4, p. 437-442, 2006. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.amjcard.2005.09.073>. Acesso em: 14 ago. 2018.

EITEL, Ingo *et al.* Prognostic impact of hyperglycemia in nondiabetic and diabetic patients with ST-elevation myocardial infarction: insights from contrast-enhanced magnetic resonance imaging. **Circ Cardiovasc Imaging**, v. 5, n. 6, p. 708–718, 2012.

O'FARREL, F. M. *et al.* Capillary pericytes mediate coronary No-Reflow after myocardial ischaemia. **eLife**, v. 6, p. e29280, 2017. doi:10.7554/eLife.29280.

FEARON, William F. *et al.* Predictive value of the index of microcirculatory resistance in patients with ST-segment elevation myocardial infarction. **Journal of the American College of Cardiology**, v. 51, n. 5, p. 560-565, 2008.

FERES, Fausto *et al.* Diretriz da Sociedade Brasileira de Cardiologia e da Sociedade de Hemodinâmica e Cardiologia Intervencionista sobre Intervenção Coronária Percutânea. **Arq Bras Cardiol**, v. 108, n. 1, supl. 1, p. 1-81, 2017.

FILGUEIRAS FILHO, Nivaldo M. *et al.* Implementation of a regional Network for ST-Segment-Elevation Myocardial Infarction (STEMI) Care and 30-Day Mortality in a Low-to Middle-Income City in Brazil: Findings From Salvador's STEMI Registry (RESISST). **Journal of the American Heart Association**, v. 7, n. 14, e008624, 2018.

GALAUP, A. *et al.* Protection against myocardial infarction and No-Reflow through preservation of vascular integrity by angiotensin-like 4. **Circulation**, v. 125, n. 1, p. 140-149, 2012.

GALIUTO, Leonarda *et al.* The extent of microvascular damage during myocardial contrast echocardiography is superior to other known indexes of post-infarct reperfusion in predicting left ventricular remodeling. results of the multicenter AMICI Study. **Journal of the American College of Cardiology**, v. 51, n. 5, p. 552-559, 2008.

GARCIA-PRIETO, Jaime *et al.* Neutrophil stunning by metoprolol reduces infarct size. **Nat Commun**, v. 8, n. 14.780, 2017. doi: 10.1038/ncomms14780. Disponível em: [www.nature.com/naturecommunications](http://www.nature.com/naturecommunications). Acesso em: 14 mai. 2020.

GARG, Scot *et al.* Prediction of 1-year clinical outcomes using the SYNTAX score in patients with acute ST-segment elevation myocardial infarction undergoing primary percutaneous coronary intervention. **JACC: Cardiovascular Interventions**, v. 4, n. 1, p. 66-75, 2011. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jcin.2010.09.017>. Acesso em: 14 ago. 2018.

GENSINI, G. The pathological anatomy of the coronary arteries of man. *In*: GENSINI, G. **Coronary Arteriography**. Mount Kisco, New York: FUTURA, 1975. p. 271-274.

GENSINI, G. A more meaningful scoring system for determining the severity of coronary heart disease. **American Journal of Cardiology**, v. 51, n. 3, p. 606, 1 fev. 1983. Disponível em: [http://dx.doi.org/10.1016/S0002-9149\(83\)80105-2](http://dx.doi.org/10.1016/S0002-9149(83)80105-2). Acesso em: 14 ago. 2018.

GIBSON, C. Michael *et al.* Combination therapy with abciximab reduces angiographically evident thrombus in acute myocardial infarction a TIMI 14 substudy. **Circulation**, v. 103, n. 21, p. 2.550-2.554, 2001.

GIBSON, C. Michael *et al.* Relationship of the TIMI myocardial perfusion grades, flow grades, frame count, and percutaneous coronary intervention to long-term outcomes after thrombolytic administration in acute myocardial infarction. **Circulation**, v. 105, n. 16, p. 1.909-1.913, 2002.

GO, Alan S. *et al.* Heart disease and stroke statistics-2013 update: A Report from the American Heart Association. **Circulation**, v. 127, n. 1, p. e6-e245, 2013.

GRANGER, C. B. *et al.* Global Registry of Acute Coronary Events Investigators. Predictors of hospital mortality in the global registry of acute coronary events. **Arch Intern Med**, v. 163, n. 19, p. 2.345-2.353, 2003.

GUPTA, Sanjiv; GUPTA, Madan Mohan. No reflow phenomenon in percutaneous coronary interventions in ST-segment elevation myocardial infarction. **Indian Heart Journal**, v. 68, n. 4, p. 539-551, 2016. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ihj.2016.04.006>. Acesso em: 14 ago. 2018.

HAIG, C. *et al.* Current smoking and prognosis after acute ST-segment elevation

myocardial infarction: new pathophysiological insights. **JACC Cardiovasc Imaging**, v. 12, n. 6, p. 993-1.003, 2019.

HAUSENLOY, Derek J. *et al.* The coronary circulation in acute myocardial ischaemia/reperfusion injury: a target for cardioprotection. **Cardiovascular Research**, v. 115, n. 7, p. 1.143-1.155, 2019.

HENRIQUES, J. P. S. *et al.* Incidence and clinical significance of distal embolization during primary angioplasty for acute myocardial infarction. **European Heart Journal**, v. 23, n. 14, p. 1.112-1.117, 2002.

HEUSCH, Gerd *et al.* Coronary microembolization: From bedside to bench and back to bedside. **Circulation**, v. 120, n. 18, p. 1.822-1.836, 2009.

HEUSCH, Gerd; GERSH, Bernard J. The pathophysiology of acute myocardial infarction and strategies of protection beyond reperfusion: A continual challenge. **European Heart Journal**, v. 38, n. 11, p. 774-784, 2017.

HEUSCH, Gerd. Coronary microvascular obstruction: the new frontier in cardioprotection. **Basic Research in Cardiology**, v. 114, n. 6, p. 45, 2019. Disponível em: <https://doi.org/10.1007/s00395-019-0756-8>. Acesso em: 7 jan. 2021.

HEUSCH, Gerd; SKYSCHALLY, Andreas; KLEINBONGARD, Petra. Coronary microembolization and microvascular dysfunction. **International Journal of Cardiology**, v. 258, n. 2.017, p. 17-23, 2018. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2018.02.010>. Acesso em: 14 ago. 2018.

HUANG, Gang *et al.* Coronary score adds prognostic information for patients with acute coronary syndrome. **Circulation Journal**, v. 74, n. 3, p. 490-495, 2010. Disponível em: <http://joi.jlc.jst.go.jp/JST.JSTAGE/circj/CJ-09-0637?from=CrossRef>. Acesso em: 7 jan. 2021.

IBANEZ, Borja *et al.*, 2017. ESC Guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation. **European Heart Journal**, v. 39, n. 2, p. 119-177, 2018.

IKENAGA, Hiroki *et al.* Longitudinal extent of lipid pool assessed by optical coherence tomography predicts microvascular no-reflow after primary percutaneous coronary intervention for ST-segment elevation myocardial infarction. **Journal of Cardiology**, v. 62, n. 2, p. 71-76, 2013.

IWAKURA, K. *et al.* Chronic pre-treatment of statins is associated with the reduction of the no reflow phenomenon in the patients with reperfused acute myocardial infarction. **Eur Heart J**, v. 27, n. 5, p. 534-539, 2006.

JENSEN, C. J. *et al.* Impacto of hyperglycemia at admission in patients with acute ST-segment elevation myocardial infarction as assessed by contrast-enhanced MRI. **Clin Res Cardiol**, v. 100, n. 8, p. 649-659, 2011.

JIA, Haibo *et al.* In Vivo Diagnosis of Plaque Erosion and Calcified Nodule in Patients

with Acute Coronary Syndrome by Intravascular Optical Coherence Tomography. **Journal of the American College of Cardiology**, v. 62, n. 19, p. 1.748-1.758, 2013.

JIA, Haibo *et al.* Effective anti-thrombotic therapy without stenting: intravascular optical coherence tomography-based management in plaque erosion (the EROSION study). **Eur Heart J**, v. 38, n 11, p. 792-800, 2017.

JOLLY, Sanjit S. *et al.* Radial *versus* femoral access for coronary angiography and intervention in patients with acute coronary syndromes (RIVAL): A randomised, parallel group, multicentre trial. **The Lancet**, v. 377, n. 9.775, p. 1.409-1.420, 2011. Disponível em: [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(11\)60404-2](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(11)60404-2). Acesso em: 14 ago. 2018.

JUNHUA, Ge *et al.* Thrombus Aspiration for ST-Segment–Elevation Myocardial Infarction in Modern Era Still an Issue of Debate?, **Circ Cardiovasc Interv**, v. 10, n. 10, p. 005739, 2017. doi: 10.1161/CIRCINTERVENTIONS.117.005739.

KIRMA, C. *et al.* Clinical and procedural predictors of No-Reflow phenomenon after primary percutaneous coronary interventions: experience at a single center. **Circ J**, v. 72, n. 5, p. 716-721, 2008.

KLONER, R. A.; GANOTE, C. E.; JENNINGS, R. B. The “No-Reflow” phenomenon after temporary coronary occlusion in the dog. **Journal of Clinical Investigation**, v. 54, n. 6, p. 1.496-1.508, 1974.

KLONER, R. A.; GANOTE, C. E.; JENNINGS, R. B. No-Reflow phenomenon in the heart and brain. **Am J Physiol Heart Circ Physiol**, v. 315, n. 3, p. H550-562, 2018.

KONIJNENBERG, Lara S. F. *et al.* Pathophysiology and diagnosis of coronary microvascular dysfunction in ST- elevation myocardial infarction. **Cardiovascular Research**, v. 116, n. 4, p. 787-805, 2020.

KRUG, Arno *et al.* Blood Supply of the Myocardial after Temporary Coronary Occlusion. **Circulation Research**, v. 19, n. 1, p. 57-62, 1966.

LAXSON, David D.; WILSON, Robert F.; WHITE, Carl W. Intense microvascular constriction lesions. **The Lancet**, v. 333, n. 8.642, p. 807-811, 1988.

LEENING, Maarten JG, *et al.* Net Reclassification Improvement: Computation, Interpretation, and controversies. **Ann Intern Med**, v. 160, n. 2, p.122-131, 2014.

LEI, Xing *et al.* EROSION Study (Effective Anti-Thrombotic Therapy Without Stenting: Intravascular Optical Coherence Tomography–Based Management in Plaque Erosion) A 1-Year Follow-Up Report. **Circ Cardiovasc Interv**, v. 10, n. 12, p. e005860, 2017. doi: 10.1161/CIRCINTERVENTIONS.117.005860.)

LI, X.D. *et al.* Effects of pre-procedural statin therapy on myocardial no reflow following percutaneous coronary intervention: a meta analysis. **Chin Med J**, v. 126, n. 9, p. 1.755-1.760, 2013.

LIBBY, Peter. Mechanisms of acute coronary syndromes and their implications for therapy. **New England Journal of Medicine**, v. 368, n. 21, p. 2.004-2.013, 2013. Disponível em: <http://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJMra1216063>. Acesso em: 14 ago. 2018.

LIBBY, Peter; HANSSON, Göran K. Adaptive immunity in acute coronary syndromes: chicken or egg?. **European Heart Journal**, v. 39, n. 13, p. 1.098-1.099, 2018. Disponível em: <https://academic.oup.com/eurheartj/article/39/13/1098/4791397>. Acesso em: 14 ago. 2018.

MAGRO, Michael *et al.* Usefulness of the SYNTAX score to predict “no reflow” in patients treated with primary percutaneous coronary intervention for ST-segment elevation myocardial infarction. **The American Journal of Cardiology**, v. 109, n. 5, p. 601-606, 2012.

MAGRO, Michael *et al.* The MI SYNTAX score for risk stratification in patients undergoing primary percutaneous coronary intervention for treatment of acute myocardial infarction: A substudy of the COMFORTABLE AMI trial. **International Journal of Cardiology**, v. 175, n. 2, p. 314–322, 2014.

McCARTNEY, P. *et al.* Effect of low-dose intracoronary alteplase during primary percutaneous coronary intervention on microvascular obstruction in patients with acute myocardial infarction: a randomized clinical trial. **JAMA**, v. 321, n. 1, p. 56-68, 2019.

MAHMOUD, Ahmed N. Deferred or immediate stent implantation for primary percutaneous coronary intervention: A meta-analysis of randomized trials. **Catheter Cardiovasc Interv**, v. 91, n. 2, p. 260-264, 2018. doi: 10.1002/ccd.27240

MANGOLD, Andreas *et al.* Coronary neutrophil extracellular trap burden and deoxyribonuclease activity in ST-elevation acute coronary syndrome are predictors of ST-segment resolution and infarct size. **Circulation Research**, v. 116, n. 7, p. 1.182-1.192, 2015.

MARINHO, Fátima *et al.* Burden of disease in Brazil, 1990-2016: a systematic subnational analysis for the Global Burden of Disease Study 2016. **The Lancet**, v. 392, n. 10.149, p. 760-775, 2018.

MARINO, Bárbara Campos Abreu *et al.* Coordinated regional of myocardial infarction in a rural area in Brazil: Minas Telecardio Project 2. **Quality of Care and Clinical Outcome**, v. 2, n. 3, p. 215-224, 2016.

MAZHAR, Jawad; MASHICHARAN, Mary; FARSHID, Ahmad. Predictors and outcome of No-Reflow post primary percutaneous coronary intervention for ST elevation myocardial infarction. **IJC Heart and Vasculature**, v. 10, p. 8-12, 2016. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ijcha.2015.11.002>. Acesso em: 14 ago. 2018.

MELIKIAN, N. *et al.* Quantitative assessment of coronary microvascular function in patients with and without epicardial atherosclerosis. **EuroIntervention**, v. 5, n. 8, p. 939-945, 2010.

- MODOLO, Rodrigo *et al.* Coronary artery calcification score is an independent predictor of the no-reflow phenomenon after reperfusion therapy in acute myocardial infarction. **Coronary Artery Disease**, v. 26, n. 7, p. 562-566, 2015.
- MORISHIMA, Itsuro *et al.* Angiographic *No-Reflow* phenomenon as a predictor of adverse long-term outcome in patients treated with percutaneous transluminal coronary angioplasty for first acute myocardial infarction. **Journal of the American College of Cardiology**, v. 36, n. 4, p. 1.202-1.209, 2000. Disponível em: [http://dx.doi.org/10.1016/S0735-1097\(00\)00865-2](http://dx.doi.org/10.1016/S0735-1097(00)00865-2). Acesso em: 14 ago. 2018.
- NDREPEPA, Gjin *et al.* 5-year prognostic value of *no-reflow* phenomenon after percutaneous coronary intervention in patients with acute myocardial infarction. **Journal of the American College of Cardiology**, v. 55, n. 21, p. 2.383-2.389, 2010. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jacc.2009.12.054>. Acesso em: 14 ago. 2018.
- NEELAND, Ian J. *et al.* Coronary angiographic scoring systems: An evaluation of their equivalence and validity. **American Heart Journal**, v. 164, n. 4, p. 547-552, 2012.
- NEGISHI, Y. *et al.* The combination assessment of lipid pool and thrombus by optical coherence tomography can predict the filter no-reflow in primary PCI for ST elevated myocardial infarction. **Medicine (Baltimore)**, v. 96, n. 50, p. E9297, 2017.
- NICCOLI, Giampaolo *et al.* Optimized Treatment of ST-Elevation Myocardial Infarction The Unmet Need to Target Coronary Microvascular Obstruction as Primary Treatment Goal to Further Improve Prognosis. **Circ Res**, v. 125, n. 2, p. 245-258, 2019.
- NICCOLI, Giampaolo *et al.* Coronary microvascular obstruction in acute myocardial infarction. **European Heart Journal**, v. 37, n. 13, p. 1.024-1.033, 2016.
- NICCOLI, Giampaolo *et al.* Myocardial *No-Reflow* in humans. **Journal of the American College of Cardiology**, v. 54, n. 4, p. 281-292, 2009. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jacc.2009.03.054>. Acesso em: 14 ago. 2018.
- NIJVELFT, Robin *et al.* Functional recovery after acute myocardial infarction: comparison between angiography, electrocardiography, and cardiovascular magnetic resonance measures of microvascular injury. **J Am Coll Cardiol**, v. 52, n. 3, p. 181-189, 2008.
- OLIVEIRA, Jussielly C. *et al.* Disparities in Access and Mortality of Patients With ST-Segment-Elevation Myocardial Infarction Using the Brazilian Public Healthcare System: VICTIM Register. **Journal of the American Heart Association**, v. 8, n. 20, p. e013057, 2019.
- PENCINA, Michael J. *et al.* Evaluating the added predictive ability of a new marker: From area under the ROC curve to reclassification and beyond. **Statist. Med.**, v. 27, n. 2, p. 157-172, 2008.
- PIEGAS, L. S. *et al.* V Diretriz da Sociedade Brasileira de Cardiologia sobre tratamento do infarto agudo do miocárdio com supradesnível do segmento ST. **Arquivos Brasileiros de Cardiologia**, v. 105, n. 2, supl. 1, p. 1-105, 2015. Disponível em:

<http://www.gnresearch.org/doi/10.5935/abc.20150107>. Acesso em: 14 ago. 2018.

PORTO, Italo *et al.* Intracoronary microparticles and microvascular obstruction in patients with ST elevation myocardial infarction undergoing primary percutaneous intervention. **European Heart Journal**, v. 33, n. 23, p. 2.928-2.938, 2012.

REINDL, Martin *et al.* Relation of low-density lipoprotein cholesterol with microvascular injury and clinical outcome in revascularized ST-elevation myocardial infarction. **J Am Heart Assoc**, v. 6, n. 10, p. 1-8, 2017.

REINSTADLER, S. J. *et al.* Antecedent hypertension and myocardial injury in patients with reperfused ST-elevation myocardial infarction. **J Cardiovasc Magn Reson**, v. 18, n. 80, p. 1-8, 2016.

REINSTADLER, S. J. *et al.* Association of smoking with myocardial with myocardial injury and clinical outcome in patients undergoing mechanical reperfusion for ST-elevation myocardial infarction. **Eur Heart J Cardiovasc Imaging**, v. 18, n. 1, p. 39-45, 2017.

REZKALLA, Shereif H. *et al.* *No-Reflow* phenomenon following percutaneous coronary intervention for acute myocardial infarction: Incidence, outcome, and effect of pharmacologic therapy. **Journal of Interventional Cardiology**, v. 23, n. 5, p. 429-436, 2010.

REZKALLA, Shereif H. *et al.* Management of *No-Reflow*. Phenomenon in the catheterization laboratory. **J Am Coll Cardiol Intv**, v. 10, n. 3, p. 215-223, 2017.

RIBEIRO, Antonio Luiz P. *et al.* Cardiovascular health in Brazil. **Circulation**, v. 133, n. 4, p. 4.220-4.33, 2016. Disponível em: <http://circ.ahajournals.org/lookup/doi/10.1161/CIRCULATIONAHA.114.008727>. Acesso em: 14 ago. 2018.

RIDKER, PM. E. *et al.* Antiinflammatory Therapy with Canakinumabe for Atherosclerotic Disease. **The New England Journal of Medicine**, v. 377, n. 12, p. 1.119-1.131, 2017.

RINGQVIST, I. *et al.* Prognostic value of angiographic indices of coronary artery disease from the Coronary Artery Surgery Study (CASS). **The Journal of Clinical Investigation**, v. 71, n. 6, p. 1.854-1.866, 1983.

ROMAGNOLI, Enrico *et al.* Radial *versus* femoral randomized investigation in st-segment elevation acute coronary syndrome: The rifle-steacs (radial *versus* femoral randomized investigation in st-elevation acute coronary syndrome) study. **Journal of the American College of Cardiology**, v. 60, n. 24, p. 2.481-2.489, 2012. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jacc.2012.06.017>. Acesso em: 14 ago. 2018.

RUIZ-GARCIA, J. *et al.* Age-and gender-related changes in plaque composition in patients with acute coronary syndrome: the PROSPECT study. **EuroIntervention**, v. 8, n. 8, p. 929-938, 2012.

SAAD, M. *et al.* Impact of direct stenting on myocardial injury assessed by cardiac magnetic resonance imaging and prognosis in ST-elevation myocardial infarction. **Int J Cardiol**, v. 283, p. 88-92, 2019. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2018.11.14>. Acesso em: 10 nov. 2020.

ŞAHİN, Durmuş Yıldırım *et al.* SYNTAX Score is a predictor of angiographic *no-reflow* in patients with ST elevation myocardial infarction treated with primary percutaneous coronary intervention. **Coronary Artery Disease**, v. 24, n. 2, p. 148-153, 2013.

SCALONE, Giancarla *et al.* Not all plaque ruptures are born equal: An optical coherence tomography study. **European Heart Journal Cardiovascular Imaging**, v. 18, n. 11, p. 1.271-1.277, 2017.

SCHOFER, Joachim; MONTZ, Ricardo; MATHEY, Detlef G. Scintigraphic evidence of the “No-Reflow” phenomenon in human beings after coronary thrombolysis. **Journal of the American College of Cardiology**, v. 5, n. 3, p. 593-598, 1985. Disponível em: [http://dx.doi.org/10.1016/S0735-1097\(85\)80381-8](http://dx.doi.org/10.1016/S0735-1097(85)80381-8). Acesso em: 14 ago. 2018.

SCHOLZ, Karl Heinrich *et al.* Impact of treatment delay on mortality in ST-segment elevation myocardial infarction (STEMI) patients presenting with and without haemodynamic instability: Results from the German prospective, multicentre FITT-STEMI trial. **European Heart Journal**, v. 39, n. 13, p. 1.065-1.074, 2018.

SCHWARTZ, Bryan G; KLONER, Robert A. Coronary no reflow. **Journal of Molecular and Cellular Cardiology**, v. 52, n. 4, p. 873-882, 2012.

SELZER, A. On the limitation of therapeutic intervention trials in ischemic heart disease: a clinician's viewpoint. **Am J Cardiol**, v. 49, n. 1, p. 252-255, 1982.

SERRUYS, Patrick W. *et al.* Percutaneous coronary intervention *versus* coronary-artery bypass grafting for severe coronary artery disease. **N Engl J Med**, v. 360, n. 10, p. 961-972, 2009.

SHOME, Joy S. *et al.* Current perspectives in coronary microvascular dysfunction. **Microcirculation**, v. 24, n. 1, p. 1-13, 2017.

SIANOS, Georgios *et al.* The SYNTAX Score: an angiographic tool grading the complexity of coronary artery disease. **EuroIntervention**, v. 1, n. 2, p. 219-227, 2005.

SIANOS, Georgios *et al.* Angiographic stent thrombosis after routine use of drug-eluting stents in ST-segment elevation myocardial infarction. The importance of thrombus burden. **Journal of the American College of Cardiology**, v. 50, n. 7, p. 573-583, 2007.

SINNAEVE, Peter R. *et al.* ST-segment-elevation myocardial infarction patients randomized to a pharmaco-invasive strategy or primary percutaneous coronary intervention strategic reperfusion early after myocardial infarction (STREAM) 1-year mortality follow-up. **Circulation**, v. 130, n. 14, p. 1.139-1.145, 2014.



SOEDA, Tsunenari *et al.* Morphological predictors for no reflow phenomenon after primary percutaneous coronary intervention in patients with ST-segment elevation myocardial infarction caused by plaque rupture. **European Heart Journal – Cardiovascular Imaging**, v. 18, n. 1, p. 103-110, 2017. Disponível em: <https://academic.oup.com/ehjci/advance-article-lookup/doi/10.1093/ehjci/jev341>. Acesso em: 14 ago. 2018.

SPOSITO, Andrei C. *et al.* Rebound inflammatory response during the acute phase of myocardial infarction after simvastatin withdrawal. **Atherosclerosis**, v. 207, n. 1, p. 191-194, 2009.

STAKOS, Dimitrios A. *et al.* Expression of functional tissue factor by neutrophil extracellular traps in culprit artery of acute myocardial infarction. **European Heart Journal**, v. 36, n. 22, p. 1.405-1.414, 2015.

SYMONS, R. *et al.* Impact of active smoking on myocardial infarction severity in reperfused ST-segment elevation myocardial infarction patients: the smoker's paradox revisited. **Eur Heart J**, v. 37, n. 36, p. 2.756-2.764, 2016.

SZUMMER, Karolina *et al.* Improved outcomes in patients with ST-elevation myocardial infarction during the last 20 years are related to implementation of evidence-based treatments: Experiences from the SWEDEHEART registry 1995-2014. **European Heart Journal**, v. 38, n. 41, p. 3.056-3.065, 2017.

TAKUMI Higuma *et al.* Does Residual Thrombus After Aspiration Thrombectomy Affect the Outcome of Primary PCI in Patients With ST-Segment Elevation Myocardial Infarction? An Optical Coherence Tomography Study, **J Am Coll Cardiol Intv**, v. 9, n. 19, p. 2.002-2.009, 2016.

TAMIS-HOLLAND, Jacqueline E. *et al.* Contemporary Diagnosis and Management of patients With Myocardial Infarction in the Absence of Obstructive Coronary Artery Disease: A Scientific Statement From the American Heart Association. **Circulation**, v. 139, n. 18, p. e891-e908, 2019.

TANAKA, Atsushi *et al.* No-reflow phenomenon and lesion morphology in patients with acute myocardial infarction. **Circulation**, v. 105, n18, p. 2.148-2.152, 2002.

TARDIF, Jean-Claude *et al.* Efficacy and Safety of Low-Dose Colchicine after Myocardial Infarction. **The New England Journal of Medicine**, v. 381, n. 26, p. 2.497-2.505, 2019.

THYGESEN, Kristian *et al.* Fourth universal definition of myocardial infarction. **Circulation**, v. 138, n. 20, p. e618-651, 2018.

TIMI STUDY GROUP. The Thrombolysis in Myocardial Infarction (TIMI) trial. Phase I findings. **N Engl J Med**, v. 312, p. 932-936, 1985.

TRAVERSE, Jay H. *et al.* NHLBI-Sponsored randomized trial of postconditioning during primary percutaneous coronary intervention for ST-elevation myocardial infarction. **Circ Res**, v. 124, n. 5, p. 769-778, 2019. doi:

10.1161/CIRCRESAHA.118.314060.

VALGIMIGLI, Marco *et al.* Radial versus femoral access in patients with acute coronary syndromes undergoing invasive management: a randomised multicentre trial. **The Lancet**, v. 385, n. 9.986, p. 2.465-2.476, 2015.

VAN'T HOF, A. *et al.* Angiographic assessment of myocardial reperfusion in patients treated with primary angioplasty for acute myocardial infarction: Myocardial Blush Grade. **Circulation**, v. 97, n. 23, p. 2.302-2.306, 1998.

VAN'T HOF, AW *et al.* Ongoing Tirofiban In Myocardial infarction Evaluation (On-TIME) 2 study group. Prehospital initiation of tirofiban in patients with ST-elevation myocardial infarction undergoing primary angioplasty (On-TIME 2): a multicentre, double-blind, randomised controlled trial. **Lancet**, v. 372, n. 9.638, p. 537-546, 2008. doi: 10.1016/S0140-6736(08)61235-0

VAN KRANENBURG, M. *et al.* Prognostic value of microvascular obstruction and infarct size, as measured by CMR in STEMI patients. **J Am Coll Cardiol Cardiovasc Imaging**, v. 7, n. 9, p. 930-939, 2014. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25212799/>. Acesso em: 7 jan. 2021.

VAN LEEUWEN, Mah *et al.* Evaluation of microvascular injury in revascularized patients with ST elevation myocardial infarction treated with ticagrelor versus prasugrel: the REDUCE-MVI trial. **Circulation**, v. 139, p. 636-649, 2019.

WANG, Jin-Wen *et al.* A risk score for no reflow in patients with ST-segment elevation myocardial infarction after primary percutaneous coronary intervention. **Clinical cardiology**, v. 38, n. 4, p. 208-215, 2015. Disponível em: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25892404>. Acesso em: 14 ago. 2018.

WESSLER, Jeffrey D. *et al.* Which intraprocedural thrombotic events impact clinical outcomes after percutaneous coronary intervention in acute coronary syndromes. **J Am Coll Cardiol Intv**, v. 9, n. 4, p. 331-337, 2016.

WU, Katherine C. CMR of microvascular obstruction and hemorrhage in myocardial infarction. **Journal of Cardiovascular Magnetic Resonance**, v. 14, n. 68, p. 1, 2012. Disponível em: <https://doi.org/10.1186/1532-429X-14-68>. Acesso em: 7 jan. 2021.

WU, Xiaofan *et al.* The Relationship Between Attenuated Plaque Identified by Intravascular Ultrasound and No-Reflow After Stenting in Acute Myocardial Infarction. The HORIZONS-AMI (Harmonizing Outcomes With Revascularization and Stents in Acute Myocardial Infarction) Trial. **J Am Coll Cardiol Intv**, v. 4, n. 5, p. 495-502, 2011.

YAHAGI, Kazuyuki *et al.* Pathology of Human Coronary and Carotid Artery Atherosclerosis and Vascular Calcification in Diabetes Mellitus. **Arterioscler Thromb Vasc Biol**, v. 37, n. 2, p. 191-204, 2017.

YAMAMURO *et al.* Coronary flow velocity pattern immediately after percutaneous

coronary intervention as a predictor of complications and in-hospital survival after acute myocardial infarction. **Circulation**, v. 106, n. 24, p. 3.051-3.056, 2002.

ZHANG, Dongfeng *et al.* Predicting coronary no-reflow in patients with acute ST-segment elevation myocardial infarction using Bayesian approaches. **Coron Artery Dis**, v. 25, n. 7, p. 582-588, 2014.

ZHANG, Ming-Ji *et al.* Correlation between intracoronary thrombus components and coronary blood flow after percutaneous coronary intervention for acute myocardial infarction at different onset time. **World J Clin Cases**, v. 7, n. 15, p. 2013-2021, 2019.

ZHOU H. *et al.* Clinical and procedural predictors of no-reflow in patients with acute myocardial infarction after primary percutaneous coronary intervention. **World J Emerg Med**, v. 5, n. 2, p. 96-102, 2014.

ZOU, Kelly H; O'MALLEY, James; MAURI, Laura. Receiver-Operating Characteristic Analysis for Evaluating Diagnostic Test and Predictive Models. **Circulation**, v. 115, n. 5, p. 654-657, 2007.