

MIGUEL OSMAN DIAS AGUIAR

Valor da sonotrombólise no tratamento do infarto agudo do miocárdio com supradesnivelamento do segmento ST: ensaio clínico randomizado sobre seu impacto nos índices de mecânica e função ventricular esquerda

Tese apresentada à Faculdade de Medicina da
Universidade de São Paulo para obtenção do
título de Doutor em Ciências

Programa de Cardiologia

Orientador: Prof. Dr. Wilson Mathias Junior

**SÃO PAULO
2019**

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação (CIP)

Preparada pela Biblioteca da
Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo

©reprodução autorizada pelo autor

Aguiar, Miguel Osman Dias

Valor da sonotrombólise no tratamento do infarto agudo do miocárdio com supradesnívelamento do segmento ST : ensaio clínico randomizado sobre seu impacto nos índices de mecânica e função ventricular esquerda / Miguel Osman Dias Aguiar. -- São Paulo, 2019.

Tese(doutorado)--Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo.

Programa de Cardiologia.

Orientador: Wilson Mathias Junior.

Descritores: 1.Infarto agudo do miocárdio
2.Ecocardiografia 3.Ecocardiografia contrastada
4.Sonotrombólise 5.Intervenção coronária percutânea
6.Ecocardiografia com speckle tracking

USP/FM/DBD-124/19

Responsável: Erinalva da Conceição Batista, CRB-8 6755

Dedicatória

À minha esposa Fernanda, companheira de todas as horas, pelo amor, cumplicidade, paciência e incentivo, sobretudo nesta etapa.

Aos meus filhos Rafael e Isadora, meus amores, pela ternura e carinho.

Aos meus pais José Osman e Jade, pelo exemplo, dedicação e amor durante todos estes anos, minha eterna admiração e gratidão.

Agradecimentos

Aos pacientes, pela confiança e compreensão durante todas as fases do projeto, meu eterno respeito e compromisso de sempre buscar a cura e, quando esta não for possível, atenuar o sofrimento.

Ao Prof. Dr. Wilson Mathias Jr, orientador desta dissertação, profissional de qualidade ímpar e pessoa excepcional, pelos ensinamentos, conselhos, apoio integral e generosidade ao longo destes anos.

À Profa. Dra. Jeane Mike Tsutsui, médica admirável, pelos ensinamentos e apoio incondicional durante todas as etapas da pós-graduação.

Aos membros da qualificação Profa. Dra. Ludhmila Abrahão Hajjar, Dr. Luís Henrique Wolff Gowdak e Dr. Antonio Carlos Bacelar Nunes Filho pelas importantes contribuições para o enriquecimento desta Tese.

Ao Dr. Thomas Richard Porter, pelo incentivo e suporte científico durante todas as fases do projeto de pesquisa.

Ao Dr. Bruno Garcia Tavares, pelo companheirismo e apoio, durante todo o período da pesquisa.

Às enfermeiras, Erica Prado Viana e Nadia Luana Melo Batista, pela dedicação, suporte, incentivo e paciência.

Ao Dr. João Cesar Nunes Sbrano e à Dra. Gláucia Maria Penha Tavares, supervisores do grupo de ecocardiografia do InCor, pelo apoio, incentivo, orientações e sugestões durante toda a pós-graduação.

À pesquisadora Dra. Maria Cristina Donadio Abduch, pelas sugestões e suporte em todos os momentos.

Aos médicos, Diego Ribeiro Garcia, Alessandra Oliveira, Bernardo Lopes e Hsu Po Chiang, pelo apoio e incentivo durante o período em que estivemos juntos neste estudo.

A toda a equipe de enfermagem e de técnicos administrativos, em especial à Sra. Telma Cristina Bastos de Souza, pelo suporte em todas as fases deste processo.

A todos os médicos assistentes do grupo de ecocardiografia do InCor pelo apoio e disponibilidade em ajudar em vários momentos deste estudo.

Aos médicos Edgar Bezerra de Lira Filho, Rafael Bonafim Piveta e Wercules Antonio Alves de Oliveira, pela amizade, apoio técnico e generosidade durante os momentos desafiadores deste projeto.

À Sra. Juliana Lattari Sobrinho e à Prof. Avivia Marise Cuckier, pelo apoio e suporte técnico na formatação do texto e revisão gramatical.

Ao Dr. Jose Manuel Velasco, médico e pessoa admirável, pela amizade, generosidade, ensinamentos e incentivo em momentos decisivos da minha carreira.

Ao Dr. Jose Luis Zamorano Gomez, Chefe do serviço de Cardiologia do Hospital Universitário Ramon y Cajal – Madrid – Espanha, pelos ensinamentos, oportunidades e amizade durante todo o período de formação em ecocardiografia.

Ao Prof. Dr. Alfredo Mansur, pelo incentivo constante e conscientização sobre a importância da pesquisa médica.

Epígrafe

***“Nada resiste ao trabalho”
Prof. Dr. E. J Zerbini***

Normatização Adotada

Esta tese está de acordo com as seguintes normas, em vigor no momento de sua publicação:

Referências: adaptado de *International Committee of Medical Journals Editors* (Vancouver).

Universidade de São Paulo. Faculdade de Medicina. Divisão de Biblioteca e Documentação. Guia de apresentação de dissertações, teses e monografias. Elaborado por Anneliese Carneiro da Cunha, Maria Julia de A.L. Freddi, Maria F. Crestana, Marinalva de Souza Aragão, Suely Campos Cardoso, Valéria Vilhena. 3ª ed. São Paulo: Divisão de Biblioteca e Documentação; 2011.

Abreviatura dos títulos e periódicos de acordo com *List of Journals Indexed in Index Medicus*.

Sumário

Lista de tabelas**Lista de figuras****Resumo****Summary**

1	INTRODUÇÃO.....	1
1.1	As doenças cardiovasculares.....	2
1.2	Infarto agudo do miocárdio: aspectos gerais.....	3
1.2.1	Infarto agudo do miocárdio com supradesnívelamento do segmento ST: impacto na função ventricular esquerda.....	5
1.2.2	Infarto agudo do miocárdio com supradesnívelamento do segmento ST: terapia de reperfusão e suas limitações atuais.....	6
1.3	Papel do ecocardiograma no IAMCSST.....	10
1.4	O estudo da mecânica cardíaca.....	11
1.4.1	Estudo da deformação miocárdica pela avaliação do <i>strain</i> longitudinal global derivada do método de <i>speckle tracking</i> bidimensional.....	13
1.5	Aplicações da ecocardiografia contrastada no infarto agudo do miocárdio.....	16
1.6	Sonotrombólise.....	19
2	OBJETIVOS.....	23
2.1	Desfecho primário.....	24
2.2	Desfechos secundários.....	24
3	MÉTODOS.....	25
3.1	Desenho do estudo.....	26
3.2	Cálculo Amostral e método de randomização.....	26
3.3	Aspectos éticos.....	27
3.4	Critérios de Inclusão.....	28
3.5	Critérios de Exclusão.....	28
3.6	Protocolo do Estudo.....	28
3.7	Avaliação Eletrocardiográfica e dos marcadores séricos de necrose miocárdica...	31
3.8	Parâmetros angiográficos.....	32

3.9	Avaliação ecocardiográfica.....	32
3.10	<i>Strain</i> global longitudinal derivado do método de <i>speckle tracking</i>	35
3.11	Estudo da caracterização tecidual miocárdica pela Ressonância Magnética.....	36
3.12	Análise Estatística.....	38
4	RESULTADOS.....	39
4.1	Resolução do segmento ST e níveis séricos de troponina.....	42
4.2	Tempo porta-balão.....	43
4.3	Distribuição do território arterial coronário e taxa de recanalização angiográfica pré ICP.....	44
4.4	Parâmetros de mecânica e função ventricular esquerda.....	45
4.5	Remodelamento ventricular esquerdo.....	46
4.6	Tamanho do infarto – Ressonância magnética cardíaca.....	48
4.7	Correlação entre o tamanho do Infarto pela ressonância magnética e os valores do <i>strain</i> longitudinal global pela ecocardiografia transtorácica.....	49
4.8	Taxas de implante de cardiodesfibrilador implantável (CDI) e de mortalidade.....	51
4.9	Reprodutibilidade.....	51
5	DISCUSSÃO.....	53
6	CONCLUSÃO.....	61
7	REFERÊNCIAS.....	63

ACD	artéria coronária direita
ACX	artéria coronária circunflexa
ADA	artéria coronária descendente anterior
ASC	área de superfície corporal
ATP	adenosina trifosfato
AVC	acidente vascular cerebral
A2C	plano apical de duas câmaras
A3C	plano apical de três câmaras
A4C	plano apical de quatro câmaras
CCI	coeficiente de correlação interclasse
CDI	cardiodesfibrilador implantável
CK-MB	creatina quinase - isoenzima MB
CW	doppler contínuo
DAC	doença arterial coronariana
DCV	doenças cardiovasculares
Dp	desvio padrão
DICOM	<i>digital Imaging and Communications in Medicine</i>
2D	bidimensional
E	onda diastólica precoce do fluxo mitral
ECO	ecocardiograma
e'	onda diastólica precoce do Doppler tecidual mitral
ECG	eletrocardiograma
EPM	escore de perfusão miocárdica
F	feminino
HAS	hipertensão arterial sistêmica
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	insuficiência cardíaca
IC95%	intervalo de confiança de 95%
ICP	intervenção coronária percutânea
IM	índice mecânico
IMVE	índice de motilidade parietal do ventrículo esquerdo
M	masculino
mcs	microssegundos
MHz	megahertz
OMV	obstrução microvascular
OR	<i>odds ratio</i> ou razão de chance
PW	doppler pulsado
RE	resolução especial
RMC	ressonância magnética cardíaca
RPG	realce precoce pelo gadolínio
RT	resolução temporal
RTG	realce tardio pelo gadolínio
SCA	síndromes coronarianas agudas
SLG	<i>strain</i> longitudinal global
SSFP	<i>steady State Free Precession</i>
ST2D	<i>speckle tracking</i> bidimensional.
SUS	sistema Único de Saúde
TDI	doppler tecidual
TIMI	<i>thrombolysis in myocardial infarction</i>
TRA	taxa de recanalização angiográfica

US	ultrassom
USD	ultrassom diagnóstico
UST	ultrassom terapêutico
VE	ventrículo esquerdo
VDF	volume diastólico final
vs	versus
VSF	volume sistólico final
%	porcentagem
<	menor que
>	maior que
≥	maior ou igual
=	igual
-	sinal negativo
±	mais ou menos
Kg/m²	quilograma por metro ao quadrado
ml	mililitro
mm	milímetro
ms	milissegundos
ng/ml	nanograma por mililitro

Figura 1.	Banda ventricular helicoidal única.....	12
Figura 2.	Arranjo estrutural miobibrilar conjugado à contratilidade nos diferentes sentidos.....	13
Figura 3.	Análise da deformação miocárdica pelo método de <i>speckle tracking</i>	15
Figura 4.	Aplicações da ecocardiografia contrastada no IAMCSST.....	18
Figura 5.	Protocolo de estudo.....	31
Figura 6.	Ecocardiografia contrastada com análise da perfusão miocárdica.....	34
Figura 7.	Planos ecocardiográficos apicais.....	35
Figura 8.	Exemplo da apresentação dos resultados do <i>strain</i> pelo <i>Software Image Arena</i>	36
Figura 9.	Fluxograma de seleção de pacientes. IAMCSST: infarto agudo do miocárdio com supradesnivelamento do segmento ST; IM: índice mecânico; ICP: intervenção coronária percutânea.....	40
Figura 10.	Distribuição do tempo porta-balão nos dois grupos. Grupo Terapia (Alto IM/ICP) e Grupo Controle (Apenas ICP). Não houve diferença entre os grupos ($p = 0,42$).....	43
Figura 11.	Porcentagem de pacientes com recanalização angiográfica (fluxo TIMI 2-3) antes da realização da intervenção coronariana percutânea em cada grupo de tratamento. Terapia (Alto IM/ICP), Controle (Apenas ICP) e grupo Referência. TRA: Taxa de recanalização angiográfica.....	45
Figura 12	Comportamento da FEVE e do SLG ao longo dos momentos, nos grupos Terapia (IM alto/ICP) e Controle (apenas ICP).....	46
Figura 13	Tamanho do infarto (dp) medido pela Ressonância Magnética. ICP = intervenção coronária percutânea; Alto IM = Índice mecânico alto.....	49
Figura 14	Correlação entre o tamanho do infarto após 72h da ICP avaliado pela RMC e os valores do SLG após 72 h, avaliado pelo ecocardiograma transtorácico derivado do ST2D, na população geral do estudo.....	50
Figura 15	Correlação entre o tamanho do infarto após 72h da ICP avaliado pela RMC e os valores de SLG após 72 h, avaliado pelo ecocardiograma transtorácico derivado do ST2D, entre os grupos Terapia e Controle..	50
Figura 16	Incidência de pacientes elegíveis para implante de CDI entre os grupos. CDI: cardiodesfibrilador implantável; ICP: intervenção coronária percutânea; IM: índice mecânico.....	51

	Pág.
Tabela 1	Variáveis demográficas entre os três grupos Terapia (Alto ICM/ICP), Controle (Apenas ICP) e Referência..... 41
Tabela 2	Resolução do segmento ST e valores de pico da troponina e CK-MB.. 42
Tabela 3	Parâmetros univariados na previsão de remodelamento ventricular esquerdo..... 47
Tabela 4	Parâmetros multivariados na previsão de remodelamento ventricular esquerdo..... 48

Aguiar MOD. *Valor da Sonotrombólise no Tratamento do Infarto Agudo do Miocárdio com Supradesnivelamento do Segmento ST: Ensaio Clínico Randomizado sobre seu Impacto nos Índices de Mecânica e Função Ventricular Esquerda* [tese]. “São Paulo: Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo”; 2019.

Introdução. Estudos pré-clínicos demonstraram que a utilização de pulsos ultrassônicos com alto índice mecânico (IM), feitas por um transdutor de ultrassom diagnóstico (USD), durante a infusão de um agente de contraste de microbolhas (sonotrombólise), tem o potencial de restabelecer o fluxo coronário e restaurar a microcirculação no infarto agudo do miocárdio com supradesnivelamento do segmento ST (IAMCSST). A fração de ejeção do ventrículo esquerdo (FEVE) e o *strain* longitudinal global (SLG) são parâmetros de avaliação da função e da mecânica ventricular e têm valores prognósticos estabelecidos no IAMCSST. **Objetivo.** Analisar o impacto da sonotrombólise no tratamento do IAMCSST e seu efeito sobre a mecânica e função do VE por ecocardiografia transtorácica. **Métodos.** Cem pacientes com primeiro IAMCSST foram prospectivamente randomizados (1/1) para o grupo Terapia, submetidos à sonotrombólise antes e depois da ICP primária ou para o grupo Controle, apenas a ICP primária. Pacientes com IAMCSST que chegaram fora da janela de randomização não foram incluídos, mas foram acompanhados e compuseram o grupo referência para acompanhamento das taxas de recanalização coronária. SLG, FEVE e remodelamento ventricular esquerdo foram avaliados por ecocardiograma transtorácico, realizado em momentos pré-determinados desde a chegada até seis meses após o infarto. A taxa de recanalização angiográfica antes da ICP primária e o tamanho do infarto medido pela ressonância magnética cardíaca (RMC), em 72h após a ICP, também foram analisados. **Resultados.** A média etária dos pacientes randomizados foi de 59 anos $\pm$ 11 anos e não houve diferença em relação ao gênero. Os tempos porta-balão não foram diferentes (78min $\pm$ 32 minutos para ICP apenas *versus* 77min $\pm$ 26 minutos para alto IM/ICP; p=0,42).

A recanalização coronária antes da ICP ocorreu em 24/50 (48%) pacientes do grupo Terapia e em 10/50 (20%) pacientes do grupo Controle ($p < 0,001$). A comparação da FEVE entre os grupos Terapia e Controle foi: antes da ICP, $45,1\% \pm 10,3$ vs. $41,8\% \pm 10,0$ ($p = 0,130$). Após a ICP, $48,1\% \pm 10,5$ vs. $42,3\% \pm 10,4$ ($p = 0,011$). Em 72h após a ICP, $49,8\% \pm 10,8$ vs. $43,8\% \pm 11,2$ ($p = 0,013$). Após 1 mês da ICP, $51,8\% \pm 10,5$ vs. $46,1\% \pm 11,4$ ($p = 0,017$) e, após 6 meses, $52,8\% \pm 10,3$ vs. $46,6\% \pm 12,5$ ($p = 0,013$). A comparação do SLG entre os grupos Terapia e Controle foi: após a ICP, $14,1\% \pm 4,1$ vs. $12,0\% \pm 3,3$ ($p = 0,012$). Após 72h da ICP, $14,5\% \pm 3,8$ vs. $11,7\% \pm 3,2$ ($p < 0,001$). Após 1 mês da ICP, $15,9\% \pm 3,4$ vs. $13,6\% \pm 3,5$ ($p = 0,005$) e, após 6 meses, $17,1\% \pm 3,5$ vs. $13,6\% \pm 3,6$ ($p < 0,001$). No grupo Terapia 30% (13/44) dos pacientes remodelaram o VE *versus* 55% (24/44) do grupo Controle. O tamanho do infarto foi menor no grupo Terapia ($p = 0,026$). Em análise multivariada, a randomização para o grupo Controle foi o principal preditor de remodelamento (OR = 2,57, $p = 0,033$). **Conclusão.** A melhora precoce e persistente da função e mecânica do VE nos pacientes tratados por sonotrombólise, associada às maiores taxas de recanalização e menor tamanho do infarto neste grupo refletiram uma resposta positiva desta terapia no IAMCSST.

Descritores: infarto agudo do miocárdio; ecocardiografia; ecocardiografia contrastada; sonotrombólise; intervenção coronária percutânea; ecocardiografia com *speckle tracking*

Aguiar MOD. *Value of Sonothrombolysis in the treatment of ST elevation myocardial infarction: A randomized clinical trial evaluating left ventricular function and mechanics* [thesis]. São Paulo: “Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo”; 2019.

Background. Preclinical studies have demonstrated that the use of ultrasound pulses with a high mechanical index (MI) by a diagnostic ultrasound transducer (USD) during the infusion of a microbubble contrast agent (sonotrombolysis) has the potential to restore coronary flow and to restore microcirculation ST elevation myocardial Infarction (STEMI). Left ventricular ejection fraction (LVEF) and global longitudinal strain (GLS) are parameters for evaluation of ventricular function and mechanics and have prognostic values established in STEMI.

Objectives. To analyze the impact of sonotrombolysis in the treatment of STEMI and its effect on the mechanics and LV function, evaluated by transthoracic echocardiography. **Methods.** 100 patients with their first STEMI were prospectively randomized (1/1) to the therapy group and underwent sonotrombolysis before and after primary PCI or were allocated to the control group and received only primary PCI. Patients with STEMI who arrived outside the window of randomization were not included but were part of a reference group only for the evaluation of coronary recanalization rates. GLS, LVEF, and left ventricular remodeling were evaluated by transthoracic echocardiography, performed at predetermined moments from arrival up to 6 months after STEMI. Angiographic recanalization rates prior to primary PCI and infarct size measured by cardiac magnetic resonance (CMR) at 72 h after PCI were also analyzed. **Results.** The mean age of the randomized patients was 59 ± 11 years and there was no difference in gender between groups. Door to balloon times were not different between groups (78 ± 32 minutes for PCI only versus 77 ± 6 minutes for high IM / PCI, $p=0.42$). Coronary recanalization in the angiogram before PCI occurred in 24/50 (48%) patients in the Therapy group and in 10/50 (20%) patients in the control group ($p<0.001$). The LVEF comparison between the Therapy and Control groups was: Before PCI, $45.1\% \pm 10.3$ vs $41.8\% \pm 10.0$ ($p=0.130$). After PCI, $48.1\% \pm 10.5$ vs $42.3\% \pm 10.4$ ($p=0.011$). At 72h after PCI,

49.8%±10.8 vs 43.8%±11.2 (p=0.013). After 1 month of PCI, 51.8%±10.5 vs 46.1%±11.4 (p=0.017) and after 6 months, 52.8%±10.3 vs 46.6%±12.5 (p=0.013). The GLS comparison between the Therapy and Control groups was: after PCI, 14.1%±4.1 vs. 12.0%±3.3 (p=0.012). After 72h of PCI, 14.5%±3.8 vs. 11.7%±3.2 (p<0.001). After 1 month of PCI, 15.9%±3.4 vs 13.6%±3.5 (p=0.005) and after 6 months, 17.1%±3.5 vs 13.6%±3.6 (p<0.001). In the Therapy group, 30% (13/44) of the patients remodeled the LV versus 55% (24/44) of the Control group. In multivariate analysis, randomization to the control group was the main predictor of remodeling (OR= 2.5, p=0.033). The infarct size was lower in the Therapy group (p=0.026). **Conclusion.** The early and persistent improvement of LV function and mechanics in patients treated with sonotrombolysis, associated with higher rates of recanalization and lower infarction size in this group, reflected a positive response of this therapy in the STEMI scenario.

Descriptors: acute myocardial infarction; sonothrombolysis; echocardiography; contrast echocardiography; percutaneous coronary intervention; speckle tracking echocardiography.

1 Introdução

1.1 As doenças cardiovasculares

As doenças cardiovasculares (DCV) são um grupo de desordens que envolvem o coração e os vasos sanguíneos, incluindo a doença arterial coronariana (DAC), a doença cerebrovascular, a doença cardíaca reumática, a doença arterial periférica, entre outras condições^{1,2}.

São a principal causa de morte no mundo; no ano de 2016 foram responsáveis por 17,9 milhões de óbitos, representando 31% da mortalidade global. Neste cenário, a DAC e a doença cerebrovascular respondem por 85% das mortes por DCV².

Nos países desenvolvidos, com sistemas de saúde avançados, as taxas de mortalidade por DCV têm diminuído nas últimas décadas³, como observado nas regiões da Europa Central e Ocidental, onde foram registradas quedas percentuais de 5,2% e 12,8%, respectivamente, envolvendo o número de mortes por todas as causas cardiovasculares entre 1990 e 2013⁴. Ainda assim, mesmo em países desenvolvidos, as DCV são responsáveis por cerca de um terço dos óbitos em indivíduos com mais de 35 anos³.

Nos países em desenvolvimento, o impacto na DCV é ainda maior. Perto de 82% das mortes prematuras por doenças não transmissíveis acontecem em países de baixa e média renda. Estatísticas mostram que aproximadamente metade ocorre durante a vida produtiva dos indivíduos e as DCV são responsáveis por sua maior parte, correspondendo a 37%⁵.

A mortalidade por DCV representou 28% do total de óbitos ocorridos no Brasil, entre 2010 e 2015. No ano de 2015 foram registradas 424.058 mortes por DCV no território nacional, e os custos relacionados foram estimados em 37,1 bilhões de reais, um aumento percentual de 17% no período de 2010 a 2015^{1,5}. A DAC é a principal causa de morte no país e foi responsável por 101.929 mortes em 2017⁶, a maioria relacionada ao IAM.

O IAM permanece como uma das principais causas de morbidade e mortalidade em todo o mundo, e seu impacto socioeconômico é significativo, representando um grave problema de saúde pública.

1.2 Infarto agudo do miocárdio: aspectos gerais

O infarto agudo do miocárdio (IAM) é caracterizado pela presença de necrose miocárdica causada por uma síndrome isquêmica instável, a qual provoca um desequilíbrio entre a oferta e o consumo de oxigênio. O diagnóstico clínico requer uma síndrome clínica indicativa de isquemia do miocárdio com evidência de necrose bioquímica, eletrocardiográfica ou por método diagnóstico de imagem⁷.

Apesar dos avanços em seu tratamento, o IAM permanece um importante problema de saúde pública no mundo industrializado e tem ampliado sua ocorrência nos países em desenvolvimento⁸. A estimativa anual da incidência de infarto no Estados Unidos é de 605.000 novos eventos e 200.000 eventos recorrentes⁹.

A partir das circunstâncias em que ocorre, o IAM é classificado em cinco tipos: tipo 1. Infarto por complicação de placa aterosclerótica (erosão, ruptura e ulceração); tipo 2. Infarto por desbalanço entre oferta e demanda de oxigênio na ausência de complicação de placa aterosclerótica (anemia, hipotensão, choque circulatório, bradiarritmias e taquiarritmias); tipo 3. Morte súbita na vigência de sintomas sugestivos de IAM em que a confirmação por biomarcadores não está disponível; tipo 4a. Infarto por complicação de angioplastia coronariana (oclusão de ramo da artéria principal, embolização distal); tipo 4b. Infarto relacionado à trombose de *stent*; tipo 5. Infarto relacionado à cirurgia de revascularização miocárdica¹⁰.

A maior parte das síndromes coronarianas agudas (SCA) tem, na sua gênese, a aterosclerose coronariana, uma doença inflamatória crônica de origem multifatorial, que ocorre em resposta à agressão endotelial, acometendo principalmente a camada íntima das artérias de médio e grande calibre¹¹. As

lesões iniciais, denominadas estrias gordurosas, formam-se ainda na infância e caracterizam-se pelo acúmulo de colesterol em macrófagos¹². Com o tempo, mecanismos protetores provocam o aumento do tecido matricial, que circunda o núcleo lipídico. Porém, na presença de subtipos de linfócitos de fenótipo mais inflamatório, a formação do tecido matricial se reduz, principalmente por inibição de síntese de colágeno pelas células musculares lisas que migraram para íntima vascular e por maior liberação de metaloproteases de matriz, sintetizadas por macrófagos, tornando a placa lipídica vulnerável a complicações¹³⁻¹⁵.

A ruptura da placa expõe substâncias trombogênicas que podem produzir um trombo extenso na luz arterial. Quando ocorre a aterotrombose aguda, o trombo intracoronário resultante pode ser parcialmente obstrutivo, o que geralmente leva à isquemia miocárdica sem elevação do segmento ST, ou a ser completamente oclusivo e causar isquemia transmural e o IAM com elevação do segmento ST (IAMCSST).

A abordagem dos pacientes com desconforto torácico e SCA envolve os diagnósticos de angina instável, IAM sem elevação do segmento ST (IAMSSST) e o IAMCSST. Para sua caracterização, o eletrocardiograma (ECG) de 12 derivações é a principal ferramenta diagnóstica, pois diferencia os pacientes que têm elevação do segmento ST daqueles sem elevação do segmento ST.

Desta forma, o IAMCSST é definido por sintomas de isquemia do miocárdio, associados com a evidência eletrocardiográfica de supradesnívelamento do segmento ST e elevação subsequente dos marcadores biológicos de necrose miocárdica.

O IAMCSST responde por aproximadamente 29% a 47% dos pacientes admitidos com síndrome coronariana aguda (SCA) e o número de mortes relacionada a este tipo de IAM diminuiu de forma constante nos últimos 30 anos, mas estabilizou na última década¹⁶⁻¹⁹, com taxas de mortalidade a curto prazo do IAMCSST entre 5% e 6% durante a fase inicial de hospitalização e entre 7% e 18% ao ano²⁰.

1.2.1 Infarto agudo do miocárdio com supradesnivelamento do segmento ST: impacto na função ventricular esquerda.

Como consequência imediata da interrupção do fluxo na artéria coronária epicárdica, a região do miocárdio suprida por este vaso perde a capacidade de desempenhar sua função contrátil normal. Neste momento padrões anormais de contração se instalam sequencialmente: tardocinesia, isto é, dissociação no curso temporal da contração dos segmentos adjacentes; hipocinesia, redução no grau de encurtamento; acinesia, ausência de encurtamento; discinesia, expansão paradoxal e abaulamento sistólico.

O desenvolvimento de sintomas clínicos correlaciona-se a parâmetros específicos da função do VE e geralmente aparecem quando as regiões com contração anormal excedem 25% da área miocárdica. Dependendo da extensão do infarto, observa-se melhora da motilidade parietal na fase de cicatrização à medida que ocorre recuperação da função do miocárdio atordado. Pacientes com persistência da disfunção da motilidade parietal do VE apresentam maior probabilidade de manifestar sinais hemodinâmicos de insuficiência ventricular esquerda, cursando com pior prognóstico em longo prazo²¹.

Após o IAM, o processo de remodelamento ventricular se caracteriza por aumento da cavidade ventricular. Na fase aguda, a dilatação ventricular é consequência do processo de expansão do infarto, enquanto a dilatação cavitária tardia ocorre pelo processo de hipertrofia excêntrica.

Em decorrência da perda de tecido muscular, é comum ocorrer queda do volume ejetado, com aumento do volume sistólico final (VSF) e volume diastólico final (VDF) do VE. Este processo resulta em aumento da tensão diastólica (pré-carga) e dilatação ventricular.

O conceito de remodelamento ventricular esquerdo é um tema controverso; entretanto, o maior consenso existente é de que um aumento superior a 20% do VDF do VE, após seis meses do IAM, comparado ao primeiro exame de imagem pós-infarto, caracteriza esta condição²²⁻²⁵.

Adicionalmente, o aumento do VSF também tem sido utilizado como critério de remodelamento ventricular^{26,27}.

Por ação do mecanismo de Frank-Starling, com o tempo, a contratilidade tende a ser restaurada, restabelecendo as pressões de enchimento ventricular.

Cronicamente, entretanto, o processo de remodelamento ventricular desempenha um papel fundamental na fisiopatologia da disfunção ventricular. Ao reagir a determinada agressão, as alterações genéticas, estruturais e bioquímicas desse processo irão resultar em deterioração do *status* funcional cardíaco no longo prazo, com o aparecimento de sinais e sintomas de insuficiência cardíaca e, ou morte súbita, portanto, associado a pior prognóstico e a aumento significativo de custos em saúde.

1.2.2 Infarto agudo do miocárdio com supradesnivelamento do segmento ST: terapia de reperfusão e suas limitações atuais

A maioria das mortes por IAM ocorre nas primeiras horas de manifestação da doença, 40% a 65% na primeira hora e, aproximadamente, 80%, nas primeiras 24 horas²⁸.

Os efeitos celulares da isquemia miocárdica começam segundos após o início da hipóxia, com perda da produção de adenosina trifosfato (ATP) e, após os primeiros 20 minutos de instalação do quadro isquêmico, inicia-se o processo de necrose celular.

Assim, a reperfusão coronária de emergência está indicada nas primeiras horas após o diagnóstico do IAMCSST, uma vez que o tempo transcorrido do início dos sintomas até o início da terapia de reperfusão efetiva está diretamente relacionado com o prognóstico dos pacientes em curto e longo prazo²⁹⁻³¹.

Para tanto, as duas principais modalidades terapêuticas empregadas são os fibrinolíticos e a intervenção coronária percutânea (ICP).

A terapia fibrinolítica recanaliza a oclusão trombótica associada ao IAMCSST e restabelece o fluxo coronariano, reduzindo o tamanho do infarto, melhorando a função miocárdica e a sobrevida no curto e longo prazo³². Quando empregada nas primeiras duas horas após o início dos sintomas, o potencial para melhoria na sobrevida é maior³³.

A análise do grupo de estudos do FTT (*Fibrinolytic Therapy Trialists*) demonstrou que o uso dos trombolíticos no IAMCSST, quando instituído em até seis horas do início dos sintomas, reduz aproximadamente 30 mortes a cada mil pacientes tratados; já entre 6h e 12 h há uma atenuação do benefício, evitando-se 20 mortes em mil pacientes tratados³⁴.

Baseado no conceito clássico experimental de que, ao encurtar o tempo de isquemia aguda, reduz-se o tamanho do infarto, a fibrinólise pré-hospitalar foi testada em estudos realizados em diferentes países, os quais demonstraram que esse procedimento é factível e capaz de reduzir o tempo para a administração do fibrinolítico³⁵⁻³⁷.

A ICP de emergência ou “primária” objetiva restabelecer, de forma precoce, o fluxo luminal anterógrado da artéria coronária identificada como culpada do evento agudo, por meio de desobstrução mecânica do vaso, sem o uso prévio de fibrinolítico. Esta modalidade terapêutica é preferível para a reperfusão coronária, quando iniciada em até 90 minutos após a confirmação do diagnóstico do IAM. Também é indicada para os pacientes que apresentam contraindicação ao uso de trombolíticos, uma opção preferível nos pacientes em choque cardiogênico^{38,39}.

Quando comparada à terapia fibrinolítica, a ICP primária mostrou-se superior em diversos registros e ensaios randomizados. A ICP primária é capaz de restabelecer o fluxo coronário epicárdico normal em mais de 90% dos pacientes. Além disso, este resultado satisfatório vem associado a pequenas taxas de isquemia recorrente e reinfarto, sem risco significativo de complicações hemorrágicas graves, como acidente vascular cerebral (AVC)^{38,39}.

A ICP após a fibrinólise intravenosa tem sido estudada em diferentes temporalidades. Nos pacientes que apresentam aparente falha da terapia fibrinolítica, está indicada a ICP de resgate em caráter imediato⁴⁰. Já nos

pacientes que evoluem satisfatoriamente após a fibrinólise, está recomendada a cineangiocoronariografia no período de 6h a 24 horas^{41,42}. A ICP facilitada consiste em terapia farmacológica planejada, com fibrinolíticos ou inibidores da glicoproteína IIb/IIIa antes da ICP (< 2 horas). Esta modalidade foi proposta com o objetivo de otimizar os resultados do tratamento, associando a ampla disponibilidade da reperfusão farmacológica com a eficácia da reperfusão mecânica. A facilitação com fibrinolíticos, quando comparada com a ICP primária, demonstrou menor eficácia angiográfica e aumento da mortalidade, reinfarto, necessidade de reintervenção de emergência e AVC^{43,44}. Desta forma, a ICP com fibrinolíticos não deve ser utilizada. A utilização de inibidores da glicoproteína IIb/IIIa, antes da ICP, deve ser considerada em pacientes selecionados, na sala de hemodinâmica, após o cateterismo e antes da ICP⁴⁵.

De acordo com as atuais diretrizes, ICP primária é preferível à terapia fibrinolítica nos pacientes com sintomas iniciados há menos de 12 horas, com persistência da elevação do segmento ST ou evidência presumida de BRE recente, com viabilidade de efetivar o procedimento com retardo inferior a 90 minutos após o diagnóstico. Entretanto, em muitas regiões, o acesso à ICP primária em tempo ideal não é viável. Deste modo, nos pacientes que se encontram em hospitais sem recursos para realizar a ICP primária dentro de 90 minutos, a administração de um agente fibrinolítico está recomendada para o tratamento do IAM dentro das primeiras 12 horas do início dos sintomas, na ausência de contraindicações. A administração de fibrinolíticos em situações de atendimento pré-hospitalar está indicada, na impossibilidade de ICP ou expectativa de transporte/transferência com tempo entre o primeiro contato médico e ICP (médico-balão) superior a 120 minutos⁴⁶.

Apesar dos benefícios no tratamento do IAMCSST aportados por estas duas modalidades de reperfusão, ambas apresentam limitações com impacto significativo no curso da doença.

Mesmo a terapia fibrinolítica padrão induz a recanalização de maneira lenta (em torno de 45 a 60 minutos após o início do tratamento), e o restabelecimento completo da patência do vaso, caracterizada por fluxo com classificação TIMI (*Thrombolysis in Myocardial Infarction*) 3, é alcançado em apenas 55%- 60% dos pacientes tratados. As complicações hemorrágicas, em

especial a intracraniana, pode acometer até 17% dos pacientes tratados, e as reoclusões atribuídas aos efeitos colaterais da fibrinólise, apesar de serem menos frequentes com novas terapias antitrombóticas adjuntas, são uma complicação grave. Por fim, existe um número elevado de contraindicações a esta modalidade terapêutica⁴⁷⁻⁴⁹.

A ICP, de maneira geral, está associada a maiores taxas de recanalização completa da artéria coronária (fluxo TIMI 3), vinculada a um risco menor de complicações hemorrágicas graves, comparada à terapia fibrinolítica(38). Entretanto, grande parte dos pacientes com IAMCSST chegam tardiamente ao hospital. Diversos registros de mundo real demonstram que a lentidão entre o tempo do início dos sintomas até a chegada ao hospital apto para a realização de ICP primária foi comum⁵⁰⁻⁵³.

O componente pré-hospitalar relacionado ao atraso no início do tratamento dos pacientes com dor torácica é tão significativo, que nos países desenvolvidos, apenas cerca de 20% desses pacientes chegam à unidade de emergência até duas horas do início dos sintomas⁵⁴.

De acordo com dados oriundos do registro nacional americano de infarto agudo do miocárdio, entre 1999 e 2002, os pacientes com IAMCSST que foram tratados com ICP primária, com tempo porta-balão < que 90 minutos, apresentaram taxa de mortalidade hospitalar de 3%, contra 7,4% daqueles que foram tratados com um tempo porta-balão > que 150 minutos. De maneira geral, os pacientes com tempo porta-balão > 90 minutos tiveram um aumento significativo da mortalidade quando comparados àqueles com tempo < 90 minutos (OR = 1,42)⁵⁵.

No Brasil, a ICP primária é realizada em centros de complexidade terciária, o que é um obstáculo a sua aplicação no tempo ideal para uma parcela significativa dos pacientes com IAMCSST⁵⁶⁻⁵⁹. Dados oriundos do Sistema Único de Saúde (SUS) mostram que no quinquênio 2008-2012 foram realizadas em torno de 6.500 ICP primárias por ano, no país, um número muito menor que o total de infartos ocorridos no Brasil nesse período, estimados em mais de 100.000⁶⁰, ou seja, a ICP primária foi realizada em apenas 33% dos pacientes com IAMSSST.

Outra limitação relacionada à ICP está relacionada ao fato de que o restabelecimento do fluxo da artéria coronária epicárdica não traduz, necessariamente, a melhora na perfusão tecidual. Desordens estruturais, metabólicas, inflamatórias, como o desbalanço entre o óxido nítrico e o superóxido, com predomínio deste, somados à obstrução da microvasculatura distal por microembolizações, provocam o fenômeno conhecido como *no reflow*. Este ocorre com relativa frequência após a reperfusão da artéria coronária, com prevalência variando de 5% a mais em 50% dos casos, de acordo com o método diagnóstico utilizado e a população estudada, e relacionado a pior prognóstico para os pacientes^{61,62}.

Assim, apesar do grande impacto das atuais modalidades terapêuticas no IAMCSST, ainda existem grandes barreiras a serem superadas. Neste sentido, novas terapias, com objetivo de serem amplamente disponíveis e atuarem tanto na recanalização da artéria epicárdica, como na restauração da perfusão miocárdica, têm sido alvo de pesquisas nos últimos anos^{63,64}.

1.3 Papel do ecocardiograma no IAMCSST

O ecocardiograma é uma excelente modalidade diagnóstica na abordagem dos pacientes com IAM por ser uma técnica não invasiva, de baixo custo, amplamente disponível e de rápida execução a beira leito.

Na avaliação do paciente com dor torácica, o método é capaz de identificar anormalidades sugestivas de isquemia ou necrose, assim como descartar afecções que fazem parte do diagnóstico diferencial, como a dissecção aórtica, a pericardite e a embolia pulmonar.

Durante a hospitalização, todos os pacientes devem realizar um ecocardiograma transtorácico, o qual permite a detecção das paredes miocárdicas envolvidas no processo isquêmico e a determinação da extensão dos danos, consequências funcionais e complicações mecânicas. Além disso, a ecocardiografia transtorácica pode fornecer informações sobre os desfechos em curto e longo prazo⁶⁵.

Os parâmetros ecocardiográficos usuais, como a fração de ejeção do ventrículo esquerdo (FEVE), o índice de motilidade parietal do VE (IMVE) e alguns índices de função diastólica, como o tempo de desaceleração da onda E do influxo mitral e a relação E/e' , são ferramentas poderosas para estratificação do risco pós-infarto. De maneira complementar, a ecocardiografia avançada, envolvendo o estudo da deformação miocárdica, principalmente pela análise do *strain* longitudinal global (SLG), derivado do método de *speckle tracking* bidimensional (ST2D), e a ecocardiografia contrastada podem fornecer um valor prognóstico adicional à ecocardiografia convencional⁶⁶.

1.4 O estudo da mecânica cardíaca

A mecânica ventricular é um fenômeno complexo que envolve diversos fatores. As contribuições da teoria da banda ventricular helicoidal única, descrita por Francisco Torrent Guasp, apesar de serem uma representação extremamente simplista da disposição miofibrilar, facilitaram a compreensão sobre a distribuição das fibras miocárdicas e acrescentaram dados relevantes para o estudo da mecânica cardíaca. Esta teoria descreve o miocárdio como um fascículo muscular único, dobrado sobre si mesmo e ancorado nas suas extremidades (anéis pulmonares e aórticos), disposto de forma helicoidal. Desta maneira, as miofibrilas ficam dispostas em diferentes sentidos: longitudinal, predominantemente na região endocárdica; circunferencial, no terço médio; sentido oblíquo, na região epicárdica (figura 1)⁶⁷.

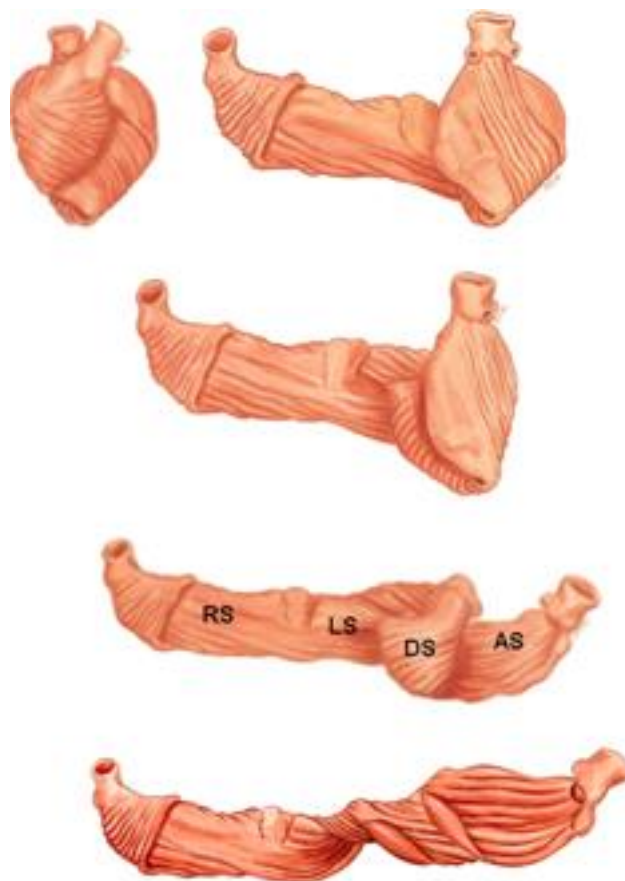


Figura 1 – Banda ventricular helicoidal única.

Fascículo muscular único que, dobrado sobre si mesmo, fica disposto de forma helicoidal. RS: segmento direito; LS: segmento esquerdo; DS: segmento descendente; AS: segmento ascendente.

FONTE: Buckberg G, Mahajan A, Saleh S, Hoffman JIE, Coghlan C. Structure and function relationships of the helical ventricular myocardial band. J Thorac Cardiovasc Surg. 2008 Sep;136(3):578–589.e11.⁶⁸

De maneira complementar foi constatado que a mecânica ventricular depende não apenas do arranjo estrutural das fibras miocárdicas, mas da conjugação deste arranjo com a contratilidade das miofibrilas nos diferentes sentidos, conferindo ao coração a propriedade de contração em forma de torção, que resulta em grande eficiência mecânica^{67,69}. Por conseguinte, no estudo da mecânica cardíaca é importante avaliar a contratilidade das fibras miocárdicas no sentido longitudinal (a base movendo-se em direção ao ápice), no circunferencial (a cavidade ventricular reduzindo-se perpendicularmente a seu eixo longo), no radial (consequência do espessamento sistólico da parede miocárdica), somada à análise das rotações opostas entre ápice e base

ventricular, sendo que, durante a sístole, a base gira no sentido horário e o ápice no sentido anti-horário (figura 2)^{69–71}.

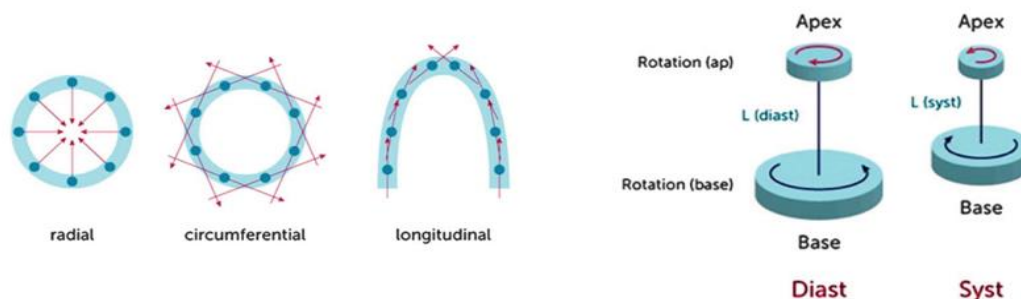


Figura 2: Arranjo estrutural miofibrilar conjugado à contratilidade nos diferentes sentidos. Banda ventricular helicoidal única conjugada à contratilidade das fibras miocárdicas em diferentes sentidos.
 FONTE: Blessberger H, Binder T. Two dimensional speckle tracking echocardiography: basic principles. Heart. 2010 May 1;96(9):716–22.⁷²

1.4.1 Estudo da deformação miocárdica pela avaliação do *strain* longitudinal global, derivada do método de *speckle tracking* bidimensional

Na avaliação funcional do VE, a FEVE ainda é o principal parâmetro utilizado, observando variação dos volumes ventriculares ao longo do ciclo cardíaco. Seu potencial diagnóstico e prognóstico é bem estabelecido, entretanto, em alguns cenários apresenta baixa sensibilidade⁷³. Em função de mecanismos hemodinâmicos compensatórios, sua queda ocorre em uma fase mais avançada, o que pode em alguns cenários, atrasar o início da terapia.

Visando a superar tais limitações, o estudo da deformação miocárdica (*strain*) possibilita uma avaliação mais direta da mecânica cardíaca. Foi introduzido pelo emprego da ressonância magnética cardíaca (RMC) e validado por meio da sonomicrometria, atualmente analisado, também, por ecocardiografia^{74–76}.

O *strain*, ou deformação miocárdica, é definido como mudança fracional no comprimento de um segmento miocárdico e é expresso em porcentagem (%). É explicado pelo fato que, quando dois pontos do miocárdio, próximos entre si, movimentam-se com velocidades diferentes, o miocárdio

muda de forma (deformação). É calculado para cada segmento do ventrículo esquerdo como a média relativa da deformação entre dois pontos, ao longo da direção circunferencial, longitudinal e radial. O *strain* global representa sua média nos segmentos miocárdicos do VE^{77,78}.

A avaliação da deformação miocárdica pela ecocardiografia é realizada principalmente pela técnica de rastreamento dos “pontos brilhantes - *Speckles*” no miocárdio ventricular. Estes pontos brancos e brilhantes visibilizados nas imagens em escala de cinza, são marcadores acústicos naturais e representam padrões específicos do tecido miocárdico, caracterizando a “impressão digital” daquele segmento. O *software* de análise do *ST2D* identifica os *speckles* e rastreia seus movimentos em todas as direções, avaliando-se o *strain* (deformação do miocárdio) com base na comparação dos padrões quadro a quadro ao longo do ciclo cardíaco, definindo, no final da sístole, o deslocamento; isto reflete o grau de deformação do segmento analisado e possibilita o cálculo do *strain* (Figura 3)⁷⁹.

O *strain* longitudinal e o *strain* circunferencial representam o encurtamento das fibras, portanto são expressos em valores percentuais negativos pelo *software* de análise. O *strain* radial representa o alongamento ou espessamento da fibra, portanto tem valor percentual positivo. Para fins didáticos e na prática clínica, visando a facilitar sua compreensão, os valores do *strain* geralmente são apresentados em valores absolutos percentuais.

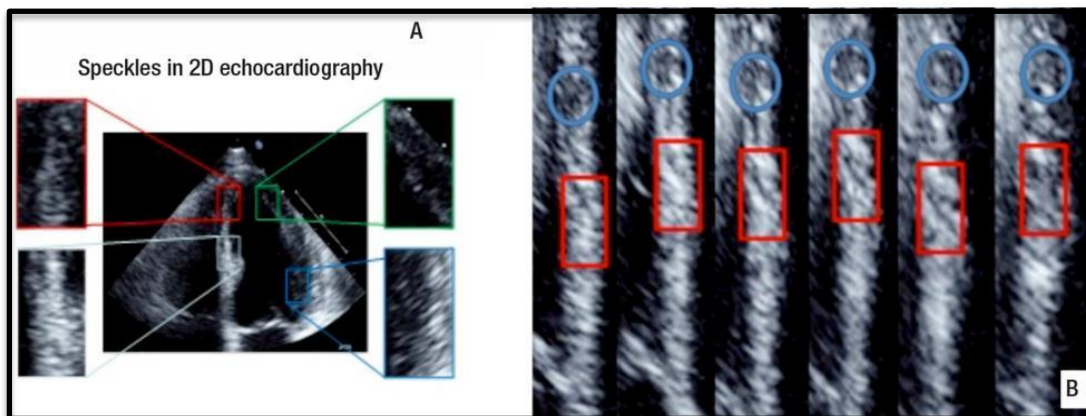


Figura 3. Análise da deformação miocárdica pelo método de *speckle tracking*

A: representação dos marcadores acústicos ou *speckles*. B: Rastreamento dos *speckles*, quadro a quadro.

FONTE: Arias-Godínez JA, Guadalajara-Boo JF, Patel AR, Pandian NG. Function and mechanics of the left ventricle: from tissue Doppler imaging to three dimensional speckle tracking. Arch Cardiol Mex. 81(2):114–25.⁷⁹

O SLG representa a média dos valores de *strain* de todos os segmentos avaliados nas três projeções ecocardiográficas apicais de 2 câmaras (A2C), 3 câmaras (A3C) e 4 câmaras (A4C).

O estudo da deformação miocárdica pelo ST2D consiste em um marcador sensível da análise da função sistólica e da contratilidade do VE, validado em modelos *in vitro* e *in vivo*^{80,81}. O seu papel na detecção subclínica de disfunção ventricular, bem como marcador prognóstico, tem sido demonstrado em diferentes cenários clínicos, como na cardiopatia isquêmica, cardiomiopatia hipertrófica, cardiotoxicidade, valvopatias, entre outros^{82–85}.

A avaliação da função ventricular esquerda por parâmetros derivados do ST2D tem demonstrado maior reprodutibilidade em relação ao cálculo da FEVE, com a vantagem de avaliar diretamente a deformação miocárdica^{86,87}.

O SLG mede a deformação longitudinal das fibras miocárdicas ao longo do ciclo cardíaco, sendo um marcador do encurtamento subendocárdico. As fibras subendocárdicas são mais suscetíveis ao dano isquêmico e se alteram precocemente durante eventos isquêmicos agudos, característica que torna útil sua avaliação no cenário das SCA⁸⁸. No IAM os valores do *strain* longitudinal segmentar se correlacionam à extensão do miocárdio infartado, correspondente à artéria coronária acometida⁸⁹.

O valor prognóstico do SLG derivado do ST2D após o infarto agudo do miocárdio foi descrito em estudos recentes. Em ensaio realizado em 50 pacientes com IAMCSST, envolvendo a artéria descendente anterior (ADA) e tratados com ICP primária, o *strain* longitudinal dos segmentos miocárdicos relacionados ao território suprido pela ADA mostrou-se um fator preditor independente de morte e insuficiência cardíaca (IC)⁹⁰. Em outro estudo, avaliando pacientes com IAM, a presença de SLG reduzido foi preditora do desenvolvimento de IC durante a hospitalização, mesmo na presença de FEVE preservada⁹¹. Ademais, o SLG tem apresentado um valor incremental aos parâmetros ecocardiográficos usuais na estratificação de risco dos pacientes após o IAM. Neste ensaio de 576 pacientes com IAMCSST, tratados com ICP primária, o SLG se correlacionou de forma independente ao desfecho combinado de morte por todas as causas, reinfarto, reinternação, IC e acidente vascular cerebral no primeiro ano. Em particular, os pacientes com SLG < 10 % apresentaram mais eventos adversos do que aqueles que apresentavam valores de SLG > 15 %⁹².

Adicionalmente, em diferentes estudos o SLG tem demonstrado valor preditivo do remodelamento ventricular após o infarto agudo do miocárdio^{93,94}. Em uma análise sistemática envolvendo 23 estudos prospectivos, com total de 3.066 pacientes, o SLG proveu um valor incremental significativo sobre as variáveis clínicas e ecocardiográficas usuais, como preditor de remodelamento ventricular. O valor de corte para determinar o remodelamento ventricular variou de 10,0 % a 12,8 %⁹³.

Desta maneira, o SLG derivado do ST2D é o principal parâmetro de avaliação da mecânica ventricular, com potencial para estimar de maneira mais direta a função ventricular esquerda. No IAMCSST, tem demonstrado seu papel na determinação do tamanho e extensão transmural, assim como seu valor prognóstico, agregando valor significativo neste cenário.

1.5 Aplicações da ecocardiografia contrastada no infarto agudo do miocárdio

No estudo ecocardiográfico, nem sempre é possível a obtenção de imagens com boa resolução na escala de cinza, o que é determinante para diagnóstico correto. Desta forma, os agentes de contraste ultrassonográficos foram desenvolvidos visando a superar esta limitação. Estes consistem em pequenas microbolhas de gás que, ao serem introduzidas na corrente sanguínea e associadas ao efeito do ultrassom (US), contrastam o sangue.

A primeira descrição do contraste ultrassonográfico foi feita em 1968, baseada no conceito de agitação manual de solução salina, criando uma interface gás-sangue e melhorando o sinal ultrassonográfico dentro do coração⁹⁵. Devido ao grande tamanho das microbolhas, estas não ultrapassavam a barreira pulmonar e seu uso era restrito à contrastação do coração direito, quando administrada por via venosa periférica. Aplicações neste contexto foram utilizadas para a detecção de *shunts* intracardíacos congênitos ou adquiridos, avaliação de regurgitação valvar tricúspide e fístulas arteriovenosas periféricas.

Com a intenção de ultrapassar a barreira pulmonar e contrastar as câmaras cardíacas esquerdas foram desenvolvidas microbolhas menores, com tamanho menor que 4 micra (1/2 do tamanho de uma hemácia) e com maior estabilidade^{96,97}. Desta forma, a segunda geração dos agentes de contraste de microbolhas, disponíveis comercialmente, são estruturas inertes que se agregam e permanecem dentro do espaço intravascular, com cinética similar à das hemácias, eliminação predominantemente pulmonar e consideradas seguras para uso clínico (Figura 4)^{98,99}.

A interação entre o ultrassom (US) e as microbolhas é determinante para a contrastação do sangue. A utilização de pulsos de US com energia baixa, ou seja, com índice mecânico (IM) < 0,2 faz com que as microbolhas ressoem, produzindo frequências harmônicas, permitindo a avaliação da opacificação da cavidade ventricular esquerda e o estudo da perfusão miocárdica⁹⁹. A utilização do pulso ultrassônico com alto IM (> 0,8) faz com que

as microbolhas de gás se expandam e retraiam suscetivamente, vindo a romper e assim perder sua capacidade refletiva¹⁰⁰.

No IAM, a opacificação da cavidade ventricular esquerda pelo contraste permite o melhor delineamento da cavidade ventricular, possibilitando a quantificação dos volumes, identificação de trombos cavitários e a análise adequada da contratilidade global e segmentar do VE. Adicionalmente, a penetração do contraste no miocárdio possibilita a avaliação da perfusão miocárdica(Figura 4)^{101,102}.

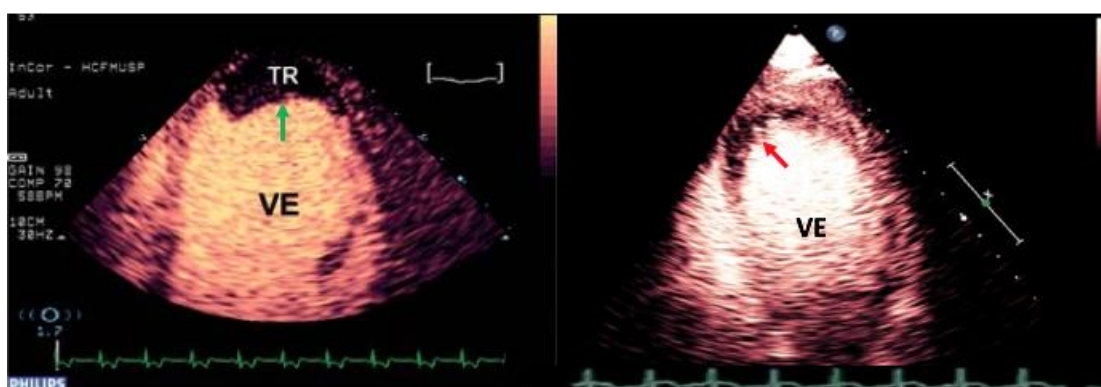


Figura 4. Aplicações da ecocardiografia contrastada no IAMCSST.

Ecocardiograma bidimensional associado ao uso de contraste de microbolhas. Na imagem A, observa-se completa opacificação da cavidade ventricular esquerda e a presença de imagem negativa na região apical, sem preenchimento de contraste, compatível com trombo (seta verde). Na imagem B, observa-se completa opacificação da cavidade ventricular esquerda; entretanto, nota-se ausência de contraste do segmento septo-apical, compatível com defeito de perfusão (seta vermelha).

A ecocardiografia contrastada (EC) a partir do estudo da perfusão miocárdica é método padrão ouro na avaliação do fenômeno de *no-reflow*. Além de detectar este fenômeno, o método é capaz de quantificar o defeito de perfusão com precisão. Trindade e colaboradores notaram excelente correlação entre EC e ressonância magnética nas medidas do tamanho do infarto e seu percentual, assim como na determinação de sua extensão

transmural, em 20 pacientes com IAMCSST, tratados com fibrinolítico ou ICP primária¹⁰³.

Uma vez que 90% do fluxo coronariano está no leito capilar, a perfusão de contraste reflete viabilidade miocárdica e integridade capilar. Neste contexto, a ecocardiografia contrastada apresenta alta sensibilidade (62% - 90%), mas baixa especificidade (18% - 67%) em prever a recuperação funcional após o IAM, com alto valor preditivo, como demonstrado no estudo de Senior e colaboradores¹⁰⁴. Neste trabalho, o tamanho do defeito de perfusão persistente, após a reperfusão do vaso acometido, mostrou alto valor preditivo de remodelamento ventricular esquerdo durante o período de seguimento¹⁰⁵. Dwivedi e colaboradores demonstraram que a presença de grande defeito de perfusão miocárdica, avaliado pelo escore de perfusão miocárdica (EPM), após o sétimo dia do IAM, foi um fator preditor do desfecho composto por morte de causa cardíaca e IAM não fatal, enquanto a FEVE não atingiu significância estatística. Adicionalmente, a extensão do dano microvascular quantificada pelo EPM foi o principal fator preditor de remodelamento ventricular nos pacientes com critério de sucesso da terapia de reperfusão (fluxo TIMI 3)¹⁰⁶. Caldas e colaboradores avaliaram pacientes com primeiro IAM de parede anterior submetidos à terapia trombolítica. Os autores demonstraram que a perfusão miocárdica determinada nas primeiras 48 horas do infarto foi preditora, independentemente do remodelamento ventricular esquerdo¹⁰⁷.

Assim, a ecocardiografia contrastada no cenário do IAMCSST tem seu papel diagnóstico e prognóstico bem estabelecido. Fundamentados nos conceitos que regem a interação do ultrassom com as microbolhas e sua capacidade de rompe-las dentro dos tecidos, pesquisas recentes vem estudando a ação terapêutica do US nas síndromes trombóticas agudas^{63,64}.

1.6 Sonotrombólise

A sonotrombólise é definida como a utilização terapêutica do ultrassom transtorácico, com baixa frequência e pulsos de alta energia (alto IM), de forma isolada ou associada aos agentes de contraste endocárdico (microbolhas), destinada à resolução dos trombos vasculares.

O mecanismo proposto para explicar o modo como o ultrassom destrói o trombo é induzindo cavitação^{108,109}. Este fenômeno consiste na geração ultrassônica de microcavidades com gás através de forças mecânicas de expansão e retração. Desta forma, estes eventos levam a forças de cisalhamento, que perturbam o meio e têm o potencial de romper trombos, em especial, se potencializados pela inserção de microbolhas no meio.

Neste contexto, a sonotrombólise foi testada em estudos *in vitro* e *in vivo*, de maneira isolada ou associada à terapia trombolítica^{110–114}.

Em estudo realizado em pacientes com evidência de IAM anterior e fluxo TIMI 0 ou 1 na ADA, após terapia trombolítica farmacológica, o ultrassom terapêutico (UST) foi aplicado a partir de sistemas baseados em cateteres capazes de liberar ultrassom na artéria coronária. O UST induziu a reperfusão angiográfica em 87% dos pacientes¹¹⁵.

Neste outro ensaio, com modelos trombóticos animais em uma população de 35 coelhos, os autores demonstraram o potencial adjuvante da sonotrombólise, a qual aumentou a eficácia de agentes trombolíticos e permitiu a utilização de doses menores, encurtando o tempo para a reperfusão¹¹⁶.

Entretanto, quando esses ensaios foram testados em humanos, utilizando um sistema de ultrassom aplicado externamente por via transtorácica, o ultrassom terapêutico, como terapia adjuvante, não aumentou as taxas de recanalização coronariana, quando associado ao uso de trombolíticos, comparado à utilização isolada de trombolíticos em pacientes com IAMCSST¹¹⁷.

Quando testada a associação com agentes de contraste de microbolhas e UST, os resultados foram superiores aos da utilização isolada do mesmo na resolução de trombos¹¹⁸.

Por agirem como núcleos de cavitação, as microbolhas reduzem o limiar de pico de pressão negativa necessário para induzir a cavitação¹¹⁹. Assim, a destruição de microbolhas mediada por ultrassom pode acelerar, ainda mais, a dissolução de trombos.

Em estudo realizado com modelos animais com trombose da artéria ilíaca, a utilização de UST transcutâneo, associado a microbolhas injetadas por

via venosa, produziu taxas de recanalização superiores a 90%, sem a necessidade da associação de um agente trombolítico¹²⁰.

Posteriormente Xie F e colaboradores, em um estudo pré-clínico com 45 porcos, demonstraram que, durante uma infusão intravenosa contínua de microbolhas, o UST foi capaz de restaurar o fluxo da microcirculação e melhorar as taxas de recanalização em modelos experimentais de oclusões trombóticas agudas em artérias coronárias. A melhora no fluxo microvascular foi observada mesmo nos porcos cuja recanalização epicárdica não ocorreu⁶³. Com base nestes resultados, existem indícios de efeitos adicionais da sonotrombólise, a qual, além de atuar na resolução da carga trombótica da coronária epicárdica, reduz o fenômeno de *no reflow* por, possivelmente, estimular a liberação de óxido nítrico no território microvascular e tratar os pequenos trombos na microcirculação.

Em estudo piloto pioneiro em seres humanos com 30 pacientes, Mathias e colaboradores demonstraram que o UST, associado ao contraste de microbolhas, durante o IAMCSST, é um método seguro e exequível, podendo restaurar a microcirculação. A análise da taxa de recanalização angiográfica antes da angioplastia primária mostrou que apenas 10% dos pacientes do grupo Controle estavam com a artéria coronária patente (fluxo TIMI 2 ou 3), contra 60% dos pacientes do grupo que recebeu UST associado à infusão de microbolhas. Não houve diferença entre os grupos, em relação ao número de segmentos com obstrução do fluxo microvascular antes da terapia; entretanto, após um mês do evento, o número de segmentos miocárdicos com comprometimento do fluxo microvascular foi significativamente menor no grupo submetido à sonotrombólise. Houve, ainda, uma melhora significativa da fração de ejeção ventricular esquerda neste grupo.⁶⁴.

Visando a superar as limitações das atuais terapias de reperfusão no IAMCSST, estudos preliminares envolvendo esta inovadora modalidade terapêutica, denominada sonotrombólise, demonstraram seu potencial na resolução de trombos arteriais coronarianos, assim como na restauração da microcirculação.

Portanto, com base nestes dados preliminares, formulamos a hipótese de que, no presente estudo, os pacientes com IAMCSST randomizados para o

tratamento com sonotrombólise apresentem melhora dos índices de mecânica e função ventricular em curto e longo prazo, consequente à recanalização coronária precoce e preservação microvascular do VE que, em última análise, deve refletir a resposta positiva à terapia.

2 Objetivos

2.1 Objetivos Primários

1. Avaliar o efeito da sonotrombólise em pacientes com IAMCSST, na recuperação da função ventricular esquerda global, por meio do estudo da FEVE medida pela ecocardiografia contrastada e pela avaliação da mecânica ventricular esquerda, a partir da análise do SLG derivado da técnica de ST2D.
2. Avaliar o efeito da sonotrombólise em pacientes com IAMCSST, na redução da ocorrência de remodelamento ventricular esquerdo.

2.2 Objetivos Secundário

1. Avaliar o efeito da sonotrombólise em pacientes com IAMCSST, nos níveis séricos de troponina, na resolução do segmento ST, nas taxas de recanalização coronária e no tamanho do infarto pela ressonância magnética cardíaca.

3 Métodos

3.1 Desenho do estudo

Este é um estudo prospectivo randomizado, unicêntrico, que avaliou o impacto da sonotrombólise, na mecânica ventricular esquerda em pacientes com IAMCSST.

Os pacientes foram randomizados no Instituto do Coração do Hospital das Clínicas da Universidade de São Paulo e houve colaboração científica da Universidade de Nebraska Medical Center, Omaha, Estados Unidos da América do Norte, liderada pelo, Prof. Dr. Thomas Richard Porter.

Cem pacientes foram randomizados para receber tratamento convencional com angioplastia primária, nomeados como **Grupo Controle** *versus* tratamento convencional mais a aplicação de pulsos de alta energia ultrassônica durante a infusão endovenosa de microbolhas, nomeados como **Grupo Terapia**. Estes procedimentos ocorreram enquanto os pacientes estavam sendo preparados para a angiografia coronária de urgência e imediatamente após a ICP primária. Outros 203 pacientes com IAMCSST chegaram fora do período de funcionamento do protocolo (captação dos pacientes estava disponível das 7h às 19h, de segunda a sexta-feira) e não foram randomizados. Entretanto, formaram um registro para determinar as taxas de recanalização imediatamente antes da ICP primária, denominado Grupo referência.

3.2 Cálculo amostral e método de randomização

Com base em dados do estudo piloto publicado por nosso grupo ⁶⁴, antecipamos a randomização de cem pacientes, já incluindo 20% de possíveis perdas, para alcançar significância estatística com $p < 0,05$ e poder de 80% calculados, respectivamente, pelas premissas comparativas entre os grupos Terapia e Controle na resolução do segmento ST de 80% vs. 50%, aumento

da patência angiográfica precoce em, pelo menos, 50% vs. 20% e redução de 30% na área de infarto pela ressonância magnética.

Inicialmente, em nosso estudo piloto⁶⁴, randomizamos 30 pacientes em três grupos: Controle, Terapia com pulsos longos de ultrassom (20mcs) e Terapia com pulsos curtos de ultrassom (5mcs). Com base nos resultados do estudo piloto, os 20 pacientes, 10 em cada grupo, do grupo Controle e do Terapia com pulsos curtos de ultrassom foram mantidos e foi rodada novamente a randomização dos outros 80 pacientes (*site* www.random.org, plano de randomização # 4.544). Esta foi mantida sob os cuidados exclusivos da enfermeira coordenadora do estudo e desconhecida de todos os participantes até o momento de aceite de o paciente participar do estudo.

A análise de todos os métodos de imagens foi realizada de forma cega, sem o conhecimento do registro ou qualquer outro indicador que apontasse o grupo de tratamento. Os resultados e análises preliminares eram de conhecimento da enfermeira coordenadora e do coordenador do estudo.

Somente ao final do estudo e de todas as mensurações pelos métodos de imagem, a randomização foi quebrada para acesso de todos os participantes.

3.3 Aspectos éticos

O presente estudo foi aprovado pela Comissão Científica do InCor e pelo Comitê de Ética em Pesquisa (CAPPesq) do HC-FMUSP sob nº 0578/11 e SDC 3562/10/151. O projeto teve apoio financeiro da FAPESP (2010/52114-1) como parte do projeto temático intitulado: Uso Terapêutico do Ultrassom na Doença Arterial Coronária Aguda e Crônica.

Todos os pacientes incluídos foram informados verbalmente sobre os procedimentos a serem realizados, concordaram em participar do estudo e um familiar direto assinou o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE).

3.4 Critérios de inclusão

1. Pacientes com sintomas de isquemia miocárdica, com IAMCSST no ECG.
2. Idade superior a 18 anos.
3. Pacientes elegíveis para ICP primária.
4. Imagem ecocardiográfica passível de interpretação.
5. O paciente concordar em participar do estudo.

3.5 Critérios de exclusão

1. Terapia fibrinolítica realizada antes da chegada ao departamento de emergência do InCor.
2. Tempo desde o início da dor torácica superior a 12 horas.
3. IAM prévio.
4. Instabilidade hemodinâmica.
5. Cardiopatia grave conhecida.
6. Gravidez conhecida.
7. Expectativa de vida reduzida.
8. Hipersensibilidade aos componentes do agente de contraste.

3.6 Protocolo do estudo

Após randomização no departamento de emergência, foi iniciada a sonotrombólise nos pacientes do grupo terapia, ou realizado apenas um ecocardiograma transtorácico contrastado diagnóstico nos pacientes do grupo

Controle, enquanto os integrantes de ambos os grupos aguardavam a transferência para a unidade de hemodinâmica.

Os pacientes randomizados receberam imediatamente aspirina, clopidogrel, atorvastatina e foram encaminhados para ICP primária. Todos os pacientes foram monitorizados, realizaram eletrocardiogramas seriados e tiveram amostras de sangue coletadas para dosagem de marcadores cardíacos, de acordo com as atuais recomendações para o tratamento do IAMCSST^{20,46}. Os betabloqueadores foram administrados durante o período de internação. Não houve, em nenhum momento, interferência da equipe em retardar o tempo porta-balão a fim de aumentar o tempo de sonotrombólise antes da ICP primária. O tempo porta-balão foi cuidadosamente registrado em ambos os grupos.

Os cem pacientes receberam solução contendo contraste de microbolhas, de forma limitada para a aquisição de somente três imagens dos planos apicais (Grupo Controle) ou de forma continuada, com finalidade terapêutica (Grupo Terapia), até a ida à unidade de hemodinâmica, de acordo com os detalhamentos a seguir:

1. Grupo Terapia (sonotrombólise + ICP primária) (n = 50): os pacientes receberam ultrassom diagnóstico com múltiplos pulsos com alta energia (alto IM), guiados pela imagem ecocardiográfica (1,8 MHz; índice mecânico 1,1-1,3; duração de pulso de 3 µseg) aplicados, alternando-se sucessivamente a posição do transdutor nos planos ecocardiográficos apicais A2C, A3C e A4C. A frequência de quadros foi de 25 Hz.

O ultrassom foi realizado com infusão de microbolhas comercialmente disponíveis (Definity® - Lantheus Medical Imaging, Inc. North Billerica, MA, USA), onde foi diluído 1,5 ml da suspensão ativada de Definity em 48,5 ml de solução fisiológica a 0,9%, e esta era infundida na velocidade de 1,5 ml/min. Os pulsos de alta energia (IM 1,3) foram aplicados durante breves intervalos, repetidamente, após as imagens de baixa energia detectarem microbolhas na microvasculatura miocárdica. Os intervalos entre os pulsos com IM alto variaram de 5 a 15 segundos, dependendo do tempo necessário para o

repreenchimento miocárdico pelo agente de contraste de microbolhas verificado pelas imagens de perfusão em tempo real. Os pulsos de alta energia foram aplicados em duas etapas, no quadro agudo. A primeira etapa da sonotrombólise foi feita durante o período de tempo possível, antes da ICP primária. A segunda etapa foi aplicada após a ICP primária, na própria sala de hemodinâmica, onde foi reiniciada até o tempo somado total de 50 minutos. Esta segunda etapa visava exercer os efeitos da sonotrombólise na microcirculação.

2. Grupo Controle (apenas ICP primária) (n = 50): os pacientes realizaram ecocardiograma com imagens diagnósticas, usando um transdutor de ultrassom diagnóstico de 1,8 MHz com imagens de baixa energia (IM 0,18) e frequência de quadros de 25 Hz, limitados a não mais que três imagens completas nos planos apicais padrões de 2, 3 e 4 câmaras, para avaliar a motilidade regional de parede e a perfusão microvascular antes e após a ICP primária.

Após a ICP primária nos pacientes do grupo controle e depois da segunda etapa da sonotrombólise nos pacientes do grupo terapia, foi realizado ecocardiograma transtorácico contrastado associado à avaliação do SLG. Em seguida todos os pacientes foram transferidos para a unidade coronária onde permaneceram internados. No período de 72 horas da admissão, foram submetidos ressonância magnética cardíaca e novo ecocardiograma transtorácico contrastado associado a avaliação do SLG. Após 30 dias e 6 meses, retornaram à instituição para realização de novo ecocardiograma transtorácico contrastado associado a avaliação do SLG, de acordo a figura 5.

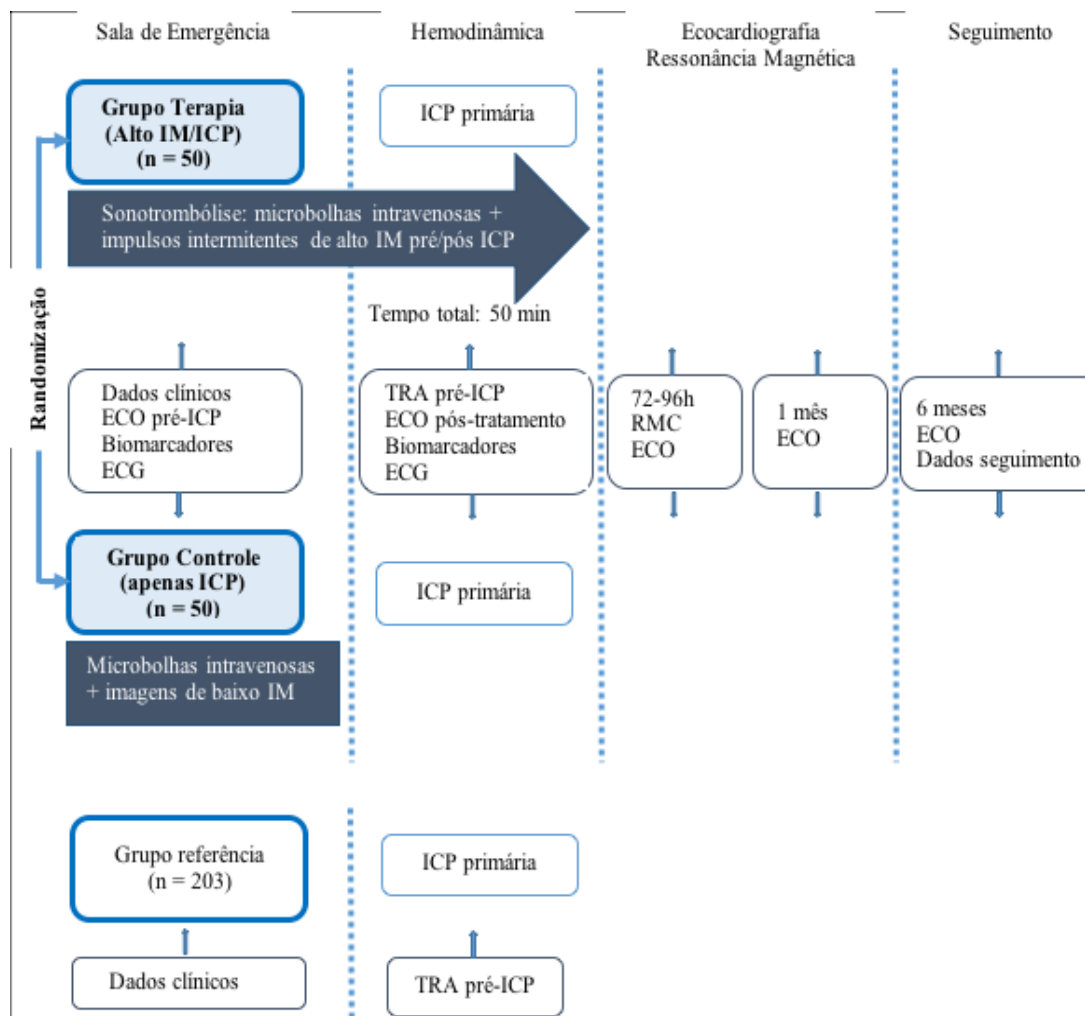


Figura 5. Protocolo de estudo.

ICP = intervenção coronária percutânea; IM = índice mecânico; ECG = eletrocardiograma; TRA = taxa de recanalização angiográfica; ECO = ecocardiograma; RMC = ressonância magnética cardíaca.

3.7 Avaliação eletrocardiográfica e dos marcadores séricos de necrose miocárdica.

De acordo com a IV definição universal de IAM, supradesnívelamento do segmento ST, na ausência de bloqueio do ramo esquerdo (BRE) ou sinais de sobrecarga do VE, foi definido como nova elevação do segmento ST, em ao menos duas derivações contíguas, com valor $\geq$ a 1 mm em todas as derivações, à exceção das derivações precordiais V2 e V3, cujo valor de corte

foi ≥ 2 mm em homens ≥ 40 anos; $\geq 2,5$ mm em homens < 40 anos ou $\geq 1,5$ para mulheres independentemente da idade¹⁰.

A resolução máxima do segmento ST (% máxima da elevação da linha de base) foi analisada por um operador independente, comparando o ECG de 12 derivações inicial, realizado na avaliação do departamento de emergência, com o ECG de 12 derivações obtido após o primeiro tratamento ultrassonográfico e antes da ICP e, novamente, após o segundo tratamento de ultrassom pós ICP. A resolução do segmento ST foi considerada como redução $\geq 50\%$ do seu valor inicial¹²¹.

A troponina cardíaca e creatinaquinase isoenzima MB (CK-MB) foram coletadas a cada 3 horas, durante as primeiras 18 horas após a randomização. Os valores de pico foram expressos em ng/ml e comparados entre os grupos.

3.8 Parâmetros angiográficos

As angiografias coronárias foram analisadas por um cardiologista intervencionista independente, de forma cega às características clínicas ou tratamento instituído. As angiografias iniciais (pré-ICP, antes de qualquer manipulação coronária) e finais (pós-ICP, após a remoção do fio guia) foram avaliadas para graduação de fluxo epicárdico TIMI¹²². Recanalização angiográfica foi definida como a presença de fluxo TIMI 2 ou 3 na artéria relacionada ao infarto.

3.9 Avaliação ecocardiográfica: aspectos técnicos

Foram utilizados os ecocardiógrafos IE 33 (*Philips Medical Systems*), equipados com transdutores transtorácicos de banda larga com 2 MHz -5 MHz. Consistem em um sistema de imagem de ultrassom digital de alto desempenho com gerenciamento total de dados. O sistema oferece geração de imagens

bidimensionais (Modo B), *Doppler* colorido, Modo M, Modo M colorido, *Doppler* espectral pulsado (PW), contínuo (CW), Tecidual (TDI) e aplicativos de contraste, entre outros. A arquitetura totalmente digital da unidade IE 33 possibilita o uso ideal de todos os modos de varredura e de tipos de sonda, ao longo de toda as faixas de frequência de operação.

Em todos os ecocardiogramas realizados no estudo, foram utilizados os agentes de contraste de microbolhas por via venosa. O agente de contraste utilizado foi o Definity® (Lantheus Medical Imaging, Inc. North Billerica, MA, USA). Este agente de contraste contém microbolhas de gás octofluoropropano encapsulado em uma capa de fosfolipídios, é preparado industrialmente e disponibilizado em frasco de 2 ml, contendo 1,5 ml de um líquido transparente e incolor. Para utilização, o frasco era aquecido em temperatura ambiente, a seguir, submetido à sonificação em aparelho específico (Vialmix; Lantheus Medical Imaging, Inc. North Billerica, MA, USA) durante 45 segundos, resultando em uma suspensão homogênea e leitosa contendo as microesferas. O diâmetro médio destas, na amostra, variava de 1,3 μm a 3,3 μm com diâmetro máximo de 10 μm (98% apresentavam diâmetro inferior a 10 μm). Cada 1 ml da suspensão continha, no máximo, $1,2^{10}$ microesferas. Para ser administrado sob a forma de infusão contínua, diluiu-se 1,5 ml da suspensão ativada de Definity em 48,5 ml de solução fisiológica a 0,9%. A solução foi injetada com velocidade média de 1,5 ml/min.

No estudo ecocardiográfico bidimensional, foram realizadas as medidas dos diâmetros cavitários seguindo as recomendações atuais das sociedades americana e europeia de ecocardiografia¹³³. O VE foi avaliado nos três planos ecocardiográficos apicais padrões de A2C, A3C e A4C, definindo-se os 17 segmentos miocárdicos do VE, de acordo com as recomendações da *American Heart Association*¹²⁴.

Todos os parâmetros descritos a seguir foram avaliados nos ecocardiogramas realizados antes e após a ICP primária, 72 horas após a admissão, assim como 1 mês e 6 meses após a ICP primária.

O ecocardiograma associado ao contraste de microbolhas e baixo IM foi utilizado para o cálculo dos volumes ventriculares e da FEVE, determinados pelo método de Simpson biplanar. O remodelamento ventricular esquerdo foi

determinado pelo aumento superior a 20% no VSF e/ou VDF do VE, no ecocardiograma realizado 6 meses após a ICP primária, em relação ao ecocardiograma realizado imediatamente após a ICP²²⁻²⁷.

Para análise da perfusão miocárdica foram adquiridas imagens ecocardiográficas com *software* específico de imagem com perfusão miocárdica em tempo real. As imagens foram ajustadas antes da injeção do contraste para minimizar os artefatos em decorrência da mobilidade cardíaca. Uma sequência de pulsos ultrassônicos com utilização de IM elevado, maior que 1,3 (*Flash*) foi manualmente disparada no pico de intensidade do contraste para destruir microbolhas dentro do miocárdio. Na sequência, foram analisadas as imagens com baixo IM (<0,2) por, pelo menos, 15 ciclos cardíacos consecutivos para permitir o posterior repleenchimento miocárdico (Figura 6).

Todas as análises dos volumes ventriculares da FEVE foram feitas por um ecocardiografista experiente, de forma independente e cega em relação ao tratamento atribuído.

Foi calculada a variabilidade intraobservador para as imagens contrastadas pela ecocardiografia, na determinação dos VSF e VDF do VE e da FEVE.



Figura 6. Ecocardiografia contrastada com análise da perfusão miocárdica.

Na imagem A, observa-se a presença de impulso ultrassônico com índice mecânico alto (IM 1,3) *flash*, causando a destruição das microbolhas, caracterizada por ausência do contraste miocárdico na imagem pós-*flash* (imagem B). Após alguns segundos ocorre o repleenchimento da cavidade ventricular e da microcirculação (imagem C).

3.10 *Strain* longitudinal global derivado do método de *speckle tracking*

A análise do SLG foi realizada pela técnica de ST2D, com o cálculo do pico sistólico do *strain*. Foram realizados ajustes técnicos como utilização de imagem em segunda harmônica e em escala de cinzas, para melhor visibilização das bordas endocárdicas. Considerando a importância da resolução temporal para o adequado rastreamento dos *speckles*, as imagens foram adquiridas com *frequência de quadros* entre 50 e 90 quadros por segundo ou $\geq 40\%$ da frequência cardíaca, visando a aumentar a confiabilidade das análises. Para alcançar esta frequência de quadros, foram feitos ajustes indiretos como redução na profundidade e ângulo de varredura.

Após a aquisição das imagens, estas foram armazenadas digitalmente no formato DICOM (*Digital Imaging and Communications in Medicine*) e transportadas para estação de trabalho para análise *off-line*. Utilizou-se o *software* Image Arena, TOMTEC imaging system, Unterschleissheim, Germany.

A borda endocárdica foi traçada de forma semiautomática e, quando necessário, ajustes manuais foram realizados. O *software* realizou, então, a análise do *strain*. O pico sistólico do SLG foi calculado pela média dos valores dos segmentos miocárdicos encontrados em incidências apicais de 2C, 3C e 4C (figura 7).



Figura 7. Planos ecocardiográficos apicais.

A2C: apical duas câmaras; A3C: apical três câmaras; A4C: apical quatro câmaras; AE: átrio esquerdo; AD: átrio direito; VE: ventrículo esquerdo; VD: ventrículo direito; Ao: aorta.

Os resultados foram expressos por valores numéricos, por meio de curvas gráficas e do *bull's eye*, além de serem apresentados de forma isolada para cada um dos segmentos miocárdicos e como uma média dos valores dos segmentos analisados em cada uma das incidências. Dessa forma, o SLG foi calculado a partir da média dos valores das três incidências (figura 8).

As análises do SLG foram realizadas por ecocardiografista experiente e sem conhecimento da randomização do estudo.

Foi calculada a variabilidade intraobservador para a análise do SGL.

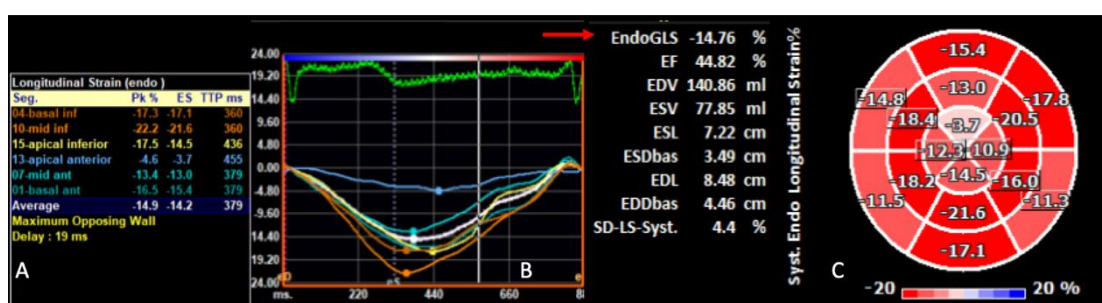


Figura 8 – Exemplo da apresentação dos resultados do *strain* pelo *Software Image Arena*.

Os resultados foram expressos em valores numéricos para cada segmento (A), curvas gráficas (B) e *bull's eye* (C). O SGL, neste caso, foi de -14,76% (seta vermelha).

3.11 Estudo da caracterização tecidual miocárdica pela ressonância magnética

No período de 72 horas após a ICP, a RMC foi realizada por um *scanner Achieva* de 1,5T (Philips *Healthcare*, Best, Holanda) equipado com bobina cardíaca e eletrocardiograma de superfície para *gating* cardíaco. Volumes, massa e fração de ejeção ventriculares esquerdos foram analisados no *software Cvi42*, versão 5.9 (*Circle Cardiovascular Imaging Inc.*, Calgary, Canada), utilizando a série de eixos curtos paralelos do VE adquiridos em cine-ressonância com sequência de pulso de gradiente-eco em estado de equilíbrio (*balanced SSFP - Steady State Free Precession*), resolução temporal (RT) mínima de 50 ms, resolução

espacial (RE) de 3,0 ms, resolução espacial de 1,5 ms e *flip angle* de 60 graus.

As imagens da cine-ressonância em SSFP foram usadas para calcular os volumes do VE, fração de ejeção e massa, utilizando a técnica volumétrica de Simpson. A contratilidade regional, nos eixos curtos e longos, foi determinada visualmente por espessamento radial e encurtamento longitudinal dos segmentos do ventrículo esquerdo durante o ciclo cardíaco e registradas eventuais alterações, utilizando padronização da *American Heart Association*¹²⁴.

Os realces precoce e tardio do miocárdio foram obtidos por meio de sequência de pulso de gradiente-eco rápido com pulso preparatório de inversão-recuperação, TI fixo de 250 ms-300 ms e correção automática com técnica de correção de fase (PSIR - *Phase Sensitive Inversion Recovery*). O pós-processamento das imagens objetivando à quantificação da área de obstrução microvascular (*no-reflow*) em gramas e do tamanho do infarto, nas imagens de realce precoce e tardio, respectivamente foi realizado utilizando ferramenta semiautomática no *software* Cvi42. As primeiras imagens do realce precoce pelo gadolínio (RPG) e do realce tardio do gadolínio (RTG) foram obtidas nos mesmos planos do eixo curto a 2 min e 10 minutos, respectivamente, após a injeção de 0,2 mmol / Kg de Gadolínio Chelate (Dotarem® - Guerbet, Paris, França).

RPG foi usado para calcular a extensão da obstrução microvascular (OMV) e RTG para o tamanho do infarto em gramas, a partir das mesmas janelas de eixo curto utilizadas para o cálculo dos volumes ventriculares esquerdos e da fração de ejeção, pelo *software off-line* (Cvi42). O RTG foi realizado em um tempo de inversão variando de 250 msec a 350 msec e parâmetros de leitura de gradiente de eco (RT 6,0 msec; RE 3,0 msec; ângulo de inclinação de 25°). OMV por RPG foi definido como a massa de área não realçada (escura) dentro da região ou segmento com realce tardio (branca). Todas as medidas foram obtidas por um avaliador sem conhecimento da atribuição do tratamento.

3.12 Análise estatística

Inicialmente todas as variáveis foram analisadas descritivamente. Para as variáveis quantitativas esta análise foi feita através da observação dos valores mínimos e máximos, e do cálculo de médias, desvios-padrão e quartis.

Para as variáveis qualitativas calculou-se frequências absolutas e relativas.

Para a comparação de médias de dois grupos foi utilizado o teste t de Student e quando a suposição de normalidade foi rejeitada, foi utilizado o teste não-paramétrico de Mann-Whitney.

Para se testar a homogeneidade entre as proporções foi utilizado o teste qui-quadrado ou o teste exato de Fisher.

Para o estudo das correlações entre as variáveis foram utilizados o coeficiente de correlação de Pearson e o coeficiente de correlação de Spearman.

Para a comparação dos grupos ao longo das avaliações foi utilizada a Análise de Variância com medidas repetidas.

Para o estudo da reprodutibilidade entre observadores foi utilizado o coeficiente de correlação intraclass.

Para a avaliação de preditores de remodelamento ventricular foi utilizado o modelo de regressão logística uni e multivariado.

O software utilizado para os cálculos foi o SPSS 17.0 for *Windows*.

O nível de significância utilizado para os testes foi de 5%.

4 Resultados

De maio de 2014 a julho de 2018, um total de 1.857 pacientes com IAMCSST foram admitidos no departamento de emergência do Instituto do Coração da Universidade de São Paulo; destes, 303 preencheram os critérios de inclusão para o protocolo de estudo e cem chegaram dentro do período de cobertura pela equipe do protocolo (7h – 19h, de segunda a sexta-feira), sendo randomizados para receber o tratamento convencional *versus* tratamento convencional associado a sonotrombólise. Duzentos e três pacientes com IAMCSST chegaram fora do período de cobertura pela equipe do protocolo e não foram randomizados. Entretanto formaram um registro para determinar as taxas de recanalização imediatamente antes da ICP e denominados como Grupo Referência, de acordo com a figura 9.

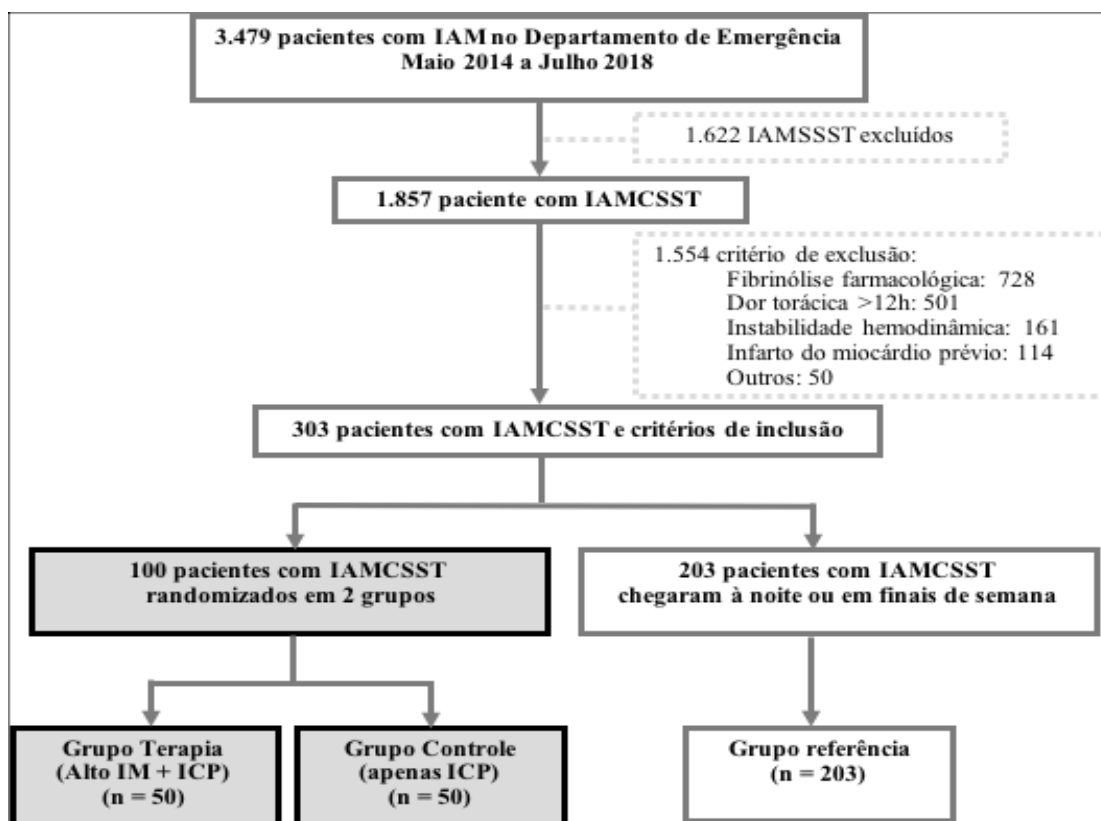


Figura 9. Fluxograma de seleção de pacientes. IAMCSST: infarto agudo do miocárdio com supradesnivelamento do segmento ST; IM: índice mecânico; ICP: intervenção coronária percutânea.

A média etária dos pacientes randomizados foi de 59 anos $\pm$ 11 anos e não houve diferença em relação ao gênero entre os grupos estudados, Terapia

(Alto IM/ICP), Controle (Apenas ICP) e Referência. A prevalência de diabetes ($p = 0,10$), hipertensão arterial ($p = 0,95$), dislipidemia ($p = 0,20$) e tabagismo ($p = 0,20$) também não foi diferente (Tabela 1).

Tabela 1. Variáveis demográficas entre os três grupos Terapia (Alto IM/ICP), Controle (Apenas ICP) e Referência.

Variáveis	Grupo Controle N=50	Grupo Terapia N=50	Grupo Referência N=203	Valor de p
Idade (anos)	59±11	59±10	59±11	0,96 ⁽¹⁾
Sexo (masculino)	40 (80%)	32 (64%)	148 (73%)	0,20 ⁽²⁾
Peso (kg)	77±16	74±16	76±13	0,65 ⁽¹⁾
ASC (m ²)	1,86 ± 0.22	1,82 ± 0.22	1,82 ± 0.19	0,41 ⁽¹⁾
Diabetes	11 (22%)	21 (42%)	67 (33%)	0,10 ⁽²⁾
Hipertensão	28 (56%)	28 (56%)	118 (58%)	0,95 ⁽²⁾
Dislipidemia	15 (30%)	20 (40%)	55 (27%)	0,20 ⁽²⁾
Tabagismo	20 (40%)	24 (48%)	70 (34%)	0,20 ⁽²⁾
Medicação em uso				
Estatina	14 (28%)	19 (38%)	21 (10%)	<0,001 ⁽²⁾
Betabloqueador	5 (10%)	14 (28%)	27 (13%)	0,019 ⁽²⁾
Aspirina	50 (100%)	48 (96%)	202 (99%)	0,14 ⁽³⁾
Nitrato	25 (50%)	27 (54%)	95 (47%)	0,64 ⁽²⁾
Bloqueador canal cálcio	4 (8%)	5 (10%)	14 (7%)	0,72 ⁽³⁾
Território arterial				
IAMCSST				
ADA	26 (52%)	26 (52%)	90 (44%)	0,83 ⁽²⁾
ACD	14 (28%)	17 (34%)	84 (41%)	
ACX	10 (20%)	7 (14%)	29 (14%)	

Variáveis expressas como média ± desvio-padrão ou número (%). ⁽¹⁾ Análise de variância; ⁽²⁾ Teste de qui-quadrado; ⁽³⁾ Teste exato de Fisher. ICP = intervenção coronária percutânea; IM = índice mecânico; IAMCSST = infarto agudo do miocárdio com supradesnívelamento de ST; ADA = artéria coronária descendente anterior; ACD = artéria coronária direita; ACX = artéria coronária circunflexa; ASC = área de superfície corporal.

O tempo total de sonotrombólise (pré e pós-ICP) teve sua mediana em 50 minutos. Os tempos de sonotrombólise pré-ICP variaram de 0 a 66 minutos (média de 18 minutos).

4.1 Resolução do segmento ST e níveis séricos de troponina

A ocorrência de resolução do segmento ST antes da ICP foi significativamente maior no grupo Terapia em relação ao grupo Controle. Foi observada em 2/50 (4%) pacientes no grupo controle e 16/50 (32%) pacientes do grupo Terapia, com $p < 0,001$. Este resultado favorável ao grupo Terapia também foi observado no momento após a ICP, em que a mediana no grupo Controle foi 50 (0-75) e, no grupo Terapia, 66 (33-100), com $p = 0,011$.

Em relação ao comportamento dos biomarcadores, a troponina apresentou valor de pico maior no grupo Controle em relação ao grupo Terapia. Os valores de pico da troponina e CK-MB entre os grupos Controle e Terapia foram, respectivamente: troponina, $47\text{ng/ml} \pm 8$ vs. $40\text{ ng/ml} \pm 17$ ($p = 0,011$); CK-MB, $204\text{ ng/ml} \pm 105$ vs. $165\text{ ng/ml} \pm 120$ ($p = 0,093$) (tabela 2).

Tabela 2. Resolução do segmento ST e valores de pico da troponina e CK-MB

Variável	Grupo Controle	Grupo Terapia	Valor-p
Resolução do segmento ST > 50 % antes da ICP	2 (4%)	16 (32%)	<0,001(1)
Resolução do segmento ST > 50 % após da ICP	50 (0-75)	67 (33-100)	0,011(2)
Pico de troponina (ng/ml)	47 ± 8	40 ± 17	0,011 (2)
Pico de CK-MB (ng/ml)	204 ± 105	165 ± 120	0,093 (2)

Variáveis expressas como variáveis expressas como mediana (intervalo interquartil), média $\pm$ desvio-padrão ou número (%). (1) Teste de Mann- Whitney; (2) Teste T Student. ICP = intervenção coronária percutânea; IM= índice mecânico; CK-MB = creatinaquinase - isoenzima MB.

4.2 Tempo porta-balão

Os tempos porta-balão não foram diferentes entre os grupos de randomização (78 min $\pm$ 32 minutos no grupo controle vs. 77 min $\pm$ 26 minutos no grupo Terapia; $p = 0,42$), mas foram mais longos no grupo Referência (96 min $\pm$ 49 minutos; $p < 0,001$ comparados aos dos grupos de tratamento), apontando que esse período não foi afetado pelo acréscimo do tratamento ultrassonográfico. A distribuição dos tempos porta-balão nos grupos Terapia e Controle é exibida na Figura 10.

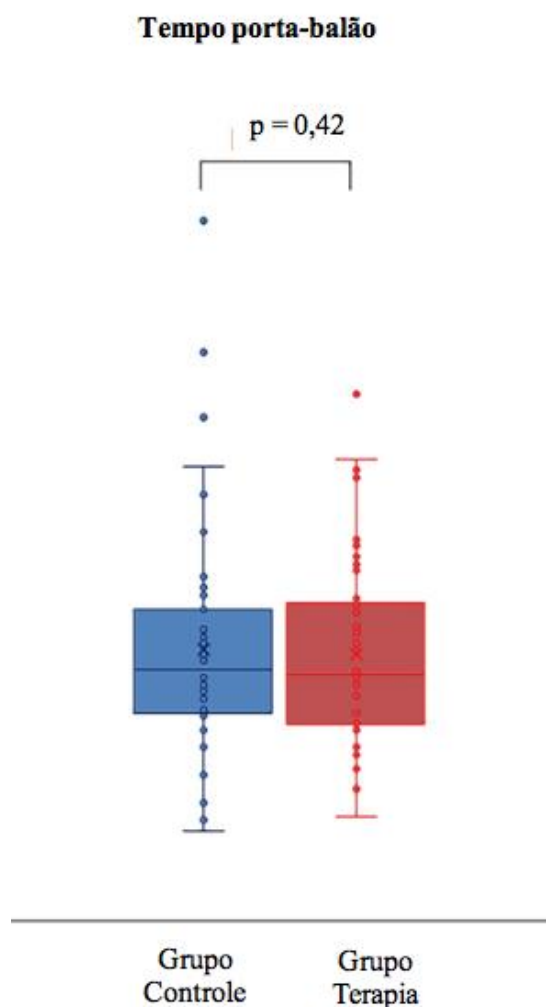


Figura 10. Distribuição do tempo porta-balão nos dois grupos. Grupo Terapia (Alto IM/ICP) e Grupo Controle (Apenas ICP). Não houve diferença entre os grupos ($p = 0,42$).

4.3 Distribuição do território arterial coronário e taxa de recanalização angiográfica antes da ICP

A distribuição do território arterial coronário relacionado ao IAMCSST foi semelhante entre os grupos estudados

A recanalização do vaso culpado no primeiro angiograma antes da ICP foi observada em 24/50 (48%) pacientes do grupo Terapia em comparação com 10/50 (20%) pacientes do grupo Controle ($p < 0,001$). (Figura 11). O grupo Referência teve uma taxa de recanalização similar à do grupo Controle (43/203; 21%). Da mesma forma, as taxas de fluxo TIMI 3, anteriores à ICP, foram maiores no grupo Terapia em relação às dos grupos Controle e Referência, com valores de 32%, 14% e 16%, respectivamente ($p = 0,02$). Dez pacientes (10%) não obtiveram recanalização do vaso culpado com implante de *stent*, devido a ausência de estenose arterial coronariana significativa no momento da angiografia, observada em três pacientes (dois do grupo Controle e um do grupo Terapia), tentativa fracassada de restauração de fluxo em quatro pacientes do grupo Controle, presença de doença triarterial que necessitou de cirurgia de revascularização em um paciente do grupo Controle, aspiração de trombo sem implante de *stent* em um paciente do grupo Controle e, em um paciente, também do grupo Controle, o vaso culpado foi considerado pequeno demais para tentativa de ICP. Após a realização da ICP primária, o fluxo TIMI 3 foi observado no vaso culpado em 37/50 (74%) dos pacientes do grupo Terapia e 30/50 (60%) nos pacientes do grupo Controle.

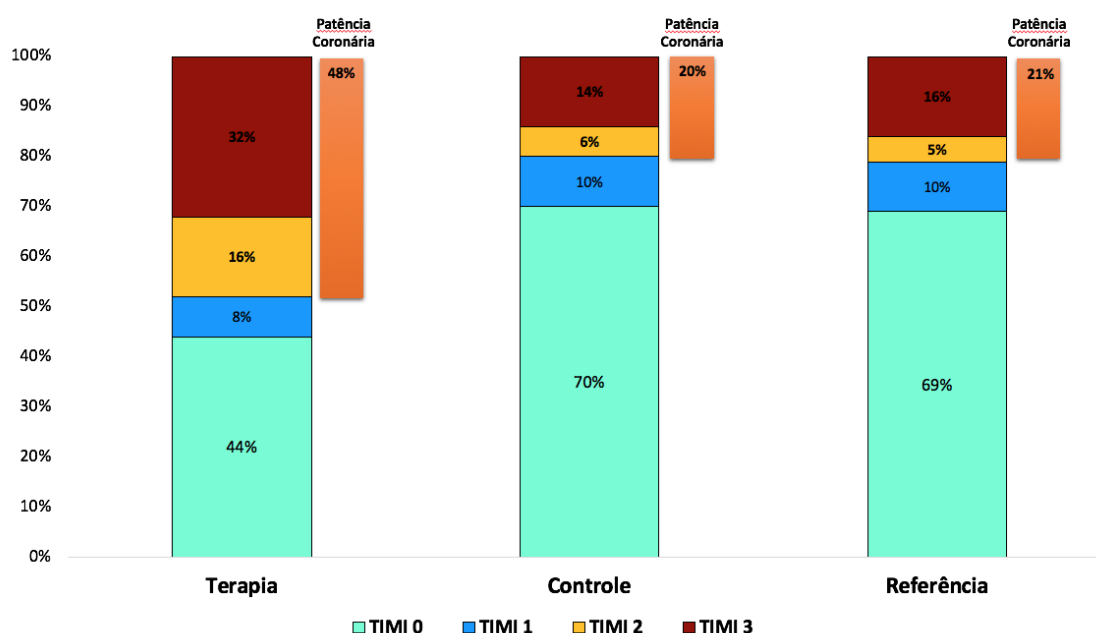


Figura 11. Porcentagem de pacientes com recanalização angiográfica (fluxo TIMI 2-3) antes da realização da intervenção coronariana percutânea em cada grupo de tratamento. Terapia (Alto IM/ICP), Controle (Apenas ICP) e grupo Referência. TRA: Taxa de recanalização angiográfica.

4.4 Parâmetros de mecânica e função ventricular esquerda

O comportamento da FEVE no grupo Terapia *versus* grupo Controle não diferiu ao longo dos momentos estudados, visto que em ambos houve aumento da FEVE ($p=0,051$). A FEVE avaliada antes da ICP, não foi diferente entre os grupos na chegada ao setor de emergência. Entretanto, a partir do momento pós ICP até 6 meses após o IAMCCST, o grupo Terapia apresentou valores significativamente maiores. Os valores da FEVE ao longo dos momentos, nos grupos Terapia e Controle, foram, respectivamente: antes da ICP, $45,1\% \pm 10,3$ vs. $41,8\% \pm 10,0$ ($p=0,130$). Após a ICP, $48,1\% \pm 10,5$ vs. $42,3\% \pm 10,4$ ($p=0,011$). Em 72 h após a ICP, $49,8\% \pm 10,8$ vs. $43,8\% \pm 11,2$

($p=0,013$). Após 1 mês da ICP, $51,8\% \pm 10,5$ vs. $46,1\% \pm 11,4$ ($p=0,017$) e após 6 meses, $52,8\% \pm 10,3$ vs. $46,6\% \pm 12,5$ ($p=0,013$) (figura 12).

O comportamento do SLG do ventrículo esquerdo entre os grupos diferiu ao longo do tempo e foi maior no grupo Terapia, desde o momento imediatamente após a ICP até o momento de seis meses após o IAMCSST ($p=0,011$). A comparação do SLG, ao longo dos momentos, entre os grupos Terapia e Controle foi, respectivamente: após a ICP, $14,1\% \pm 4,1$ vs. $12,0\% \pm 3,3$ ($p=0,012$). Após 72h da ICP, $14,5\% \pm 3,8$ vs. $11,7\% \pm 3,2$ ($p<0,001$). Após 1 mês da ICP, $15,9\% \pm 3,4$ vs. $13,6\% \pm 3,5$ ($p=0,005$) e após 6 meses, $17,1\% \pm 3,5$ vs. $13,6\% \pm 3,6$ ($p<0,001$) (Figura 12).

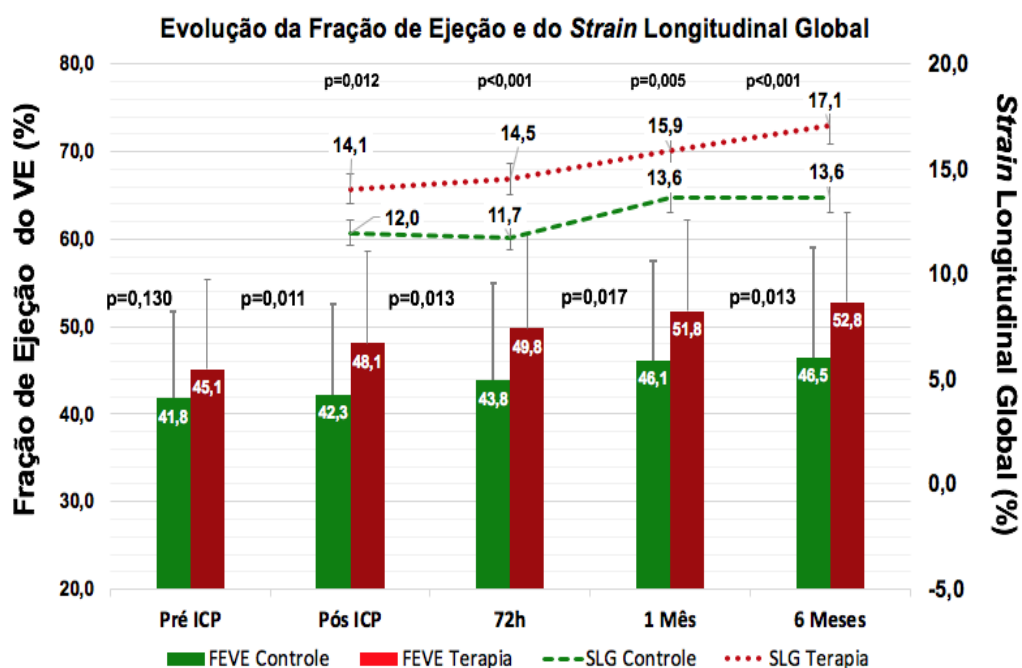


Figura 12. Comportamento da FEVE e do SLG ao longo dos momentos, nos grupos Terapia (IM alto/ICP) e Controle (apenas ICP).

4.5 Remodelamento ventricular esquerdo

No grupo Terapia, 30% (13/44) dos pacientes remodelaram o ventrículo esquerdo em seis meses, enquanto no grupo Controle 55% (24/44) dos pacientes remodelaram o VE ($p= 0,031$).

A análise univariada, realizada a partir de modelo de regressão logística, demonstrou que o melhor parâmetro na predição do remodelamento foi a randomização para o grupo controle (OR: 2,57; IC 95%: 1.08 – 6.13; $p=0,033$) (Tabela 3).

Tabela 3. Parâmetros univariados na previsão de remodelamento ventricular esquerdo

Variável		IC a 95%			Valor p
		OR	LI	LS	
Grupo	Terapia	1,00	-	-	-
	Controle	2,57	1,08	6,13	0,033
Tamanho do infarto (%)		0,98	0,92	1,4	0,512
Tamanho do infarto em gramas		1,01	0,99	1,03	0,412
SLG Pós-ICP		1,04	0,92	1,17	0,531
SLG 72h		1,02	0,91	1,15	0,750
SLG 1 mês		1,08	0,96	1,22	0,270
Gênero	F	1,00	-	-	-
	M	1,61	0,60	4,31	0,346
Idade		0,98	0,95	1,03	0,614
Peso (kg)		1,02	0,99	1,05	0,129
Altura (cm)		1,03	0,98	1,09	0,252
Artéria coronária relacionada ao IAM	ADA	1,00	-	-	-
	ACX	3,33	1,01	11,05	0,049
	ACD	1,86	0,69	5,00	0,221
Fluxo TIMI antes da ICP		0,73	0,51	1,04	0,085
Fluxo TIMI após a ICP		0,71	0,35	1,44	0,345
ICP prévia		0,99	0,21	4,69	0,986
Tabagismo		1,50	0,64	3,51	0,351
Dislipidemia		1,01	0,42	2,46	0,984
Diabetes <i>mellitus</i>		0,83	0,33	2,14	0,704
Hipertensão arterial sistêmica		1,61	0,69	3,78	0,270

Modelo de regressão logística univariada. OR: *odds ratio* ou razão de chance; IC: intervalo de confiança; LI: limite inferior; LS: limite superior; SLG: *strain* longitudinal global; ICP: intervenção coronária percutânea; F: feminino; M: masculino; IAM: infarto agudo do miocárdio; ADA: artéria descendente anterior; ACX: artéria circunflexa; ACD: artéria coronária direita;

Utilizando o modelo de regressão logística multivariada para avaliar o parâmetro que melhor conseguiu prever o remodelamento ventricular esquerdo, foi observado que a randomização para o grupo controle representou uma chance 2,79 maior de desenvolvimento de remodelamento, em comparação com a randomização para o grupo terapia (Tabela 4).

Tabela 4. Parâmetros multivariados na previsão de remodelamento ventricular esquerdo

Variável		IC a 95%			Valor p
		OR	LI	LS	
Randomização	Terapia	1,00	-	-	-
	Controle	2,79	1,13	6,86	0,026

Modelo de regressão logística multivariada. OR: *odds ratio* ou razão de chance; IC: intervalo de confiança; LI: limite inferior; LS: limite superior.

4.6 Tamanho do infarto – Ressonância magnética cardíaca

Seis pacientes (12%) no grupo Terapia (alto IM/ICP) e 13 (26%) no grupo Controle (apenas ICP) não puderam completar o protocolo de RMC devido a claustrofobia (n = 11), insuficiência renal (n = 1), cliques metálicos (n = 2), morte antes da RMC (n = 2) ou instabilidade hemodinâmica (n = 3). Nos demais pacientes, o tamanho do infarto foi menor (p = 0,026) no grupo Terapia (Figura 13), mas a extensão da OMV não foi significativamente diferente.

Nos pacientes com IAMCSST cujo vaso culpado foi a artéria coronária descendente anterior, houve uma tendência a menores graus de OMV no grupo Terapia (p = 0,05). O tamanho do infarto não foi diferente entre pacientes do grupo Terapia com recanalização angiográfica (23±11%) *versus* aqueles sem recanalização prévia à ICP (23±15%).

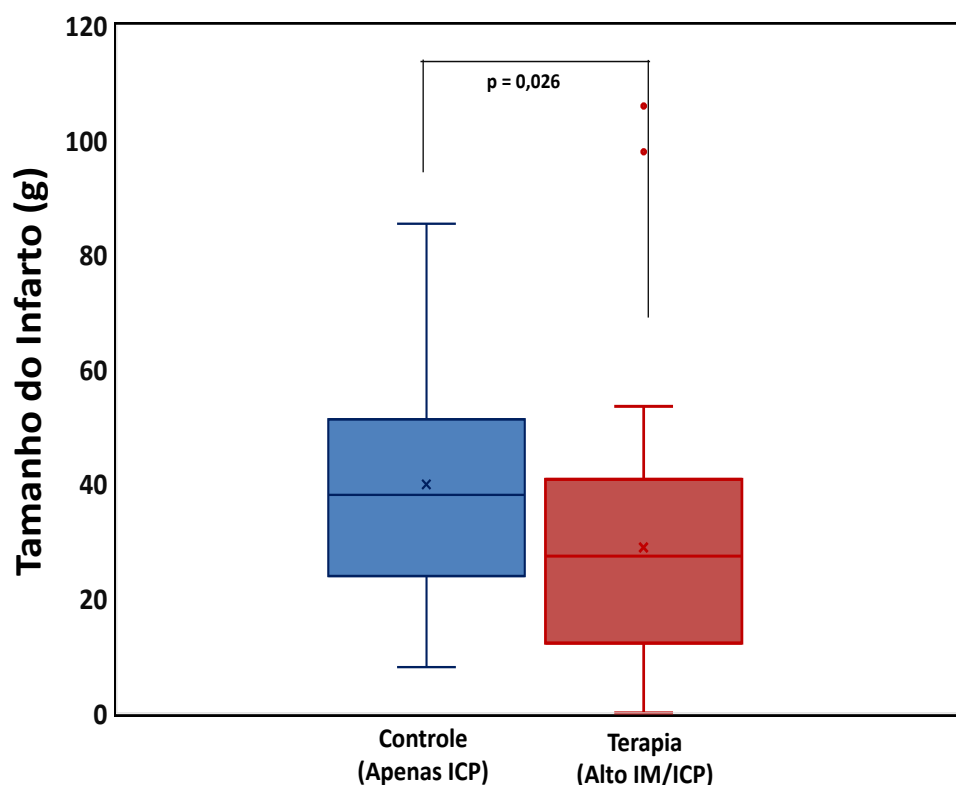


Figura 13. Tamanho do infarto (dp) medido pela ressonância magnética. ICP = intervenção coronária percutânea; Alto IM = índice mecânico alto.

4.7 Correlação entre o tamanho do infarto pela ressonância magnética e os valores do *strain* longitudinal global pela ecocardiografia transtorácica

A partir do coeficiente de correlação de Pearson foi observada uma correlação negativa entre o tamanho do infarto avaliado pela RMC após 72h da ICP e os valores do SLG após 72h da ICP avaliado pelo ecocardiograma transtorácico, derivado ST2D, na população total (razão = 0,568; $p < 0,001$) e entre os grupos Terapia (razão = 0,416; $p = 0,005$). e Controle, (razão = 0,723; $p < 0,001$) (Figuras 14 e 15).

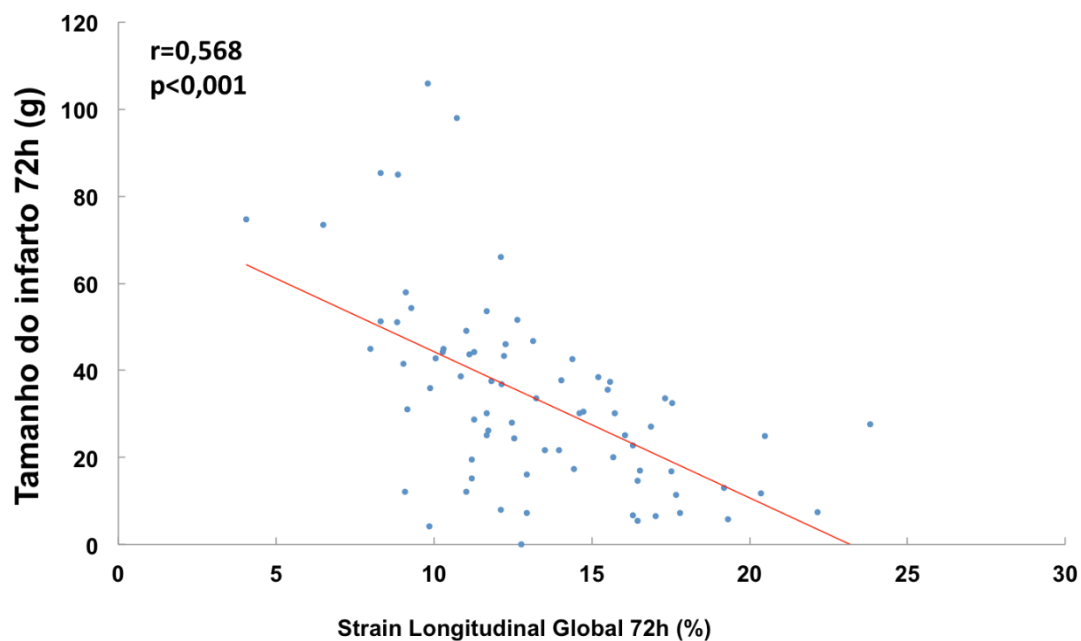


Figura 14. Correlação entre o tamanho do infarto após 72h da ICP avaliado pela RMC e os valores do SLG após 72h, avaliado pelo ecocardiograma transtorácico derivado do ST2D, na população geral do estudo.

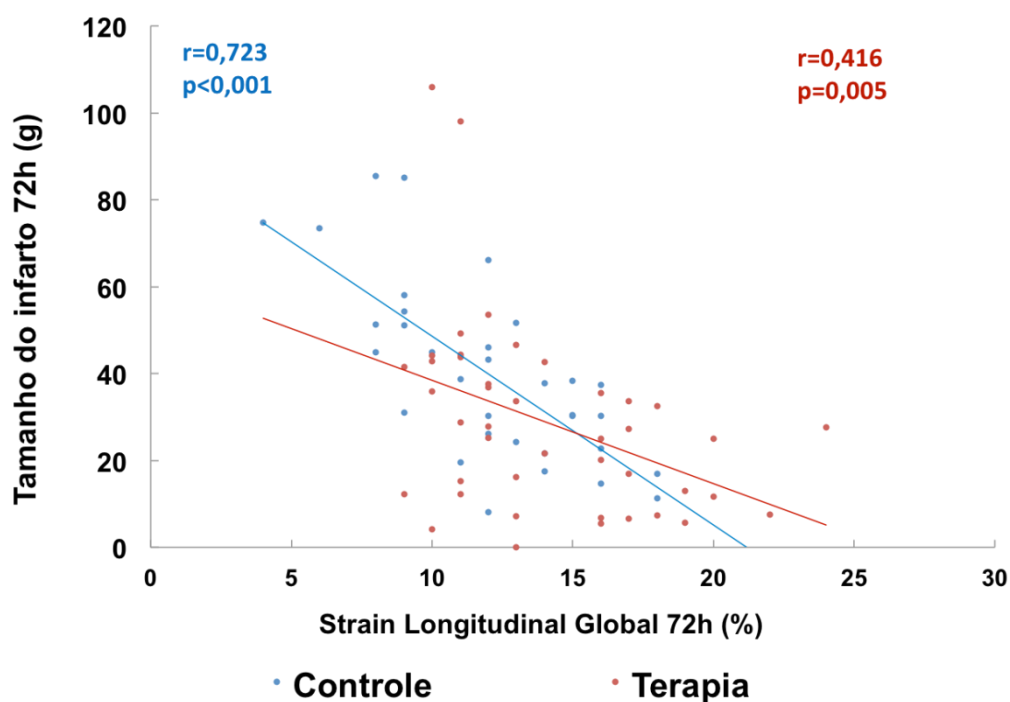


Figura 15. Correlação entre o tamanho do infarto após 72h da ICP avaliado pela RMC e os valores de SLG após 72h, avaliado pelo ecocardiograma transtorácico derivado do ST2D, entre os grupos Terapia e Controle.

4.8 Taxas de implante de cardiodesfibrilador implantável (CDI) e de mortalidade.

A indicação de implante de CDI para prevenção primária ($\text{FEVE} \leq 30\%$ no sexto mês de seguimento) esteve presente em 2/44 (5%) pacientes do grupo Terapia comparado a 8/44 (18%) pacientes do grupo Controle ($p=0,045$) (Figura 16). Em um tempo médio de seguimento de 17 meses, 16/100 pacientes foram a óbito, sendo 8 no grupo Terapia e 8 no grupo Controle.

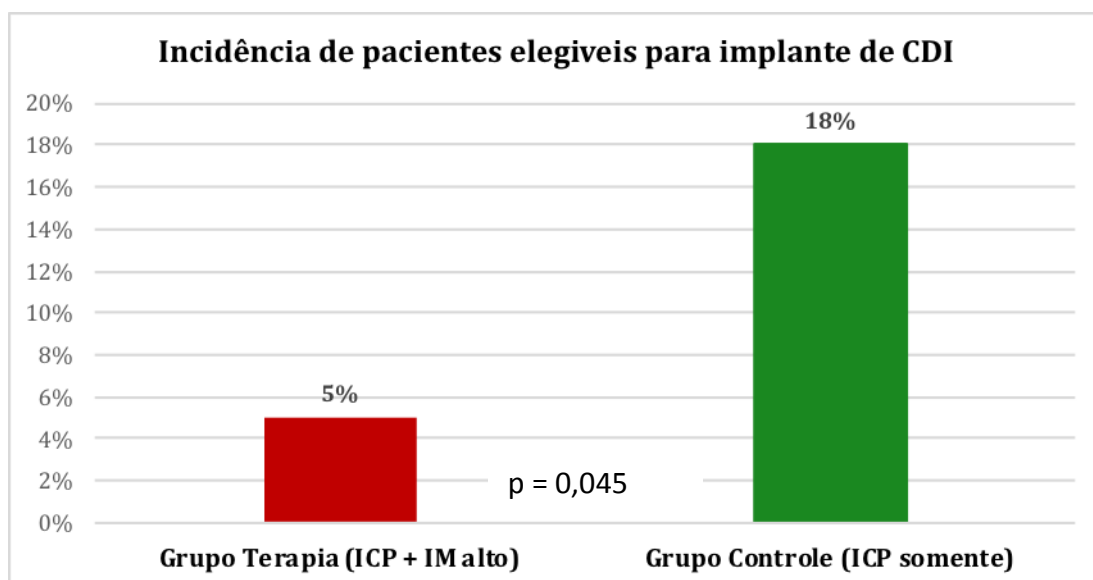


Figura 16. Incidência de pacientes elegíveis para implante de CDI entre os grupos. CDI: cardiodesfibrilador implantável; ICP: intervenção coronária percutânea; IM: índice mecânico.

4.9 Reprodutibilidade

Os índices de variabilidade intraobservador foram avaliados em dez indivíduos aleatórios. Dentre os parâmetros relacionados com a avaliação da função ventricular e estudo da mecânica ventricular esquerda, as taxas de CCI foram elevadas, sugerindo boa reprodutibilidade.

Em relação à variabilidade intraobservador, os valores de CCI observados foram: SLG de 0,987 ($p < 0,001$), VDFVE de 0,949 ($p < 0,001$), VSFVE de 0,987 ($p < 0,001$) e FEVE de 0,817 ($p < 0,001$).

5 Discussão

Este é o primeiro trabalho em humanos que avaliou o efeito da sonotrombólise nos índices de mecânica e função ventricular esquerda no cenário do IAMCSST. O estudo examinou uma população homogênea em relação a fatores de risco cardiovascular e características clínicas de entrada.

A resolução do segmento ST antes e após a ICP primária foi maior no grupo Terapia, em relação ao grupo Controle. Este achado é interpretado como indicador de reperfusão arterial coronária¹²⁵. Em grandes ensaios clínicos em pacientes com IAMCSST que receberam terapia trombolítica farmacológica, a resolução completa do segmento ST, avaliada 90 minutos após a terapia, correlacionou-se a taxas de recanalização arterial em mais de 90% dos casos^{126,127}. As maiores taxas de resolução do segmento ST encontradas no grupo Terapia foram concordantes com taxas mais elevadas de recanalização arterial coronária antes da ICP, comparadas às do grupo Controle.

No presente estudo, o comportamento dos biomarcadores de necrose miocárdica mostrou valores de pico de troponina maiores no grupo Controle, comparados aos do grupo Terapia. O papel prognóstico dos valores de pico destes biomarcadores no IAM é bem estabelecido, se correlacionando diretamente à mortalidade¹²⁸. Em pacientes com IAMCSST submetidos à trombólise farmacológica, valores de pico de troponina persistentemente elevados refletiram falha de tratamento¹²⁹.

Em nosso estudo, a taxa de recanalização da artéria coronária relacionada ao IAM, avaliada antes da ICP primária foi significativamente maior no grupo Terapia (48%), que recebeu tratamento com sonotrombólise antes da ICP primária, comparada à do grupo Controle (20%) e à do grupo Referência (21 %), tratados apenas com ICP primária. Após a realização da ICP primária, o escore de fluxo TIMI 3 foi observado em 74% dos pacientes do grupo Terapia *versus* 60% dos pacientes do grupo Controle. Estes resultados refletiram o efeito da sonotrombólise na resolução da carga trombótica de maneira a aumentar as taxas de recanalização coronária antes da ICP, atuando também de forma adjuvante à ICP, demonstrada pela maior taxa de fluxo TIMI 3 no grupo Terapia após ICP. Portanto, o mecanismo mais provável é que esta terapia atue como facilitadora de ICP.

Trabalhos utilizando sistemas baseados em cateteres capazes de liberar ultrassom na artéria coronária se provaram capazes de dissolver trombos sem o uso de um agente fibrinolítico. Este tipo de sistema de baixa frequência ultrassônica, 45 KHz, e alta energia liberadas por meio da ponta de um cateter de 1,6 milímetros possibilitou a recanalização da ADA de doentes que tiveram um infarto agudo do miocárdio¹¹⁵. Em ensaio clínico randomizado, envolvendo 396 pacientes com IAMCSST, o UST aplicado por transdutores externos, transtorácicos, foi testado de maneira isolada (não associado à infusão de microbolhas), como terapia adjuvante a um agente trombolítico farmacológico e não aumentou as taxas de recanalização coronária, comparado à utilização isolada do trombolítico. Neste estudo, após 60 minutos da terapia trombolítica associada ao UST (grupo Terapia) ou da terapia trombolítica apenas (Controle), as taxas de fluxo TIMI 3 não foram diferentes entre os grupos (40,7% vs. 48,5%, respectivamente). Outro ensaio clínico randomizado (PLUS - *Perfusion by Thrombolytic and Ultrasound*) que procurou avaliar o valor adicional do UST sem associação a microbolhas, em pacientes com infarto agudo do miocárdio, foi interrompido em julho de 2003 pela ausência de diferenças significativas no grau de fluxo coronário pelo escore de TIMI ou resolução do segmento ST sob tratamento com UST¹¹⁷.

Visando a superar as limitações da utilização isolada do UST na resolução de trombos, verificou-se que a associação ao contraste de microbolhas melhorou sua eficácia na dissolução de trombos. Em modelos animais de trombose da artéria ilíaca, o ultrassom transcutâneo de baixa frequência associado às microbolhas injetadas por via intravenosa produziram taxas de recanalização superiores a 90%, sem necessidade de um agente trombolítico¹²⁰.

Em estudo pré-clínico em 45 porcos, com oclusões trombóticas na ADA, foi demonstrado que, durante uma infusão intravenosa contínua de microbolhas contendo perfluorocarbonos, a energia ultrassônica emitida por um transdutor de ultrassom diagnóstico foi capaz de restaurar o fluxo da microcirculação e melhorar as taxas de recanalização arterial coronária⁶³. Neste trabalho, a taxa de recanalização coronária do grupo que recebeu UST associado às microbolhas, guiado por USD (sonotrombólise), foi 52% vs. 7%.

Esta taxa de recanalização coronária encontrada no grupo tratado com sonotrombólise (52 %) foi semelhante à encontrada em nosso estudo, no grupo Terapia, antes da ICP primária (48%).

Quando comparamos a taxa de recanalização antes da ICP, no grupo Terapia, de nosso estudo, com as obtidas por terapia trombolítica farmacológica nos grandes ensaios clínicos, esta última apresenta valores maiores, entre 55% e 60%^{47,49}. Entretanto, a trombólise farmacológica se associa a complicações hemorrágicas maiores em até 17% dos casos⁴⁸. Desta forma, interpretamos a taxa de recanalização encontrada no grupo Terapia de nosso estudo como um dado relevante e animador. Apesar de a taxa de recanalização antes da ICP, no grupo sonotrombólise (48%), ter sido menor que a média alcançada pela terapia trombolítica farmacológica nos grandes estudos, a utilização dos agentes de contraste de microbolhas não foi associada a nenhum evento adverso maior. Um achado que reforça a segurança das microbolhas, já estabelecida em diversos cenários clínicos¹³⁰.

A ICP facilitada foi proposta como estratégia terapêutica para otimizar os resultados do tratamento do IAMCSST, associando agilidade de reperfusão farmacológica à efetividade da reperfusão mecânica. Caracteriza-se pela administração planejada de um fibrinolítico e, ou de um inibidor da glicoproteína II/IIIa, seguida de ICP imediata. Apesar do racional interessante, a facilitação com trombolíticos foi associada a eficácia angiográfica inferior e a piores desfechos clínicos. Utilizando a tenecteplase a fim de facilitar a ICP em pacientes com IAMSSST, o maior estudo conhecido sobre este tema (ASSENT-4 PCI) foi interrompido precocemente devido a taxas superiores de oclusão aguda do vaso, reinfarto e morte no grupo que recebeu facilitação, possivelmente decorrentes do estado pró-trombótico após a fibrinólise⁴³. Neste estudo (ASSENT – 4 PCI), as taxas de recanalização antes da ICP, entre os grupos ICP facilitada e apenas ICP foi 64% *versus* 28%, respectivamente. Não houve diferença entre as taxas de recanalização após a ICP com escore de fluxo TIMI III entre os grupos 88% vs. 89%, respectivamente. A partir de uma extrapolação conceitual, considerando a sonotrombólise uma modalidade de ICP facilitada e analisando as nossas taxas de recanalização antes da ICP (48

%) e de escore de fluxo TIMI III após a ICP (60%), no grupo Terapia (sonotrombólise), encontramos taxas inferiores que as do ASSENT - PCI.

O tamanho do infarto é um fator preditor independente de morte nos pacientes com DAC¹³¹. Em nosso estudo, o tamanho avaliado pela RMC após 72h da ICP foi significativamente inferior no grupo Terapia em relação ao grupo Controle. Dois dos principais determinantes do tamanho do infarto são o tempo de oclusão arterial coronária e a artéria acometida¹³². Tanto o tempo porta-balão como o percentual de infarto de parede anterior foram semelhantes entre os grupos, portanto, a maior taxa de recanalização antes da ICP encontrada no grupo Terapia vs. grupo Controle sugere o efeito benéfico da sonotrombólise, pela redução do tempo de oclusão da artéria e seu menor efeito sobre a microcirculação.

A função sistólica do ventrículo esquerdo mensurada pelo cálculo da fração de ejeção utilizando o melhor método conhecido, a ecocardiografia contrastada, demonstrou que a FEVE avaliada antes da ICP não foi diferente entre os grupos na chegada ao setor de emergência. Entretanto, a partir do momento pós-ICP até seis meses após o IAMCCST, o grupo Terapia apresentou valores significativamente maiores. Este dado reforça os efeitos da sonotrombólise neste cenário, visto que o *status* funcional do VE é um importante preditor de mortalidade IAMCSST¹³³. A melhora significativamente maior da FEVE no grupo Terapia em relação ao grupo Controle, observada imediatamente após a ICP e sustentada ao longo do seguimento dos pacientes pode estar relacionada com a resolução do trombo na artéria coronária epicárdica, assim como, ocorrer por ação da sonotrombólise na microcirculação, atuando na resolução das microembolizações distais e na liberação de óxido nítrico. Em estudo com modelos animais, após a oclusão mecânica da artéria coronária, por meio de toracotomia, o US de baixa frequência aplicado de forma direta e distalmente à obstrução melhorou a perfusão tecidual. Este efeito foi revertido após a administração de L-nitro-arginine methyl ester (L-NAME), um inibidor da enzima óxido nítrico sintase¹³⁴. Outro trabalho realizado em modelo animal, após a oclusão da artéria ilíaca em roedores, ressaltou que pulsos de US com alto IM, aplicados durante a infusão de agentes de contraste de microbolhas, melhoraram o fluxo microvascular¹³⁵.

Neste modelo animal, os pulsos de US demonstraram induzir a liberação endotelial e eritrocitária de ATP, o que resultou em melhorias sustentadas no fluxo microvascular¹³⁶.

A curva de mortalidade relacionada à FEVE, após o IAM, exibe um padrão hiperbólico típico, aumentando significativamente quando a FEVE atinge valores inferiores a 40%¹³³. Os valores médios das FEVE, em ambos os grupos e em todos os momentos avaliados, estiveram acima de 40%. Segundo as últimas diretrizes, por conta da alta mortalidade, pacientes com FEVE inferior ou igual a 30% se beneficiam de desfibrilador automático implantável. A incidência de pacientes com este critério no sexto mês de seguimento foi menor nos pacientes do grupo Terapia, comparados aos do grupo Controle (5% vs. 18%), o que demonstra um viés de grande impacto na redução de morte súbita e redução de custos com saúde. Ainda assim, considerando que nosso estudo não foi desenhado para avaliar este desfecho, estudos futuros serão necessários para avaliar o impacto da sonotrombólise nas taxas de mortalidade e no desenvolvimento de IC¹³⁷.

A análise da função ventricular esquerda antes da ICP foi realizada apenas por meio da FEVE e outros parâmetros como o estudo da mecânica ventricular a partir do *strain*, não foram observadas no início, para não interferirem no tempo porta-balão. Todavia, no momento após ICP, tanto a FEVE quanto o SLG se mostraram significativamente maiores no grupo Terapia em relação ao grupo Controle e esta melhora se manteve durante o tempo de seguimento do estudo. Este achado concordante entre ambos os parâmetros de avaliação do estado funcional do VE reforça o benefício imediato da sonotrombólise na recuperação da função do VE.

Outro estudo, prospectivo, observacional, envolveu cento e vinte pacientes com IAMCSST, comparando ICP primária vs. estratégia farmacoinvasiva seguida de ICP. Esta foi, definida pela realização de fibrinólise farmacológica seguida de ICP em até 24h, na presença de critérios de sucesso da terapia fibrinolítica¹³⁸. Após a ICP os valores de SLG observados foram significativamente menores no grupo de estratégia farmacoinvasiva, 9% vs. 11%, no grupo submetido a ICP primária. Também a FEVE apresentou valores menores no grupo de estratégia farmacoinvasiva, 40,7% v.s 45,1%. O escore

de fluxo TIMI, antes da ICP foi superior no grupo da estratégia farmacoinvasiva, entretanto, após a ICP, este escore de fluxo não diferiu entre os grupos. Apesar de apresentar população e metodologia semelhantes aos de nosso estudo, o comportamento dos parâmetros de avaliação da função do VE logo após a ICP se mostraram significativamente piores no grupo que testou a combinação de terapia trombolítica farmacológica e ICP. Estes achados reforçam o efeito negativo da estratégia farmacoinvasiva encontrado naquele estudo clínico. Em nosso estudo os pacientes do grupo submetido à sonotrombólise apresentaram valores significativamente maiores de SLG e FEVE sem aumento do risco de hemorragias ou de outros efeitos deletérios agudos, ampliando a lise dos trombos na macro e microcirculação, permitindo-nos reforçar seus benefícios no cenário do IAMCSST. Cabe insistir que em nossa pesquisa, a sonotrombólise demonstrou múltiplos parâmetros de eficácia, promovendo melhora precoce da mecânica e função do VE, redução dos volumes ventriculares e incidência de remodelamento ventricular esquerdo, todos consequentes à reperfusão precoce micro e macrovascular.

O remodelamento ventricular esquerdo ocorreu em 30% dos pacientes do grupo Terapia e em 55% dos pacientes do grupo Controle, após seis meses do IAMCSST. Savoye e colaboradores avaliaram 266 pacientes com IAM relacionado à ADA; dos quais 31% desenvolveram remodelamento ventricular diagnosticado pelo ecocardiograma bidimensional em seis meses²⁴.

A análise multivariada para previsão de remodelamento ventricular esquerdo de nosso trabalho revelou que o fator mais eficaz para prever este fenômeno foi a randomização para o grupo Controle, representando uma razão de chance 2,79 vezes maior. Este dado reflete o impacto positivo da sonotrombólise relacionada a menores índices de remodelamento ventricular.

A partir da análise univariada, o SLG e SL segmentar não se mostraram preditores de desenvolvimento de remodelamento ventricular esquerdo, pois concorreram, na análise, com a forma de randomização. Portanto, nossos resultados mostram-se diferentes dos estudos recentes em que o SLG foi um preditor importante de remodelamento ventricular esquerdo^{139,140}. Contudo, a significativa e progressivamente crescente diferença do SLG, observada ao longo do tempo entre os grupos de

tratamento, documenta de forma objetiva o efeito final desta terapia sobre a função ventricular esquerda.

Limitações deste estudo

Dentre as limitações, destacam-se o desenho do estudo temático, com objetivo de avaliar a patência arterial coronária e o tamanho do infarto pela RMC, o que dificultou a realização do ecocardiograma direcionado para avaliação do SLG no momento anterior a ICP primária, pelo risco de aumento do tempo porta-balão.

A sonotrombólise, da forma realizada em nosso trabalho teve algumas características artesanais em sua manipulação e na realização da insonificação do coração. Este foi um estudo de prova conceitual, onde ainda se desconhecia a metodologia ideal, principalmente relacionada ao valor exato da energia ultrassônica empregada e o tempo adequado de tratamento.

Em função do protocolo do estudo haver permitido o início da sonotrombólise somente após a chegada dos pacientes na unidade de emergência, existiu uma grande variação entre os tempos de tratamento antes da ICP (0 a 66 minutos), pela preocupação em não aumentar o tempo porta-balão.

As avaliações foram realizadas por um único observador para RMC, parâmetros ecocardiográficos e eletrocardiográficos, porém com baixa variabilidade intraobservador nas análises ecocardiográficas e com avaliadores independentes e cegos para a RMC e ECG.

6 Conclusão

1. Nos pacientes com infarto agudo do miocárdio com supradesnívelmento do segmento ST tratados com sonotrombólise, houve melhora precoce e persistente dos índices de função e mecânica ventricular esquerda, avaliados pela fração de ejeção ventricular e pelo *strain* longitudinal global, refletindo a resposta positiva desta terapia.
2. A incidência de remodelamento ventricular esquerdo foi significativamente menor nos pacientes tratados com sonotrombólise, sugerindo o benefício desta modalidade terapêutica na restauração microvascular.
3. Os pacientes tratados com sonotrombólise apresentaram menores valores de pico de troponina, maiores taxas de resolução do segmento ST e de recanalização coronária, associadas um menor tamanho de infarto avaliado pela ressonância magnética cardíaca.

7 Referências

1. França E, Mooney M, Ishitani LH, Passos VMA, Naghavi M, Malta DC, et al. Variações e diferenciais da mortalidade por doença cardiovascular no Brasil e em seus estados, em 1990 e 2015: estimativas do Estudo Carga Global de Doença. *Rev Bras Epidemiol.* 2017;20(suppl 1):116–28.
2. Sijabat TWS. World health statistics 2018: monitoring health for the SDGs, sustainable development goals [Internet]. Geneva: World Health Organization; 2018. Available from: www.who.int/gho/publications/world_health_statistics/2018/en/
3. Sanchis-Gomar F, Perez-Quilis C, Leischik R, Lucia A. Epidemiology of coronary heart disease and acute coronary syndrome. *Ann Transl Med.* 2016;4(13):256–256.
4. Barber R, Mensah GA, Forouzanfar MH, Nguyen G, Moran AE, Roth GA, et al. Demographic and Epidemiologic Drivers of Global Cardiovascular Mortality. *N Engl J Med.* 2015;372(14):1333–41.
5. Siqueira A de SE, Siqueira-Filho AG de, Land MGP. Analysis of the Economic Impact of Cardiovascular Diseases in the Last Five Years in Brazil. *Arq Bras Cardiol.* 2017;39–46.
6. Institute for Health Metrics and Evaluation (IHME). Causes of Death (COD) Visualization | Institute for Health Metrics and Evaluation. Seattle, WA: IHME, University of Washington. [Internet]. 2018 [cited 2019 Mar 4]. Available from: <http://www.healthdata.org/data-visualization/causes-death-cod-visualization>
7. Anderson JL, Morrow DA. Acute Myocardial Infarction. *N Engl J Med.* 2017;376(21):2053–64.
8. Saldivar F, Clark BA, Laslett LJ, Wilson SR, Poe C, Alagona P, et al. The Worldwide Environment of Cardiovascular Disease: Prevalence, Diagnosis, Therapy, and Policy Issues. *J Am Coll Cardiol.* Elsevier Masson SAS; 2012;60(25):S1–49.
9. Benjamin EJ, Virani SS, Callaway CW, Chamberlain AM, Chang AR, Cheng S, et al. Heart disease and stroke statistics - 2018 update: A report from the American Heart Association. Vol. 137, *Circulation.* 2018. 67-492 p.

10. Thygesen K, Alpert JS, Jaffe AS, Chaitman BR, Bax JJ, Morrow DA, et al. Fourth universal definition of myocardial infarction (2018). *Eur Heart J*. Elsevier; 2019;40(3):237–69.
11. Ross R. Atherosclerosis — An Inflammatory Disease. *N Engl J Med*. 1999; 340(2):115–26.
12. Berenson GS, Wattigney WA, Tracy RE, Newman WP, Srinivasan SR, Webber LS, et al. Atherosclerosis of the aorta and coronary arteries and cardiovascular risk factors in persons aged 6 to 30 years and studied at necropsy (The Bogalusa Heart Study). *Am J Cardiol*. Elsevier; 1992; 70(9):851–8.
13. Libby P. Mechanisms of Acute Coronary Syndromes and Their Implications for Therapy. *N Engl J Med*. 2013; 368(21):2004–13.
14. Quillard T, Araújo HA, Franck G, Shvartz E, Sukhova G, Libby P. TLR2 and neutrophils potentiate endothelial stress, apoptosis and detachment: implications for superficial erosion. *Eur Heart J*. 2015; 36(22):1394–404.
15. Ammirati E, Moroni F, Magnoni M, Camici PG. The role of T and B cells in human atherosclerosis and atherothrombosis. *Clin Exp Immunol*. 2015; 179(2):173–87.
16. Sidney S, Yeh RW, Selby J V., Chandra M, Go AS, Sorel M. Population Trends in the Incidence and Outcomes of Acute Myocardial Infarction. *N Engl J Med*. 2010; 362(23):2155–65.
17. Roger VL, Weston SA, Gerber Y, Killian JM, Dunlay SM, Jaffe AS, et al. Trends in Incidence, Severity, and Outcome of Hospitalized Myocardial Infarction. *Circulation*. 2010; 121(7):863–9.
18. Rosamond WD, Chambless LE, Heiss G, Mosley TH, Coresh J, Whitsel E, et al. Twenty-Two-Year Trends in Incidence of Myocardial Infarction, Coronary Heart Disease Mortality, and Case Fatality in 4 US Communities, 1987–2008. *Circulation*. 2012; 125(15):1848–57.

19. Floyd KC, Yarzebski J, Spencer FA, Lessard D, Dalen JE, Alpert JS, et al. A 30-Year Perspective (1975–2005) Into the Changing Landscape of Patients Hospitalized With Initial Acute Myocardial Infarction. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes*. Lippincott Williams & Wilkins; 2009; 2(2):88–95.
20. O’Gara PT, Kushner FG, Ascheim DD, Casey DE, Chung MK, de Lemos JA, et al. 2013 ACCF/AHA Guideline for the Management of ST-Elevation Myocardial Infarction. *Circulation*. 2013; 127(4):e362–425.
21. Mann DL, Zipes DP, Libby P, Bonow RO, Braunwald E. Braunwald’s heart disease : a textbook of cardiovascular medicine. Tenth edition. Elsevier/Saunders,; 2015.
22. McKay RG, Pfeffer MA, Pasternak RC, Markis JE, Come PC, Nakao S, et al. Left ventricular remodeling after myocardial infarction: a corollary to infarct expansion. *Circulation*. 1986; 74(4):693–702.
23. Bolognese L, Neskovic AN, Parodi G, Cerisano G, Buonamici P, Santoro GM, et al. Left ventricular remodeling after primary coronary angioplasty: patterns of left ventricular dilation and long-term prognostic implications. *Circulation*. 2002; 106(18):2351–7.
24. Savoye C, Equine O, Tricot O, Nogue O, Segrestin B, Sautière K, et al. Left Ventricular Remodeling After Anterior Wall Acute Myocardial Infarction in Modern Clinical Practice (from the REmodelage VEntriculaire [REVE] Study Group). *Am J Cardiol*. 2006; 98(9):1144–9.
25. Flachskampf FA, Schmid M, Rost C, Achenbach S, DeMaria AN, Daniel WG. Cardiac imaging after myocardial infarction. *Eur Heart J*. 2011; 32(3):272–83.
26. Migrino RQ, Young JB, Ellis SG, White HD, Lundergan CF, Miller DP, et al. End-systolic volume index at 90 to 180 minutes into reperfusion therapy for acute myocardial infarction is a strong predictor of early and late mortality. The Global Utilization of Streptokinase and t-PA for Occluded Coronary Arteries (GUSTO)-I Angiographic Investigators. *Circulation*. 1997; 96(1):116–21.

27. Tardif J-C, O'Meara E, Komajda M, Böhm M, Borer JS, Ford I, et al. Effects of selective heart rate reduction with ivabradine on left ventricular remodelling and function: results from the SHIFT echocardiography substudy. *Eur Heart J*. 2011; 32(20):2507–15.
28. Tunstall-Pedoe H, Kuulasmaa K, Amouyel P, Arveiler D, Rajakangas AM, Pajak A. Myocardial infarction and coronary deaths in the World Health Organization MONICA Project. Registration procedures, event rates, and case-fatality rates in 38 populations from 21 countries in four continents. *Circulation*. 1994; 90(1):583–612.
29. Stone GW, Grines CL, Browne KF, Marco J, Rothbaum D, O'Keefe J, et al. Predictors of in-hospital and 6-month outcome after acute myocardial infarction in the reperfusion era: The primary angioplasty in myocardial infarction (PAMI) trial. *J Am Coll Cardiol*. Elsevier; 1995;25(2):370–7.
30. Boersma E, Maas AC, Deckers JW, Simoons ML. Early thrombolytic treatment in acute myocardial infarction: reappraisal of the golden hour. *Lancet (London, England)*. Elsevier; 1996; 348(9030):771–5.
31. Morrison LJ, Verbeek PR, McDonald AC, Sawadsky B V., Cook DJ. Mortality and Prehospital Thrombolysis for Acute Myocardial Infarction. *JAMA*. American Medical Association; 2000; 283(20):2686.
32. Van de Werf FJ, Topol EJ, Sobel BE. The impact of fibrinolytic therapy for ST-segment-elevation acute myocardial infarction. *J Thromb Haemost*. 2009;7(1):14–20.
33. The GUSTO Investigators. An International Randomized Trial Comparing Four Thrombolytic Strategies for Acute Myocardial Infarction. *N Engl J Med*. 1993; 329(10):673–82.
34. Group FTT (FTT) C. Indications for fibrinolytic therapy in suspected acute myocardial infarction: collaborative overview of early mortality and major morbidity results from all randomised trials of more than 1000 patients. Fibrinolytic Therapy Trialists' (FTT) Collaborative. *Lancet*. 1994; 343(8893):311–22.

35. Reimer KA, Lowe JE, Rasmussen MM, Jennings RB. The Wavefront Phenomenon of Ischemic Cell Death 1. Myocardial Infarct Size vs Duration of Coronary Occlusion in Dogs. *Circulation*. 2017;786–95.
36. Bassan R, Potsch A, Pimenta L, Tachibana V, Souza A De, Migon H. Mortalidade Hospitalar no Infarto Agudo do Miocárdio: É Possível Prever Utilizando Dados de Admissão ? 1996;149–58.
37. Group TEMIP. Prehospital Thrombolytic Therapy in Patients with Suspected Acute Myocardial Infarction. *N Engl J Med*. 1993; 329(6):383–9.
38. Keeley EC, Boura JA, Grines CL. Primary angioplasty versus intravenous thrombolytic therapy for acute myocardial infarction: a quantitative review of 23 randomised trials. *Lancet (London, England)*. 2003; 361(9351):13–20.
39. Huynh T, Perron S, O’Loughlin J, Joseph L, Labrecque M, Tu J V., et al. Comparison of Primary Percutaneous Coronary Intervention and Fibrinolytic Therapy in ST-Segment-Elevation Myocardial Infarction. *Circulation*. 2009;119(24):3101–9.
40. Wijeyesundera HC, Vijayaraghavan R, Nallamotheu BK, Foody JM, Krumholz HM, Phillips CO, et al. Rescue Angioplasty or Repeat Fibrinolysis After Failed Fibrinolytic Therapy for ST-Segment Myocardial Infarction: A Meta-Analysis of Randomized Trials. *J Am Coll Cardiol*. 2007; 49(4):422–30.
41. Borgia F, Goodman SG, Halvorsen S, Cantor WJ, Piscione F, Le May MR, et al. Early routine percutaneous coronary intervention after fibrinolysis vs. standard therapy in ST-segment elevation myocardial infarction: a meta-analysis. *Eur Heart J*. 2010; 31(17):2156–69.
42. Bagai A, Tan M, Di Mario C, Halvorsen S, Cantor WJ, Le May MR, et al. Routine invasive management early after fibrinolysis: Relationship between baseline risk and treatment effects in a pooled patient-level analysis of 7 randomized controlled trials. *Am Heart J*. 2014; 168(5):757–765.e3.

43. Assessment of the Safety and Efficacy of a New Treatment Strategy with Percutaneous Coronary Intervention (ASSENT-4 PCI) investigators. Primary versus tenecteplase-facilitated percutaneous coronary intervention in patients with ST-segment elevation acute myocardial infarction (ASSENT-4 PCI): randomised trial. *Lancet* (London, England). 2006; 367(9510):569–78.
44. Keeley EC, Boura JA, Grines CL. Comparison of primary and facilitated percutaneous coronary interventions for ST-elevation myocardial infarction: quantitative review of randomised trials. *Lancet* (London, England). 2006; 367(9510):579–88.
45. Shimada YJ, Nakra NC, Fox JT, Kanei Y. Meta-Analysis of Prospective Randomized Controlled Trials Comparing Intracoronary Versus Intravenous Abciximab in Patients With ST-Elevation Myocardial Infarction Undergoing Primary Percutaneous Coronary Intervention. *Am J Cardiol*. 2012;109(5):624–8.
46. Piegas LS, Timerman A, Feitosa GS, Nicolau JC, Mattos LAP, Andrade MD et al. V Diretriz da Sociedade Brasileira de Cardiologia sobre Tratamento do Infarto Agudo do Miocárdio com Supradesnível do Segmento ST. *Arq Bras Cardiol*. 2015;105(2):1–105.
47. Topol EJ. Acute myocardial infarction: thrombolysis. *Heart*. 2000; 83(1):122–6.
48. Goldenberg I, Matetzky S, Halkin A, Roth A, Di Segni E, Freimark D, et al. Primary angioplasty with routine stenting compared with thrombolytic therapy in elderly patients with acute myocardial infarction. *Am Heart J*. Mosby; 2003;145(5):862–7.
49. Van de Werf F. The history of coronary reperfusion. *Eur Heart J*. Oxford University Press; 2014; 35(37):2510–5.
50. Ribeiro S, Gaspar A, Rocha S, Nabais S, Azevedo P, Salgado A, et al. Predictors of pre-hospital delay in patients with ST-segment elevation myocardial infarction. *Rev Port Cardiol*. 2010; 29(10):1521–32.

51. McDermott K, Maynard C, Trivedi R, Lowy E, Fihn S. Factors associated with presenting >12 hours after symptom onset of acute myocardial infarction among Veteran men. *BMC Cardiovasc Disord.* 2012; 12(1):82.
52. Juárez-Herrera Ú, Jerjes-Sánchez C, RENASICA II Investigators. Risk Factors, Therapeutic Approaches, and In-Hospital Outcomes in Mexicans With ST-Elevation Acute Myocardial Infarction: The RENASICA II Multicenter Registry. *Clin Cardiol.* 2013; 36(5):241–8.
53. Chandrasekhar J, Marley P, Allada C, McGill D, O'Connor S, Rahman M, et al. Symptom-to-Balloon Time is a Strong Predictor of Adverse Events Following Primary Percutaneous Coronary Intervention: Results From the Australian Capital Territory PCI Registry. *Heart Lung Circ.* 2017; 26(1):41–8.
54. Lee TH, Weisberg MC, Brand DA, Rouan GW, Goldman L. Candidates for thrombolysis among emergency room patients with acute chest pain. Potential true- and false-positive rates. *Ann Intern Med.* 1989;110(12):957–62.
55. McNamara RL, Wang Y, Herrin J, Curtis JP, Bradley EH, Magid DJ, et al. Effect of Door-to-Balloon Time on Mortality in Patients With ST-Segment Elevation Myocardial Infarction. *J Am Coll Cardiol.* 2006; 47(11):2180–6.
56. Henry TD. From Concept to Reality: a decade of progress in regional ST-elevation myocardial infarction systems. *Circulation.* Lippincott Williams & WilkinsHagerstown, MD; 2012; 126(2):166–8.
57. Solla DJF, de Mattos Paiva Filho I, Delisle JE, Braga AA, de Moura JB, de Moraes X, et al. Integrated Regional Networks for ST-Segment–Elevation Myocardial Infarction Care in Developing Countries. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes.* 2013; 6(1):9–17.
58. Caluza ACV, Zeefried C, Gonçalves I, Alves CMR, Moreno ACC, Tarkieltaub E, et al. Rede de infarto com supradesnivelamento de ST: sistematização em 205 casos diminui eventos clínicos na rede pública. *Arq Bras Cardiol.* 2012;99(5):1040–8.

-
59. Marcolino MS, Brant LCC, Araujo JG de, Nascimento BR, Castro LR de A, Martins P, et al. Implementation of the Myocardial Infarction System of Care in City of Belo Horizonte, Brazil. *Arq Bras Cardiol*. 2013; 100(4):307–14.
 60. Piegas LS, Haddad N. Intervenção coronariana percutânea no Brasil: resultados do Sistema Único de Saúde. *Arq Bras Cardiol*. 2011;96(4):317–24.
 61. Niccoli G, Burzotta F, Galiuto L, Crea F. Myocardial No-Reflow in Humans. *J Am Coll Cardiol. American College of Cardiology Foundation*; 2009;54(4):281–92.
 62. Ito H. No-reflow phenomenon and prognosis in patients with acute myocardial infarction. *Nat Clin Pract Cardiovasc Med*. 2006;3(9):499–506.
 63. Xie F, Lof J, Matsunaga T, Zutshi R, Porter TR. Diagnostic Ultrasound Combined With Glycoprotein IIb/IIIa–Targeted Microbubbles Improves Microvascular Recovery After Acute Coronary Thrombotic Occlusions. *Circulation*. 2009; 119(10):1378–85.
 64. Mathias W, Tsutsui JM, Tavares BG, Xie F, Aguiar MOD, Garcia DR, et al. Diagnostic Ultrasound Impulses Improve Microvascular Flow in Patients With STEMI Receiving Intravenous Microbubbles. *J Am Coll Cardiol. Elsevier*; 2016; 67(21):2506–15.
 65. Pirozzi E, Perrone Filardi P, Paolillo S, Savarese G, Gaibazzi N, Esposito G, et al. Expert Review on the Prognostic Role of Echocardiography after Acute Myocardial Infarction. *J Am Soc Echocardiogr. Elsevier Inc*; 2017;30(5):431–443.e2.
 66. Lancellotti P, Price S, Edvardsen T, Cosyns B, Neskovic AN, Dulgheru R, et al. The use of echocardiography in acute cardiovascular care: Recommendations of the European Association of Cardiovascular Imaging and the Acute Cardiovascular Care Association. *Eur Hear J - Cardiovasc Imaging. Oxford University Press*; 2015; 16(2):119–46.

67. Torrent-Guasp F. [Structure and function of the heart]. *Rev Esp Cardiol*. 1998;51(2):91–102.
68. Buckberg G, Mahajan A, Saleh S, Hoffman JIE, Coghlan C. Structure and function relationships of the helical ventricular myocardial band. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2008;136(3):578–589.e11.
69. Torrent-Guasp F, Kocica MJ, Corno AF, Komeda M, Carreras-Costa F, Flotats A, et al. Towards new understanding of the heart structure and function. *Eur J Cardio-Thoracic Surg*. 2005; 27(2):191–201.
70. CASTELLA M, BUCKBERG G, SALEH S, GHARIB M. Structure function interface with sequential shortening of basal and apical components of the myocardial band. *Eur J Cardio-Thoracic Surg*. 2005; 27(6):980–7.
71. Sengupta PP, Khandheria BK, Korinek J, Wang J, Jahangir A, Seward JB, et al. Apex-to-Base Dispersion in Regional Timing of Left Ventricular Shortening and Lengthening. *J Am Coll Cardiol*. 2006; 47(1):163–72.
72. Blessberger H, Binder T. Two dimensional speckle tracking echocardiography: basic principles. *Heart*. 2010; 96(9):716–22.
73. Jorge AJL, Silva EN da, Fernandes LCM, Ribeiro ML, Mesquita ET, Licio FV. [Evaluation of longitudinal systolic function in heart failure with normal ejection fraction]. *Arq Bras Cardiol*. 2010; 94(6):799–805.
74. Urheim S, Edvardsen T, Torp H, Angelsen B, Smiseth OA. Myocardial strain by Doppler echocardiography. Validation of a new method to quantify regional myocardial function. *Circulation*. 2000; 102(10):1158–64.
75. Edvardsen T, Gerber BL, Garot J, Bluemke DA, Lima JAC, Smiseth OA. Quantitative assessment of intrinsic regional myocardial deformation by Doppler strain rate echocardiography in humans: validation against three-dimensional tagged magnetic resonance imaging. *Circulation*. 2002;106(1):50–6.

-
76. Amundsen BH, Helle-Valle T, Edvardsen T, Torp H, Crosby J, Lyseggen E, et al. Noninvasive Myocardial Strain Measurement by Speckle Tracking Echocardiography. *J Am Coll Cardiol*. 2006; 47(4):789–93.
 77. Marwick TH. Measurement of Strain and Strain Rate by Echocardiography. *J Am Coll Cardiol*. 2006; 47(7):1313–27.
 78. Thomas JD, Abe Y, Badano LP, Song JH, Kolas TJ, Hamilton J, et al. Definitions for a common standard for 2D speckle tracking echocardiography: consensus document of the EACVI/ASE/Industry Task Force to standardize deformation imaging. *Eur Hear J - Cardiovasc Imaging*. 2014;16(1):1–11.
 79. Arias-Godínez JA, Guadalajara-Boo JF, Patel AR, Pandian NG. Function and mechanics of the left ventricle: from tissue Doppler imaging to three dimensional speckle tracking. *Arch Cardiol Mex*. 81(2):114–25.
 80. Korinek J, Wang J, Sengupta PP, Miyazaki C, Kjaergaard J, McMahon E, et al. Two-Dimensional Strain—A Doppler-Independent Ultrasound Method for Quantitation of Regional Deformation: Validation In Vitro and In Vivo. *J Am Soc Echocardiogr*. 2005; 18(12):1247–53.
 81. Amundsen BH, Helle-Valle T, Edvardsen T, Torp H, Crosby J, Lyseggen E, et al. Noninvasive Myocardial Strain Measurement by Speckle Tracking Echocardiography. *J Am Coll Cardiol*. 2006 Feb;47(4):789–93.
 82. Ersbøll M, Valeur N, Mogensen UM, Andersen MJ, Møller JE, Velazquez EJ, et al. Prediction of All-Cause Mortality and Heart Failure Admissions From Global Left Ventricular Longitudinal Strain in Patients With Acute Myocardial Infarction and Preserved Left Ventricular Ejection Fraction. *J Am Coll Cardiol*. 2013; 61(23):2365–73.

83. Sjøli B, Ørn S, Grenne B, Vartdal T, Smiseth OA, Edvardsen T, et al. Comparison of Left Ventricular Ejection Fraction and Left Ventricular Global Strain as Determinants of Infarct Size in Patients with Acute Myocardial Infarction. *J Am Soc Echocardiogr*. 2009; 22(11):1232–8.
84. Kearney LG, Lu K, Ord M, Patel SK, Profitis K, Matalanis G, et al. Global longitudinal strain is a strong independent predictor of all-cause mortality in patients with aortic stenosis. *Eur Hear J - Cardiovasc Imaging*. 2012; 13(10):827–33.
85. Piveta RB, Rodrigues ACT, Vieira MLC, Fischer CH, Afonso TR, Daminello E, et al. Early Changes in Myocardial Mechanics Detected by 3-Dimensional Speckle Tracking Echocardiography in Patients Treated With Low Doses of Anthracyclines. *JACC Cardiovasc Imaging*. *JACC: Cardiovascular Imaging*; 2018; 11(11):1729–31.
86. Macron L, Lairez O, Nahum J, Berry M, Deal L, Deux J-F, et al. Impact of acoustic window on accuracy of longitudinal global strain: a comparison study to cardiac magnetic resonance. *Eur J Echocardiogr*. Oxford University Press; 2011;12(5):394–9.
87. Farsalinos KE, Daraban AM, Ünlü S, Thomas JD, Badano LP, Voigt J-U. Head-to-Head Comparison of Global Longitudinal Strain Measurements among Nine Different Vendors: The EACVI/ASE Inter-Vendor Comparison Study. *J Am Soc Echocardiogr*. Mosby; 2015;28(10):1171–1181.e2.
88. Mor-Avi V, Lang RM, Badano LP, Belohlavek M, Cardim NM, Derumeaux G, et al. Current and Evolving Echocardiographic Techniques for the Quantitative Evaluation of Cardiac Mechanics: ASE/EAE Consensus Statement on Methodology and Indications Endorsed by the Japanese Society of Echocardiography. *Eur J Echocardiogr*. Oxford University Press; 2011; 12(3):167–205.

89. Gjesdal O, Hopp E, Vartdal T, Lunde K, Helle-Valle T, Aakhus S, et al. Global longitudinal strain measured by two-dimensional speckle tracking echocardiography is closely related to myocardial infarct size in chronic ischaemic heart disease. *Clin Sci*. 2007; 113(6):287–96.
90. Park YH, Kang S-J, Song J-K, Lee EY, Song J-M, Kang D-H, et al. Prognostic Value of Longitudinal Strain After Primary Reperfusion Therapy in Patients with Anterior-wall Acute Myocardial Infarction. *J Am Soc Echocardiogr*. Mosby; 2008; 21(3):262–7.
91. Ersbøll M, Valeur N, Mogensen UM, Andersen MJ, Møller JE, Hassager C, et al. Relationship between Left Ventricular Longitudinal Deformation and Clinical Heart Failure during Admission for Acute Myocardial Infarction: A Two-Dimensional Speckle-Tracking Study. *J Am Soc Echocardiogr*. Mosby; 2012; 25(12):1280–9.
92. Munk K, Andersen NH, Terkelsen CJ, Bibby BM, Johnsen SP, Bøtker HE, et al. Global Left Ventricular Longitudinal Systolic Strain for Early Risk Assessment in Patients with Acute Myocardial Infarction Treated with Primary Percutaneous Intervention. *J Am Soc Echocardiogr*. Mosby; 2012; 25(6):644–51.
93. Huttin O, Coiro S, Selton-Suty C, Juillière Y, Donal E, Magne J, et al. Prediction of Left Ventricular Remodeling after a Myocardial Infarction: Role of Myocardial Deformation: A Systematic Review and Meta-Analysis. *PLoS One*. Public Library of Science; 2016;11(12):e0168349.
94. Lacalzada J, de la Rosa A, Izquierdo MM, Jiménez JJ, Iribarren JL, García-González MJ, et al. Left ventricular global longitudinal systolic strain predicts adverse remodeling and subsequent cardiac events in patients with acute myocardial infarction treated with primary percutaneous coronary intervention. *Int J Cardiovasc Imaging*. 2015;31(3):575–84.

95. Gramiak R, Shah PM, Kramer DH. Ultrasound Cardiography: Contrast Studies in Anatomy and Function. *Radiology*. 1969;92(5):939–48.
96. Feinstein SB, Ten Cate FJ, Zwehl W, Ong K, Maurer G, Tei C, et al. Two-dimensional contrast echocardiography. I. In vitro development and quantitative analysis of echo contrast agents. *J Am Coll Cardiol*. 1984; 3(1):14–20.
97. Carroll BA, Turner RJ, Tickner EG, Boyle DB, Young SW. Gelatin encapsulated nitrogen microbubbles as ultrasonic contrast agents. *Invest Radiol*. 15(3):260–6.
98. Appis AW, Tracy MJ, Feinstein SB. Update on the safety and efficacy of commercial ultrasound contrast agents in cardiac applications. *Echo Res Pract*. 2015;2(2):R55–62.
99. Porter TR, Mulvagh SL, Abdelmoneim SS, Becher H, Belcik JT, Bierig M, et al. Clinical Applications of Ultrasonic Enhancing Agents in Echocardiography: 2018 American Society of Echocardiography Guidelines Update. *J Am Soc Echocardiogr*. Elsevier Inc; 2018; 31(3):241–74.
100. Barnett S. Nonthermal issues: Cavitation—Its nature, detection and measurement. *Ultrasound Med Biol*. Elsevier; 1998; 24:S11–21.
101. Galiuto L, Garramone B, Scarà A, Rebuzzi AG, Crea F, La Torre G, 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. *J Am Coll Cardiol*. Elsevier; 2008; 51(5):552–9.
102. Dwivedi G, Janardhanan R, Hayat SA, Swinburn JM, Senior R. Prognostic Value of Myocardial Viability Detected by Myocardial Contrast Echocardiography Early After Acute Myocardial Infarction. *J Am Coll Cardiol*. Elsevier; 2007; 50(4):327–34.

103. Trindade MLZH, Caldas MA, Tsutsui JM, Rosario MA, Rochitte CE, Nicolau JC, et al. Determination of Size and Transmural Extent of Acute Myocardial Infarction by Real-time Myocardial Perfusion Echocardiography: A Comparison with Magnetic Resonance Imaging. *J Am Soc Echocardiogr.* 2007;20(2):126–35.
104. Senior R, Swinburn JM. Incremental value of myocardial contrast echocardiography for the prediction of recovery of function in dobutamine nonresponsive myocardium early after acute myocardial infarction. *Am J Cardiol.* 2003; 91(4):397–402.
105. Lepper W, Kamp O, Vanoverschelde JL, Franke A, Sieswerda GT, Pasquet A, et al. Intravenous myocardial contrast echocardiography predicts left ventricular remodeling in patients with acute myocardial infarction. *J Am Soc Echocardiogr.* Mosby; 2002; 15(9):849–56.
106. Dwivedi G, Janardhanan R, Hayat SA, Swinburn JM, Senior R. Prognostic Value of Myocardial Viability Detected by Myocardial Contrast Echocardiography Early After Acute Myocardial Infarction. *J Am Coll Cardiol.* Elsevier; 2007; 50(4):327–34.
107. Caldas MA, Tsutsui JM, Kowatsch I, Andrade JL, Nicolau JC, Ramires JF, et al. Value of myocardial contrast echocardiography for predicting left ventricular remodeling and segmental functional recovery after anterior wall acute myocardial infarction. *J Am Soc Echocardiogr.* Elsevier; 2004;17(9):923–32.
108. Everbach EC, Francis CW. Cavitation mechanisms in ultrasound-accelerated thrombolysis at 1 MHz. *Ultrasound Med Biol.* 2000; 26(7):1153–60.
109. Hitchcock KE, Holland CK. Ultrasound-assisted thrombolysis for stroke therapy: better thrombus break-up with bubbles. *Stroke.* NIH Public Access; 2010; 41(10 Suppl):S50-3.
110. Tachibana K, Tachibana S. Albumin microbubble echo-contrast material as an enhancer for ultrasound accelerated thrombolysis. *Circulation.* 1995;92(5):1148–50.

111. Suchkova VN, Baggs RB, Francis CW. Effect of 40-kHz Ultrasound on Acute Thrombotic Ischemia in a Rabbit Femoral Artery Thrombosis Model. *Circulation*. Lippincott Williams & Wilkins; 2000;101(19):2296–301.
112. Siegel RJ, Atar S, Fishbein MC, Brasch A V, Peterson TM, Nagai T, et al. Noninvasive transcutaneous low frequency ultrasound enhances thrombolysis in peripheral and coronary arteries. *Echocardiography*. 2001;18(3):247–57.
113. Porter TR, LeVeen RF, Fox R, Kricsfeld A, Xie F. Thrombolytic enhancement with perfluorocarbon-exposed sonicated dextrose albumin microbubbles. *Am Heart J*. Mosby; 1996; 132(5):964–8.
114. Xie F, Tsutsui JM, Lof J, Unger EC, Johanning J, Culp WC, et al. Effectiveness of lipid microbubbles and ultrasound in declotting thrombosis. *Ultrasound Med Biol*. Elsevier USA; 2005;31(7):979–85.
115. Rosenschein U, Roth A, Rassin T, Basan S, Laniado S, Miller HI. Analysis of Coronary Ultrasound Thrombolysis Endpoints in Acute Myocardial Infarction (ACUTE Trial). *Circulation*. Lippincott Williams & Wilkins; 1997;95(6):1411–6.
116. Kawata H, Naya N, Takemoto Y, Uemura S, Nakajima T, Horii M, et al. Ultrasound accelerates thrombolysis of acutely induced platelet-rich thrombi similar to those in acute myocardial infarction. *Circ J*. 2007; 71(10):1643–8.
117. Hudson M, Greenbaum A, Brenton L, Gibson CM, Siegel R, Reeves LR, et al. Adjunctive Transcutaneous Ultrasound With Thrombolysis. *JACC Cardiovasc Interv*. 2010; 3(3):352–9.
118. Nishioka T, Luo H, Fishbein MC, Cercek B, Forrester JS, Kim C-J, et al. Dissolution of Thrombotic Arterial Occlusion by High Intensity, Low Frequency Ultrasound and Dodecafluoropentane Emulsion: An In Vitro and In Vivo Study. *J Am Coll Cardiol*. Elsevier; 1997; 30(2):561–8.
119. Apfel RE, Holland CK. Gauging the likelihood of cavitation from short-pulse, low-duty cycle diagnostic ultrasound. *Ultrasound Med Biol*. 1991;17(2):179–85.

-
120. Birnbaum Y, Luo H, Nagai T, Fishbein MC, Peterson TM, Li S, et al. Noninvasive in vivo clot dissolution without a thrombolytic drug: recanalization of thrombosed iliofemoral arteries by transcutaneous ultrasound combined with intravenous infusion of microbubbles. *Circulation*. 1998; 97(2):130–4.
 121. Spitaleri G, Brugaletta S, Scalone G, Moscarella E, Ortega-Paz L, Pernigotti A, et al. Role of ST-Segment Resolution in Patients With ST-Segment Elevation Myocardial Infarction Treated With Primary Percutaneous Coronary Intervention (from the 5-Year Outcomes of the EXAMINATION [Evaluation of the Xience-V Stent in Acute Myocardial Infarction] Trial). *Am J Cardiol*. 2018 ;121(9):1039–45.
 122. TIMI Study Group. The Thrombolysis in Myocardial Infarction (TIMI) Trial. *N Engl J Med*. 1985; 312(14):932–6.
 123. Lang RM, Badano LP, Mor-Avi V, Afilalo J, Armstrong A, Ernande L, et al. Recommendations for cardiac chamber quantification by echocardiography in adults: an update from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging. *J Am Soc Echocardiogr*. Elsevier; 2015; 28(1):1–39.e14.
 124. Cerqueira MD, Weissman NJ, Dilsizian V, Jacobs AK, Kaul S, Laskey WK, et al. Standardized myocardial segmentation and nomenclature for tomographic imaging of the heart. A statement for healthcare professionals from the Cardiac Imaging Committee of the Council on Clinical Cardiology of the American Heart Association. *Circulation*. 2002; 105(4):539–42.
 125. Maroko PR, Libby P, Ginks WR, Bloor CM, Shell WE, Sobel BE, et al. Coronary artery reperfusion. I. Early effects on local myocardial function and the extent of myocardial necrosis. *J Clin Invest*. American Society for Clinical Investigation; 1972; 51(10):2710–6.
 126. Zeymer U. Non-invasive detection of early infarct vessel patency by resolution of ST-segment elevation in patients with thrombolysis for acute myocardial infarction. Results of the angiographic substudy of the Hirudin for Improvement of Thrombolysis (HIT)-4 trial. *Eur Heart J*. 2001; 22(9):769–75.

-
127. de Lemos JA, Antman EM, Giugliano RP, McCabe CH, Murphy SA, Van de Werf F, et al. St-segment resolution and infarct-related artery patency and flow after thrombolytic therapy. *Am J Cardiol.* 2000; 85(3):299–304.
 128. Chin CT, Wang TY, Li S, Wiviott SD, deLemos JA, Kontos MC, et al. Comparison of the Prognostic Value of Peak Creatine Kinase-MB and Troponin Levels Among Patients With Acute Myocardial Infarction: A Report from the Acute Coronary Treatment and Intervention Outcomes Network Registry-Get With The Guidelines. *Clin Cardiol.* 2012; 35(7):424–9.
 129. Pasceri V, Andreotti F, Maseri A. Clinical markers of thrombolytic success. *Eur Heart J.* 1996; 17 Suppl E:35–41.
 130. Porter TR, Mulvagh SL, Abdelmoneim SS, Becher H, Belcik JT, Bierig M, et al. Clinical Applications of Ultrasonic Enhancing Agents in Echocardiography: 2018 American Society of Echocardiography Guidelines Update. *J Am Soc Echocardiogr.* Elsevier Inc; 2018;31(3):241–74.
 131. Bello D, Einhorn A, Kaushal R, Kenchaiah S, Raney A, Fieno D, et al. Cardiac magnetic resonance imaging: infarct size is an independent predictor of mortality in patients with coronary artery disease. *Magn Reson Imaging.* 2011; 29(1):50–6.
 132. Christian TF, Schwartz RS, Gibbons RJ. Determinants of infarct size in reperfusion therapy for acute myocardial infarction. *Circulation.* 1992; 86(1):81–90.
 133. Volpi A, De Vita C, Franzosi MG, Geraci E, Maggioni AP, Mauri F, et al. Determinants of 6-month mortality in survivors of myocardial infarction after thrombolysis. Results of the GISSI-2 data base. The Ad hoc Working Group of the Gruppo Italiano per lo Studio della Sopravvivenza nell'Infarto Miocardico (GISSI)-2 Data Base. *Circulation.* 1993; 88(2):416–29.

134. Siegel RJ, Suchkova VN, Miyamoto T, Luo H, Baggs RB, Neuman Y, et al. Ultrasound energy improves myocardial perfusion in the presence of coronary occlusion. *J Am Coll Cardiol*. Elsevier; 2004; 44(7):1454–8.
135. Belcik JT, Mott BH, Xie A, Zhao Y, Kim S, Lindner NJ, et al. Augmentation of Limb Perfusion and Reversal of Tissue Ischemia Produced by Ultrasound-Mediated Microbubble Cavitation. *Circ Cardiovasc Imaging*. 2015; 8(4).
136. Belcik JT, Davidson BP, Xie A, Wu MD, Yadava M, Qi Y, et al. Augmentation of Muscle Blood Flow by Ultrasound Cavitation Is Mediated by ATP and Purinergic Signaling. *Circulation*. 2017; 135(13):1240–52.
137. Moss AJ, Zareba W, Hall WJ, Klein H, Wilber DJ, Cannom DS, et al. Prophylactic Implantation of a Defibrillator in Patients with Myocardial Infarction and Reduced Ejection Fraction. *N Engl J Med*. 2002 Mar 21;346(12):877–83.
138. Paul A, George P V. Left ventricular global longitudinal strain following revascularization in acute ST elevation myocardial infarction – A comparison of primary angioplasty and Streptokinase-based pharmacoinvasive strategy. *Indian Heart J*. 2017; 69(6):695–9.
139. Zaliaduonyte-Peksiene D, Vaskelyte JJ, Mizariene V, Jurkevicius R, Zaliunas R. Does Longitudinal Strain Predict Left Ventricular Remodeling after Myocardial Infarction? *Echocardiography*. John Wiley & Sons, Ltd (10.1111); 2012; 29(4):419–27.
140. Bochenek T, Wita K, Tabor Z, Grabka M, Krzych Ł, Wróbel W, et al. Value of speckle-tracking echocardiography for prediction of left ventricular remodeling in patients with ST-elevation myocardial infarction treated by primary percutaneous intervention. *J Am Soc Echocardiogr*. Elsevier; 2011;24(12):1342–8.