

**HSU PO CHIANG**

**O impacto da sonotrombólise no tratamento do infarto agudo do miocárdio com supradesnivelamento do segmento ST sobre a função diastólica do ventrículo esquerdo e a mecânica do átrio esquerdo: ensaio clínico randomizado em humanos**

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

Programa de Cardiologia

Orientadora: Profa. Dra. Jeane Mike Tsutsui

**SÃO PAULO**

**2021**

**Dados Internacionais de Catalogação na Publicação (CIP)**

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

©reprodução autorizada pelo autor

Chiang, Hsu Po

O impacto da sonotrombólise no tratamento do infarto agudo do miocárdio com supradesnivelamento do segmento ST sobre a função diastólica do ventrículo esquerdo e a mecânica do átrio esquerdo : ensaio clínico randomizado em humanos / Hsu Po Chiang. -- São Paulo, 2021.

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

Programa de Cardiologia.

Orientadora: Jeane Mike Tsutsui.

Descritores: 1. Infarto agudo do miocárdio 2. Ecocardiografia 3. Sonotrombólise 4. Intervenção coronária percutânea 5. Função diastólica do ventrículo esquerdo 6. Átrio esquerdo 7. Strain 8. Speckle tracking

USP/FM/DBD-251/21

Responsável: Erinalva da Conceição Batista, CRB-8 6755

**Dedicatória**

Aos meus pais, Hsu Chin Chee (*in memoriam*)  
e Chang Chun Mei, exemplos a serem  
seguidos, pelo amor, proteção, ensinamentos  
e incentivo ao longo da minha vida.

À minha irmã Hsu Shih Man, pelo amor,  
parceria e apoio em todos os momentos.

# **Agradecimentos**

Aos pacientes, pela contribuição em todos os momentos deste projeto, e pela confiança atribuída na participação deste estudo em prol da evolução da medicina.

À Profa. Dra. Jeane Mike Tsutsui, orientadora desta tese, pela paciência, ensinamentos e apoio ao longo desta longa trajetória.

Ao Prof. Dr. Wilson Mathias Jr., pela oportunidade de integrar em uma equipe de pesquisa de excelência, e pelos conselhos nestes anos de pós-graduação.

Aos membros da banca de qualificação, Dr. Valdir Ambrosio Moises, Dr. Mucio Tavares de Oliveira Jr. e Dr. Henry Abensur pelas sugestões e contribuições no aperfeiçoamento deste estudo.

Ao Dr. Thomas Richard Porter, pela importante contribuição neste estudo.

Ao Dr. Miguel Osman Dias Aguiar e Dr. Bruno Garcia Tavares, pela parceria durante todos esses anos.

Às enfermeiras Erica Prado Viana e Nadia Luna Melo Viana pela paciência, apoio, disponibilidade e dedicação.

À Dra. Maria Cristina Donadio Abduch pela ajuda e sugestões neste estudo.

Aos funcionários da pós-graduação do programa de cardiologia pela atenção e assistência nesse período.

A todos os médicos, equipe de enfermagem e técnicos administrativos dos setores de ecocardiografia, hemodinâmica, emergência e unidade coronariana que contribuíram, de forma direta ou indireta, para tornar este estudo uma realidade.

**Epígrafe**

***“A mente que se abre para alguma coisa nova, nunca mais será a mesma”***

***Albert Einstein***



**Normatização Adotada**

Esta tese está de acordo com as seguintes normas, em vigor no momento desta 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.

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

# Sumário

## SUMÁRIO

**Lista de siglas**

**Lista de símbolos**

**Lista de figuras**

**Lista de tabelas**

**Resumo**

**Abstract**

<b>1. INTRODUÇÃO .....</b>	<b>1</b>
1.1. Doenças cardiovasculares .....	2
1.2. Síndromes coronarianas agudas.....	2
1.3. Sonotrombólise .....	4
1.4. Função diastólica do ventrículo esquerdo .....	7
1.4.1. Parâmetros ecocardiográficos na análise da função diastólica .....	8
1.4.2. Mecânica atrial esquerda e o papel do <i>speckle tracking</i> bidimensional.....	12
<b>2. OBJETIVOS.....</b>	<b>15</b>
2.1. Objetivos primários .....	16
2.2. Objetivo secundário.....	16
<b>3. MÉTODO.....</b>	<b>17</b>
3.1. Desenho do estudo .....	18
3.2. Cálculo do tamanho da amostra.....	18
3.3. Método de randomização .....	19
3.4. Aspectos éticos .....	20
3.5. População do estudo.....	20
3.6. Protocolo do estudo .....	21
3.7. Avaliação eletrocardiográfica e dos marcadores séricos de necrose miocárdica.....	23
3.8. Avaliação angiográfica .....	24
3.9. Avaliação ecocardiográfica.....	24
3.9.1. Estudo da função sistólica e diastólica do ventrículo esquerdo.....	25
3.9.2. <i>Strain</i> global longitudinal e <i>strain rate (speckle tracking)</i> do átrio esquerdo.....	32

3.9.3. Ecocardiografia com aplicação terapêutica de ultrassom e microbolhas .....	33
3.10. Estudo da caracterização tecidual miocárdica pela ressonância magnética .....	34
3.11. Análise estatística.....	36
<b>4. RESULTADOS.....</b>	<b>37</b>
4.1. Características dos pacientes .....	39
4.2. Tempo porta-balão .....	40
4.3. Resolução do segmento ST e níveis séricos de troponina.....	41
4.4. Distribuição do território arterial coronariano e taxa de recanalização angiográfica antes da ICP .....	42
4.5. Função sistólica do ventrículo esquerdo .....	43
4.6. Função diastólica do ventrículo esquerdo .....	44
4.7. Parâmetros da mecânica atrial esquerda .....	48
4.8. Volume e remodelamento atrial esquerdo.....	51
4.9. Tamanho do infarto – ressonância magnética cardíaca.....	55
4.10. Correlação entre os parâmetros de eletrocardiograma, biomarcadores, recanalização angiográfica e tamanho do infarto pela ressonância magnética cardíaca com a função diastólica do ventrículo esquerdo e o <i>strain</i> global longitudinal do átrio esquerdo pela ecocardiografia transtorácica .....	56
4.11. Variabilidades intra e interobservador .....	57
<b>5. DISCUSSÃO .....</b>	<b>59</b>
<b>6. CONCLUSÕES.....</b>	<b>67</b>
<b>7. REFERÊNCIAS.....</b>	<b>69</b>

## **Lista de Siglas**

## LISTA DE SIGLAS

<b>ACD</b>	artéria coronária direita
<b>ACX</b>	artéria coronária circunflexa
<b>ADA</b>	artéria coronária descendente anterior
<b>AE</b>	átrio esquerdo
<b>ATP</b>	adenosina trifosfato
<b>CK-MB</b>	creatina quinase - isoenzima MB
<b>DAC</b>	doença arterial coronariana
<b>DD</b>	disfunção diastólica
<b>DICOM</b>	<i>Digital Imaging and Communications in Medicine</i>
<b>DT</b>	<i>Doppler tecidual</i>
<b>E</b>	onda diastólica precoce do fluxo mitral
<b>e'</b>	onda diastólica precoce do Doppler tecidual mitral
<b>ECG</b>	eletrocardiograma de 12 derivações
<b>FDVE</b>	função diastólica do ventrículo esquerdo
<b>IAM</b>	infarto agudo do miocárdio
<b>IAMCSST</b>	infarto agudo do miocárdio com supradesnivelamento do segmento ST
<b>IC</b>	insuficiência cardíaca
<b>ICP</b>	intervenção coronariana percutânea
<b>IM</b>	índice mecânico
<b>LI</b>	limite inferior
<b>LS</b>	limite superior
<b>OR</b>	<i>odds ratio</i> ou razão de chance
<b>r</b>	razão
<b>RMC</b>	ressonância magnética cardíaca
<b>SCA</b>	síndrome coronariana aguda
<b>SGL</b>	<i>strain</i> global longitudinal
<b>SSFP</b>	<i>Steady State Free Precession</i>
<b>TIMI</b>	<i>thrombolysis in myocardial infarction</i>
<b>VE</b>	ventrículo esquerdo

# **Lista de Símbolos**



## LISTA DE SÍMBOLOS

<b>%</b>	porcentagem
<b>&lt;</b>	menor
<b>&gt;</b>	maior
<b>≥</b>	maior ou igual
<b>≤</b>	menor ou igual
<b>=</b>	igual
<b>-</b>	sinal negativo
<b>±</b>	mais ou menos
<b>Kg/m<sup>2</sup></b>	quilograma por metro ao quadrado
<b>ml</b>	mililitro
<b>ml/m<sup>2</sup></b>	mililitro por metro ao quadrado
<b>mm</b>	milímetro
<b>ms</b>	milissegundos
<b>mcs</b>	microssegundos
<b>MHz</b>	megahertz
<b>ng/ml</b>	nanograma por mililitro

# **Lista de Figuras**

## LISTA DE FIGURAS

<b>Figura 1</b>	Protocolo de estudo demonstrando os 2 grupos randomizados de pacientes.....	23
<b>Figura 2</b>	Doppler pulsátil via de entrada do ventrículo esquerdo.....	25
<b>Figura 3</b>	Doppler tecidual do anel mitral septal e lateral.....	26
<b>Figura 4</b>	Imagens de ecocardiograma bidimensional em projeção de 4 câmaras e 2 câmaras demonstrando a medida do volume do átrio esquerdo .....	27
<b>Figura 5</b>	Doppler contínuo de refluxo tricúspide demonstrando a estimativa da velocidade máxima de regurgitação para aferição da pressão sistólica de artéria pulmonar.....	28
<b>Figura 6</b>	Fluxogramas de avaliação da função diastólica em pacientes com fração de ejeção normal e em pacientes com disfunção ventricular esquerda de acordo com as diretrizes da Sociedade Americana e Europeia de Ecocardiografia .....	29-30
<b>Figura 7</b>	Análise do <i>strain</i> e <i>strain rate</i> do átrio esquerdo através do delineamento das bordas endo e epicárdicas pelo <i>software Image-Arena</i> , TomTec.....	33
<b>Figura 8</b>	Imagens demonstrando a sonotrombólise. A: imagem com baixo índice mecânico. B: <i>flash</i> , resultado de um impulso com alto índice mecânico .....	34
<b>Figura 9</b>	Fluxograma da inclusão dos pacientes do protocolo do estudo ...	38
<b>Figura 10</b>	Distribuição do tempo porta-balão nos dois grupos.....	40
<b>Figura 11</b>	Taxa de recanalização angiográfica (fluxo TIMI 2-3) antes da realização da intervenção coronariana percutânea em cada grupo de tratamento .....	43
<b>Figura 12</b>	Evolução da fração de ejeção do ventrículo esquerdo (FEVE) nos grupos controle e terapia, nos momentos pré intervenção coronariana percutânea (ICP), pós ICP, 72 horas, 1 mês e 6 meses .....	44

<b>Figura 13</b>	Gráfico comparativo entre os grupos controle e terapia com relação à função diastólica do ventrículo esquerdo antes da intervenção coronariana percutânea (ICP) .....	46
<b>Figura 14</b>	Gráfico comparativo entre os grupos controle e terapia com relação à função diastólica do ventrículo esquerdo após a intervenção coronariana percutânea (ICP) .....	46
<b>Figura 15</b>	Gráfico comparativo entre os grupos controle e terapia com relação à função diastólica do ventrículo esquerdo 72 horas após o tratamento .....	47
<b>Figura 16</b>	Gráfico comparativo entre os grupos controle e terapia com relação à função diastólica do ventrículo esquerdo 1 mês após o tratamento .....	47
<b>Figura 17</b>	Gráfico comparativo entre os grupos controle e terapia com relação à função diastólica do ventrículo esquerdo 6 meses após o tratamento .....	48
<b>Figura 18</b>	Análise comparativa do <i>strain</i> global longitudinal (SGL) do átrio esquerdo entre os grupos terapia e controle longo do tempo .....	49
<b>Figura 19</b>	Análise comparativa do <i>strain rate</i> do átrio esquerdo entre os grupos terapia e controle ao longo do tempo .....	50
<b>Figura 20</b>	Análise comparativa do volume do átrio esquerdo entre os grupos terapia e controle ao longo do tempo .....	52
<b>Figura 21</b>	Curva ROC para prever a prevenção do remodelamento atrial esquerdo em 6 meses de acompanhamento de acordo com o <i>strain</i> global longitudinal (SGL) do átrio esquerdo imediatamente após à intervenção coronariana percutânea (ICP).....	54
<b>Figura 22</b>	Tamanho do infarto medido pela ressonância magnética .....	55
<b>Figura 23</b>	Correlação entre o tamanho do infarto após 72 horas da intervenção coronariana percutânea (ICP), avaliado pela ressonância magnética cardíaca e os valores do <i>strain</i> global longitudinal (SGL) do átrio esquerdo após 72 horas avaliado pelo ecocardiograma transtorácico na população geral do estudo, e separadamente nos grupos controle e terapia .....	57

<b>Figura 24</b>	Método de <i>Bland Altman</i> para avaliação da variabilidade intraobservador no estudo do <i>strain</i> global longitudinal e do <i>strain rate</i> do átrio esquerdo .....	58
<b>Figura 25</b>	Método de <i>Bland Altman</i> para avaliação da variabilidade interobservador no estudo do <i>strain</i> global longitudinal e do <i>strain rate</i> do átrio esquerdo .....	58

## **Lista de Tabelas**

## LISTA DE TABELAS

<b>Tabela 1</b>	Variáveis demográficas entre os grupos terapia e controle .....	39
<b>Tabela 2</b>	Resolução do segmento ST e valores de pico da troponina e CK-MB .....	41
<b>Tabela 3</b>	Avaliação da função diastólica entre os grupos controle e terapia nos momentos pré intervenção coronariana percutânea (ICP), pós ICP, 72 horas, 1 mês e 6 meses .....	45
<b>Tabela 4</b>	Frequência cardíaca nos 2 grupos nos momentos da avaliação .....	45
<b>Tabela 5</b>	Parâmetros univariados na previsão de remodelamento ventricular esquerdo .....	53
<b>Tabela 6</b>	Parâmetros multivariados na previsão de remodelamento ventricular esquerdo .....	54

**Resumo**



## RESUMO

Chiang HP. *O impacto da sonotrombólise no tratamento do infarto agudo do miocárdio com supradesnivelamento do segmento ST sobre a função diastólica do ventrículo esquerdo e a mecânica do átrio esquerdo: ensaio clínico randomizado em humanos [tese]*. São Paulo: Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo; 2021.

**Introdução.** Estudos pré-clínicos em infarto agudo do miocárdio com supradesnivelamento do segmento ST (IAMCSST) indicam que a infusão endovenosa de microbolhas contendo gás perfluorocarbonado associada à energia emitida por um transdutor de ultrassom diagnóstico transtorácico pode dissolver o trombo (sonotrombólise), restaurando a microcirculação coronariana e melhorando a taxa de recanalização coronariana epicárdica oferecida pela terapia convencional. A função diastólica do ventrículo esquerdo (FDVE) e a mecânica do átrio esquerdo (AE) são comprometidas precocemente na síndrome coronariana aguda e podem ser aferidas de forma acurada pela ecocardiografia bidimensional. **Objetivo.** Avaliar o impacto do uso terapêutico do ultrassom e microbolhas sobre a FDVE e a mecânica do AE por meio do ecocardiograma em pacientes com IAMCSST. **Método.** Um total de 100 pacientes foi randomizado, sendo 50 para o grupo controle e 50 para o grupo terapia. As análises completas da FDVE e da mecânica do AE foram realizadas imediatamente antes e após a intervenção coronariana percutânea (ICP), e em 72 horas, 1 mês e 6 meses de acompanhamento. A FDVE foi classificada em graus: 0 (sem disfunção diastólica), e disfunção diastólica (DD) graus 1, 2 e 3, dependendo da análise de dados ecocardiográficos (E, A, e', E/A, E/e', volume indexado do AE e velocidade do refluxo tricúspide). A mecânica atrial esquerda foi avaliada pelo método *speckle tracking*, onde foram calculados os valores do *strain* global longitudinal (SGL) do AE por meio da avaliação do AE nas imagens de 2 e 4 câmaras. **Resultados.** A média de idade dos pacientes randomizados foi de 59 anos e não houve diferença de sexo, presença de hipertensão arterial, diabetes e dislipidemia entre os grupos. A FDVE não apresentou diferença entre os grupos antes da ICP (controle *versus* terapia:

70% versus 72% com grau 1; 26% versus 24% com grau 2; 4% versus 4% com grau 3;  $p=0,834$ ) e após a ICP (controle versus terapia: 4% versus 8% com grau 0; 61% versus 60% com grau 1; 29% versus 28% com grau 2; 6% versus 4% com grau 3;  $p=0,573$ ). Entretanto, apresentou diferença entre os grupos com 72 horas (controle versus terapia: 0% versus 14% com grau 0; 64% versus 62% com grau 1; 28% versus 22% com grau 2; 8% versus 2% com grau 3;  $p=0,030$ ), 1 mês (controle versus terapia: 6% versus 23% com grau 0; 46% versus 45% com grau 1; 26% versus 32% com grau 2; 22% versus 0% com grau 3;  $p=0,008$ ) e 6 meses (controle versus terapia: 13% versus 20% com grau 0; 51% versus 64% com grau 1; 27% versus 14% com grau 2; 9% versus 2% com grau 3;  $p=0,043$ ) de acompanhamento, sendo os melhores resultados no grupo terapia. Com relação ao SGL do AE, observaram-se valores significativamente maiores e persistentes no grupo terapia após 72 horas da ICP. A comparação do SGL do AE entre os grupos terapia e controle foi: antes da ICP  $15,1\pm 9,7\%$  versus  $15,4\pm 8,0\%$  ( $p=0,893$ ); após a ICP,  $21,3\pm 9,2\%$  versus  $18,5\pm 7,5\%$  ( $p=0,132$ ); com 72 horas,  $24,0\pm 7,3\%$  versus  $19,6\pm 7,2\%$  ( $p=0,005$ ); 1 mês,  $25,3\pm 6,3\%$  versus  $21,5\pm 8,3\%$  ( $p=0,020$ ); e 6 meses de acompanhamento,  $26,2\pm 8,7\%$  versus  $21,6\pm 8,5\%$  ( $p=0,015$ ). **Conclusão.** A melhora da FDVE e da mecânica do AE com o uso da sonotrombólise como terapia adjuvante em pacientes com IAMCSST demonstra o benefício do uso dessa nova terapia.

**Descritores:** Infarto agudo do miocárdio; Ecocardiografia; Sonotrombólise; Intervenção coronária percutânea; Função diastólica do ventrículo esquerdo; Átrio esquerdo; *Strain*; *Speckle tracking*.

# **Abstract**

## ABSTRACT

Chiang HP. *The impact of sonothrombolysis on the treatment of ST-segment elevation acute myocardial infarction on left ventricular diastolic function and left atrial mechanics: a randomized clinical trial in humans* [thesis]. São Paulo: “Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo”; 2021.

**Background.** Pre-clinical studies in ST-segment elevation myocardial infarction (STEMI) indicate that the intravenous infusion of microbubbles containing perfluorocarbon gas associated with the energy emitted by a transthoracic diagnostic ultrasound transducer can dissolve the thrombus (sonothrombolysis), restoring the coronary microcirculation and improving coronary epicardial coronary recanalization rate offered by conventional therapy. The left ventricular diastolic function (LVDF) and the mechanics of the left atrium (LA) are compromised early in acute coronary syndrome and can be accurately measured by two-dimensional echocardiography. **Objective.** To evaluate the impact of therapeutic use of ultrasound and microbubbles on LVDF and LA mechanics, using echocardiography in patients with STEMI. **Method.** A total of 100 patients were randomized, 50 for the control group and 50 for the therapy group. Complete analyzes of LVDF and LA mechanics were performed immediately before and after percutaneous coronary intervention (PCI), 72 hours, 1 month and 6 months of follow-up. The LVDF was classified as grades: 0 (no diastolic dysfunction), and diastolic dysfunction (DD) grades 1, 2 and 3, depending on the analysis of echocardiographic data (E, A, e', E/A, E/e', indexed volume of LA, tricuspid reflux velocity). The LA mechanics was evaluated by the speckle tracking method, where the values of the global longitudinal strain (GLS) of the LA were calculated through the evaluation of the LA in 2 and 4 chamber images. **Results.** The mean age of the randomized patients was 59 years and there was no difference in gender, hypertension, diabetes and dyslipidemia between the groups. The LVDF did not differ between groups before PCI (control versus therapy: 70% versus 72% with grade 1; 26% versus 24% with grade 2; 4% versus 4% with grade 3;  $p=0.834$ ) and after PCI (control versus therapy: 4% versus 8% with grade 0; 61% versus

60% with grade 1; 29% versus 28% with grade 2; 6% versus 4% with grade 3;  $p=0.573$ ). However, it showed a difference between the groups in 72 hours (control versus therapy: 0% versus 14% with grade 0; 64% versus 62% with grade 1; 28% versus 22% with grade 2; 8% versus 2% with grade 3;  $p=0.030$ ), 1 month (control versus therapy: 6% versus 23% with grade 0; 46% versus 45% with grade 1; 26% versus 32% with grade 2; 22% versus 0% with grade 3;  $p=0.008$ ) and 6 months (control versus therapy: 13% versus 20% with grade 0; 51% versus 64% with grade 1; 27% versus 14% with grade 2; 9% versus 2% with grade 3;  $p=0.043$ ) of follow-up, with lower grades of DD in the therapy group. Regarding the LA mechanics, the GLS was significantly higher and demonstrated persistent values in the therapy group after 72 hours of PCI. The comparison of GLS between the therapy and control groups was: before PCI  $15.1\pm 9.7\%$  versus  $15.4\pm 8.0\%$  ( $p=0.893$ ); after PCI,  $21.3\pm 9.2\%$  versus  $18.5\pm 7.5\%$  ( $p=0.132$ ); and with 72 hours,  $24.0\pm 7.3\%$  versus  $19.6\pm 7.2$  ( $p=0.005$ ); 1 month,  $25.3\pm 6.3\%$  versus  $21.5\pm 8.3\%$  ( $p=0.020$ ); and 6 months of follow-up,  $26.2\pm 8.7\%$  versus  $21.6\pm 8.5\%$  ( $p=0.015$ ). **Conclusion.** Improvement of LVDF and LA mechanics with the use of sonothrombolysis as adjuvant therapy in STEMI patients demonstrates the benefit of using this new therapy.

**Descriptors:** Acute myocardial infarction; Echocardiography; Sonothrombolysis; Percutaneous coronary intervention; Left ventricular diastolic function; Left atrium; Strain; Speckle tracking.

# 1. Introdução

## 1.1. Doenças cardiovasculares

De acordo com dados da Organização Mundial de Saúde, as doenças cardiovasculares são a principal causa de mortalidade global, responsáveis por aproximadamente 17,5 milhões de mortes em 2012 e representando 46% de todas as mortes no planeta. Deste valor, as estimativas apontam que 7,4 milhões dos óbitos ocorreram devido à doença arterial coronariana (DAC) e 6,7 milhões devido a acidente vascular encefálico.<sup>1</sup>

Países em desenvolvimento são desproporcionalmente afetados, representando mais de 80 % das mortes totais por doenças cardiovasculares, distribuídas de maneira equilibrada entre ambos os sexos nestas regiões. Segundo previsões da Organização Mundial de Saúde, o número de mortes por doenças cardiovasculares irá aumentar globalmente, atingindo a marca de 23,3 milhões em 2030.<sup>1</sup>

No Brasil, as doenças cardiovasculares são responsáveis por cerca de 20% de todas as mortes em indivíduos acima de 30 anos. Segundo o Ministério da Saúde, ocorreram no ano de 2017, 388.268 mortes por causas cardiovasculares das quais 175.791 devido à DAC.<sup>2</sup> No período entre 2000 e 2005, as doenças do aparelho circulatório foram responsáveis por aproximadamente 7,1 milhões de internações hospitalares (10 % do total de internações hospitalares no país), totalizando um custo de aproximadamente 3,5 bilhões de reais para o Sistema Único de Saúde.<sup>3</sup> E para agravar a situação, houve um crescimento nestes custos que atingiram o valor aproximado de 5 bilhões de reais apenas no ano de 2015, onerando ainda mais o serviço público de saúde brasileiro.<sup>2</sup>

## 1.2. Síndromes coronarianas agudas

As síndromes coronarianas agudas (SCA), segundo dados da *American Heart Association*, são a principal causa de morte dentro das doenças cardiovasculares, sendo responsável por mais de 366.800 óbitos anuais nos Estados Unidos da América. Estima-se que entre os anos de 2013 e 2030 os custos com DAC nos Estados Unidos da América irão aumentar cerca de 100%.<sup>4</sup>

No Brasil dentre as SCA se destaca o infarto agudo do miocárdio (IAM) que foi responsável por 95.557 óbitos no ano de 2019. Atualmente o IAM é a primeira causa de óbito no Brasil, sendo responsável por 100.000 óbitos anuais no país o que acarreta um aumento da morbimortalidade na população e nos custos ao sistema de saúde do país.<sup>5</sup>

Na gênese deste grave problema mundial de saúde encontra-se a aterosclerose, uma doença multifatorial que ocorre em resposta à agressão endotelial, levando a formação da placa aterosclerótica e acometendo principalmente as artérias coronárias de médio e grande calibre. Estudos de anatomia patológica e angioscopias têm revelado que a trombose, secundária à ruptura de placas de ateroma amarelas ricas em lipídios, desempenham um papel importante na fisiopatologia da SCA.<sup>6-7</sup>

Considerando que, na grande maioria das vezes, os pacientes com infarto agudo do miocárdio com supradesnivelamento do segmento ST (IAMCSST) apresentam uma artéria coronária completamente obstruída por um trombo<sup>8</sup>, a restauração da patência do vaso o mais rapidamente possível, é determinante para os resultados a curto e longo prazo.

A trombólise farmacológica e a intervenção coronariana percutânea (ICP), atuais terapias de recanalização disponíveis no IAMCSST, melhoram o prognóstico dos pacientes, entretanto, apresentam algumas limitações.<sup>9,10</sup>

A terapia trombolítica é mais eficaz quando realizada dentro das primeiras 3 horas após o início dos sintomas.<sup>10</sup> Ainda assim, a recanalização eficaz é obtida em menos de 60% dos casos tratados dentro das quatro horas do início dos sintomas com o uso dos primeiros trombolíticos como a estreptoquinase, que apresenta um número elevado de contra indicações na sua utilização e risco de hemorragias significativas consequentes ao seu uso, podendo atingir até 17% dos pacientes submetidos ao tratamento.<sup>11-15</sup>



Com os avanços tecnológicos, novos agentes trombolíticos surgiram com o intuito de reduzir as contra indicações e o risco de eventos hemorrágicos. Destaca-se, neste contexto, a tenecteplase, trombolítico mais utilizado atualmente devido a sua praticidade na administração e ao menor número de contra indicações e índices de complicações. Segundo estudo recente se observou que a taxa de recanalização coronariana epicárdica com o seu uso se comparou ao da ICP em casos nos quais não se dispunha de um serviço de hemodinâmica capaz de reperfundir a artéria coronária dentro da primeira hora.<sup>16</sup>

Em relação à ICP, tratamento de escolha no IAMCSST em locais que dispõem do serviço de hemodinâmica, mesmo em centros de referência, o tempo entre a apresentação do paciente na unidade emergência e a abertura do vaso encontra-se ao redor de 60 minutos.<sup>11,13,14</sup> Enquanto não ocorre a restauração do fluxo coronariano, ocorre aumento da necrose, com piora do prognóstico dos pacientes. Portanto, a restauração do fluxo coronariano epicárdico é o foco principal no tratamento do IAMCSST.

Entretanto, mesmo após o sucesso na recanalização coronariana epicárdica por meio da ICP de urgência, a microvasculatura distal ao vaso ocluído pode permanecer obstruída e resultar em necrose miocárdica significativa em até 35% dos casos.<sup>17,18</sup> Este fenômeno conhecido como *no-reflow* tem sido observado após terapia trombolítica ou ICP primária no IAMCSST,<sup>19,20</sup> resultando em uma improvável recuperação da função ventricular esquerda na área perfundida pela artéria coronária ocluída, mesmo quando há total recanalização da artéria coronária epicárdica, e pode ser detectado por meio da ecocardiografia com contraste ou pela ressonância magnética cardíaca.<sup>21-25</sup>

### 1.3. Sonotrombólise

A sonotrombólise, que consiste na aplicação terapêutica de pulsos de ultrassom de alta energia (alto índice mecânico) através de um transdutor transtorácico, tem sido utilizada como um método isolado ou associado ao uso de agentes de contraste endocárdico (microbolhas) no tratamento de trombos vasculares.<sup>26-33</sup> O mecanismo proposto para o modo como o ultrassom dissolve o trombo é induzindo cavitação.<sup>34,35</sup> Este fenômeno consiste na geração ultrassônica dos corpos de gases que se expandem e retraem. Isto leva a forças de cisalhamento, que perturbam o meio e têm o potencial de romper trombos, podendo, especialmente, ser potencializado com a inserção de microbolhas no meio.

Estudo com pacientes com IAM de parede anterior utilizando sistemas de baixa frequência ultrassônica, e alta energia liberada através da ponta de um cateter de 1,6 milímetros na artéria coronária provaram ser capazes de dissolver trombos e recanalizar com sucesso a artéria coronária descendente anterior sem o uso de um agente trombolítico<sup>36</sup> Em estudo com animais, a utilização da sonotrombólise como terapia adjuvante mostrou ser capaz de melhorar a eficácia de agentes trombolíticos, permitindo o uso de doses menores e encurtando o tempo para a reperfusão.<sup>37</sup> No entanto, quando esses ensaios foram realizados em humanos utilizando um sistema de ultrassom aplicado externamente por via transtorácica, o ultrassom não aumentou as taxas de recanalização coronariana concomitantemente ao uso de trombolíticos quando comparados com o uso isolado de trombolíticos em pacientes com IAMCSST.<sup>38</sup>

Para superar estas limitações, estudos experimentais demonstraram que a administração endovenosa de microbolhas associada à aplicação de pulsos de alta energia de ultrassom pode acelerar a dissolução de trombos. As microbolhas são pequenas microesferas carregadas com um gás, que apresentam propriedades acústicas específicas sendo utilizadas como agentes de contraste ultrassonográfico para diagnóstico por imagem. Por agirem como núcleos de cavitação, microbolhas reduzem o limiar de pico de pressão negativa necessário para induzir a cavitação.<sup>38</sup> Assim, a destruição de microbolhas mediada por ultrassom pode acelerar ainda mais a dissolução de trombos. Em modelos animais com trombose da artéria ilíaca, o ultrassom

transcutâneo de baixa frequência associado às microbolhas injetadas via intravenosa produziu taxas de recanalização de mais de 90%, sem a necessidade de um agente trombolítico.<sup>39</sup> Os mesmos pesquisadores conseguiram reproduzir essa taxa de sucesso com os diferentes tipos de contraste ultrassonográfico.<sup>40</sup> Em modelos de trombose arteriovenosa periférica de enxertos se observou que os pulsos breves de alto índice mecânico (alta energia de ultrassom) aplicados por um transdutor de ultrassom utilizado para fins de diagnóstico, foram capazes de recanalizar vasos trombosados sem o uso de agentes trombolíticos.<sup>41</sup>

Estudo pré-clínico em 45 porcos demonstrou 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 em modelo experimental de oclusões trombóticas agudas de artérias coronárias.<sup>42</sup>

Visando buscar repostas do efeito da sonotrombólise em humanos com IAMCSST, desenvolveu-se o estudo piloto do presente trabalho, que mostrou que esta nova terapia é segura, exequível e tem potencial na resolução de trombos arteriais coronarianos, assim como na restauração da microcirculação. Neste estudo piloto, a análise da taxa de recanalização angiográfica antes da ICP mostrou que 10% dos pacientes do grupo controle estavam com a artéria coronária patente (fluxo TIMI 2 ou 3), contra 60% dos pacientes do grupo terapia que receberam a sonotrombólise. Não houve diferença entre os grupos, em relação ao número de segmentos com obstrução do fluxo microvascular antes da ICP; 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 do ventrículo esquerdo (FEVE) neste grupo.<sup>43</sup> Portanto, com base nestes dados preliminares, formulamos a hipótese de que, no presente estudo, os pacientes com IAMCSST randomizados para o tratamento com sonotrombólise poderão apresentar melhora da função diastólica do ventrículo esquerdo (FDVE) e da mecânica do átrio esquerdo (AE), conseqüente à recanalização

coronariana precoce e preservação do fluxo da microvasculatura do ventrículo esquerdo (VE) que, em última análise, deve refletir a resposta positiva à terapia.

#### **1.4. Função diastólica do ventrículo esquerdo**

A diástole é parte integrante do ciclo cardíaco e a definição mais amplamente aceita é de que compreende o intervalo entre o fechamento da valva aórtica (sístole final) e o fechamento da valva mitral (diástole final). Ela pode ser dividida em quatro fases.<sup>44</sup>

1. Relaxamento isovolumétrico: período entre o fechamento da valva aórtica e a abertura da valva mitral.
2. Enchimento precoce (rápido): período que se inicia com a abertura da valva mitral e termina com a equalização das pressões entre o VE e o AE.
3. Diástase: período entre o enchimento rápido e o início da contração atrial.
4. Enchimento tardio: corresponde a contração atrial.

Uma função diastólica normal do VE pode ser caracterizada como enchimento completo e eficiente do VE com pressões fisiológicas e pode ser influenciada por vários fatores.<sup>45</sup> Dentre esses fatores podemos citar: aspectos estruturais (pericardite constrictiva, derrame pericárdico com tamponamento cardíaco) e funcionais inerentes ao coração (relaxamento ventricular, complacência ventricular, rigidez miocárdica, pressão do átrio esquerdo, presença de insuficiência mitral); e condições de cargas (pré e pós-cargas).

Certas condições patológicas podem afetar em diferentes graus as fases da diástole citadas e, por consequência, levar a um quadro de disfunção diastólica (DD), sendo uma delas a isquemia miocárdica, objeto deste estudo.

A isquemia pode causar um dano reversível no relaxamento dos miócitos e, conseqüentemente, à função diastólica, criando um estado de "sístole persistente parcial". A isquemia pode alterar a função diastólica por dois mecanismos distintos que provocam um desbalanço entre oferta e consumo de oxigênio.

1. Aumento no consumo - ocorre normalmente durante o exercício ou estresse induzido farmacologicamente. É o resultado de um aumento na demanda de oxigênio no ambiente de limitada reserva de fluxo coronariano devido a uma estenose na coronária e/ou hipertrofia ventricular. Durante o aumento de consumo, a DD pode estar relacionada com a depleção de trifosfato de adenosina (ATP) no miocárdio, levando a uma diminuição na liberação de energia livre a partir da hidrólise do ATP e a um aumento concomitante de difosfato de adenosina que resulta em rigidez miocárdica.<sup>46-48</sup>

Embora a isquemia também esteja associada com persistência de um aumento da concentração intracelular de cálcio durante a diástole, não é claro se os níveis elevados de cálcio contribuem diretamente para a DD.<sup>49</sup> Como resultado da rigidez miocárdica, a queda de pressão do VE é prejudicada, porque ele se torna mais rígido do que o normal durante a diástole. Isto irá resultar em atraso do enchimento do VE e aumento da pressão diastólica.<sup>50</sup>

2. Diminuição na oferta - Resulta de uma acentuada redução do fluxo coronariano. O efeito é de perfusão coronariana insuficiente até mesmo no estado de repouso. Nos modelos experimentais, a isquemia aguda por diminuição na oferta, provoca um deslocamento para baixo e para a direita da curva pressão-volume tal que o volume diastólico final aumenta em relação à pressão diastólica final.<sup>50</sup> Portanto, há uma queda aguda da função diastólica.<sup>51-53</sup>

#### **1.4.1. Parâmetros ecocardiográficos na análise da função diastólica**

O ecocardiograma desempenha papel importante no diagnóstico e na graduação da DD e, portanto, representa um dos critérios diagnósticos da insuficiência cardíaca (IC) com fração de ejeção preservada.

Dentre os principais parâmetros ecocardiográficos se destacam:

- As velocidades de enchimento precoce (onda E) e contração atrial (onda A), assim como a sua relação, que são obtidas posicionando o

cursor do Doppler pulsado no ponto de abertura entre as duas cúspides da valva mitral em pausa expiratória na janela apical de 4 câmaras.<sup>54</sup>

- As velocidades das ondas e' e a' obtidas pelo Doppler tecidual pulsado posicionado na inserção das cúspides da valva mitral (anéis septal e lateral) também na janela apical de 4 câmaras.<sup>55</sup>
- A relação entre as ondas E e e' se mostra como ferramenta acurada para a estimativa das pressões de enchimento do VE, estando alterada em graus mais avançados de DD.
- O volume do AE indexado é obtido pela média do volume do AE realizado pelo método Simpson nas projeções de 4 e 2 câmaras na janela apical, e posteriormente dividido pela área de superfície corpórea do paciente. Trata-se de um marcador importante de aumento das pressões de enchimento ventricular.<sup>56,57</sup>
- A velocidade máxima do refluxo tricúspide através do qual é estimada a pressão sistólica de artéria pulmonar, marcador importante de mau prognóstico quando elevada em pacientes com DD. A pressão sistólica de artéria pulmonar é aferida por meio do ecocardiograma pela soma do gradiente máximo do refluxo tricúspide com a pressão do átrio direito estimada pelo calibre e variabilidade respiratória da veia cava inferior.
- O *strain* (deformação) longitudinal do AE é analisado realizando delineamento das bordas endocárdicas do AE nas projeções de 4 e 2 câmaras por *software off-line* (Image-Arena; TomTec). Esta técnica já antes utilizada para análise ventricular, agora é utilizada como parâmetro adicional para avaliação da função do AE. Estudos iniciais sugerem que existe alteração no *strain* do AE de pacientes com DD quando comparados a pacientes com função diastólica preservada.

A FDVE desempenha um papel importante na determinação do enchimento VE e do volume sistólico. A DD foi reconhecida em muitas doenças cardiovasculares assim como nas não cardíacas (como diabetes, anemia falciforme, amiloidose, entre outras)<sup>58,59</sup> e está associada a piores resultados,

incluindo mortalidade total e hospitalizações por IC, independentemente da presença de uma grande comorbidade.<sup>60</sup> Por meio do ecocardiograma, é possível diagnosticar a presença de DD e os mecanismos fisiopatológicos envolvidos, por afetar a estrutura e a função das câmaras esquerdas.<sup>61,62</sup>

A DD tem o mesmo impacto na qualidade de vida quando comparada com a disfunção sistólica de VE em pacientes com IC. Em um estudo prospectivo foi demonstrado que pacientes com IC e DD isolada apresentaram sintomas clínicos, qualidade de vida, taxa de readmissão e mortalidade em 6 meses semelhantes aos de pacientes com disfunção sistólica do VE.<sup>63</sup> Outro estudo procurou avaliar a influência da DD na população geral e foi mostrado que o risco de eventos cardiovasculares aumentou com a piora da FDVE.<sup>64</sup>

Outro trabalho mostrou a associação de DD assintomática do VE com desfechos cardiovasculares em pacientes ambulatoriais com DAC e sem histórico de IC. A DD moderada a grave do VE estava presente em 10% dos pacientes com DAC estável com FEVE normal e sem histórico de IC e predisse hospitalização subsequente por IC e morte por doença cardíaca, mostrando que pacientes com DD assintomática do VE podem se beneficiar de uma terapia mais agressiva para prevenir ou retardar o desenvolvimento de IC.<sup>65</sup>

Desde o início deste século, vem se estudando a influência da DD do VE sobre o prognóstico de pacientes com IAM.<sup>66,67</sup> Estudos demonstraram a importância da avaliação da FDVE devido ao seu valor prognóstico em diversos cenários clínicos. Além disso, progressão da DD também está associado ao pior prognóstico.<sup>68,69</sup> Um estudo avaliou o efeito do padrão de enchimento restritivo evidenciado pelo ecocardiograma em pacientes após IAMCSST tratados por ICP de resgate ou primária. A creatinina quinase (CK) e a FEVE foram determinantes independentes do padrão de enchimento restritivo e este, por sua vez, foi um preditor independente de mortalidade cardíaca e de todas as causas no acompanhamento médio de 5 anos.<sup>70</sup> Outro estudo recente avaliou pacientes após quadro de IAM e com FEVE > 35% e demonstrou que pacientes que apresentavam DD significativa do VE apresentaram maior taxa de mortalidade geral no acompanhamento por um período de 2 anos,

predizendo que tais pacientes se beneficiam mais com relação à estratificação de risco e ao tratamento.<sup>71</sup>

A DD e a pressão de enchimento do VE elevada após o IAM estão associadas a resultados adversos. Embora o tempo para reperfusão seja um poderoso marcador prognóstico após o IAM, pouco se sabia sobre seu impacto na função diastólica e na pressão de enchimento do VE. Foi realizado um estudo que incluiu pacientes com primeiro IAMCSST tratados com ICP primária. Esses pacientes foram submetidos após 72 horas da ICP à avaliação da DD pelo ecocardiograma e mostrou que o tempo médio para reperfusão mais prolongado (>185 minutos) após início dos sintomas, apresentaram valores de E/e' significativamente maiores e DD mais acentuada em comparação àqueles com reperfusão precoce (<185 minutos), sendo o efeito adverso da reperfusão tardia na DD mais proeminente em pacientes com IAM de parede anterior, não havendo diferenças significativas na FEVE e no volume do AE entre os dois grupos.<sup>72</sup>

A definição da função do AE emergiu recentemente como um parâmetro poderoso, particularmente na avaliação da DD do VE e IC com fração de ejeção preservada. A avaliação ecocardiográfica da DD do VE por ecocardiografia continua sendo uma tarefa desafiadora, pois alguns dados necessários para realizar tal avaliação podem estar indisponíveis, impossibilitando a graduação da FDVE. O volume do AE é uma medida substituta da cronicidade e gravidade da DD do VE, mas a avaliação do volume do AE de forma isolada é um biomarcador insensível nas fases iniciais da DD do VE, pois o AE pode levar algum tempo para ser remodelado. Como a função principal do AE é modular o preenchimento do VE, não é de surpreender que as alterações funcionais do AE se tornem evidentes nos estágios iniciais da DD do VE. Além disso, a função do AE pode fornecer valor aditivo, não apenas no diagnóstico de DD do VE, mas também na classificação de sua gravidade e no monitoramento dos efeitos do tratamento.<sup>73</sup>

Estudo recente avaliou a função do AE como reservatório em pacientes com FEVE reduzida e mostrou que na IC com FE reduzida, a avaliação da função do reservatório de AE pelo *strain* global longitudinal (SGL)



tem um poderoso valor prognóstico, independentemente do volume de AE e da contração longitudinal do VE.<sup>74</sup>

#### **1.4.2. Mecânica atrial esquerda e o papel do *speckle tracking* bidimensional**

Agressões às células atriais levam ao remodelamento funcional, elétrico, e estrutural que pode ser avaliado com imagens de deformação muito antes do aumento do volume do AE. A fibrose da parede do AE está inversamente relacionada ao *strain* e *strain rate* do AE. Em pacientes em risco de IC com FEVE preservada, a disfunção microvascular coronária está associada à DD e ao comprometimento do *strain* do AE independente da idade, sexo e comorbidades, mas apenas marginalmente relacionadas ao VE sugerindo que a mecânica do AE pode ser mais suscetível à doença coronariana microvascular do que a mecânica do miocárdio do VE.<sup>75</sup>

O AE é complexo e composto por 2 camadas musculares. A camada subendocárdica é composta por fibras longitudinais, enquanto a camada subepicárdica é composta por fibras circunferenciais. O AE funciona como um reservatório para retorno venoso pulmonar durante a sístole ventricular, como canal para retorno venoso pulmonar durante diástole ventricular precoce e como uma bomba de reforço que aumenta o enchimento ventricular tardio. No entanto, a deformação do AE não ocorre isoladamente, e a natureza inter-relacionada da deformação atrial e ventricular deve ser considerada. A função contrátil é dependente da contratilidade atrial intrínseca e pós-carga imposta pelo VE na diástole tardia.<sup>75</sup>

Diferentemente do volume do AE e da relação  $E/e'$ , o *strain* reservatório do AE diminui e permanece consistente e significativamente diferente entre todos os graus de DD. Portanto, o *strain* reservatório do AE

pode ajudar a estratificar pacientes em risco com função diastólica indeterminada.

A avaliação da mecânica do AE de repouso correlaciona-se com a capacidade funcional. Reduções pré-clínicas no *strain* reservatório do AE estão associadas ao desenvolvimento subsequente de IC com FEVE preservada e pior classe funcional da *New York Heart Association*, mesmo quando o volume do AE é normal. Quando se avalia a mecânica do AE no exercício, o *strain* reservatório do AE aumenta durante o exercício normalmente, mas em menor grau em pacientes com IC com FEVE preservada. A resposta prejudicada do reservatório do AE ao exercício parece ser um fator chave para o desacoplamento entre a artéria pulmonar e o ventrículo direito e causar ineficiência ventilatória.<sup>76</sup>

Em pacientes hipertensos com risco de DD e IC, a diminuição da função contrátil do AE é um forte preditor de eventos cardíacos adversos e morte. Em uma população em risco, a função do reservatório do AE prejudicada é comumente encontrada antes do aumento do AE e está associada a um aumento do risco de hospitalização por IC em 2 anos, mesmo ajustado para idade e sexo e em pacientes com volume de AE normal.<sup>77</sup> O *strain* do AE serve como um marcador sensível de disfunção subclínica.<sup>78,79</sup>

Portanto, em pacientes conhecidos com IC com FEVE preservada, o *strain* reservatório do AE prevê independentemente o desfecho composto da hospitalização por IC e mortalidade por todas as causas, mesmo após o ajuste para possíveis outros fatores cardíacos mecânicos, incluindo SGL do VE e pressões de enchimento.<sup>80</sup> Além disso, foi constatado que o *strain* reservatório de AE supera o SGL do VE e da parede livre do ventrículo direito em seu valor prognóstico e discriminativo além dos marcadores de risco convencionais para predição de hospitalização por IC.<sup>81</sup>

A avaliação da mecânica atrial pela ecocardiografia pode ser feita pela técnica de rastreamento dos “pontos salpicados” pelo miocárdio (*speckles*). Estes são marcadores acústicos naturais que representam padrões específicos do tecido no miocárdico e são a impressão digital daquele segmento. O *software* de análise do *speckle tracking* identifica os *speckles* (pontos com características e amplitudes acústicas únicas), rastreia os seus

movimentos em todas as direções, sendo o *strain* (deformação do miocárdio) avaliado com base na comparação dos padrões quadro a quadro.<sup>82-84</sup>

O AE tem um papel importante na modulação do preenchimento do VE e é um importante biomarcador de doença cardiovascular e desfechos cardiovasculares adversos.<sup>85</sup> Embora o volume do AE tenha sido utilizado, o papel da função do AE como biomarcador está sendo cada vez mais avaliado, de forma independente e também em combinação com o volume do AE. A análise do *strain* foi utilizada para avaliação da função do AE e pode ser mensurada ao longo do ciclo cardíaco, possibilitando a avaliação da função do reservatório, do conduto e da contração do AE. O *strain* avalia a deformação do miocárdio enquanto o *strain rate* avalia a taxa de alteração do *strain*.

Portanto, o *strain* e o *strain rate* são ferramentas direcionadas para uma avaliação mais direta da mecânica cardíaca. O *strain* é definido como a mudança fracional no comprimento de um segmento do miocárdio e é expresso em porcentagem (%). O *strain rate* consiste na diferença de velocidade entre dois pontos em relação à distância.<sup>82-84</sup>

O *strain* é calculado para cada segmento do AE como a média relativa da deformação entre dois pontos ao longo das direções pré-definidas do sistema de coordenadas do coração. O *strain* e o *strain rate* podem ser avaliados em cada região do átrio estudado (*strain* regional) e a média destes valores passa a representar o *strain* global, refletindo a função global atrial.<sup>82-84</sup>

Por convenção, um valor positivo do *strain* reflete o alongamento em relação ao seu tamanho original, enquanto que um valor negativo está relacionado ao encurtamento do tamanho do átrio. Portanto, para o *strain* longitudinal, os valores negativos descrevem a contração dos segmentos do átrio, enquanto que valores positivos representam o relaxamento do mesmo.<sup>82-</sup>

84

Até o presente estudo, não há dados sobre o efeito da sonotrombólise na função diastólica e na mecânica do AE em pacientes com IAMCSST. Portanto, propomos neste estudo, a avaliação da FDVE associada ao estudo da mecânica atrial esquerda por meio do método do *speckle tracking* bidimensional.

## **2. Objetivos**

**2.1. Objetivos primários:**

- Avaliar o efeito da sonotrombólise na função diastólica do ventrículo esquerdo e no *strain* global longitudinal do átrio esquerdo, em pacientes com IAMCSST.
- Avaliar o efeito da sonotrombólise em pacientes com IAMCSST, na redução da ocorrência de remodelamento atrial esquerdo.

**2.2. Objetivo secundário:**

- Avaliar a correlação entre o supradesnivelamento do segmento ST, os marcadores de necrose miocárdica, recanalização angiográfica e o tamanho do infarto com a função diastólica do ventrículo esquerdo e o *strain* global longitudinal do átrio esquerdo, em pacientes com IAMCSST submetidos à sonotrombólise.

## **3. Método**

### 3.1. Desenho do estudo

Estudo prospectivo e randomizado para avaliar o efeito da terapia adjuvante da sonotrombólise na FDVE e na mecânica atrial esquerda em pacientes com IAMCSST. Um total de 100 pacientes admitidos no Instituto do Coração (InCor) - Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (HC-FMUSP) com diagnóstico de IAMCSST foram randomizados para o **grupo controle** (submetidos à ICP primária com ecocardiograma bidimensional diagnóstico) ou para o **grupo terapia** (submetidos à ICP primária com ecocardiograma bidimensional e infusão endovenosa de microbolhas associada à aplicação de pulsos de ultrassom com alta energia ultrassônica - sonotrombólise). A sonotrombólise foi realizada imediatamente antes e após a ICP. O grupo responsável pela captação dos pacientes estava disponível das 7 às 19 horas, de segunda a sexta-feira, exceto feriados. Portanto, um total de 203 pacientes com IAMCSST que chegaram fora do período de funcionamento do protocolo não foram randomizados. Este estudo recebeu a colaboração científica da *University of Nebraska Medical Center*, Omaha, Estados Unidos da América, sob coordenação de Dr. Thomas Richard Porter.

### 3.2. Cálculo do tamanho da amostra

Com base em dados do estudo piloto publicado por nosso grupo<sup>43</sup>, foi antecipada a randomização de 100 pacientes, já incluídas 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% *versus* 50%, aumento

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

### 3.3. Método de randomização

Para a randomização, houve um sorteio eletrônico por meio do site [www.random.org](http://www.random.org), cuja sequência da randomização foi mantida sob sigilo aos cuidados da enfermeira coordenadora do estudo que apenas informava ao membro da equipe que iria adquirir as imagens ecocardiográficas a que grupo o paciente iria ser alocado após o aceite do mesmo no protocolo do estudo. Após a randomização, os pacientes eram submetidos à coleta de amostra de sangue venoso periférico para dosagem dos marcadores de necrose miocárdica, eletrocardiograma de 12 derivações (ECG) e ecocardiograma. A aquisição das imagens ecocardiográficas para posterior análise dos parâmetros de FDVE e mecânica do AE, foi realizada logo antes e após a ICP, e com 72 horas, 1 mês e 6 meses após o tratamento. Os procedimentos realizados na Unidade de Emergência ocorreram enquanto os pacientes estavam sendo preparados para a angiografia coronariana de urgência.

As análises de todos os dados clínicos e exames realizados (marcadores de necrose miocárdica, ECG, ecocardiograma, angiografia coronariana, ressonância magnética cardíaca) foram realizadas de forma cega, sem o conhecimento de qualquer dado que pudesse dar informações direta ou indiretamente sobre o grupo de tratamento. Os resultados e análises preliminares eram apenas de conhecimento da enfermeira coordenadora e do coordenador do estudo que não tinham participação nas análises.

Apenas no final do estudo, após conclusão de todas as análises, é que a randomização foi aberta para o acesso e conhecimento de todos os participantes das análises do estudo.



### 3.4. Aspectos éticos

Este estudo fez parte do Projeto Temático “Uso terapêutico do ultrassom na doença arterial coronária aguda e crônica” aprovado pelo Comitê de Ética do Hospital das Clínicas da Universidade de São Paulo (CAPPesq) sob nº 0578/11 e na Comissão Científica do Instituto do Coração (InCor) sob nº SDC 3562/10/151, registrado no site [www.clinicaltrials.gov](http://www.clinicaltrials.gov) sob o número NCT02410330 e recebeu apoio financeiro da Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de São Paulo (FAPESP) sob o número 2010/52114-1.

Todos os pacientes incluídos receberam explicações detalhadas sobre os procedimentos a serem realizados, concordaram em participar do estudo e assinaram o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido.

### 3.5. População do estudo

Pacientes que se apresentaram ao serviço de emergência do InCor com dor torácica e evidência de IAMCSST ao ECG, foram convidados a participar do estudo, seguindo os seguintes critérios de inclusão e exclusão:

#### Critérios de inclusão:

1. Idade  $\geq$  18 anos;
2. Serem elegíveis para a terapia de angioplastia de emergência;
3. Ter adequada imagem apical e/ou paraesternal pela ecocardiografia;
4. Não apresentar nenhuma contra indicação conhecida ou suspeita a agente de contraste ultrassonográfico usado no estudo;
5. Assinar o termo de consentimento livre e esclarecido.

#### Critérios de exclusão:

1. Choque cardiogênico;
2. Expectativa de vida inferior a dois meses ou em estado terminal;

3. História de infarto agudo do miocárdio prévio ou cardiopatia grave definida como insuficiência cardíaca com fração de ejeção <40% em avaliação prévia, valvopatia com importante repercussão hemodinâmica;
4. Diátese hemorrágica conhecida ou contra indicação aos inibidores da glicoproteína 2b/3a, anticoagulantes ou aspirina;
5. Conhecido “shunt” direita/esquerda ou hipertensão pulmonar grave;
6. Mulheres em idade fértil;
7. Hipersensibilidade conhecida ou suspeita a agente de contraste ultrassonográfico usado no estudo.

### 3.6. Protocolo do estudo

Ao chegarem ao departamento de emergência, os pacientes randomizados foram monitorizados, realizaram ECG e dosagem de marcadores de necrose miocárdica seriados, e receberam imediatamente aspirina, clopidogrel e heparina antes de serem encaminhados para a sala de hemodinâmica para a realização de ICP primária. Os betabloqueadores, bloqueadores de canais de cálcio e atorvastatina foram administrados durante o período de internação. Em nenhum momento houve interferência da equipe do protocolo de estudo sobre a conduta da equipe do serviço de emergência que prestava assistência ao paciente. Portanto, não houve retardo no 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.

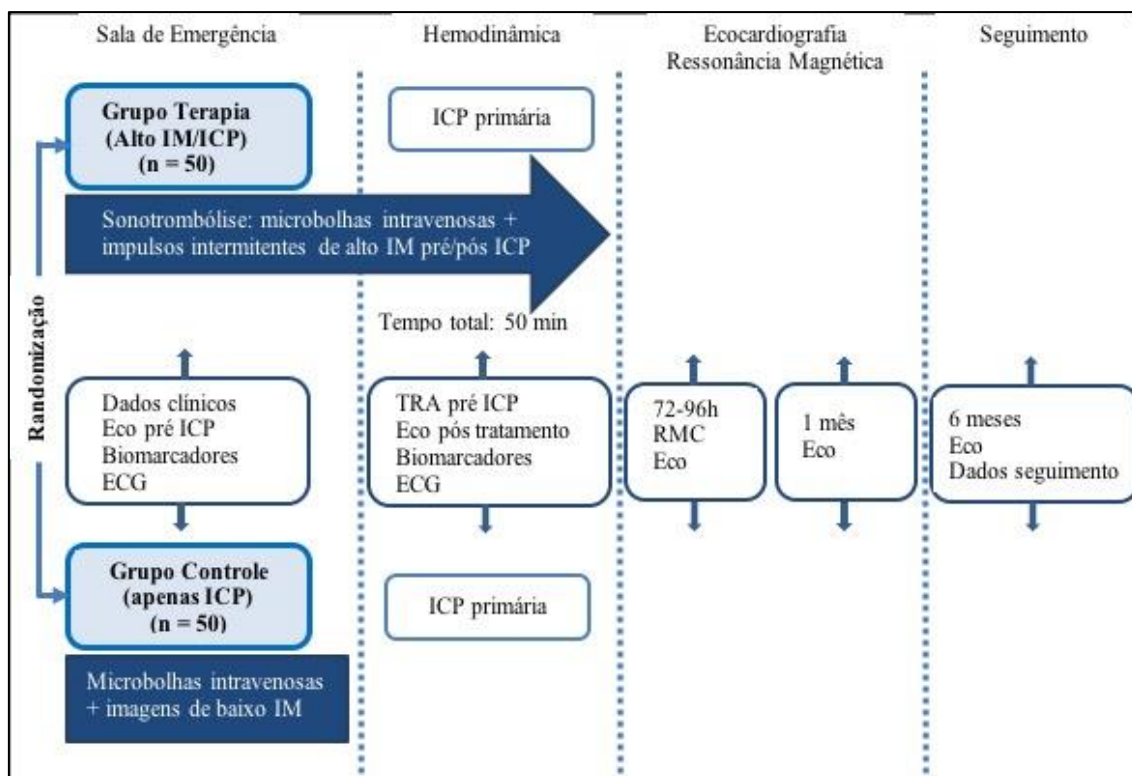
Os 100 indivíduos que atenderam aos critérios de inclusão e sem nenhum critério de exclusão, após assinarem o termo de consentimento informado livre e esclarecido, foram randomizados para receber um dos dois protocolos de tratamento (Figura 1):

1. **Grupo Terapia (sonotrombólise + ICP primária):** 50 pacientes receberam ultrassom terapêutico com múltiplos pulsos com alta energia (alto índice mecânico de 1,1-1,3 e duração de pulso de 3 mcs), guiados pela

imagem ecocardiográfica e aplicados com alternâncias sucessivas da posição do transdutor de 1,8 MHz nos planos ecocardiográficos apicais de 2, 3 e 4 câmaras, e com uma frequência de quadros de 25 Hz. O ultrassom foi realizado com infusão de microbolhas comercialmente disponíveis (Definity® - *Lantheus Medical Imaging Inc., North Billerica, MA, USA*). Foram diluídos 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 (índice mecânico de 1,3) foram aplicados repetidamente com intervalos curtos, após as imagens de baixa energia detectarem microbolhas na microvasculatura miocárdica. Os intervalos entre os pulsos com alto índice mecânico variaram de 5 a 15 segundos, dependendo do tempo necessário para o reenchimento miocárdico pelo agente de contraste de microbolhas avaliado através das imagens de perfusão em tempo real. A sonotrombólise com um tempo total de 50 minutos foi realizada em 2 etapas: a primeira foi feita durante o período de tempo possível, antes da ICP primária com o objetivo de recanalizar a coronária epicárdica; e a segunda foi aplicada após a ICP primária, na sala de hemodinâmica, onde foi reiniciada e visava exercer os efeitos na melhora da microcirculação coronariana.

**2. Grupo Controle (apenas ICP primária):** 50 pacientes realizaram ecocardiograma com imagens diagnósticas, usando um transdutor de ultrassom diagnóstico de 1,8 MHz com imagens de baixa energia (índice mecânico de 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 os pacientes foram transferidos para a unidade coronariana onde permaneceram internados. No período de 72 a 96 horas os pacientes realizavam ressonância magnética cardíaca (RMC) e um novo ecocardiograma transtorácico com análise da FDVE e mecânica do AE. Após 1 mês e 6 meses os pacientes retornaram para realização de ecocardiograma com análise da FDVE e mecânica do AE.



**Figura 1.** Protocolo de estudo demonstrando os 2 grupos randomizados de pacientes. ECG = eletrocardiograma; TRA = taxa de recanalização angiográfica; IM = índice mecânico; ICP = intervenção coronariana percutânea. RMC = ressonância magnética cardíaca.

### 3.7. Avaliação eletrocardiográfica e dos marcadores séricos de necrose miocárdica

O IAMCSST foi definido pela análise do ECG como presença de bloqueio do ramo esquerdo novo ou elevação do segmento ST, em pelo menos duas derivações contíguas, com valor acima de 1 mm em todas as derivações, exceto nas derivações precordiais V2 e V3, cujo valor de corte foi acima de 2 mm em homens  $\geq$  40 anos; acima de 2,5 mm em homens  $<$  40 anos; e acima de 1,5 mm para mulheres independentemente da idade .

A resolução máxima do segmento ST (% máxima da elevação da linha de base) foi analisada por um operador independente, comparando o ECG inicial, realizado na avaliação do departamento de emergência, com o

ECG obtido após a primeira fase da sonotrombólise (antes da ICP) e, novamente, após a segunda fase da sonotrombólise (após ICP). A resolução do segmento ST foi considerada como redução > 50% do seu valor inicial.

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. Avaliação angiográfica**

As angiografias coronárias foram analisadas por um cardiologista intervencionista independente, de forma cega às características clínicas ou tratamento instituído. As angiografias iniciais (logo antes da ICP) e finais (logo após a ICP) foram avaliadas para graduação de fluxo epicárdico TIMI. Recanalização angiográfica foi definida como a presença de fluxo TIMI 2 ou 3 na artéria relacionada ao infarto.

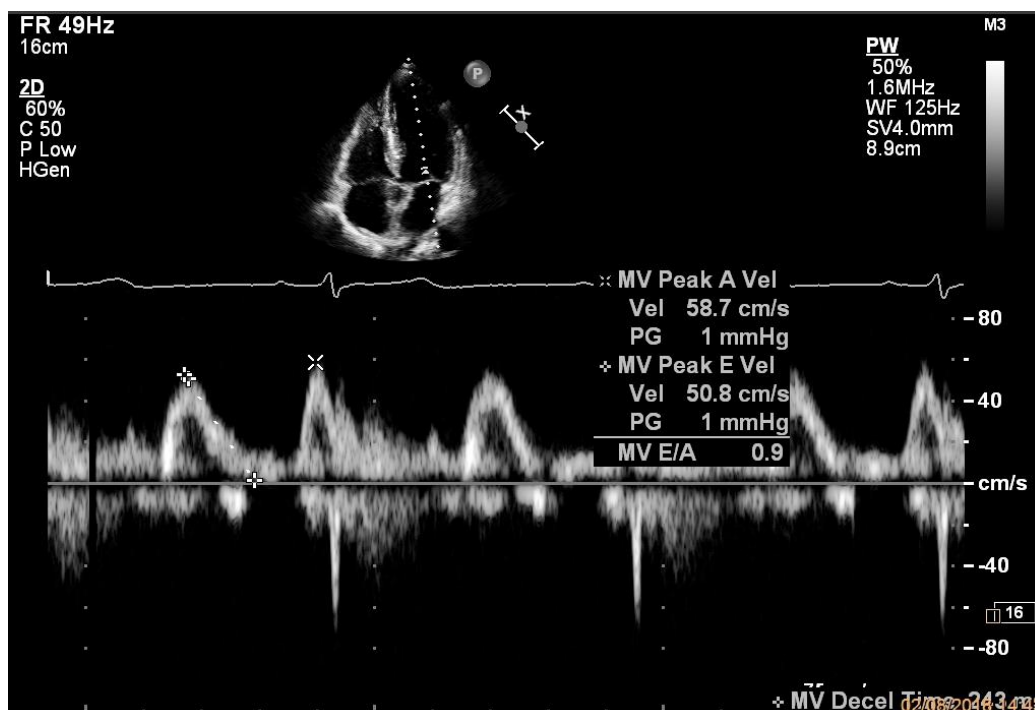
### **3.9. Avaliação ecocardiográfica**

Todos os exames ecocardiográficos foram obtidos com equipamento comercialmente disponível (iE33 da Philips *Medical Systems, Andover, MA – USA*) equipado com transdutores transtorácicos de banda larga com 2-5 MHz. A unidade de ultrassom iE33 é um sistema de imagenologia de ultrassom digital de alto desempenho com gerenciamento total de dados. O sistema oferece geração de imagens bidimensionais e com mapeamento de fluxo em cores, Doppler pulsátil, Doppler tecidual e contraste avançados.

### 3.9.1. Estudo da função sistólica e diastólica do ventrículo esquerdo

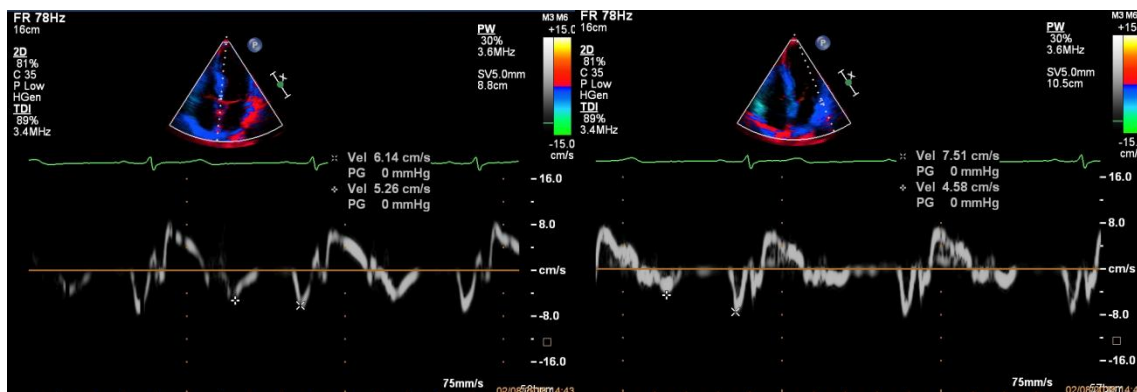
O VE foi avaliado em planos ecocardiográficos padrões capturando-se rapidamente as imagens em movimento para posterior análise: paraesternal eixo longo, paraesternal eixo curto, apicais quatro, duas e três câmaras, definindo-se 17 segmentos, como recomendações do *Cardiac Imaging Committee of the Concilon Clinical Cardiology of the American Heart Association 2002*.<sup>86</sup> Os volumes do VE e fração de ejeção foram analisados por meio dos planos duas e quatro câmaras pelo método de Simpson modificado.

A avaliação da FDVE foi realizada por meio da análise do fluxo mitral com o Doppler pulsátil, no plano apical 4 câmaras, utilizando amostra de volume de 2-3 mm, posicionada na borda média das cúspides da valva mitral, paralela e mais próxima possível do centro do fluxo, de forma perpendicular ao plano do anel (Figura 2). Foram medidas as velocidades máximas das ondas E e A.



**Figura 2.** Doppler pulsátil via de entrada do ventrículo esquerdo demonstrando as ondas de enchimento rápido (E) e de contração atrial (A).

Foram analisados os traçados de Doppler tecidual obtidos a partir do corte apical 4 câmaras com o volume de amostragem do Doppler de 3-5 mm posicionado nas regiões do anel mitral medial (basal do septo ventricular) e lateral (Figura 3). Foram medidos os picos negativos da velocidade diastólica precoce ( $e'$ ) e tardia ( $a'$ ). As relações E/A e E/ $e'$  foram calculadas.



**Figura 3.** Doppler tecidual do anel mitral septal (figura à esquerda) e lateral (figura à direita) demonstrando as ondas de enchimento precoce ( $e'$ ) e de contração atrial ( $a'$ ).

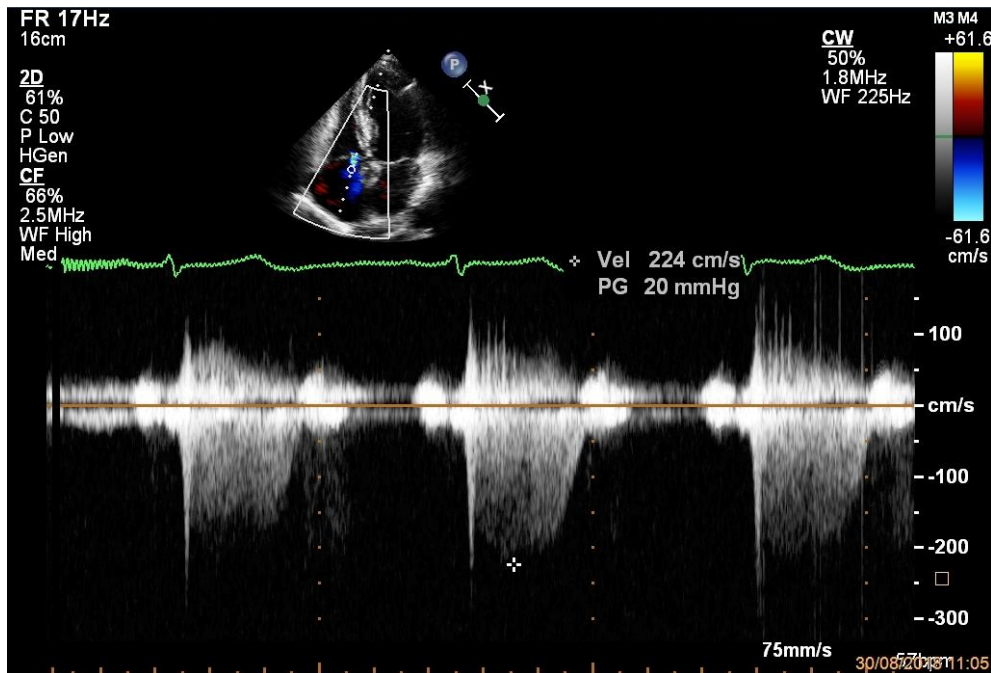
O volume indexado do AE foi obtido por meio do método de Simpson traçando-se o contorno da interface sangue-tecido do AE nos planos apical 4 e 2 câmaras. Na altura da valva mitral o contorno é fechado, conectando-se os dois extremos do anel mitral por uma linha reta (Figura 4). O apêndice atrial e as veias pulmonares foram excluídos deste traçado. Finalmente, o volume foi ajustado para a área de superfície corpórea do paciente. O remodelamento do AE foi definido como um aumento no volume do AE > 15% no momento 6 meses comparado ao momento pré ICP.<sup>75</sup>



**Figura 4.** Imagens de ecocardiograma bidimensional em projeção de 4 câmaras (figura à esquerda) e 2 câmaras (figura à direita) demonstrando a medida do volume do átrio esquerdo.

A velocidade máxima do refluxo tricúspide foi obtida no corte paraesternal ou apical 4 câmaras com fluxo colorido para obter a velocidade máxima do refluxo alinhada com o Doppler contínuo (Figura 5). A pressão sistólica de artéria pulmonar foi calculada pela soma do gradiente sistólico máximo entre o ventrículo e átrio direitos (estimado através da velocidade máxima do refluxo tricúspide) com a pressão do átrio direito (estimada pelo calibre da veia cava inferior e sua variabilidade durante a respiração). A medida da veia cava inferior foi adquirida na janela subcostal.





**Figura 5.** Doppler contínuo de refluxo tricúspide demonstrando a estimativa da velocidade máxima de regurgitação para aferição da pressão sistólica de artéria pulmonar.

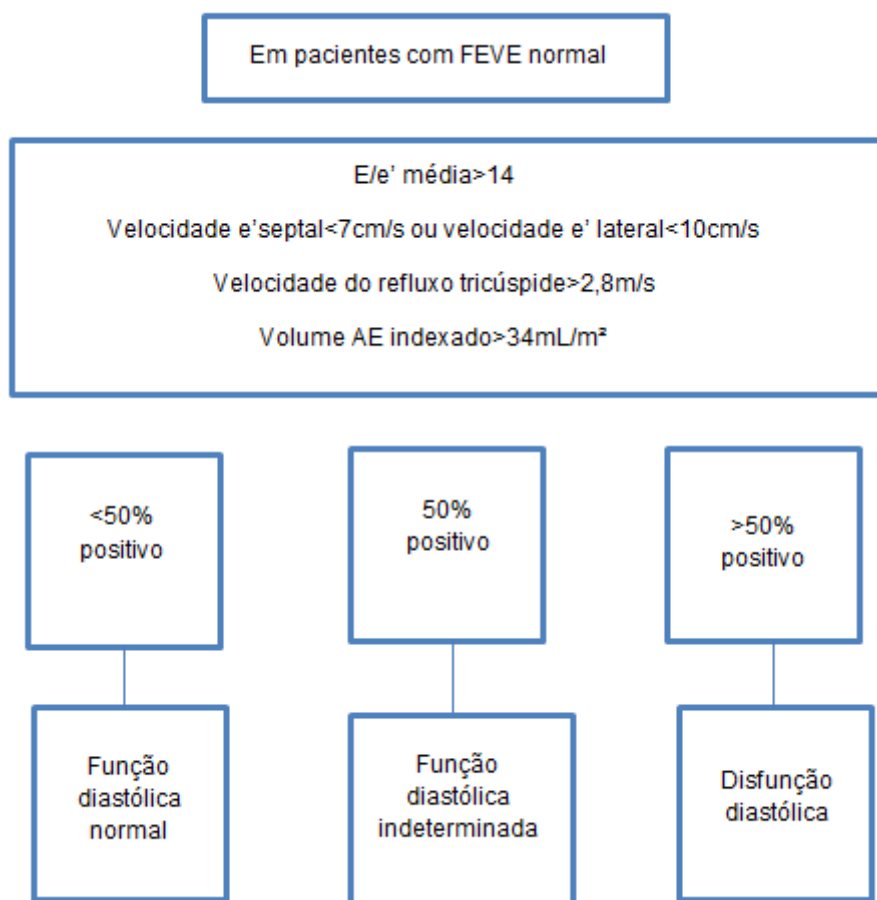
### Gradação da função diastólica do ventrículo esquerdo

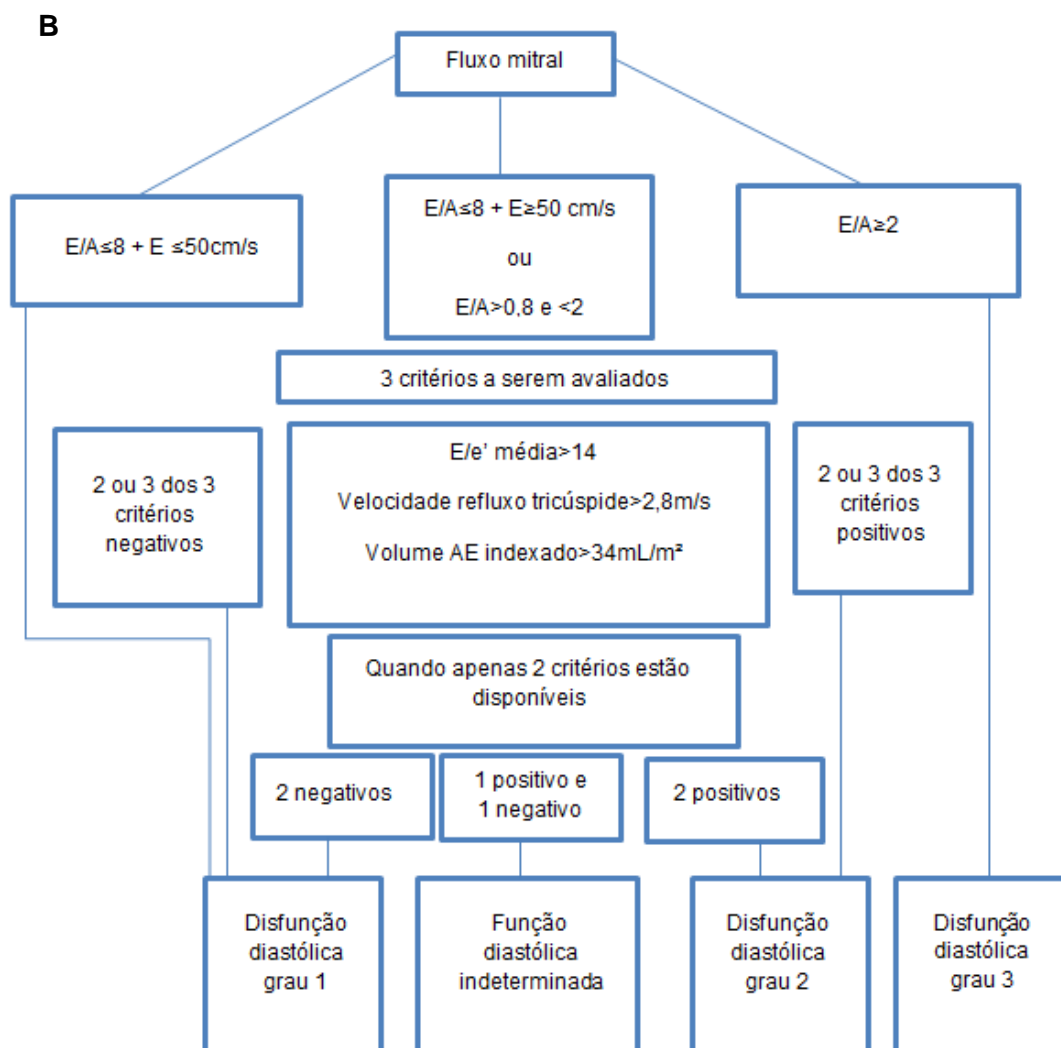
A gradação da disfunção diastólica foi realizada utilizando os parâmetros ecocardiográficos acima descritos, de acordo com a diretriz das Sociedades Americana e Europeia de Ecocardiografia.<sup>87</sup>

Graduou-se a função diastólica da seguinte forma (Figura 6):

1. Função diastólica normal
2. Disfunção diastólica grau 1 (alteração de relaxamento)
3. Disfunção diastólica grau 2 (padrão pseudonormal)
4. Disfunção diastólica grau 3 (padrão restritivo)

A





**Figura 6.** Fluxogramas de avaliação da função diastólica em pacientes com fração de ejeção normal (A) e em pacientes com disfunção ventricular esquerda (B) de acordo com as diretrizes da Sociedade Americana e Europeia de Ecocardiografia.<sup>87</sup>

A classificação da FDVE segundo esta diretriz, levou em consideração inicialmente a FEVE do paciente. Se esta era normal seguia-se o fluxograma A, enquanto que se a FEVE estivesse reduzida seguia-se o fluxograma B da Figura 6. Em ambos os fluxogramas, foi realizada a coleta de dados ecocardiográficos relacionados com a FDVE tais como a velocidade das ondas A, E, e', cálculo das relações E/A e E/e', velocidade máxima do refluxo tricúspide e volume indexado do AE para a área de superfície corpórea.

Considerando-se os valores de referência de cada um destes dados ecocardiográficos, se o valor estivesse fora da faixa da normalidade, tal dado era considerado positivo. Realizou-se, então, a análise de cada dado, e por fim, somou-se o número de dados positivos para classificar o paciente com relação à FDVE. Classificamos o paciente com função diastólica normal (grau 0) ou com DD grau 1, 2 ou 3 (quanto mais dados ecocardiográficos fora da faixa da normalidade, ou seja, considerados positivos segundo a diretriz, maior foi o grau de DD do VE).

Em pacientes com FEVE preservada apesar do IAMCSST utilizamos o fluxograma A (Figura 6) e avaliamos os seguintes dados:  $E/e' > 14$ , velocidade  $e'$  septal  $< 7\text{cm/s}$ , velocidade  $e'$  lateral  $< 10\text{cm/s}$ , velocidade máxima do refluxo tricúspide  $> 2,8\text{m/s}$ , volume indexado do AE  $> 34\text{ml/m}^2$ . Se  $< 50\%$  dos dados fossem positivos, o paciente era classificado como função diastólica normal. Se  $50\%$  dos dados fossem positivos, classificava-se com função diastólica indeterminada. Se  $> 50\%$  dos dados fossem positivos, o paciente era classificado como tendo DD e, neste caso, seguia-se para o fluxograma B (Figura 6).

Portanto, o fluxograma B era utilizado tanto para pacientes com FEVE preservada e com DD, assim como para pacientes com FEVE reduzida. Neste fluxograma, se  $E/A \leq 0,8$  e  $E \leq 50\text{ cm/s}$  classificava-se como DD grau 1. Se  $E/A \geq 2$  classificava-se como DD grau 3. Se  $E/A \leq 0,8$  e  $E > 50\text{ cm/s}$  ou  $E/A \geq 0,8$  e  $< 2$ , eram analisados 3 critérios ( $E/e' > 14$ , velocidade máxima do refluxo tricúspide  $> 2,8\text{m/s}$ , volume indexado do AE  $> 34\text{ml/m}^2$ ). Se  $< 50\%$  dos dados fossem positivos o paciente era classificado como DD grau 1, e se  $> 50\%$  dos dados fossem positivos, o paciente era classificado como DD grau 2. Se apenas 2 dos 3 critérios estivessem disponíveis, e estes 2 fossem negativos, classificamos como DD grau 1, mas se os 2 fossem positivos o paciente era classificado como DD grau 2.

### 3.9.2. **Strain global longitudinal e strain rate (*speckle tracking*) do átrio esquerdo**

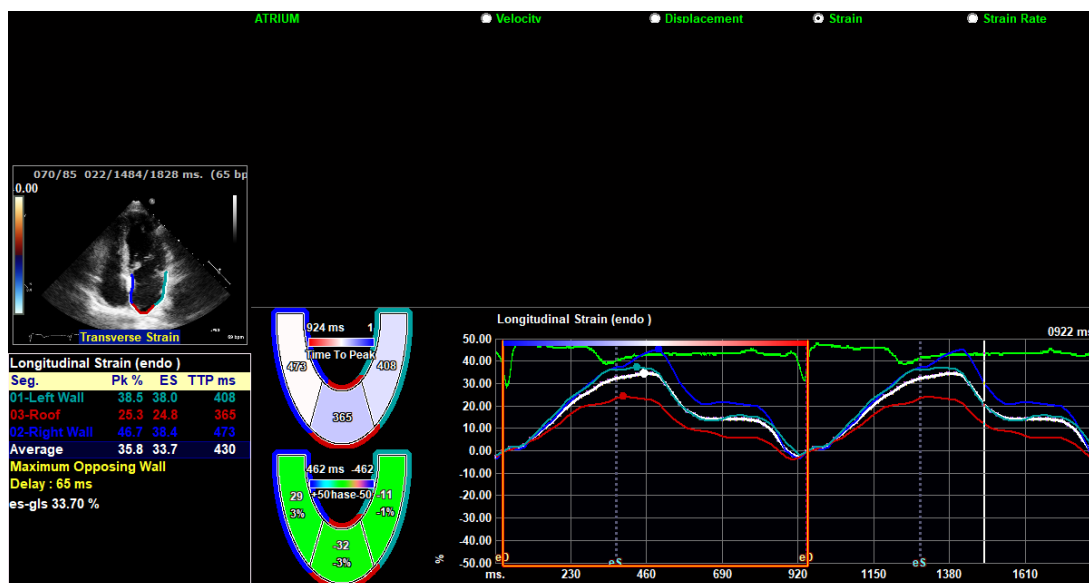
A análise do SGL do AE foi realizada pela técnica de *speckle tracking*, com o cálculo do pico sistólico do *strain*. Foram realizados ajustes técnicos como utilização de imagem em segunda harmônica e em escala de cinzas, para melhorar a visibilização das bordas endocárdicas. Considerando a importância 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) (Figura 7).

A borda endocárdica foi traçada de forma semiautomática e, quando necessário, eram realizados ajustes nos contornos manualmente.<sup>59</sup> O marco zero utilizado foi o início do complexo QRS do ECG. O software realizou, então, a análise do *strain* e *strain rate*. O pico sistólico do SGL e o *strain rate* do AE foram calculados pela média dos valores dos segmentos encontrados em incidências apicais de 4 e 2 câmaras do AE.<sup>88</sup>

Os resultados foram expressos por valores numéricos, por meio de curvas gráficas, além de serem apresentados de forma isolada para cada um dos segmentos do AE e como uma média dos valores dos segmentos analisados em cada uma das incidências.

As análises do SGL do AE foram realizadas por ecocardiografista experiente e sem conhecimento da randomização do estudo. Foi calculada a variabilidade intra e interobservador para a análise do SGL e o *strain rate* do AE.



**Figura 7.** Análise do *strain* e *strain rate* do átrio esquerdo através do delineamento das bordas endo e epicárdicas pelo software *Image-Arena*, TomTec.

### 3.9.3. Ecocardiografia com aplicação terapêutica de ultrassom e microbolhas

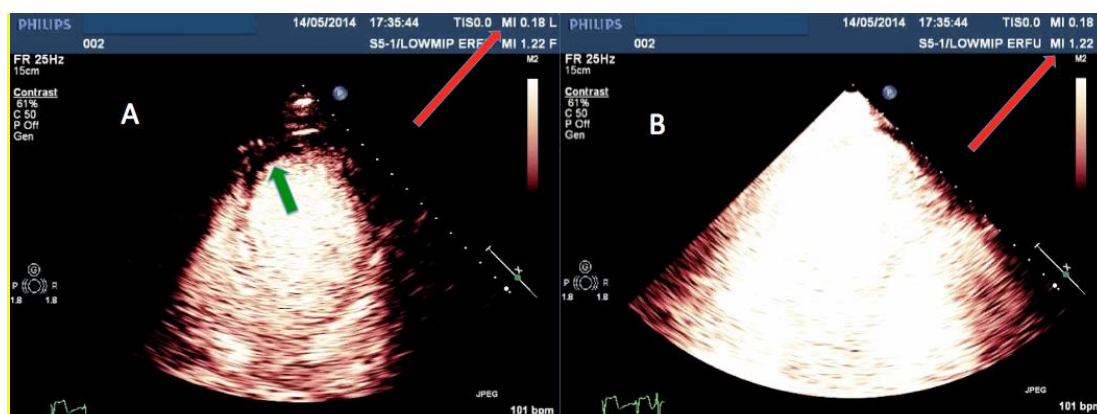
O agente de contraste utilizado foi o Definity® (*Lantheus Medical Imaging Inc., North Billerica, MA, USA*). O contraste contém microbolhas de gás perfluoropropano encapsulado em um revestimento lipídico externo, é preparado industrialmente e disponibilizado em frascos de 2 ml contendo 1,5 ml de um líquido transparente e incolor. Para utilização, o frasco era aquecido em temperatura ambiente e, a seguir, submetido à sonificação em aparelho específico (*Vialmix; Lantheus Medical Imaging Inc., North Billerica, MA, USA*) durante 45 segundos, sendo obtida uma suspensão homogênea e leitosa contendo as microesferas.

O diâmetro médio destas na amostra variava de 1,3 a 3,3  $\mu\text{m}$  com diâmetro máximo de 10  $\mu\text{m}$  (98% delas apresentavam diâmetro menor que 10  $\mu\text{m}$ ). Cada ml da suspensão continha no máximo  $1,2^{10}$  microesferas. Para ser administrado sob a forma de infusão contínua, diluía-se 1,5 ml da suspensão ativada de Definity® em 48,5 ml de solução fisiológica a 0,9%. A solução era injetada com velocidade média de 1,5 ml/min.

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 índice mecânico (IM) elevado, maior que 1,3 (*Flash*) foram manualmente disparados no pico de intensidade do contraste para destruir as microbolhas no miocárdio (Figura 8).

O ecocardiograma associado ao contraste de microbolhas e baixo IM foi utilizado para o cálculo dos volumes ventriculares e da FEVE por meio do método de Simpson biplanar.

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 do volume sistólico final, do volume diastólico final e da FEVE.



**Figura 8.** Imagens demonstrando a sonotrombólise. A: imagem com baixo índice mecânico (0,18) (1ª seta vermelha). B: *flash*, resultado de um impulso com alto índice mecânico (1,22) (2ª seta vermelha).

### 3.10. Estudo da caracterização tecidual miocárdica pela ressonância magnética

No período de 72 horas após a ICP, a ressonância magnética cardíaca foi realizada por um *scanner Achieva* de 1,5T (Philips Healthcare, Best, Holanda) equipado com bobina cardíaca e ECG 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 mínima de 50 ms, TR de 3,0 ms, TE de 1,5 ms e *flip angle* de 60 graus.

As imagens da cineressonância 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 VE durante o ciclo cardíaco e registradas eventuais alterações, utilizando padronização da *American Heart Association*. 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 - 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 e do realce tardio do gadolínio 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).

Realce precoce foi usado para calcular a extensão da obstrução microvascular e realce tardio para o tamanho do infarto em gramas, a partir das mesmas janelas de eixo curto utilizadas para o cálculo dos volumes e da fração de ejeção do VE, pelo *software off-line* (Cvi42). O realce tardio foi realizado em um tempo de inversão variando de 250 a 350 ms e parâmetros de leitura de gradiente de eco (RT 6,0 ms; RE 3,0 ms; ângulo de inclinação de 25°). Obstrução microvascular por realce precoce 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.



### 3.11. Análise estatística

Inicialmente todas as variáveis foram analisadas descritivamente. Para as variáveis quantitativas esta análise foi feito o cálculo de médias, desvios-padrão e quartis.

Para as variáveis qualitativas foram calculadas as frequências absolutas e relativas. A comparação de médias de dois grupos foi realizada utilizando o teste t de Student, e quando a suposição de normalidade foi rejeitada, foi utilizado o teste não-paramétrico de Mann-Whitney.

A homogeneidade entre as proporções foi testada pelo teste qui-quadrado ou o teste exato de Fisher.

Para o estudo das correlações entre as variáveis foram utilizados os coeficientes de correlação de Pearson e Spearman. Para a comparação dos grupos ao longo das avaliações foi utilizada a Análise de Variância com medidas repetidas.

A variabilidade intra e interobservador foi testada por meio do coeficiente de correlação intraclass e pelo método de *Bland Altman*.

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

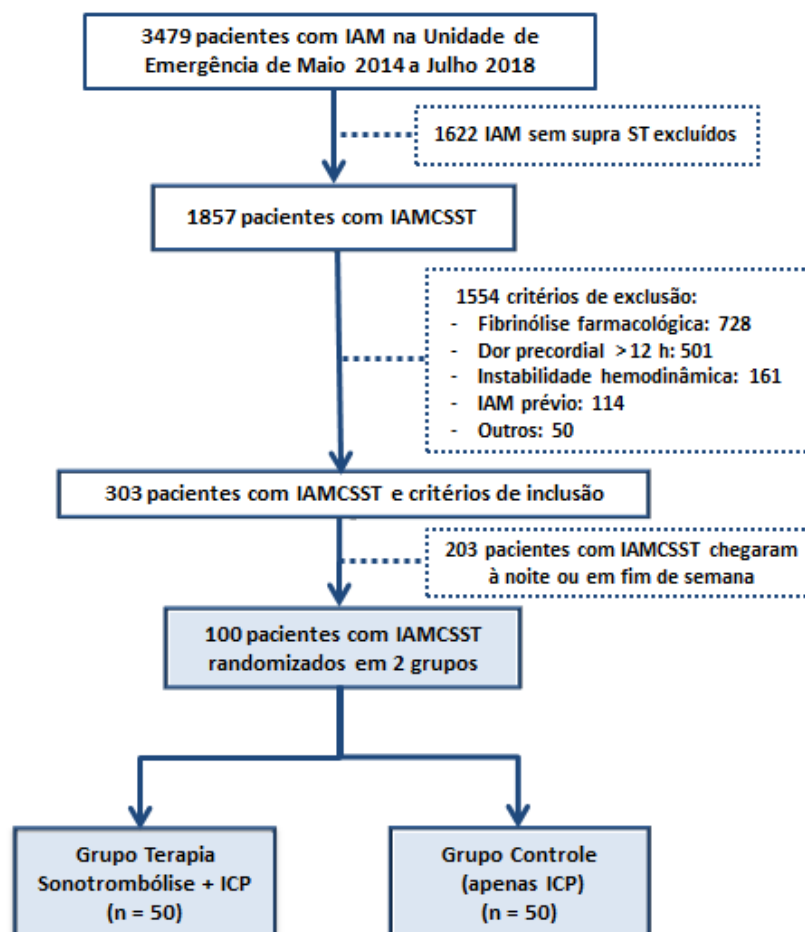
A fim de identificar o melhor valor de corte para prever o remodelamento atrial esquerdo foi construída a curva ROC.

O software utilizado para os cálculos foi o SPSS 22.0 for *Windows*.

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

## **4. Resultados**

A randomização ocorreu no período de maio de 2014 a julho de 2018, quando um total de 3.479 pacientes com IAM foi admitido no departamento de emergência do Instituto do Coração da Universidade de São Paulo, sendo que 1.857 apresentavam IAMCSST, porém apenas 303 preencheram os critérios de inclusão para o protocolo do estudo. Destes, 100 foram admitidos no período em que equipe do protocolo estava presente (7 às 19 horas, de segunda a sexta-feira), sendo, portanto, randomizados para receber o tratamento convencional (grupo controle, n=50) *versus* tratamento convencional associado à sonotrombólise (grupo terapia, n=50). Os 203 pacientes com IAMCSST que chegaram no período em que a equipe do protocolo não estava presente não foram randomizados (Figura 9).



**Figura 9.** Fluxograma da inclusão dos pacientes do protocolo do estudo. IAMCSST = infarto agudo do miocárdio com supradesnívelamento do segmento ST; IAM = infarto agudo do miocárdio; ICP = intervenção coronariana percutânea.

#### 4.1. Características dos pacientes

A média etária dos pacientes randomizados foi de 59 anos e não houve diferença em relação ao sexo, peso corporal, presença de diabetes mellitus ( $p=0,10$ ), hipertensão arterial sistêmica ( $p=0,95$ ), dislipidemia ( $p=0,20$ ) e tabagismo ( $p=0,20$ ) entre os 2 grupos (Tabela 1).

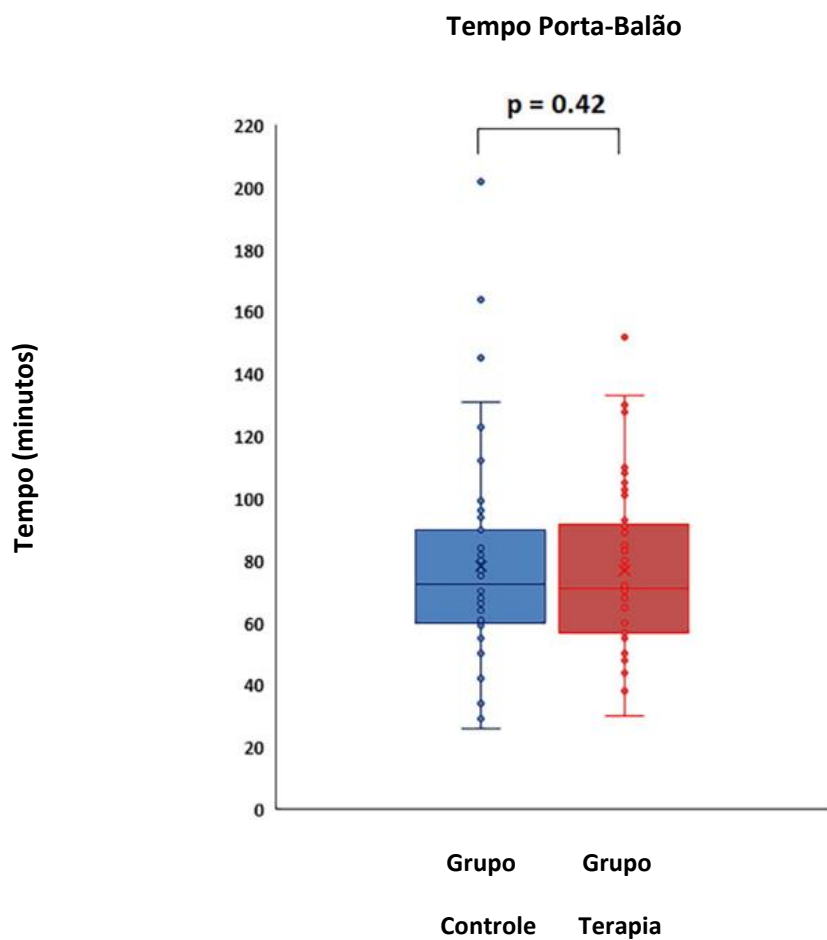
**Tabela 1.** Variáveis demográficas entre os grupos terapia e controle.

Variáveis	Grupo Controle	Grupo Terapia	Valor de p
	N=50	N=50	
Idade (anos)	59±11	59±10	0,985 <sup>(1)</sup>
Sexo (masculino)	40 (80%)	32 (64%)	0,075 <sup>(2)</sup>
Peso (kg)	77±16	74±16	0,501 <sup>(1)</sup>
ASC (m <sup>2</sup> )	1,86±0.22	1,82±0.22	0,313 <sup>(1)</sup>
Diabetes	11 (22%)	21 (42%)	0,032 <sup>(2)</sup>
Hipertensão	28 (56%)	28 (56%)	1,000 <sup>(2)</sup>
Dislipidemia	15 (30%)	20 (40%)	0,295 <sup>(2)</sup>
Tabagismo	20 (40%)	24 (48%)	0,715 <sup>(2)</sup>
<b>Medicação em uso</b>			
Estatina	14 (28%)	19 (38%)	0,288 <sup>(2)</sup>
Beta bloqueador	5 (10%)	14 (28%)	0,022 <sup>(2)</sup>
Aspirina	50 (100%)	48 (96%)	0,495 <sup>(3)</sup>
Nitrato	25 (50%)	27 (54%)	0,689 <sup>(2)</sup>
Bloqueador canal cálcio	4 (8%)	5 (10%)	1,000 <sup>(3)</sup>
<b>Território arterial</b>			
<b>IAMCSST</b>			
ADA	26 (52%)	26 (52%)	0,575 <sup>(2)</sup>
ACD	14 (28%)	17 (34%)	
ACX	10 (20%)	7 (14%)	

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

#### 4.2. Tempo porta-balão

O tempo total de sonotrombólise (pré e pós-ICP) foi em média de 50 minutos. O tempo de sonotrombólise pré-ICP variou de 0 a 66 minutos (média de 18 minutos). Os tempos porta-balão não foram diferentes entre os grupos randomizados ( $78 \pm 32$  minutos para o grupo controle *versus*  $77 \pm 26$  minutos para o grupo terapia;  $p=0,42$ ) conforme pode ser visto na Figura 10.



**Figura 10.** Distribuição do tempo porta-balão nos dois grupos. Não houve diferença entre os grupos ( $p=0,42$ ).

### 4.3. 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 marcadores cardíacos, 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,  $47 \pm 8$  ng/ml *versus*  $40 \pm 17$  ng/ml ( $p = 0,011$ ); CK-MB,  $204 \pm 105$  ng/ml + *versus*  $165 \pm 120$  ng/ml ( $p = 0,093$ ) (Tabela 2).

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

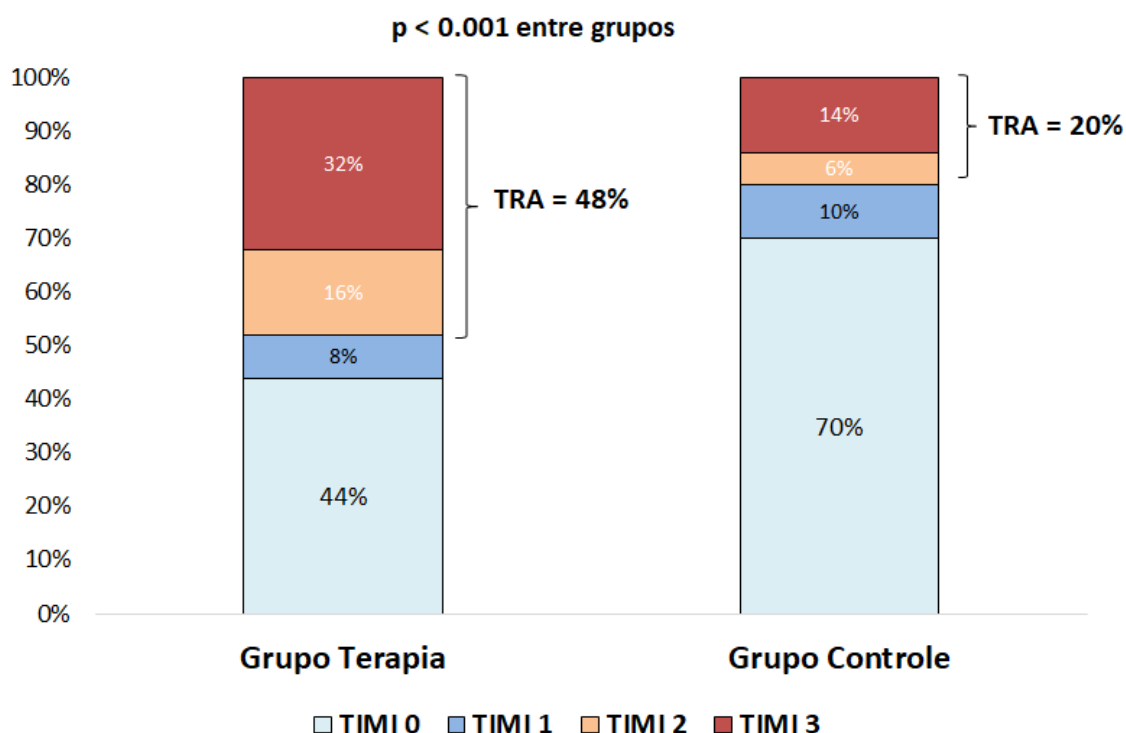
Variáveis	Grupo Controle (N=50)	Grupo Terapia (N=50)	Valor de p
Resolução do segmento ST > 50% antes da ICP	2 (4%)	16 (32%)	$< 0,001^{(1)}$
Resolução do segmento ST > 50% após a ICP	50 (0-75)	67 (33-100)	0,011 <sup>(2)</sup>
Pico de troponina (ng/ml)	$47 \pm 8$	$40 \pm 17$	0,011 <sup>(2)</sup>
Pico de CK-MB (ng/ml)	$204 \pm 105$	$165 \pm 120$	0,093 <sup>(2)</sup>

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

#### 4.4. Distribuição do território arterial coronariano e taxa de recanalização angiográfica antes da ICP

A distribuição do território arterial coronariano relacionado ao IAMCSST foi semelhante entre os grupos estudados (Tabela 1). A recanalização do vaso culpado na primeira angiografia 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). Da mesma forma, as taxas de fluxo TIMI 3, anteriores à ICP, foram maiores no grupo terapia em relação a do grupo controle com valores de 32% e 14%, respectivamente ( $p = 0,02$ ). Dez pacientes (10%) não obtiveram recanalização do vaso culpado com implante de *stent*, devido à 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 o vaso culpado foi considerado pequeno demais para tentativa de ICP em um paciente do grupo controle. 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.

### Taxa de recanalização angiográfica (TRA) pré ICP



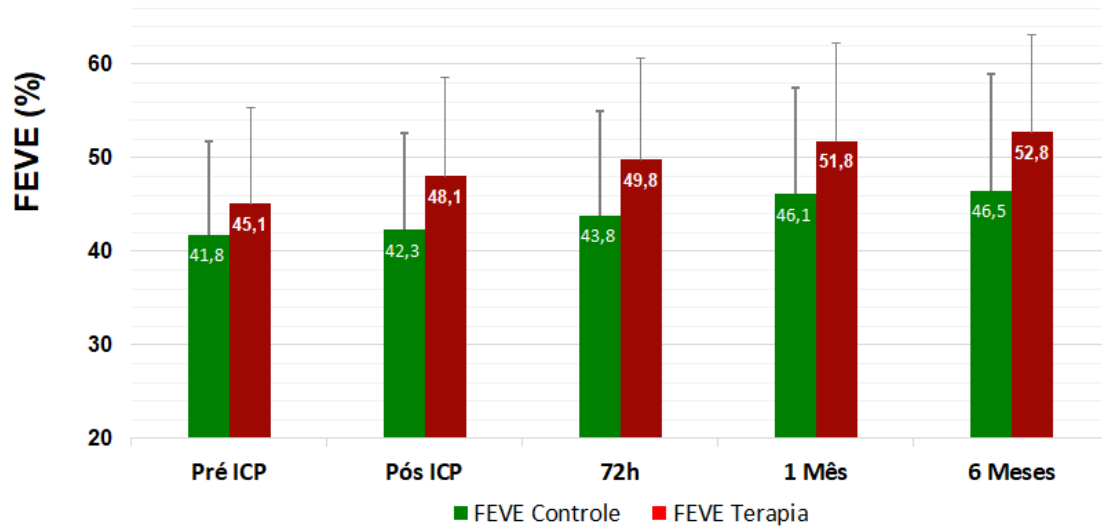
**Figura 11.** Taxa de recanalização angiográfica (fluxo TIMI 2-3) antes da realização da intervenção coronariana percutânea em cada grupo de tratamento. TRA = Taxa de recanalização angiográfica; ICP = intervenção coronariana percutânea.

#### 4.5. Função sistólica do ventrículo esquerdo

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 após a ICP até 6 meses de seguimento, 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,  $45,1 \pm 10,3\%$  *versus*  $41,8 \pm 10,0\%$  ( $p=0,130$ ); após a ICP,  $48,1 \pm 10,5\%$  *versus*  $42,3 \pm 10,4\%$  ( $p=0,011$ ); 72 horas após a ICP,  $49,8 \pm 10,8\%$  *versus*  $43,8 \pm 11,2\%$  ( $p=0,013$ ); após 1 mês da ICP,  $51,8 \pm 10,5\%$  *versus*  $46,1 \pm 11,4\%$



( $p=0,017$ ); e após 6 meses da ICP,  $52,8\pm 10,3\%$  versus  $46,6\pm 12,5\%$  ( $p=0,013$ ) (Figura 12).



**Figura 12.** Evolução da fração de ejeção do ventrículo esquerdo (FEVE) nos grupos controle e terapia, nos momentos pré intervenção coronariana percutânea (ICP), pós ICP, 72 horas, 1 mês e 6 meses.

#### 4.6. Função diastólica do ventrículo esquerdo

A FDVE foi avaliada entre os grupos controle e terapia e se observou que não houve diferença no número de pacientes com disfunção grau 1, 2 e 3 entre os grupos antes da ICP (Figura 13) e imediatamente após a ICP (Figura 14). Entretanto, observamos diferenças entre os grupos terapia e controle no acompanhamento dos pacientes, com menor grau de DD no grupo terapia nos momentos 72 horas (Figura 15), 1 mês (Figura 16) e 6 meses (Figura 17), conforme demonstrado na Tabela 3.

**Tabela 3.** Avaliação da função diastólica entre os grupos controle e terapia nos momentos pré intervenção coronariana percutânea (ICP), pós ICP, 72 horas, 1 mês e 6 meses.

Momento da avaliação	Função Diastólica (Grau)	Grupos		Valor de p
		Controle (N=50)	Terapia (N=50)	
Pré ICP	0	0 (0%)	0 (0%)	0,834
	1	35 (70%)	36 (72%)	
	2	13 (26%)	12 (24%)	
	3	2 (4%)	2 (4%)	
Pós ICP	0	2 (4%)	4 (8%)	0,573
	1	30 (61%)	30 (60%)	
	2	14 (29%)	14 (28%)	
	3	3 (6%)	2 (4%)	
72 horas	0	0 (0%)	7 (14%)	<b>0,030</b>
	1	30 (64%)	30 (62%)	
	2	13 (28%)	11 (22%)	
	3	4 (8%)	1 (2%)	
1 mês	0	3 (6%)	10 (23%)	<b>0,008</b>
	1	21 (46%)	20 (45%)	
	2	12 (26%)	14 (32%)	
	3	10 (22%)	0 (0%)	
6 meses	0	6 (13%)	9 (20%)	<b>0,043</b>
	1	23 (51%)	28 (64%)	
	2	12 (27%)	6 (14%)	
	3	4 (9%)	1 (2%)	

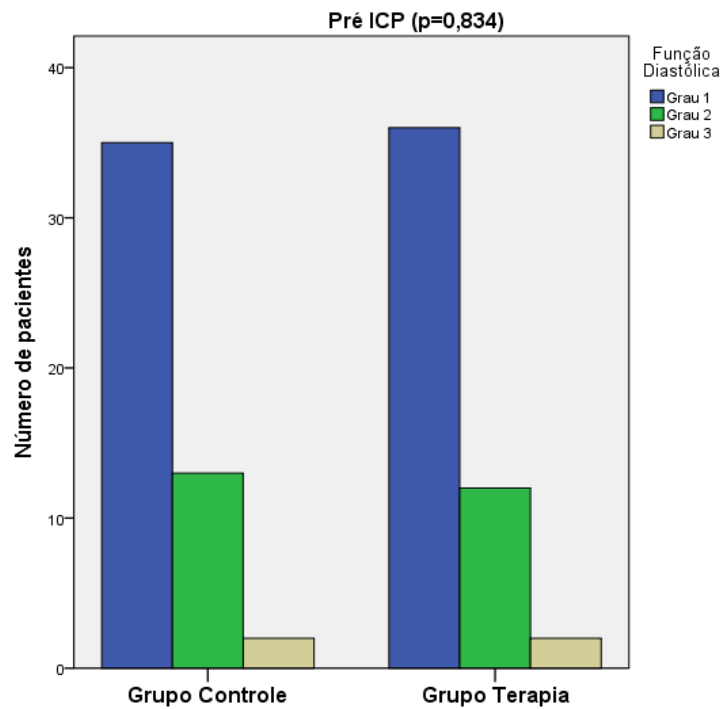
Variáveis expressas em número (%). Teste de Mann-Whitney. ICP = intervenção coronariana percutânea.

Não houve diferença estatística significativa nas frequências cardíacas entre os grupos em nenhum dos momentos analisados, demonstrando que este parâmetro não teve influência sobre a análise da FDVE (Tabela 4).

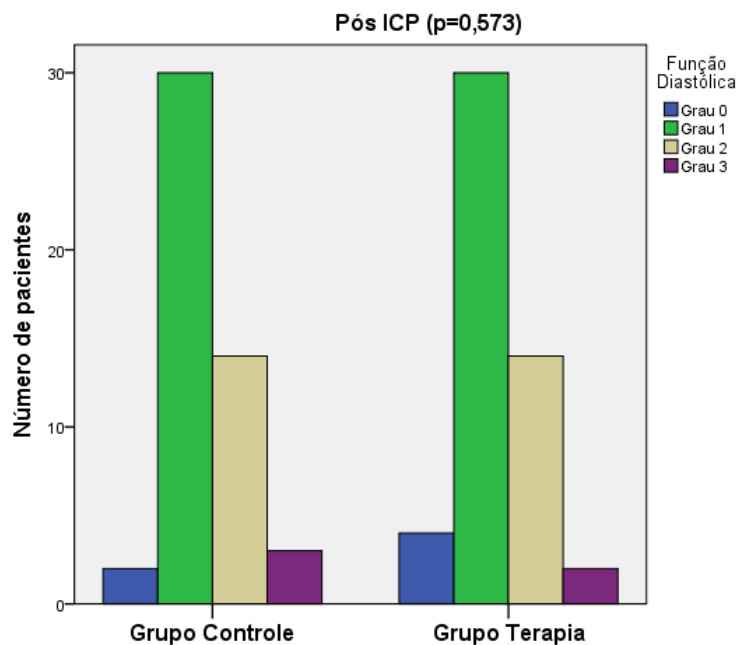
**Tabela 4.** Frequência cardíaca nos 2 grupos nos momentos da avaliação

Momento da avaliação	Grupo Controle (N=50)	Grupo Terapia (N=50)	Valor de p
FC pré-ICP (bpm)	80±21	79±17	0,666
FC pós-ICP (bpm)	80±17	77±14	0,315
FC 72 horas (bpm)	75±15	71±12	0,097
FC 1 mês (bpm)	65±13	70±30	0,273
FC 6 meses (bpm)	68±25	67±12	0,650

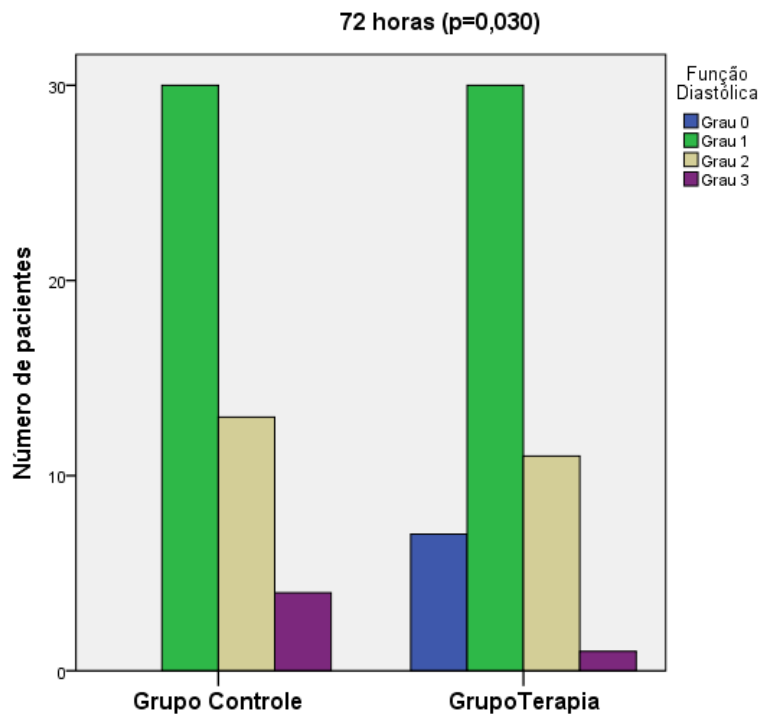
Variáveis expressas como média ± desvio-padrão. Teste t Student. FC = frequência cardíaca; bpm = batimentos por minuto; ICP = intervenção coronariana percutânea.



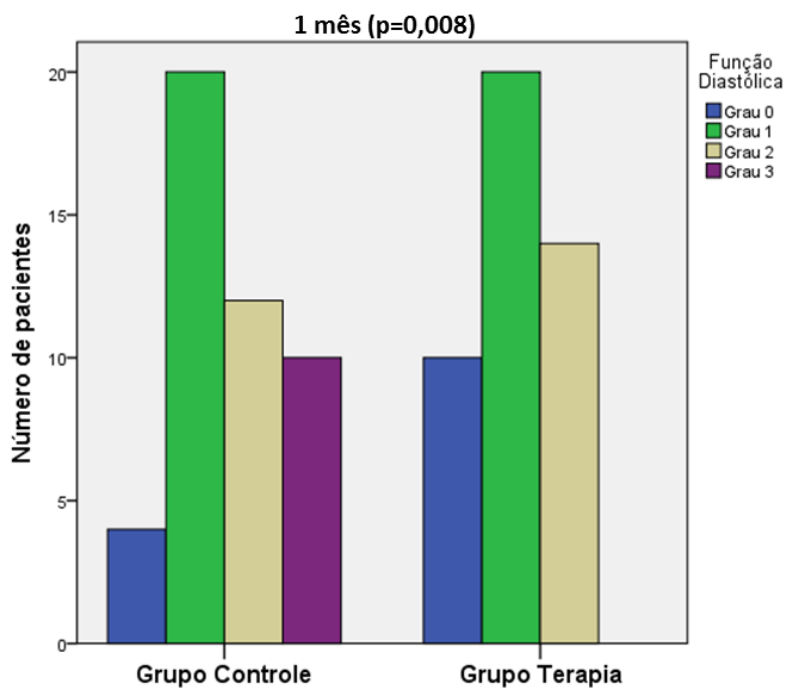
**Figura 13.** Gráfico comparativo entre os grupos controle e terapia com relação à função diastólica do ventrículo esquerdo antes da intervenção coronariana percutânea (ICP).



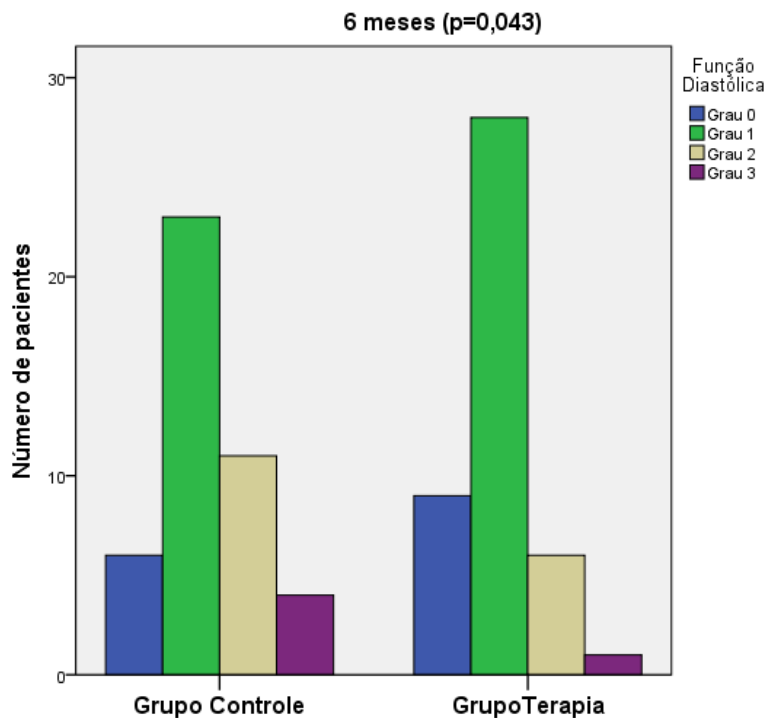
**Figura 14.** Gráfico comparativo entre os grupos controle e terapia com relação à função diastólica do ventrículo esquerdo após a intervenção coronariana percutânea (ICP).



**Figura 15.** Gráfico comparativo entre os grupos controle e terapia com relação à função diastólica do ventrículo esquerdo 72 horas após o tratamento.



**Figura 16.** Gráfico comparativo entre os grupos controle e terapia com relação à função diastólica do ventrículo esquerdo 1 mês após o tratamento.



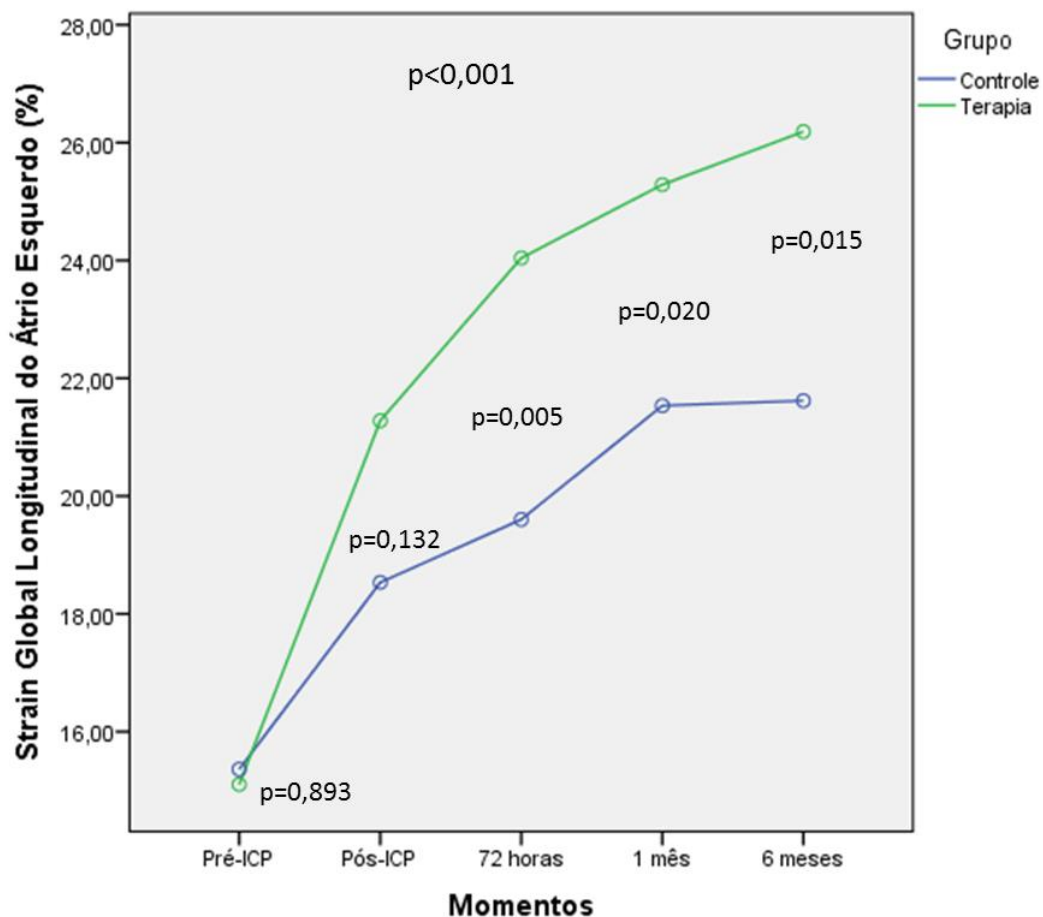
**Figura 17.** Gráfico comparativo entre os grupos controle e terapia com relação à função diastólica do ventrículo esquerdo 6 meses após o tratamento.

Com relação à pressão arterial sistêmica, ambos os grupos tiveram níveis semelhantes na sistólica antes da ICP (média±DP, 137±25 mmHg no grupo controle *versus* 144±26 mmHg no grupo terapia; p=0,15) e após a ICP (média±DP, 123±21 mmHg no grupo controle *versus* 123±22 mmHg no grupo terapia; p=0,99); assim como na diastólica antes da ICP (média±DP, 86±18 mmHg no grupo controle *versus* 85±16 mmHg no grupo terapia; p=0,83) e após a ICP (média±DP, 76±14 mmHg no grupo controle *versus* 76±14 mmHg no grupo terapia; p=0,93).

#### 4.7. Parâmetros da mecânica atrial esquerda

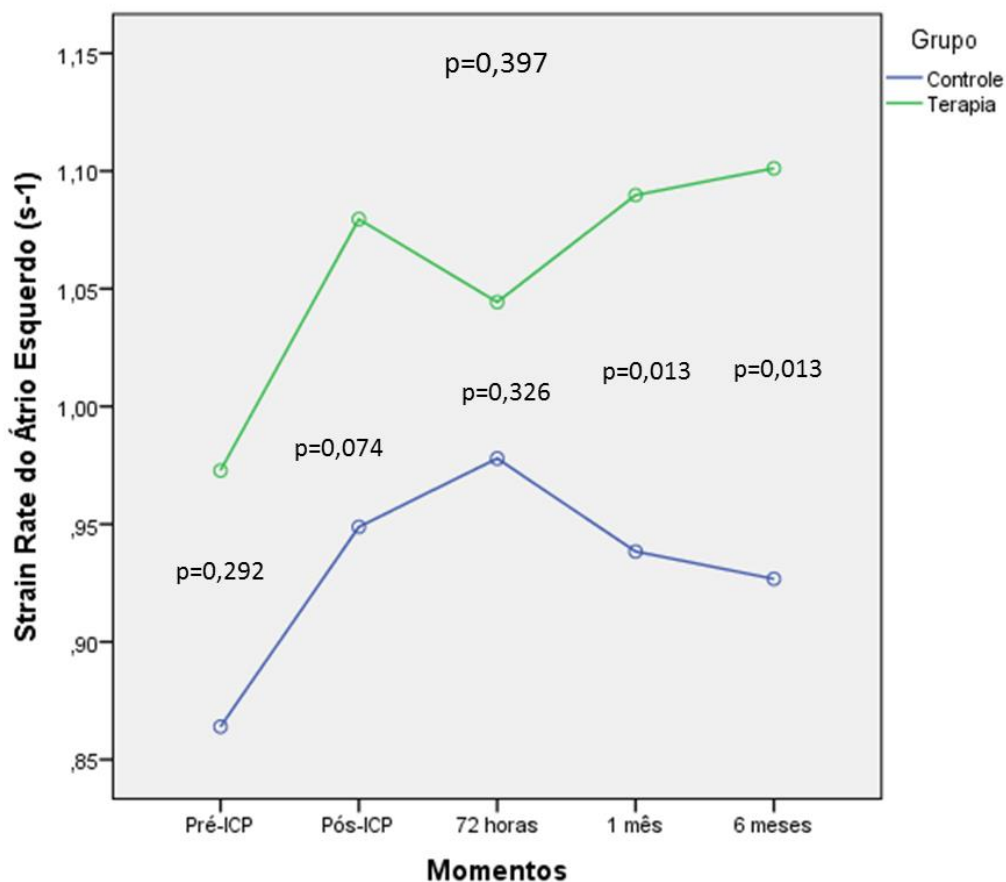
O comportamento do SGL do AE no grupo terapia e no grupo controle não diferiu ao longo dos momentos estudados, visto que em ambos

houve aumento do SGL ( $p=0,322$ ). Comparando-se os grupos terapia e controle, não se observou diferença dos valores de SGL nos momentos pré e pós ICP. Entretanto, observou-se diferença entre os grupos a partir de 72 horas até 6 meses após a ICP, sendo os maiores valores encontrados no grupo terapia. A comparação do SGL, ao longo dos momentos, entre os grupos terapia e controle foi, respectivamente: antes da ICP  $15,1\pm 9,7\%$  versus  $15,4\pm 8,0\%$  ( $p=0,893$ ), após a ICP  $21,3\pm 9,2\%$  versus  $18,5\pm 7,5\%$  ( $p=0,132$ ), 72 horas  $24,0\pm 7,3\%$  versus  $19,6\pm 7,2\%$  ( $p=0,005$ ), 1 mês  $25,3\pm 6,3\%$  versus  $21,5\pm 8,3\%$  ( $p=0,020$ ), e 6 meses  $26,2\pm 8,7\%$  versus  $21,6\pm 8,5\%$  ( $p=0,015$ ) de acompanhamento. Houve também alteração significativa do SGL ao longo das avaliações nos dois grupos ( $p < 0,001$ ), como demonstrado na Figura 18.



**Figura 18.** Análise comparativa do *strain* global longitudinal (SGL) do átrio esquerdo entre os grupos controle e terapia ao longo do tempo. Análise de variância com medidas repetidas. ICP = intervenção coronariana percutânea.

O comportamento do *strain rate* do AE no grupo terapia e grupo controle não diferiu ao longo dos momentos estudados, visto que em ambos houve aumento da *strain rate* ( $p=0,801$ ). Comparando-se os grupos terapia e controle, não se observou diferença dos valores de *strain rate* nos momentos pré, pós ICP e 72 horas após ICP. Entretanto, observou-se diferença entre os grupos a partir de 1 até 6 meses após a ICP, sendo os maiores valores encontrados no grupo terapia. A comparação do *strain rate*, ao longo do tempo, entre os grupos terapia e controle foi: antes da ICP  $0,97\pm 0,52 \text{ s}^{-1}$  versus  $0,86\pm 0,43 \text{ s}^{-1}$  ( $p=0,292$ ), após a ICP  $1,08\pm 0,38 \text{ s}^{-1}$  versus  $0,95\pm 0,29 \text{ s}^{-1}$  ( $p=0,074$ ), 72 horas  $1,04\pm 0,27 \text{ s}^{-1}$  versus  $0,98\pm 0,35 \text{ s}^{-1}$  ( $p=0,326$ ), 1 mês  $1,09\pm 0,33 \text{ s}^{-1}$  versus  $0,94\pm 0,33 \text{ s}^{-1}$  ( $p=0,013$ ), e 6 meses  $1,10\pm 0,33 \text{ s}^{-1}$  versus  $0,93\pm 0,32 \text{ s}^{-1}$  ( $p=0,013$ ) de acompanhamento. Entretanto, não houve alteração significativa do *strain rate* ao longo das avaliações nos dois grupos ( $p=0,397$ ), como demonstrado na Figura 19.



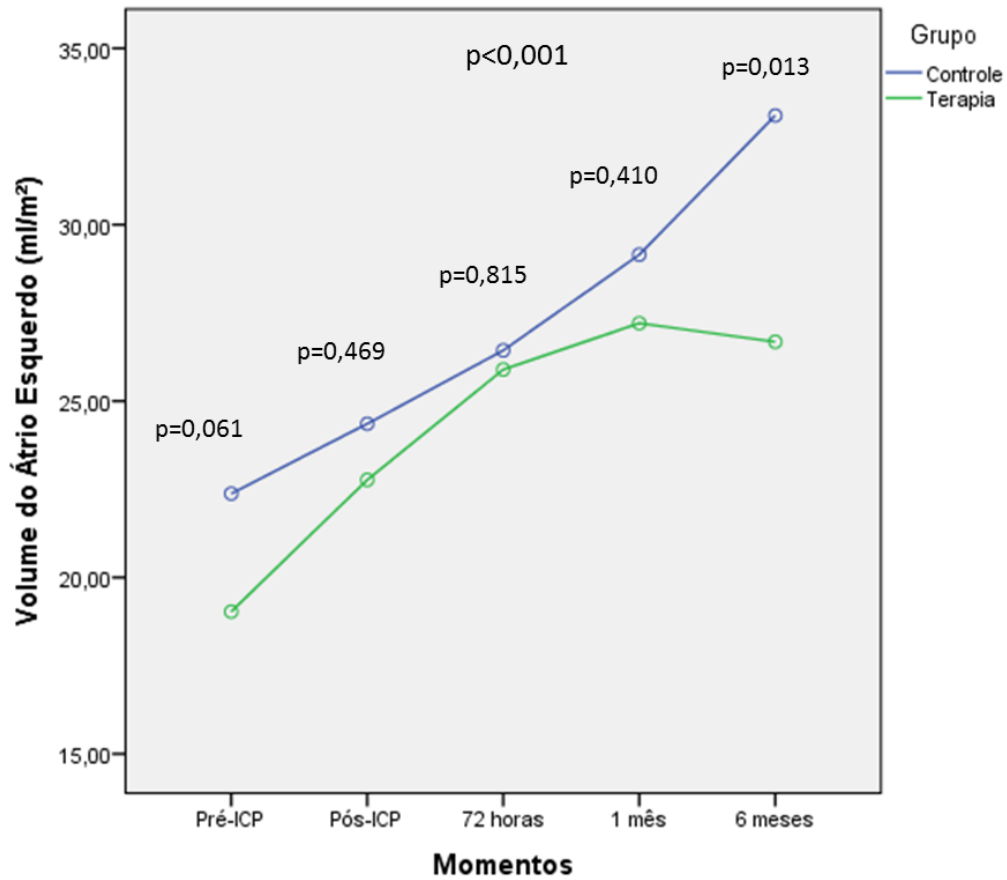
**Figura 19.** Análise comparativa do *strain rate* do átrio esquerdo entre os grupos terapia e controle ao longo do tempo. Análise de variância com medidas repetidas. ICP = intervenção coronariana percutânea.

#### 4.8. Volume e remodelamento atrial esquerdo

O comportamento do volume indexado do AE para a área da superfície corpórea no grupo terapia e grupo controle não diferiu ao longo dos momentos estudados, visto que em ambos houve aumento do volume do AE ( $p=0,074$ ). Comparando-se os grupos terapia e controle, observou-se diferença dos valores do volume do AE apenas aos 6 meses após a ICP, sendo os maiores valores encontrados no grupo controle. A comparação do volume do AE, ao longo do tempo, entre os grupos terapia e controle foi, respectivamente: antes da ICP  $19,0\pm 6,2$  ml/m<sup>2</sup> *versus*  $22,4\pm 9,8$  ml/m<sup>2</sup> ( $p=0,061$ ), após a ICP  $22,8\pm 7,9$  ml/m<sup>2</sup> *versus*  $24,4\pm 12,1$  ml/m<sup>2</sup> ( $p=0,469$ ), 72 horas  $25,9\pm 8,5$  ml/m<sup>2</sup> *versus*  $26,4\pm 12,7$  ml/m<sup>2</sup> ( $p=0,815$ ), 1 mês  $27,2\pm 8,3$  ml/m<sup>2</sup> *versus*  $29,1\pm 13,1$  ml/m<sup>2</sup> ( $p=0,410$ ), e 6 meses  $26,7\pm 7,5$  ml/m<sup>2</sup> *versus*  $33,1\pm 14,9$  ml/m<sup>2</sup> ( $p=0,013$ ) de acompanhamento. Houve também alteração significativa do volume do AE ao longo das avaliações nos dois grupos ( $p < 0,001$ ), como demonstrado na Figura 20.

O remodelamento do AE foi observado em 61% (27/44) dos casos no grupo de terapia e 82% (37/45) no grupo de controle ( $p < 0,001$ ). Na análise univariada, os preditores de remodelamento do AE foram randomização para o grupo controle e SGL do AE imediatamente após ICP (Tabela 5). Por análise multivariada, SGL do AE após ICP foi o único preditor de remodelamento do AE em 6 meses de acompanhamento. Pacientes com valores mais altos de SGL do AE após ICP foram menos propensos a sofrer remodelamento atrial esquerdo (OR 0,79; IC 95%: 0,67 - 0,94;  $p = 0,006$ ) (Tabela 6).





**Figura 20.** Análise comparativa do volume do átrio esquerdo entre os grupos terapia e controle ao longo do tempo. Análise de variância com medidas repetidas. ICP = intervenção coronariana percutânea.

**Tabela 5.** Parâmetros univariados na previsão de remodelamento ventricular esquerdo.

Variável		IC 95%			Valor p
		OR	LI	LS	
Randomização	Terapia	1,00	-	-	-
	Controle	2,91	1,10	7,73	0,03
Tamanho do infarto (g)		1,02	0,99	1,05	0,13
SGL AE pré ICP		0,96	0,91	1,01	0,14
SGL AE pós ICP		0,91	0,86	0,97	0,003
SGL AE 72horas		0,94	0,88	1,00	0,06
SGL AE 1 mês		0,95	0,88	1,01	0,09
Sexo	F	1,00	-	-	-
	M	0,64	0,21	1,96	0,44
Idade (anos)		1,02	0,97	1,07	0,40
Peso (Kg)		1,01	0,98	1,04	0,72
Altura (cm)		1,00	0,95	1,06	0,91
Artéria culpada	ADA	1,00	-	-	-
	ACX	0,89	0,31	2,55	0,83
	ACD	1,20	0,30	4,85	0,79
Fluxo TIMI pré ICP		0,82	0,57	1,17	0,27
Fluxo TIMI pós ICP		0,58	0,31	1,07	0,08
ICP prévia		0,96	0,18	5,38	0,97
Tabagismo		0,79	0,31	2,00	0,62
Dislipidemia		1,90	0,67	5,42	0,23
Diabetes		0,77	0,28	2,10	0,60
Hipertensão		1,54	0,61	3,90	0,36

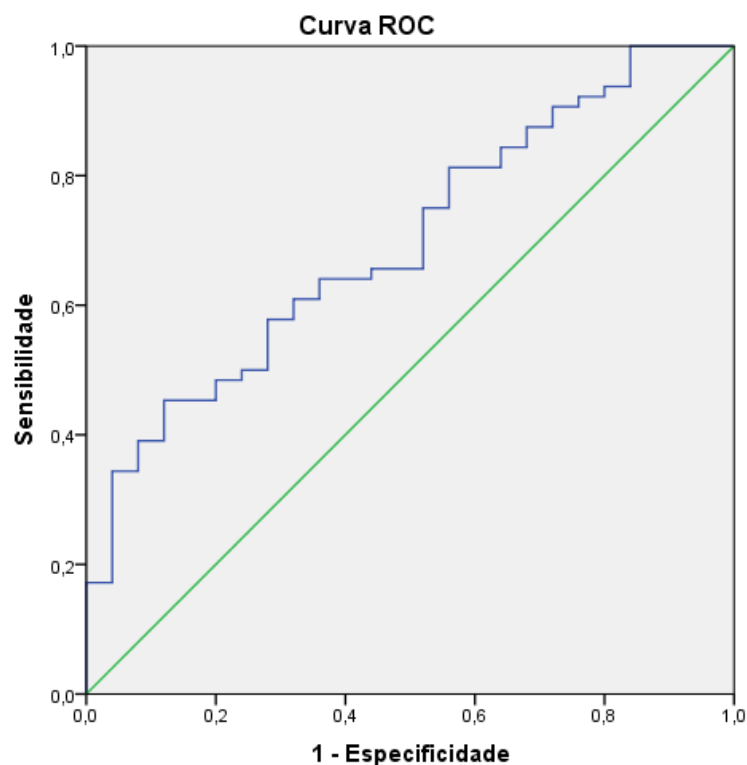
Modelo de regressão logística univariada. OR = *odds ratio* ou razão de chance; IC = intervalo de confiança; LI = limite inferior; LS = limite superior; SGL = *strain* global longitudinal; AE = átrio esquerdo; ICP = intervenção coronariana percutânea; F = feminino; M = masculino; IAM = infarto agudo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

**Tabela 6.** Parâmetros multivariados na previsão de remodelamento ventricular esquerdo.

Variável	OR	IC 95%		Valor p
		LI	LS	
SGL AE pós ICP	0,79	0,67	0,94	0,006

Modelo de regressão logística multivariada. OR = *odds ratio* ou razão de chance; IC = intervalo de confiança; LI = limite inferior; LS = limite superior; SGL = *strain* global longitudinal; AE = átrio esquerdo; ICP = intervenção coronariana percutânea.

Para avaliar o melhor valor de corte do SGL do AE após a ICP para prever o remodelamento atrial esquerdo aos 6 meses de acompanhamento, foi construída a curva ROC. O melhor valor de corte do SGL do AE foi de 20,6% para prever o desenvolvimento do remodelamento do AE (área sob a curva, 0,698; sensibilidade, 64%; especificidade, 64%) (Figura 21).

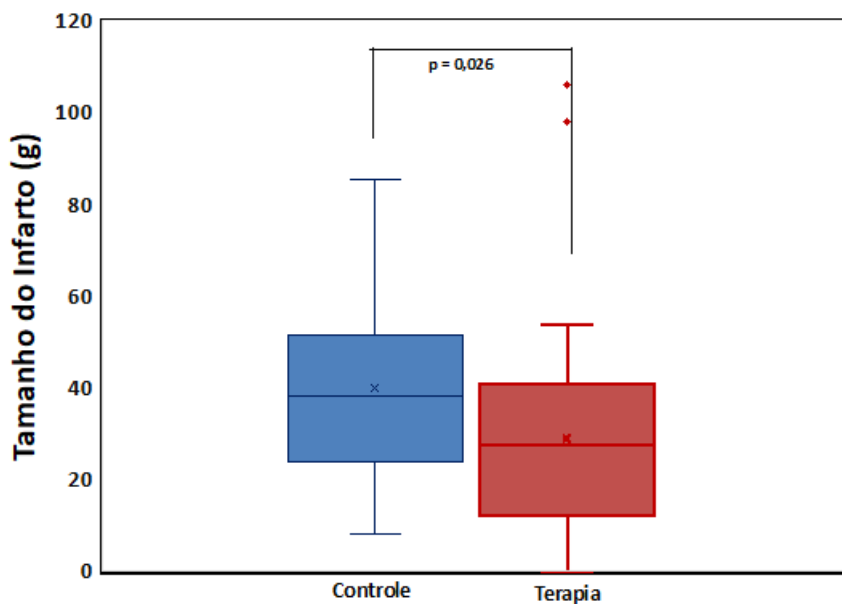


**Figura 21.** Curva ROC para prever a prevenção do remodelamento atrial esquerdo em 6 meses de acompanhamento de acordo com o *strain* global longitudinal (SGL) do átrio esquerdo imediatamente após à intervenção coronariana percutânea (ICP).

#### 4.9. Tamanho do infarto – ressonância magnética cardíaca

Seis pacientes (12%) no grupo terapia e 13 (26%) no controle não completaram o protocolo de RMC devido à 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 no grupo terapia ( $p=0,026$ ) (Figura 22).

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

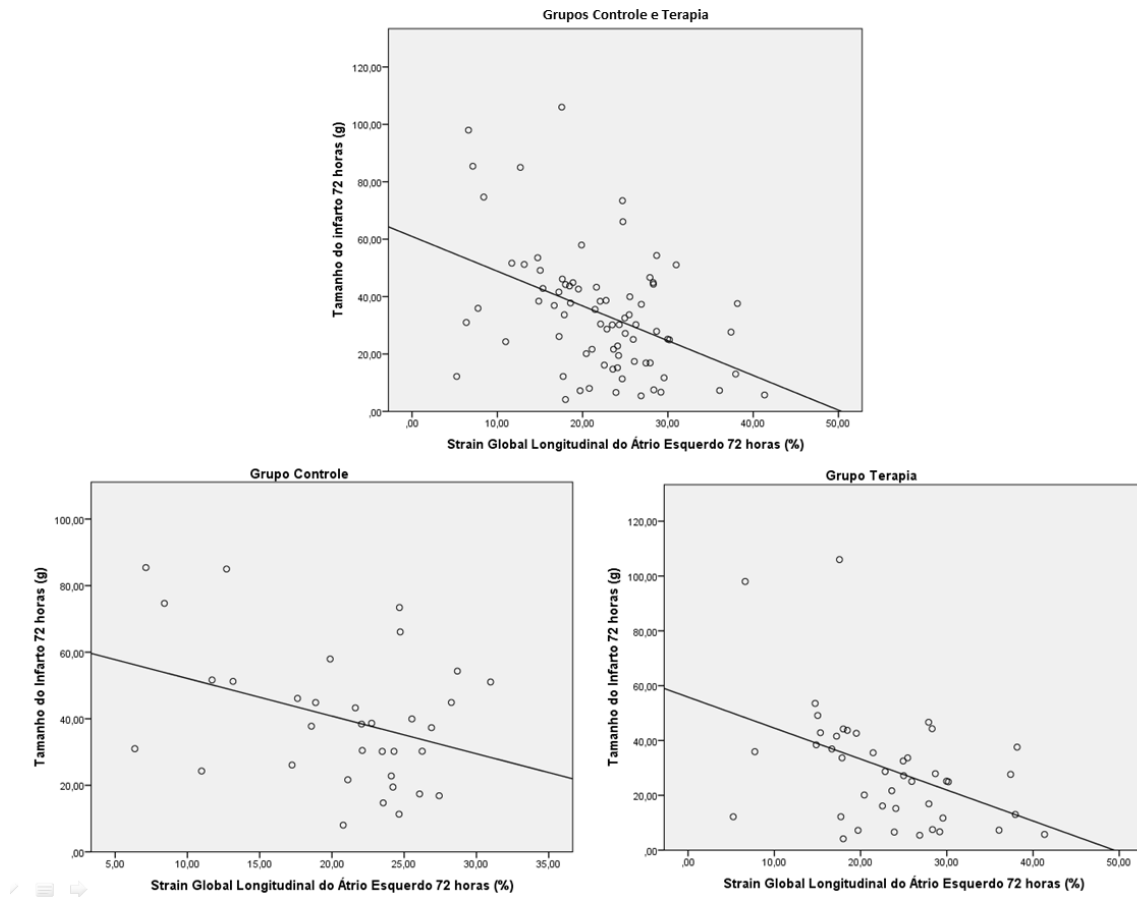


**Figura 22.** Tamanho do infarto medido pela ressonância magnética.

**4.10. Correlação entre os parâmetros de eletrocardiograma, biomarcadores, recanalização angiográfica e tamanho do infarto pela ressonância magnética cardíaca com a função diastólica do ventrículo esquerdo e o *strain* global longitudinal do átrio esquerdo pela ecocardiografia transtorácica**

Não foi observada correlação da resolução do segmento ST, níveis séricos de troponina e CK-MB e taxa de recanalização angiográfica com a FDVE e o SGL do AE.

Foi observada uma correlação positiva entre o tamanho do infarto avaliado pela RMC após 72 horas da ICP e o grau de DD do VE após 72 horas da ICP na população total do estudo ( $r = 0,372$ ;  $p < 0,001$ ). Por outro lado, foi observada uma correlação negativa entre o tamanho do infarto avaliado pela RMC após 72 horas da ICP e os valores do SGL do AE após 72 horas da ICP avaliado pelo ecocardiograma transtorácico, na população total do estudo ( $r = -0,425$ ;  $p < 0,001$ ), e separadamente nos grupos terapia ( $r = -0,432$ ;  $p = 0,004$ ) e controle ( $r = -0,359$ ;  $p = 0,037$ ). (Figura 23).



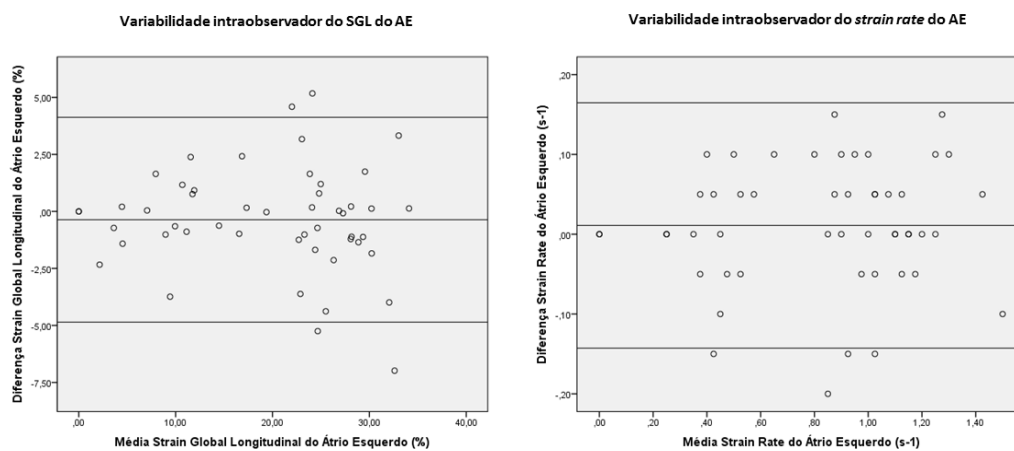
**Figura 23.** Correlação entre o tamanho do infarto após 72 horas da intervenção coronariana percutânea (ICP), avaliado pela ressonância magnética cardíaca e os valores do *strain* global longitudinal do átrio esquerdo (SGL) após 72 horas, avaliado pelo ecocardiograma transtorácico na população geral do estudo, e separadamente nos grupos controle e terapia.

#### 4.11. Variabilidades intra e interobservador

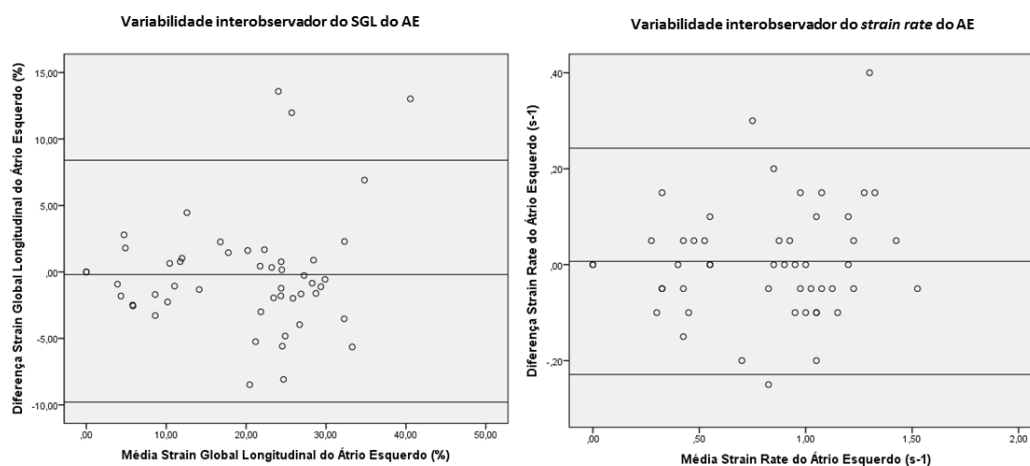
Os índices de variabilidade intra e interobservador foram determinados em dez pacientes randomicamente avaliados. Dentre os parâmetros relacionados com a avaliação da função ventricular e estudo da mecânica atrial esquerda, as taxas de coeficiente de correlação interclasse foram elevadas, sugerindo boa reprodutibilidade. Em relação à variabilidade intraobservador, os valores de coeficiente de correlação interclasse observados foram: SGL do AE de 0,98 ( $p < 0,001$ ), *strain rate* do AE de 0,98 ( $p < 0,001$ ),

volume do AE de 0,99, VDFVE de 0,94 ( $p < 0,001$ ), VSFVE de 0,98 e FEVE de 0,81 ( $p < 0,001$ ). Em relação à variabilidade interobservador, os valores de coeficiente de correlação interclasse observados foram: SGL do AE de 0,95 ( $p < 0,001$ ), *strain rate* do AE de 0,97 ( $p < 0,001$ ) e volume AE de 0,89 ( $p < 0,001$ ).

Com relação ao estudo da mecânica atrial esquerda, foi realizada também a análise de concordância intraobservador (Figura 24) e interobservador (Figura 25) do SGL e *strain rate* do AE pelo método de *Bland Altman*.



**Figura 24.** Método de *Bland Altman* para avaliação da variabilidade intraobservador e no estudo do *strain* global longitudinal e do *strain rate* do átrio esquerdo.



**Figura 25.** Método de *Bland Altman* para avaliação da variabilidade interobservador no estudo do *strain* global longitudinal e do *strain rate* do átrio esquerdo.

## **5. Discussão**



Este é o primeiro ensaio clínico randomizado em humanos que avaliou o impacto da sonotrombólise sobre a FDVE e na mecânica atrial esquerda no cenário do IAMCSST em uma população homogênea em relação a fatores de risco cardiovascular e características clínicas de entrada.

Estudo pré-clínico em porcos com oclusões trombóticas na artéria coronária descendente anterior demonstrou que a sonotrombólise foi capaz de melhorar a microcirculação e a taxa de recanalização da artéria coronária epicárdica.<sup>42</sup> Neste trabalho, a taxa de recanalização coronariana no grupo da sonotrombólise foi de 52% *versus* 7% do grupo controle. Esta taxa foi semelhante à encontrada no grupo terapia do nosso estudo antes da ICP primária (48%). Apesar da terapia trombolítica farmacológica dos grandes ensaios clínicos apresentar valores maiores de recanalização entre 55% e 60%<sup>89,90</sup>, associa-se a complicações hemorrágicas maiores em até 17% dos casos.<sup>13</sup> Por outro lado, em nosso estudo, apesar da taxa de recanalização antes da ICP no grupo sonotrombólise ser menor (48%) do que a média alcançada pela terapia trombolítica farmacológica, a sonotrombólise não foi associada a nenhum evento adverso maior, reafirmando a segurança das microbolhas, já estabelecida em outros cenários clínicos.<sup>91</sup>

Além disso, após a ICP primária, o escore de fluxo TIMI 3 foi maior grupo terapia (74%) comparado ao grupo controle (60%). Estes dados mostram o efeito da sonotrombólise tanto na redução da carga trombótica aumentando as taxas de recanalização coronariana antes da ICP, assim como na sua ação adjuvante à ICP, devido à maior taxa de fluxo TIMI 3 no grupo terapia após a ICP, atuando, provavelmente, como facilitadora de ICP.

É importante ressaltar que, apesar de a sonotrombólise ter sido iniciada antes do paciente ser encaminhado para a ICP primária, essa nova terapia adjuvante não teve influência no tempo porta-balão em nosso estudo. Além disso, a redução do supradesnivelamento do segmento ST antes e após a ICP primária foi maior no grupo terapia em relação ao grupo controle, sendo, portanto, um indicador de reperfusão arterial coronariana.<sup>92</sup> Em grandes ensaios clínicos em pacientes com IAMCSST que receberam terapia trombolítica farmacológica, a resolução completa do segmento ST após 90 minutos da terapia, estava correlacionada a taxas de recanalização arterial em

mais de 90% dos casos.<sup>93,94</sup> No presente estudo, as maiores taxas de redução significativa do segmento ST no grupo terapia (32%) em relação ao grupo controle (4%) estavam relacionadas com taxas mais elevadas de recanalização coronariana antes da ICP. No entanto, estudo recente mostrou que variações no supradesnivelamento do segmento ST não influenciam na melhora da FDVE.<sup>95</sup> Em nosso estudo, a redução do supradesnivelamento do segmento ST no ECG também não mostrou influenciar na FDVE assim como nos valores do SGL do AE em ambos os grupos.

Neste estudo, os marcadores de necrose miocárdica mostraram valores de pico de troponina maiores no grupo controle em relação ao grupo terapia. Está estabelecido que o valor prognóstico do pico da troponina no IAM se correlaciona diretamente à mortalidade.<sup>96</sup> Em pacientes com IAMCSST submetidos à trombólise farmacológica, valores de pico de troponina persistentemente elevados refletiram falha de tratamento.<sup>97</sup> Por outro lado, de forma análoga à redução do supradesnivelamento do segmento ST, os níveis de marcadores de necrose miocárdica não apresentaram correlação significativa em nosso estudo com a FDVE e os valores do SGL do AE em ambos os grupos.

O tamanho do infarto é um preditor independente de mortalidade nos pacientes com DAC.<sup>98</sup> Em nosso estudo, o tamanho do infarto avaliado pela RMC após 72 a 96 horas da ICP foi significativamente inferior no grupo terapia em relação ao grupo controle. Dois dos principais determinantes do tamanho do infarto são tempo de oclusão arterial coronariana e a artéria acometida.<sup>99</sup> 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 sugere o efeito benéfico da sonotrombólise, pela redução do tempo de oclusão da artéria e seu menor efeito sobre a microcirculação.

Estudo prospectivo transversal quantificou o tamanho do infarto por RMC, e a FDVE pelo ecocardiograma. Ambos os exames foram agendados pelo menos 1 mês após ICP primária no IAMCSST. A FDVE foi classificada em normal, relaxamento prejudicado com pressões de enchimento normais ou quase normais, com elevação moderada, ou com elevação acentuada das

pressões de enchimento. A RMC e o ecocardiograma foram realizados  $48 \pm 15$  dias após o IAMCSST em 52 pacientes ( $62 \pm 13$  anos, 77% homens). Houve uma correlação significativa, porém modesta, entre o grau da FDVE e o tamanho do infarto ( $r=0,423$ ;  $p=0,002$ ), independente da função sistólica global e regional e persistindo após ajustes adicionais para idade, sexo, área da superfície corporal, massa do VE, volumes diastólicos finais e índice de esfericidade (todos  $p < 0,05$ ). Entre as variáveis ecocardiográficas únicas, o tamanho do infarto se correlacionou melhor com as velocidades das ondas E ( $r = -0,307$ ;  $p=0,03$ ), A ( $r = -0,39$ ;  $p=0,005$ ) e velocidade de propagação do fluxo ( $r = -0,34$ ;  $p=0,015$ ) avaliadas pelo Doppler. Concluiu-se que o grau da FDVE foi independentemente, embora fracamente, correlacionado com o tamanho do infarto. Portanto, o aumento do risco de DD após o IAMCSST não foi totalmente explicado pelo tamanho do infarto.<sup>100</sup> Em nosso estudo, quando se realizou a RMC e o ecocardiograma após 72 a 96 horas da ICP, observou-se que houve uma correlação entre a redução do tamanho do infarto com a melhora da FDVE e da mecânica atrial esquerda evidenciada pelos maiores valores do SGL do AE em pacientes submetidos à sonotrombólise.

A função sistólica do VE mensurada pelo cálculo da fração de ejeção pelo método de *Simpson*, utilizando a ecocardiografia contrastada, demonstrou que a FEVE avaliada antes da ICP era semelhante entre os grupos na admissão no setor de emergência. Entretanto, a partir do momento pós ICP até seis meses após o IAMCSST, o grupo terapia apresentou valores significativamente maiores que pode ser explicado pela ação da sonotrombólise na resolução do trombo na artéria coronária epicárdica e na microcirculação, atuando na resolução das microembolizações distais e na liberação de óxido nítrico. Isto reforça o benefício da sonotrombólise neste cenário, pois a FEVE é um importante preditor de mortalidade IAMCSST.<sup>101</sup> Em estudo com modelos animais, após a oclusão mecânica da artéria coronária, por meio de toracotomia, o ultrassom de baixa frequência aplicado de forma direta e distalmente à obstrução melhorou a perfusão tecidual. Este efeito foi revertido após a administração de éster metílico de L-nitroarginina (L-NAME – *L-Nitroarginine Methyl Ester*), um inibidor da enzima óxido nítrico sintase.<sup>102</sup>

Outro trabalho realizado com modelo animal, após a oclusão da artéria ilíaca em roedores, ressaltou que pulsos de ultrassom com alto IM, aplicados durante a infusão de agentes de contraste de microbolhas, melhoraram o fluxo microvascular.<sup>103</sup> Neste estudo, os pulsos de ultrassom demonstraram induzir a liberação endotelial e eritrocitária de ATP, o que resultou em melhorias sustentadas no fluxo microvascular.<sup>104</sup>

Estudos recentes avaliaram a FDVE em pacientes com IAM e demonstraram que este parâmetro é indicador do prognóstico nestes pacientes.<sup>66,67,105-108</sup> Estudo mostrou que a melhora da FDVE pode, em parte, explicar parte dos benefícios a longo prazo da patência da artéria culpada pelo IAMCSST após terapia trombolítica, quando não há melhora documentada na FEVE.<sup>109,110</sup> A maior gravidade e frequência da DD no momento da ICP está fortemente associada à obstrução do fluxo coronariano e ao tamanho do infarto. Em nosso estudo, observamos que a sonotrombólise teve ação positiva na melhora da FDVE apresentando melhores resultados no grupo terapia nos momentos 72 horas ( $p=0,030$ ), 1 mês ( $p=0,008$ ) e 6 meses ( $p=0,043$ ) após a ICP, provavelmente, devido às melhores taxas de recanalização da artéria coronária culpada e melhora da microcirculação, reduzindo o tamanho do infarto e podendo, portanto, melhorar o prognóstico de tais pacientes.

O volume do AE é um substituto da gravidade e cronicidade da DD e um importante biomarcador para eventos cardíacos adversos. A dilatação do AE, alteração tardia na DD, ocorre devido à sua parede ter que suportar uma elevada pressão de enchimento do VE ao longo do tempo, secundária ao IAMCSST. A parede do AE é significativamente mais fina do que o VE e, portanto, é afetada mais precocemente do que a parede do VE. Assim, o AE pode ser menos capaz de sofrer alterações compensatórias sem sofrer remodelamento estrutural e funcional. A disfunção do AE ocorre antes do aumento evidente da estrutura do AE na ausência de DD, e os sintomas de IC começam quando a função da bomba atrial falha em compensar a disfunção do reservatório e do conduto.<sup>81</sup> Estudos prévios mostram que o SGL do AE é uma ferramenta sensível para detectar mudanças estruturais subjacentes no AE, antes de uma redução ou de um aumento no volume do AE. Além disso, o SGL

do AE tem o potencial de detectar comprometimento precoce passível de intervenção.<sup>73</sup>

Pelo fato da avaliação da mecânica atrial esquerda ser um método recente na avaliação da FDVE, existem atualmente poucos estudos que utilizaram tal método na avaliação de pacientes com IAM, porém nestes já foi demonstrado que o SGL do AE é indicador do prognóstico do paciente.<sup>105</sup> Estudo recente mostrou que a piora da FDVE está relacionada com a queda dos valores do SGL do AE em pacientes com SCA.<sup>110</sup> Como a função primária do AE é modular o enchimento do VE, uma diminuição no SGL do AE ocorre mais cedo à medida que a DD progride.<sup>73</sup> Em nosso estudo, avaliando-se a função atrial esquerda por meio do SGL em pacientes com IAMCSST, o grupo terapia também apresentou valores significativamente maiores comparados com o grupo controle a partir de 72 horas após aICP. Isso demonstra uma melhora significativa gradual e sustentada tanto da FDVE assim como do SGL do AE em pacientes submetidos à sonotrombólise, tornando esta nova terapia uma ferramenta importante nos pacientes com IAMCSST.

A etiologia da remodelação estrutural e funcional do AE, comumente está relacionada à IC, embora possa ser decorrente de qualquer processo que favoreça o desenvolvimento de fibrose atrial. Em nosso estudo o remodelamento estrutural foi avaliado pelo volume do AE, seguindo relatos recentes que usaram um aumento no volume do AE em mais de 15% em comparação com o valor basal pela avaliação ecocardiográfica<sup>75</sup>, e este remodelamento estrutural foi menos frequente em pacientes submetidos à sonotrombólise, provavelmente devido aos efeitos desta terapia adjuvante na melhora da FDVE e no SGL do AE, consequentes à redução das pressões de enchimento do VE pelas melhores taxas de recanalização coronariana epicárdica e na microcirculação. Além disso, o SGL do AE foi capaz de prever o remodelamento estrutural, considerando o aumento do volume do AE em mais de 15% em 6 meses de seguimento em relação ao basal. Portanto, o remodelamento estrutural do AE é dependente do tempo e resultado da elevação persistente da pressão de enchimento do VE que pode ser reduzida com o uso de sonotrombólise como observado no presente estudo.

Relato prévio mostrou que o desenvolvimento do remodelamento estrutural do AE em pacientes com IAMCSST está associado à função atrial esquerda prejudicada e ao prognóstico do paciente.<sup>111,112</sup> Em nosso estudo, o remodelamento estrutural do AE foi menor no grupo de terapia e foi associada a valores mais baixos de SGL do AE após o tratamento. Estudo prévio mostrou que o aumento da pressão de enchimento do VE foi previsto de maneira ideal pelo ponto de corte de pico do SGL do AE < 20%. Embora a diminuição do volume do AE com a redução das pressões de enchimento do VE seja limitada, as mudanças na pressão de enchimento do VE estão associadas à recuperação e normalização do SGL do AE independentemente das alterações no volume do AE.<sup>111</sup> Da mesma forma, no presente estudo, SGL do AE < 20,6% foi um preditor para o desenvolvimento de remodelamento estrutural do AE. Portanto, a sonotrombólise parece ter influência na redução da frequência do remodelamento atrial esquerdo e, conseqüentemente, na função do AE, impactando no prognóstico dos pacientes com IAMCSST.

A sonotrombólise proporcionou melhorias precoces e tardias na remodelação funcional e estrutural do AE, respectivamente. Os benefícios na função do AE foram representados por menor comprometimento da FDVE e maiores valores do SGL do AE; e o seu impacto na estrutura do AE foi demonstrado pelo menor aumento do volume do AE. No entanto, são necessários mais estudos sobre a compreensão do impacto da sonotrombólise em desfechos clínicos.

### **Limitações deste estudo**

Neste estudo a sonotrombólise foi realizada ainda sem se conhecer 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 e após a ICP.

## **Perspectivas de ampliação do conhecimento científico e inovação tecnológica**

A demonstração de que as microbolhas originalmente projetadas para fins de diagnóstico por ultrassom também tem efeito de restauração do fluxo da microcirculação terá um impacto dramático sobre a forma como são manuseados os pacientes nesta fase inicial do IAMCSST. Devido à ampla disponibilidade e segurança de ultrassom e das microbolhas, a terapia para restaurar o fluxo da microcirculação poderia ser instaurada em fase inicial do IAM, com grande impacto no tratamento dessa doença que apresenta alta prevalência e morbidade em nosso país. A sonotrombólise apresenta potencial de restaurar a função e prevenir a perda significativa do músculo cardíaco que ocorre durante a espera para a angioplastia primária de forma segura. Os benefícios desta terapia estão não só relacionados à recanalização epicárdica, mas também na sua ação na melhora da microcirculação e podem ser fornecidos aos pacientes que não são candidatos à terapia por angioplastia ou onde esta não é disponível, fato de extrema relevância no Brasil, visto que menos de 30% dos pacientes com IAMCSST são submetidos à esta intervenção. Vale ressaltar o ineditismo do presente estudo, avaliando os efeitos positivos da sonotrombólise na FDVE e na mecânica do AE, elementos importantes para a evolução prognóstica de pacientes com IAM, demonstrando o futuro promissor desta nova terapia adjuvante no tratamento do IAMCSST. Estudos adicionais são necessários para difundir esta nova opção terapêutica no IAMCSST.

## **6. Conclusões**



Nos pacientes com infarto agudo do miocárdio com supradesnivelamento do segmento ST tratados com sonotrombólise, houve melhora precoce e persistente dos índices de função diastólica do ventrículo esquerdo e do *strain* global longitudinal do átrio esquerdo.

A sonotrombólise resultou em redução do remodelamento do átrio esquerdo, demonstrando o benefício desta terapia nos pacientes com infarto agudo do miocárdio com supradesnivelamento do segmento ST.

Os pacientes tratados com sonotrombólise apresentaram menores valores de pico de troponina, maiores taxas de resolução do segmento ST e de recanalização coronariana, associadas um menor tamanho de infarto avaliado pela ressonância magnética cardíaca, sendo que este último dado teve influência na melhora da função diastólica do ventrículo esquerdo e do *strain* global longitudinal do átrio esquerdo.

## **7. Referências**

1. Jankovic N, Geelen A, Streppel MT, de Groot LC, Kieft-de Jong JC, Orfanos P, et al. WHO guidelines for a healthy diet and mortality from cardiovascular disease in European and American elderly: the CHANCES project. *Am J Clin Nutr.* 2015;102(4):745-56.
2. Oliveira GMM, Brant LCC, Polanczyk CA, Biolo A, Nascimento BR, Malta DC, Souza MFM, Soares GP, Xavier Junior GF, Machline-Carrion MJ, Bittencourt MS, Pontes Neto OM, Silvestre OM, Teixeira RA, Sampaio RO, Gaziano TA, Roth GA, Ribeiro ALP. Cardiovascular Statistics - Brazil 2020. *Arq Bras Cardiol.* 2020 Sep;115(3):308-439.
3. Huguenin FM, Pinheiro RS, Almeida RM, Infantosi AF. Characterization of the variation of health care taking into account the costs of hospital admissions for acute myocardial infarction in Brazilian Unified Health System. *Rev Bras Epidemiol.* 2016;19(2):229-42.
4. Writing Group, Benjamin EJ, Muntner P, Alonso A, Bittencourt MS, Callaway CW, et al. Heart Disease and Stroke Statistics-2019 Update: A Report From the American Heart Association. *Circulation.* 2019;133(4):e56-528.
5. Piegas LS, Avezum A, Guimarães HP, Muniz AJ, Reis HJ, Santos ES, Knobel M, Souza Rd. Acute coronary syndrome behavior: results of a Brazilian registry. *Arq Bras Cardiol.* 2013 Jun;100(6):502-10.
6. Ueda Y, Asakura M, Hirayama A, Komamura K, Hori M, Komada K. Intracoronary morphology of culprit lesions after reperfusion in acute myocardial infarction: serial angiographic observations. *J Am Coll Cardiol.* 1996;27(3):606-10.
7. Thieme T, Wernecke KD, Meyer R, Brandenstein E, Habedank D, Hinz A, et al. Angiographic evaluation of atherosclerotic plaques: validation by histomorphologic analysis and association with stable and unstable coronary syndromes. *J Am Coll Cardiol.* 1996;28(1):1-6.
8. Pollack CV, Jr., Braunwald E. 2007 update to the ACC/AHA guidelines for the management of patients with unstable angina and non-ST-segment

- elevation myocardial infarction: implications for emergency department practice. *Ann Emerg Med.* 2008;51(5):591-606.
9. Randomised trial of intravenous streptokinase, oral aspirin, both, or neither among 17,187 cases of suspected acute myocardial infarction: ISIS-2. ISIS-2 (Second International Study of Infarct Survival) Collaborative Group. *Lancet.* 1988;2(8607):349-60.
  10. Zijlstra F, de Boer MJ, Hoorntje JC, Reiffers S, Reiber JH, Suryapranata H. A comparison of immediate coronary angioplasty with intravenous streptokinase in acute myocardial infarction. *N Engl J Med.* 1993;328(10):680-4.
  11. AIMS Trial Study Group. Effect of intravenous APSAC on mortality after acute myocardial infarction: preliminary report of a placebo-controlled clinical trial. AIMS Trial Study Group. *Lancet.* 1988;1(8585):545-9.
  12. Antman EM, Anbe DT, Armstrong PW, Bates ER, Green LA, Hand M, et al. ACC/AHA guidelines for the management of patients with ST-elevation myocardial infarction--executive summary: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Writing Committee to Revise the 1999 Guidelines for the Management of Patients With Acute Myocardial Infarction). *Circulation.* 2004;110(5):588-636.
  13. Kennedy JW, Ritchie JL, Davis KB, Fritz JK. Western Washington randomized trial of intracoronary streptokinase in acute myocardial infarction. *N Engl J Med.* 1983;309(24):1477-82.
  14. 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.* 2003;145(5):862-7.
  15. Jong P, Cohen EA, Batchelor W, Lazzam C, Kraitsoulas C, Natarajan MK, et al. Bleeding risks with abciximab after full-dose thrombolysis in rescue or urgent angioplasty for acute myocardial infarction. *Am Heart J.* 2001;141(2):218-25.

16. Armstrong PW, Gershlick AH, Goldstein P, Wilcox R, Danays T, Lambert Y, Sulimov V, Rosell Ortiz F, Ostojic M, Welsh RC, Carvalho AC, Nanas J, Arntz HR, Halvorsen S, Huber K, Grajek S, Fresco C, Bluhmki E, Regelin A, Vandenberghe K, Bogaerts K, Van de Werf F; STREAM Investigative Team. Fibrinolysis or primary PCI in ST-segment elevation myocardial infarction. *N Engl J Med*. 2013 Apr 11;368(15):1379-87.
17. Niccoli G, Burzotta F, Galiuto L, Crea F. Myocardial no-reflow in humans. *J Am Coll Cardiol*. 2009;54(4):281-92.
18. McLaughlin MG, Stone GW, Aymong E, Gardner G, Mehran R, Lansky AJ, et al. Prognostic utility of comparative methods for assessment of ST-segment resolution after primary angioplasty for acute myocardial infarction: the Controlled Abciximab and Device Investigation to Lower Late Angioplasty Complications (CADILLAC) trial. *J Am Coll Cardiol*. 2004;44(6):1215-23.
19. Bolli R, Triana JF, Jeroudi MO. Prolonged impairment of coronary vasodilation after reversible ischemia. Evidence for microvascular "stunning". *Circ Res*. 1990;67(2):332-43.
20. Ito H, Maruyama A, Iwakura K, Takiuchi S, Masuyama T, Hori M, et al. Clinical implications of the 'no reflow' phenomenon. A predictor of complications and left ventricular remodeling in reperfused anterior wall myocardial infarction. *Circulation*. 1996;93(2):223-8.
21. Albert TS, Kim RJ, Judd RM. Assessment of no-reflow regions using cardiac MRI. *Basic Res Cardiol*. 2006;101(5):383-90.
22. Amado LC, Kraitchman DL, Gerber BL, Castillo E, Boston RC, Grayzel J, et al. Reduction of "no-reflow" phenomenon by intra-aortic balloon counterpulsation in a randomized magnetic resonance imaging experimental study. *J Am Coll Cardiol*. 2004;43(7):1291-8.
23. Trindade ML, 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.

24. Khumri TM, Nayyar S, Idupulapati M, Magalski A, Stoner CN, Kusnetzky LL, et al. Usefulness of myocardial contrast echocardiography in predicting late mortality in patients with anterior wall acute myocardial infarction. *Am J Cardiol.* 2006;98(9):1150-5.
25. Kaul S. Evaluating the 'no reflow' phenomenon with myocardial contrast echocardiography. *Basic Res Cardiol.* 2006;101(5):391-9.
26. Tachibana K, Tachibana S. Albumin microbubble echo-contrast material as an enhancer for ultrasound accelerated thrombolysis. *Circulation.* 1995;92(5):1148-50.
27. Porter TR, LeVeen RF, Fox R, Kricsfeld A, Xie F. Thrombolytic enhancement with perfluorocarbon-exposed sonicated dextrose albumin microbubbles. *Am Heart J.* 1996;132(5):964-8.
28. Suchkova VN, Baggs RB, Francis CW. Effect of 40-kHz ultrasound on acute thrombotic ischemia in a rabbit femoral artery thrombosis model: enhancement of thrombolysis and improvement in capillary muscle perfusion. *Circulation.* 2000;101(19):2296-301.
29. Siegel RJ, Atar S, Fishbein MC, Brasch AV, Peterson TM, Nagai T, et al. Noninvasive transcutaneous low frequency ultrasound enhances thrombolysis in peripheral and coronary arteries. *Echocardiography.* 2001;18(3):247-57.
30. Dhond MR, Nguyen TT, Dolan C, Pulido G, Bommer WJ. Ultrasound-enhanced thrombolysis at 20 kHz with air-filled and perfluorocarbon-filled contrast bispheres. *J Am Soc Echocardiogr.* 2000;13(11):1025-9.
31. Xie F, Tsutsui JM, Lof J, Unger EC, Johanning J, Culp WC, et al. Effectiveness of lipid microbubbles and ultrasound in de clotting thrombosis. *Ultrasound Med Biol.* 2005;31(7):979-85.
32. Molina CA, Ribo M, Rubiera M, Montaner J, Santamarina E, Delgado-Mederos R, et al. Microbubble administration accelerates clot lysis during continuous 2-MHz ultrasound monitoring in stroke patients treated with intravenous tissue plasminogen activator. *Stroke.* 2006;37(2):425-9.
33. Tiukinhoy-Laing SD, Huang S, Klegerman M, Holland CK, McPherson DD. Ultrasound-facilitated thrombolysis using tissue-plasminogen activator-loaded echogenic liposomes. *Thromb Res.* 2007;119(6):777-84.

34. Everbach EC, Francis CW. Cavitation mechanisms in ultrasound-accelerated thrombolysis at 1 MHz. *Ultrasound Med Biol.* 2000;26(7):1153-60.
35. Prokop AF, Soltani A, Roy RA. Cavitation mechanisms in ultrasound-accelerated fibrinolysis. *Ultrasound Med Biol.* 2007;33(6):924-33.
36. Rosenschein U, Roth A, Rassin T, Basan S, Laniado S, Miller HI. Analysis of coronary ultrasound thrombolysis endpoints in acute myocardial infarction (ACUTE trial). Results of the feasibility phase. *Circulation.* 1997;95(6):1411-6.
37. 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.
38. Hudson M, Greenbaum A, Brenton L, Gibson CM, Siegel R, Reeves LR, et al. Adjunctive transcutaneous ultrasound with thrombolysis: results of the PLUS (Perfusion by ThromboLytic and UltraSound) trial. *JACC Cardiovasc Interv.* 2010;3(3):352-9.
39. 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.
40. 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.
41. Nishioka T, Luo H, Fishbein MC, Cercek B, Forrester JS, Kim CJ, 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.* 1997;30(2):561-8.
42. 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.

43. Mathias W Jr, Tsutsui JM, Tavares BG, Xie F, Aguiar MO, Garcia DR, Oliveira MT Jr, Soeiro A, Nicolau JC, Lemos PA Neto, Rochitte CE, Ramires JA, Kalil R Filho, Porter TR. Diagnostic Ultrasound Impulses Improve Microvascular Flow in Patients with STEMI Receiving Intravenous Microbubbles. *J Am Coll Cardiol*. 2016 May 31;67(21):2506-15.
44. Zile MR, Baicu CF, Bonema DD. Diastolic heart failure: definitions and terminology. *Prog Cardiovasc Dis*. 2005;47(5):307-13.
45. Gaasch WH. Deliberations on Diastolic Heart Failure. *Am J Cardiol*. 2016.
46. Tian R, Christe ME, Spindler M, Hopkins JC, Halow JM, Camacho SA, et al. Role of MgADP in the development of diastolic dysfunction in the intact beating rat heart. *J Clin Invest*. 1997;99(4):745-51.
47. Cave AC, Ingwall JS, Friedrich J, Liao R, Saupe KW, Apstein CS, et al. ATP synthesis during low-flow ischemia: influence of increased glycolytic substrate. *Circulation*. 2000;101(17):2090-6.
48. Saupe KW, Eberli FR, Ingwall JS, Apstein CS. Metabolic support as an adjunct to inotropic support in the hypoperfused heart. *J Mol Cell Cardiol*. 2001;33(2):261-9.
49. Eberli FR, Stromer H, Ferrell MA, Varma N, Morgan JP, Neubauer S, et al. Lack of direct role for calcium in ischemic diastolic dysfunction in isolated hearts. *Circulation*. 2000;102(21):2643-9.
50. Steine K, Stugaard M, Smiseth OA. Mechanisms of retarded apical filling in acute ischemic left ventricular failure. *Circulation*. 1999;99(15):2048-54.
51. Apstein CS, Grossman W. Opposite initial effects of supply and demand ischemia on left ventricular diastolic compliance: the ischemia-diastolic paradox. *J Mol Cell Cardiol*. 1987;19(1):119-28.
52. Varma N, Eberli FR, Apstein CS. Increased diastolic chamber stiffness during demand ischemia: response to quick length change differentiates rigor-activated from calcium-activated tension. *Circulation*. 2000;101(18):2185-92.
53. Varma N, Eberli FR, Apstein CS. Left ventricular diastolic dysfunction during demand ischemia: rigor underlies increased stiffness without



- calcium-mediated tension. Amelioration by glycolytic substrate. *J Am Coll Cardiol.* 2001;37(8):2144-53.
54. Appleton CP, Jensen JL, Hatle LK, Oh JK. Doppler evaluation of left and right ventricular diastolic function: a technical guide for obtaining optimal flow velocity recordings. *J Am Soc Echocardiogr.* 1997;10(3):271-92.
55. Waggoner AD, Bierig SM. Tissue Doppler imaging: a useful echocardiographic method for the cardiac sonographer to assess systolic and diastolic ventricular function. *J Am Soc Echocardiogr.* 2001;14(12):1143-52.
56. 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.* 2015;28(1):1-39 e14.
57. Mor-Avi V, Yodwut C, Jenkins C, Kuhl H, Nesser HJ, Marwick TH, et al. Real-time 3D echocardiographic quantification of left atrial volume: multicenter study for validation with CMR. *JACC Cardiovasc Imaging.* 2012;5(8):769-77.
58. Sachdev V, Machado RF, Shizukuda Y, Rao YN, Sidenko S, Ernst I, St Peter M, Coles WA, Rosing DR, Blackwelder WC, Castro O, Kato GJ, Gladwin MT. Diastolic dysfunction is an independent risk factor for death in patients with sickle cell disease. *J Am Coll Cardiol.* 2007; 49(4):472-9.
59. Schannwell CM, Schneppenheim M, Perings S, Plehn G, Strauer BE. Left ventricular diastolic dysfunction as an early manifestation of diabetic cardiomyopathy. *Cardiology.* 2002; 98(1-2):33-9.
60. Achong N, Wahi S, Marwick TH. Evolution and outcome of diastolic dysfunction. *Heart.* 2009 May; 95(10):813-8. 59. Flachskampf FA, Biering-Sorensen T, Solomon SD, Duvernoy O, Bjerner T, Smiseth OA. Cardiac Imaging to Evaluate Left Ventricular Diastolic Function. *JACC Cardiovasc Imaging.* 2015; 8(9):1071-1093.

61. Flachskampf FA, Biering-Sorensen T, Solomon SD, Duvernoy O, Bjerner T, Smiseth OA. Cardiac Imaging to Evaluate Left Ventricular Diastolic Function. *JACC Cardiovasc Imaging*. 2015; 8(9):1071-1093.
62. AlJaroudi WA, Thomas JD, Rodriguez LL, Jaber WA. Prognostic value of diastolic dysfunction: state of the art review. *Cardiol Rev*. 2014; 22(2):79-90.
63. Badano LP, Albanese MC, De Biaggio P, Rozbowsky P, Miani D, Fresco C, Fioretti PM. Prevalence, clinical characteristics, quality of life, and prognosis of patients with congestive heart failure and isolated left ventricular diastolic dysfunction. *J Am Soc Echocardiogr*. 2004; 17(3):253-61.
64. Kuznetsova T, Thijs L, Knez J, Herbots L, Zhang Z, Staessen JA. Prognostic value of left ventricular diastolic dysfunction in a general population. *J Am Heart Assoc*. 2014; 3(3):e000789.
65. Ren X, Ristow B, Na B, Ali S, Schiller NB, Whooley MA. Prevalence and prognosis of asymptomatic left ventricular diastolic dysfunction in ambulatory patients with coronary heart disease. *Am J Cardiol*. 2007; 99(12):1643-7.
66. Poulsen SH, Moller JE, Norager B, Egstrup K. Prognostic implications of left ventricular diastolic dysfunction with preserved systolic function following acute myocardial infarction. *Cardiology*. 2001; 95(4):190-7.
67. Cerisano G, Bolognese L. Echo-Doppler evaluation of left ventricular diastolic dysfunction during acute myocardial infarction: methodological, clinical and prognostic implications. *Ital Heart J*. 2001; 2(1):13-20.
68. Aljaroudi W, Alraies MC, Halley C, Rodriguez L, Grimm RA, Thomas JD, Jaber WA. Impact of progression of diastolic dysfunction on mortality in patients with normal ejection fraction. *Circulation*. 2012; 125(6):782-8.

69. Kitzman DW, Little WC. Left ventricle diastolic dysfunction and prognosis. *Circulation*. 2012; 125(6):743-5.
70. Hee L, Brennan X, Chen J, Allman C, Whalley GA, French JK, Juergens CP, Thomas L. Long-term outcomes in patients with restrictive filling following ST-segment elevation myocardial infarction. *Intern Med J*. 2014; 44(3):291- 4.
71. Prasad SB, Guppy-Coles KB, Holland D, Stanton T, Krishnasamy R, Whalley G, Atherton JJ, Thomas L. Echocardiographic predictors of all-cause mortality in patients with left ventricular ejection fraction >35%: Value of guideline based assessment of diastolic dysfunction. *Int J Cardiol Heart Vasc*. 2019; 24:100407.
72. Shacham Y, Steinvil A, Leshem-Rubinow E, Ben Assa E, Keren G, Roth A, Topilsky Y. Association between time to reperfusion and echocardiography assessed left ventricular filling pressure in patients with first ST-segment elevation myocardial infarction undergoing primary coronary intervention. *Cardiol J*. 2014; 21(4):357-63.
73. Thomas L, Marwick TH, Popescu BA, Donal E, Badano LP. Left Atrial Structure and Function, and Left Ventricular Diastolic Dysfunction: *JACC* State-of-the-Art Review. *J Am Coll Cardiol*. 2019; 73(15):1961-1977.
74. Carluccio E, Biagioli P, Mengoni A, Francesca Cerasa M, Lauciello R, Zuchi C, Bardelli G, Alunni G, Coiro S, Gronda EG, Ambrosio G. Left Atrial Reservoir Function and Outcome in Heart Failure With Reduced Ejection Fraction. *Circ Cardiovasc Imaging*. 2018; 11(11):e007696.
75. Thomas L, Abhayaratna WP. Left Atrial Reverse Remodeling: Mechanisms, Evaluation, and Clinical Significance. *JACC Cardiovasc Imaging*. 2017 Jan;10(1):65-77.
76. Lundberg A, Johnson J, Hage C, Bäck M, Merkely B, Venkateshvaran A, Lund LH, Nagy AI, Manouras A. Left atrial strain improves estimation of

- filling pressures in heart failure: a simultaneous echocardiographic and invasive haemodynamic study. *Clin Res Cardiol.* 2019; 108(6):703-715.
77. Genovese D, Singh A, Volpato V, Kruse E, Weinert L, Yamat M, Mor-Avi V, Addetia K, Lang RM. Load Dependency of Left Atrial Strain in Normal Subjects. *J Am Soc Echocardiogr.* 2018; 31(11):1221-1228.
78. Telles F, Nanayakkara S, Evans S, Patel HC, Mariani JA, Vizi D, William J, Marwick TH, Kaye DM. Impaired left atrial strain predicts abnormal exercise haemodynamics in heart failure with preserved ejection fraction. *Eur J Heart Fail.* 2019; 21(4):495-505.
79. Braunauer K, Pieske-Kraigher E, Belyavskiy E, Aravind-Kumar R, Kropf M, Kraft R, Frydas A, Marquez E, Osmanoglou E, Tschöpe C, Edelmann F, Pieske B, Düngen HD, Morris DA. Early detection of cardiac alterations by left atrial strain in patients with risk for cardiac abnormalities with preserved left ventricular systolic and diastolic function. *Int J Cardiovasc Imaging.* 2018; 34(5):701-711.
80. Modin D, Biering-Sorensen SR, Mogelvang R, Alhakak AS, Jensen JS, Biering-Sørensen T. Prognostic value of left atrial strain in predicting cardiovascular morbidity and mortality in the general population. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging.* 2019; 20(7):804-815.
81. Bianco CM, Farjo PD, Ghaffar YA, Sengupta PP. Myocardial Mechanics in Patients With Normal LVEF and Diastolic Dysfunction. *JACC Cardiovasc Imaging.* 2020 Jan;13(1 Pt 2):258-271.
82. Vianna-Pinton R, Moreno CA, Baxter CM, Lee KS, Tsang TS, Appleton CP. Two-dimensional speckle-tracking echocardiography of the left atrium: feasibility and regional contraction and relaxation differences in normal subjects. *J Am Soc Echocardiogr.* 2009; 22(3):299-305.
83. Miglioranza MH, Badano LP, Mihaila S, Peluso D, Cucchini U, Soriani N, et al. Physiologic Determinants of Left Atrial Longitudinal Strain: A Two-Dimensional Speckle-Tracking and Three-Dimensional Echocardiographic

- Study in Healthy Volunteers. *J Am Soc Echocardiogr*. 2016; 29(11):1023-34.
84. Freed BH, Daruwalla V, Cheng JY, Aguilar FG, Beussink L, Choi A, et al. Prognostic Utility and Clinical Significance of Cardiac Mechanics in Heart Failure With Preserved Ejection Fraction: Importance of Left Atrial Strain. *Circ Cardiovasc Imaging*. 2016;9(3): e003754
85. Sanchis L, Andrea R, Falces C, Lopez-Sobrinio T, Montserrat S, Perez-Villa F, Bijnens B, Sitges M. Prognostic Value of Left Atrial Strain in Outpatients with De Novo Heart Failure. *J Am Soc Echocardiogr*. 2016; 29(11):1035-1042.
86. 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.
87. Nagueh SF, Smiseth OA, Appleton CP, Byrd BF, 3rd, Dokainish H, Edvardsen T, et al. Recommendations for the Evaluation of Left Ventricular Diastolic Function by Echocardiography: An Update from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging. *J Am Soc Echocardiogr*. 2016;29(4):277-314.
88. Haji K, Wong C, Wright L, Ramkumar S, Marwick TH. Left Atrial Strain Performance and its Application in Clinical Practice. *JACC Cardiovasc Imaging*. 2019; 12(6):1093-1101.
89. Topol EJ. Acute myocardial infarction: thrombolysis. *Heart*. 2000; 83(1):122-6.
90. Van de Werf F. The history of coronary reperfusion. *Eur Heart J*. Oxford University Press; 2014; 35(37):2510-5. 97. 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.
91. 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.
  92. 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.
  93. 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.
  94. Azoz A, Youssef A, Alshehri A, Gad A, Rashed M, Yahia M, et al. Correlation between ST segment shift and cardiac diastolic function in patients with acute myocardial infarction. *J Electrocardiol*. 2018 Jul - Aug;51(4):592-597.
  95. 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.
  96. Pasceri V, Andreotti F, Maseri A. Clinical markers of thrombolytic success. *Eur Heart J*. 1996; 17 Suppl E:35–41.
  97. 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.

98. Christian TF, Schwartz RS, Gibbons RJ. Determinants of infarct size in reperfusion therapy for acute myocardial infarction. *Circulation*. 1992; 86(1):81–90.
99. Barbieri A, Bursi F, Politi L, Rossi L, Fiocchi F, Ligabue G, Pingitore A, Positano V, Torricelli P, Modena MG. Echocardiographic diastolic dysfunction and magnetic resonance infarct size in healed myocardial infarction treated with primary angioplasty. *Echocardiography*. 2008 Jul;25(6):575-83.
100. 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.
101. 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.
102. 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).
103. 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 (3):1240– 52.
104. Shao C, Zhu J, Chen J, et al. Independent prognostic value of left atrial function by two dimensional speckle tracking imaging in patients with non –ST segment-elevation acute myocardial infarction. *BMC Cardiovasc Disord*. 2015 Nov 4;15:145.
105. Jing Z, Jianchang C, Weiting X, Lan G, Shaikh F, et al. Comparison of left atrial function in healthy individuals versus patients with no T-segment elevation myocardial infarction using two dimensional speckle tracking echocardiography. *Cardiovasc J Afr*. 2013; 24(5):154-60.

106. Antoni ML, Ten Brinke EA, Marsan NA, Atary JZ, Holman ER, et al. Comprehensive assessment of changes in left atrial volumes and function after ST-segment elevation acute myocardial infarction: role of two dimensional speckle-tracking strain imaging. *J Am Soc Echocardiogr.* 2011; 24(10):1126-33.
107. Fernandes RM, Le Bihan D, Vilela AA, Barretto RBM, Santos ES, Assef JE, Pedra SRF, Sousa AGMR, Timerman A. Association between left atrial strain and left ventricular diastolic function in patients with acute coronary syndrome. *J Echocardiogr.* 2019 Sep;17(3):138-146.
108. Levy WC, Cerqueira MD, Weaver WD, Stratton JR. Early patency of the infarct-related artery after myocardial infarction preserves diastolic filling. *Am J Cardiol.* 2001 Apr 15;87(8):955-8.
109. Kobusiak-Prokopowicz M, Spring A, Jołda-Mydłowska B, Witkowska M. Effects of thrombolysis on left and right ventricular diastolic function in patients after myocardial infarction. One-year follow-up. *Pol Arch Med Wewn.* 2001 Jul;106(1):557-65.
110. Prasad SB, Guppy-Coles KB, Holland D, Stanton T, Krishnasamy R, Whalley G, Atherton JJ, Thomas L. Echocardiographic predictors of all-cause mortality in patients with left ventricular ejection fraction >35%: Value of guideline based assessment of diastolic dysfunction. *Int J Cardiol Heart Vasc.* 2019; 24:100407.
111. Antoni ML, Brinke EAT, Marsan NA, Atary JZ, Holman ER, Van Der Wall EE, Schalij MJ, Bax JJ, Delgado V. Comprehensive assessment of changes in left atrial volumes and function after ST-segment elevation acute myocardial infarction: role of two-dimensional speckle-tracking strain imaging. *J Am Soc Echocardiogr.* 2011 Oct; 24(10):1126-33.
112. Cho JH, Kim SH, Kim CH, Park JY, Choi S, Yun MH, Kim DH, Mun JH, Kim JY, Yoon HJ, KH, Jeong MH. Prognostic value of left atrium remodeling after primary percutaneous coronary intervention in patients with ST elevation acute myocardial infarction *J Korean Med Sci.* 2012 Mar; 27(3):236-42.