

RESSALVA

Atendendo solicitação do(a) autor(a), o texto completo desta dissertação será disponibilizado somente a partir de 14/12/2020.



**UNIVERSIDADE ESTADUAL PAULISTA
“JÚLIO DE MESQUITA FILHO”
FACULDADE DE MEDICINA**

Caroline Ferreira da Silva Mazeto Pupo da Silveira

**Preditores clínicos e ecocardiográficos
de remodelação ventricular esquerda após
infarto agudo do miocárdio de parede anterior**

Dissertação apresentada à Faculdade de Medicina,
Universidade Estadual Paulista “Júlio de Mesquita
Filho”, Câmpus de Botucatu, para obtenção do título
de Mestra em Medicina.

Orientadora: Profa. Dra. Silméia Garcia Zanati Bazan

**Botucatu
2019**

Caroline Ferreira da Silva Mazeto Pupo da Silveira

**PREDITORES CLÍNICOS E ECOCARDIOGRÁFICOS
DE REMODELAÇÃO VENTRICULAR ESQUERDA
APÓS INFARTO AGUDO DO MIOCÁRDIO DE
PAREDE ANTERIOR**

Dissertação apresentada à Faculdade de Medicina,
Universidade Estadual Paulista “Júlio de Mesquita
Filho”, Câmpus de Botucatu, para obtenção do título de
Mestra em Medicina.

Orientadora: Profa. Dra. *Silméia Garcia Zanati Bazan*

Botucatu
2019

FICHA CATALOGRÁFICA ELABORADA PELA SEÇÃO TÉC. AQUIS. TRATAMENTO DA INFORM.
DIVISÃO TÉCNICA DE BIBLIOTECA E DOCUMENTAÇÃO - CÂMPUS DE BOTUCATU - UNESP
BIBLIOTECÁRIA RESPONSÁVEL: ROSANGELA APARECIDA LOBO-CRB 8/7500

Silveira, Caroline Ferreira da Silva Mazeto Pupo.

Preditores clínicos e ecocardiográficos de remodelação ventricular esquerda após infarto agudo do miocárdio de parede anterior / Caroline Ferreira da Silva Mazeto Pupo Silveira. - Botucatu, 2019

Dissertação (mestrado) - Universidade Estadual Paulista "Júlio de Mesquita Filho", Faculdade de Medicina de Botucatu

Orientador: Silméia Garcia Zanati Bazan

Capes: 40101100

1. Remodelação ventricular. 2. Infarto do miocárdio. 3. Ecocardiografia. 4. Variáveis aleatórias.

Palavras-chave: ecocardiografia; infarto agudo do miocárdio; preditores; remodelação ventricular.

ΕΠΙΓΡΑΦΕ

“Alguns homens veem as coisas como são e dizem: por quê? Eu sonho com as coisas que nunca foram e digo: por que não?”

George Bernard Shaw

DEDICATÓRIA

À minha família, pelo apoio e incentivo constante.

Em especial, aos meus pais, ATÍLIO e GLÁUCIA, aos quais não há iguais e para o quais não há palavras suficientes e jamais haverá. Conhecem a mim melhor do que eu mesma e são os responsáveis por todas as minhas realizações.

À minha irmã, IZABELLE, por ser o lado mais iluminado da minha vida e por não hesitar nunca em abrir mão do seu tempo para mim.

Ao meu marido GABRIEL, meu parceiro nessa empreitada da vida, simplesmente por entender sempre, e sempre me fazer sorrir.

Agradecimentos Especiais

À minha orientadora, Profa. Dra. SILMÉIA GARCIA ZANATI BAZAN, por saber ser ao mesmo tempo firme e compreensiva, pelas ideias fantásticas, por tolerar meus contatos bem fora de horário comercial, e, enfim, por ter me conduzido objetivamente e com maestria até aqui. Muito obrigada!

AGRADECIMENTOS

A DEUS, por ter me colocado em um nicho de amor e ter me protegido para que chegasse até aqui.

Às origens, aos professores ao longo da minha vida, do primário, fundamental, colegial, faculdade. Todos colocaram tijolos fundamentais nesse projeto. Em especial, ao Prof. Emérito Dr. ANTONIO CARLOS CICOGNA, por me aguentar por 6 anos durante a faculdade, e sempre desde então, e por me passar ensinamentos preciosos, já eternizados em minha memória. Ao Prof. Dr. KATASHI OKOSHI, por me passar os conceitos mais básicos para compreensão da Ecocardiografia, quando ainda na graduação. Ao Prof. Dr. JOÃO CARLOS HUEB, por ser sempre um modelo de pessoa e profissional que me guiou e me guia na direção de como quero ser quando crescer.

Aos colegas da Residência de Ecocardiografia, FABRÍCIO MOREIRA REIS e PATRÍCIA GOMES FERREIRA NETTO, que, coordenados pelo Dr. RICARDO MATTOS FERREIRA, permitiram o cumprimento das atividades finais da pós-graduação nos últimos meses.

Ao Prof. Dr. MARCOS FERREIRA MINICUCCI pela imensa presteza no auxílio à análise estatística.

Aos Prof. Dr. LUIS CUADRADO MARTIN e Prof. Dr. JOÃO CARLOS HUEB pelas enriquecedoras contribuições durante o exame de qualificação.

Ao MÁRIO AUGUSTO DALLAQUA pela disponibilidade e por todo cuidado com a editoração da dissertação de mestrado.

À bibliotecária ROSANGELA APARECIDA LOBO da Divisão Técnica de Biblioteca e Documentação do Campus de Botucatu - UNESP, pela elaboração da ficha catalográfica.

Aos FUNCIONÁRIOS DA SEÇÃO TÉCNICA DE PÓS-GRADUAÇÃO e do DEPARTAMENTO DE CLÍNICA MÉDICA pela prestatividade com que sempre me atenderam.

Aos FUNCIONÁRIOS DA UNIDADE CORONARIANA e do SERVIÇO DE CARDIOLOGIA do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Botucatu - UNESP, pela dedicação e pelo cuidado inestimável com os pacientes.

Aos PACIENTES que, ao concordarem em participar, viabilizaram este trabalho, minha gratidão pela confiança e paciência.

SUMÁRIO

Lista de Tabelas	iii
Lista de Figuras.....	v
Lista de Abreviaturas	vii
Resumo	1
Abstract.....	4
1. Introdução	7
2. Hipótese	12
3. Objetivos	14
4. Metodologia	16
5. Resultados	24
6. Discussão.....	40
7. Limitações do Estudo e Pontos Fortes.....	44
8. Conclusões.....	46
9. Perspectivas Clínicas.....	48
10. Referências.....	50

LISTA DE TABELAS

Tabela 1.	Características clínicas, demográficas e laboratoriais dos pacientes com IAMCST quanto à remodelação ventricular.....	26
Tabela 2.	Características ecocardiográficas iniciais dos pacientes quanto à remodelação ventricular.....	27
Tabela 3.	Medicações à alta hospitalar e critérios clínicos de reavaliação quanto à remodelação ventricular.....	28
Tabela 4.	Regressão logística multivariada para predição de remodelação ventricular em seis meses.....	28
Tabela 5.	Características clínicas, demográficas e laboratoriais dos pacientes com IAMCST quanto à piora da classe funcional.....	30
Tabela 6.	Características ecocardiográficas dos pacientes quanto à piora da classe funcional.....	32
Tabela 7.	Medicações à alta hospitalar e critérios de reavaliação clínica quanto à piora da classe funcional.....	33
Tabela 8.	Regressão logística multivariada para predição de piora da classe funcional em seis meses.....	33
Tabela 9.	Características clínicas, demográficas e laboratoriais dos pacientes com IAMCST quanto à mortalidade.....	35
Tabela 10.	Características ecocardiográficas dos pacientes quanto à mortalidade.....	36
Tabela 11.	Medicações à alta hospitalar e critérios de reavaliação clínica quanto à mortalidade.....	37
Tabela 12.	Regressão logística multivariada para predição de mortalidade em seis meses.....	38

LISTA DE FIGURAS

Figura 1. Fluxograma de inclusão de pacientes no estudo.....	18
Figura 2. Curva ROC para diagnóstico de remodelação ventricular a partir de E/E' e pico de CKMB.....	39

LISTA DE ABREVIATURAS

AAS	Ácido acetilsalicílico
AE	Diâmetro do átrio esquerdo
ARI	Artéria relacionada ao infarto
BRA	Bloqueador do receptor de angiotensina II
BRE	Bloqueio do ramo esquerdo
CEP	Comitê de Ética em Pesquisa
CF	Classe funcional
CKMB	Creatinoquinase-MB
CPK	Creatinofosfoquinase total
DAC	Doença arterial coronariana
DDVE	Diâmetro diastólico do ventrículo esquerdo
DSVE	Diâmetro sistólico do ventrículo esquerdo
ECG	Eletrocardiograma
ERP	Espessura relativa da parede ventricular
FE	Fração de ejeção do ventrículo esquerdo
FV	Fibrilação ventricular
HAS	Hipertensão arterial sistêmica
HDL	Lipoproteína de alta densidade
IAM	Infarto agudo do miocárdio
IAMCST	Infarto agudo do miocárdio com supra-ST
IC	Insuficiência cardíaca
ICP	Intervenção coronária percutânea
IECA	Inibidor da enzima conversora de angiotensina
IMVE	Índice de massa do ventrículo esquerdo
IVAE	Índice de volume do átrio esquerdo
LDL	Lipoproteína de baixa densidade
MS	Morte súbita
MVE	Massa do ventrículo esquerdo
Onda A	Velocidade máxima de contração atrial
Onda E	Velocidade máxima de enchimento ventricular rápido
Onda E'	Velocidade máxima de enchimento ventricular rápido pelo Doppler tissular
PP	Espessura diastólica da parede posterior
SIV	Espessura diastólica do septo interventricular
TDE	Tempo de desaceleração da onda E
TG	Triglicérides
TIMI	<i>Trombolysis in Myocardial Infarction</i>
TRIV	Tempo de relaxamento isovolumétrico
TV	Taquicardia ventricular
UCO	Unidade Coronariana
VAE	Volume do átrio esquerdo
VE	Ventrículo esquerdo

RESUMO

Preditores clínicos e ecocardiográficos de remodelação ventricular esquerda após infarto agudo do miocárdio de parede anterior

Introdução: A doença arterial coronariana é a primeira causa isolada de morte e responsável por elevado número de hospitalizações em todo o mundo. O desenvolvimento de remodelação ventricular está associado com pior prognóstico após o infarto agudo do miocárdio com supradesnívelamento do segmento ST (IAMCST), representando fator de risco para a disfunção ventricular e insuficiência cardíaca. **Objetivos:** Identificar quais variáveis são preditoras da remodelação ventricular após o IAMCST e avaliar as características clínicas, laboratoriais e ecocardiográficas em pacientes na fase aguda do IAMCST de parede anterior submetidos à angioplastia primária e após seis meses do infarto. **Metodologia:** Foi realizado um estudo prospectivo, observacional e longitudinal, composto por pacientes com diagnóstico de IAMCST de parede anterior admitidos na Unidade Coronariana (UCO) do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Botucatu no período de julho de 2017 a agosto de 2018. Foram incluídos 50 pacientes, sendo que quatro perderam o seguimento em seis meses e cinco evoluíram a óbito no mesmo período. Durante o período da internação na UCO, os pacientes foram avaliados diariamente e submetidos ao primeiro ecocardiograma em 2 a 3 dias após o IAMCST. No sexto mês após o IAMCST, os pacientes foram submetidos à reavaliação clínica e a novo ecocardiograma, conforme protocolo do serviço. A remodelação cardíaca foi considerada como aumento no volume diastólico superior a 15%. Análise estatística: as variáveis contínuas de distribuição normal e não normal foram apresentadas em média e desvio padrão ou mediana e percentis 25 e 75% e comparadas pelo teste T de Student e de Mann-Whitney, respectivamente. As variáveis categóricas foram analisadas pelo teste de Qui-quadrado ou de Fisher. Para avaliar a associação das variáveis com os desfechos remodelação, mortalidade e piora da classe funcional em seis meses utilizamos a regressão logística multivariada. As variáveis incluídas na regressão foram aquelas que apresentaram diferença estatisticamente significativa na análise univariada. O nível de significância adotado foi de 5%. **Resultados:** Não foi possível determinar preditores clínicos, laboratoriais ou

ecocardiográficos para piora de classe funcional ou mortalidade. Para o desfecho remodelação ventricular, entre os que remodelaram e não remodelaram houve diferença no pico da CKMB (Não: $323,7 \pm 228,2$; Sim: $522,4 \pm 201,6$, expressos em média \pm desvio-padrão, $p=0,008$) e na relação E/E' (Não: 9,20 [8,50-11,25] e Sim: 12,60 [10,74-14,40], expressos em mediana e intervalos interquartis, com $p=0,004$), sendo que as diferenças se mantiveram após regressão logística multivariada. **Conclusões:** O presente estudo identifica a presença da disfunção diastólica e o pico da CKMB na fase aguda do IAMCST como preditores de remodelação ventricular após o IAMCST.

Palavras-chave: remodelação ventricular; infarto agudo do miocárdio; ecocardiografia; preditores.

ABSTRACT

Clinical and echocardiographic predictors of left ventricular remodeling after anterior acute myocardial infarction

Introduction: Coronary arterial disease is the first isolated death cause and is responsible for an elevated number of hospitalizations all over the world. The development of ventricular remodeling is associated with worse prognosis after ST segment elevation myocardial infarction (STEMI), representing a risk factor for ventricular dysfunction and heart failure. **Objectives:** To identify which variables are predictors of ventricular remodeling after STEMI and to evaluate clinical, laboratorial and echocardiographic characteristics of patients early post anterior STEMI who went through primary percutaneous intervention and six month after infarction. **Methods:** This was a prospective, observational and longitudinal study, with anterior STEMI patients admitted to the coronary care unit (CCU) of the Botucatu Medical School Clinics Hospital within July 2017 and August 2018. A total of 50 patients were included, four lost follow-up in six months and five died within the same period. During CCU stay, patients were daily evaluated and submitted to an echocardiogram within the first three days after STEMI. After six months, patients were submitted to a new clinical evaluation and a new echocardiogram, according to local protocol. Ventricular remodeling was considered as a raise in diastolic volume greater than 15%. **Statistical analysis:** continuous variable both normal and non-normal distribution were presented in either average and standard deviation or median and 25 and 75 percentiles, and compared with Student's T test and Mann-Whitney test, respectively. Categorical variables were analyzed by either Chi-Square test or Fisher test. To evaluate the association of such variables with the outcomes of remodeling, mortality and worsening of functional classification a multivariate logistic regression was employed. Variables included in regression were those with statistically significant difference in univariate analysis. The level of significance was of 5%. **Results:** It was not possible to determine clinical, laboratorial or echocardiographic predictors for worsening of functional class or mortality. For the outcome ventricular remodeling, there was a difference between those who remodeled and those who didn't as to CKMB peak (Control group: 323.7 ± 228.2 ;

Remodeling group: 522.4 ± 201.6 , expressed in average \pm standard-deviation, $p=0.008$) and as to E/E' ratio (Control group: 9.20 [8.50-11.25] and Remodeling group: 12.60 [10.74-14.40], expressed in median and interquartile interval, $p=0.004$), sustained after multivariate logistic regression. **Conclusions:** This study identifies the presence of diastolic dysfunction and the CKMB peak in acute phase of STEMI as predictors of ventricular remodeling after STEMI.

Keywords: ventricular remodeling; acute myocardial infarction; echocardiography; predictors.

1. INTRODUÇÃO

O diagnóstico de infarto agudo do miocárdio (IAM) é realizado quando há evidência de necrose miocárdica em um quadro clínico consistente com isquemia do tecido miocárdico¹.

A maior parte dos IAM ocorrem devido à aterosclerose das artérias coronárias, geralmente sobreposta por trombose. Causas não ateroscleróticas incluem vasculites, trauma, espasmo coronariano, uso de cocaína, desproporção entre oferta e demanda de oxigênio, anomalias congênitas de artérias coronárias, entre outras².

Dentre os critérios estabelecidos atualmente para diagnóstico, destacamos a detecção de aumento de biomarcadores cardíacos, representados principalmente pela troponina, a presença de sintomas isquêmicos, alterações do segmento ST e onda T, novo bloqueio de ramo esquerdo (BRE), aparecimento de ondas Q patológicas ao eletrocardiograma (ECG), exame de imagem evidenciando perda de miocárdio viável ou nova alteração da contratilidade segmentar, detecção de trombo intra-coronário por angiografia ou autópsia e parada cardíaca com sintomas sugestivos de isquemia e alterações do ECG¹.

O infarto agudo do miocárdio com supradesnivelamento do segmento ST (IAMCST) é definido como o IAM segundo os critérios previamente descritos acompanhado de elevação do segmento ST medido no ponto J, encontrado em duas derivações contíguas do ECG, maior ou igual a 0,25 mV em homens com menos de 40 anos de idade, maior ou igual a 0,2 mV em homens acima dos 40 anos de idade ou maior ou igual a 0,15 mV em mulheres nas derivações de V2 a V3 e/ou maior ou igual a 0,1 mV nas outras derivações, na ausência de hipertrofia de ventrículo esquerdo ou BRE¹.

Ao redor do mundo, a doença arterial coronariana é a primeira causa isolada de morte³. Nos últimos anos, parece haver uma queda na incidência de IAMCST, com aumento no número de casos de síndrome coronariana sem supradesnivelamento do segmento ST⁴. Estudos recentes demonstraram queda em mortalidade a curto e longo prazo após IAMCST⁵⁻⁸, porém ainda se registra letalidade de aproximadamente 12% em 6 meses (mais concentrado nos pacientes de alto risco)^{9,10}. Em concordância com o resto do mundo, no Brasil, segundo

dados do DATASUS de 2014, o infarto agudo do miocárdio também é a primeira causa de morte no país¹¹.

Após o IAMCST, o coração fica sujeito a um processo de remodelação. Remodelação é o processo sofrido pelo coração nos níveis genético, molecular, celular e intersticial¹². Os principais mecanismos para a remodelação são a morte celular, alterações nas proteínas contráteis e fibrose. A repercussão clínica se dá por meio de variação do tamanho, da geometria, da massa, do volume e da função do órgão. O remodelamento é, em suma, uma resposta à agressão, inclusive do miocárdio não atingido pela isquemia, que se adapta frente à carga extra a que é submetido. Ao longo do tempo, portanto, a remodelação é prejudicial, representando fator de risco para a disfunção ventricular e insuficiência cardíaca¹³⁻¹⁵.

Dentre as manifestações da remodelação ventricular após IAMCST, destaca-se o aneurisma do ventrículo esquerdo (VE). Ocorre principalmente em pacientes com IAM transmural de grande extensão, notadamente nos de apresentação anterior extenso, correspondendo a 5% dos casos. Essa complicação está associada a diversos fatores, como o tamanho da área de infarto, a presença ou ausência de circulação colateral no território e o remodelamento ventricular pós-IAM¹⁶. A mortalidade é seis vezes mais frequente nos pacientes com aneurisma do VE do que naqueles sem aneurisma, e a causa de óbito está relacionada à insuficiência cardíaca (IC) progressiva, sendo a morte súbita por arritmia ventricular grave a causa mais frequente. As arritmias ventriculares - a taquicardia ventricular (TV) e a fibrilação ventricular (FV) - podem também surgir no processo de remodelamento pós IAMCST independentemente da formação de aneurisma, estando nesses casos associadas a áreas de fibrose, as quais, por se tratarem de tecido celular que não faz parte da arquitetura normal, dificultam os impulsos elétricos cardíacos, propiciam o acontecimento de tais fenômenos. Ohlow et al., mostraram incidência em serviço na Alemanha de arritmias ventriculares após IAMCST de 4,7%¹⁷. Além de arritmogênicas, as áreas de fibrose não são providas de propriedades contráteis, o que leva a aumento do estresse parietal e aumento da pressão diastólica final do VE, com prejuízo da função diastólica e, em último estágio, dilatação cavitária com prejuízo da

capacidade contrátil¹⁸. Clinicamente, esses processos se traduzem como disfunção diastólica e sistólica.

A disfunção ventricular pode ser facilmente avaliada por meio de ecocardiograma. A disfunção diastólica pode ser diagnosticada por meio de alteração na relação entre a onda E (enchimento ventricular rápido) e a onda A (contração atrial), denominada E/A, por alteração na relação E/E' (relação entre velocidade de enchimento ventricular rápido pelo fluxo transmitral e velocidade de enchimento ventricular rápido pelo Doppler tissular) ou ainda indiretamente por aumento do diâmetro de átrio esquerdo, que remete a aumento da pressão diastólica final do VE. Já a disfunção sistólica, no caso de pacientes com alteração da contratilidade segmentar, como geralmente é o caso em situações em que há IAMCST, é melhor avaliada pela aferição da fração de ejeção do VE (FE) pelo método de Simpson¹⁹.

No que diz respeito a tratamento, o paciente pós IAMCST deve ser submetido o mais precocemente possível à terapia de reperfusão. A terapia de escolha é a intervenção coronária percutânea (ICP), a angioplastia primária, com ou sem implante de *stent* coronário^{20,21}. Esta técnica pode ser desenvolvida com boa segurança até 12 horas após o diagnóstico, sendo que, de 12 a 24 horas, há benefício somente em pacientes que apresentem recorrência da dor torácica ou outras evidências de isquemia miocárdica^{20,21} e, acima desse período, não houve evidência de benefício em pacientes estáveis no que se refere a novos eventos ou função de VE, quando comparada à terapêutica medicamentosa otimizada, descrita posteriormente²². No paciente em que o tempo entre diagnóstico e a possibilidade de ICP seja maior que 90 minutos, está indicada a realização de fibrinolíticos. Caso não haja critérios de reperfusão após a fibrinólise, está indicada a angioplastia de resgate. Quanto mais precoce a intervenção, maior a preservação de músculo cardíaco, menor a área de infarto e menor a disfunção ventricular residual.

Além da ICP, os fármacos constituem importantes elementos do tratamento do IAMCST. Com estudos sugerindo início de sua administração inclusive previamente à intervenção²³, algumas classes de medicamentos estão associadas ao denominado remodelamento reverso. Drogas como inibidor da

enzima conversora de angiotensina (IECA), bloqueador do receptor de angiotensina II (BRA), inibidores da aldosterona e betabloqueadores atuam no miocárdio contribuindo para recuperação de contratilidade e função cardíacas²⁴.

Chen et al., relataram que pacientes pós IAMCST apresentam, em avaliação precoce, disfunção diastólica, independentemente do tempo decorrido para ICP¹⁸. Já Shacham et al, em avaliação longitudinal, notaram associação entre o E/E' e o desenvolvimento tardio, de 4 a 8 meses após o IAMCST, de aumento de volume diastólico e sistólico finais²⁵.

10. REFERÊNCIAS

1. Steg PG, James SK, Atar D, Badano LP, Blömstrom-Lundqvist C, Borger MA, et al. ESC Guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation. *Eur Heart J*. 2012;33(20):2569-2619.
2. Antman EM. ST-Segment Elevation Myocardial Infarction: Pathology, Pathophysiology, and Clinical Features in: Bonow, RO. Braunwald's Heart Disease: A textbook of Cardiovascular Medicine, 9^a ed, Philadelphia: Elsevier 2009. Cap 54;1087-1109.
3. WHO Fact sheet N8310, updated June 2011, <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs310/en/index.html>.
4. Roger VL, Go AS, Lloyd-Jones DM, Benjamin EJ, Berry JD, Borden WB, et al. Executive summary: heart disease and stroke statistics—2012 update: a report from the American Heart Association. *Circulation*. 2012;125(1):188-197.
5. Widimsky P, Wijns W, Fajadet J, de Belder M, Knot J, Aaberge L, et al. Reperfusion therapy for ST elevation acute myocardial infarction in Europe: description of the current situation in 30 countries. *Eur Heart J* 2010;31(8):943-957.
6. McManus DD, Gore J, Yarzebski J, Spencer F, Lessard D, Goldberg RJ. Recent trends in the incidence, treatment, and outcomes of patients with STEMI and NSTEMI. *Am J Med* 2011;124(1):40-47.
7. Jernberg T, Johanson P, Held C, Svennblad B, Lindbäck J, Wallentin L. Association between adoption of evidence-based treatment and survival for patients with ST-elevation myocardial infarction. *J Am Med Assoc*. 2011;305(16):1677-1684.
8. Fox KA, Steg PG, Eagle KA, Goodman SG, Anderson FA Jr, Granger CB, et al. Decline in rates of death and heart failure in acute coronary syndromes, 1999-2006. *J Am Med Assoc*. 2007;297(17):1892-1900.

9. Fox KA, Dabbous OH, Goldberg RJ, Pieper KS, Eagle KA, Van de Werf F, et al. Prediction of risk of death and myocardial infarction in the six months after presentation with acute coronary syndrome: prospective multinational observational study (GRACE). *Br Med J* 2006;333(7578):1091.
10. Fox KA, Carruthers KF, Dunbar DR, Graham C, Manning JR, De Raedt H, et al. Underestimated and under-recognized: the late consequences of acute coronary syndrome (GRACE UK-Belgian Study). *Eur Heart J*. 2010;31(22):2755-2764.
11. Infarto agudo do miocárdio é primeira causa de mortes no País, revela dados do DATASUS. Acessado em 24 de abril de 2014. Disponível em: <http://datasus.saude.gov.br/noticias/atualizacoes/559-infarto-agudo-do-miocardio-e-primeira-causa-de-mortes-no-pais-revela-dados-do-datasus>.
12. Manuais de Cardiologia. Insuficiência Cardíaca - Remodelamento Cardíaco. Acessado em: 18 de agosto de 2009. Disponível em: www.manuaisdecardiologia.med.br/icc/icc_Page702.htm.
13. Kaplan NM. Systemic hypertension: mechanisms and diagnosis. In: Braunwald E, Zipes DP, Libby P. eds. *Heart Disease. A textbook of cardiovascular medicine*. Philadelphia: Saunders Company; 2001. p. 941-971.
14. Mitchell GF, Lamas GA, Vaughan DE, Pfeffer MA. Left ventricular remodeling in the year after first anterior myocardial infarction: a quantitative analysis of contractile segment lengths and ventricular shape. *J Am Coll Cardiol*.1992;19(6):1136-1144.
15. Braunwald E, Pfeffer MA. Ventricular enlargement and remodeling following acute myocardial infarction: mechanisms and management. *Am J Cardiol*. 1991;68(14):1-6.
16. Figueras J, Cortadellas J, Soler-Soler J. Left ventricular free wall rupture: clinical presentation and management. *Heart*. 2000;83(5):499-504.
17. Ohlow MA, Geller JC, Richter S, Farah A, Müller S, Fuhrmann JT, et al. Incidence and predictors of ventricular arrhythmias after ST-segment

- elevation myocardial infarction. *The American Journal of Emergency Medicine*. 2012; 30(4):580-586.
18. Chen X, Liu F, Xu H, Zha D, Xiu J, Guo J, et al. Left ventricular diastolic dysfunction in patients with ST-elevation myocardial infarction following early and late reperfusion by coronary intervention. *International Journal of Cardiology*. 2017; 228:886-889.
 19. 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.
 20. Keeley EC, Boura JA, Grines CL. Primary angioplasty versus intravenous thrombolytic therapy for acute myocardial infarction: a quantitative review of 23 randomised trials. *Lancet*. 2003;361(9351):13-20.
 21. Huynh T, Perron S, O'Loughlin J, Joseph L, Labrecque M, Tu JV, et al. Comparison of primary percutaneous coronary intervention and fibrinolytic therapy in ST-segment-elevation myocardial infarction. Bayesian hierarchical meta-analyses of randomized controlled trials and observational studies. *Circulation*. 2009;119(24):3101-3109.
 22. Hochman JS, Lamas GA, Buller CE, Dzavik V, Reynolds HR, Abramsky SJ, et al. Coronary intervention for persistent occlusion after myocardial infarction. *N Engl J Med*. 2006;355(23):2395-2407.
 23. García-Ruiz JM, Fernández-Jiménez R, García-Alvarez A, Pizarro G, Galán-Arriola C, Fernández-Friera L, et al. Impact of the Timing of Metoprolol Administration During STEMI on Infarct Size and Ventricular Function. *Journal of the American College of Cardiology*. 2016; 67(18):2093-2104.
 24. Hellawell, JL, Margulies, KB. Myocardial Reverse Remodeling. *Cardiovascular Therapeutics*. 2012;30(3):172-181.

25. Shacham Y, Khoury S, Flint N, Steinvil A, Sadeh B, Arbel Y, et al. Serial Echocardiographic Assessment of Left Ventricular Filling Pressure and Remodeling among ST-Segment Elevation Myocardial Infarction Patients Treated by Primary Percutaneous Intervention. *Journal of the American Society of Echocardiography*. 2016;29(8):745-749.
26. TIMI Study Group. The thrombolysis in myocardial infarction (TIMI) trial. Phase I findings. *N Engl J Med*. 1985;312(14):932-936.
27. van't Hof AW, Liem A, Suryapranata H, Hoorntje JC, de Boer MJ, Zijlstra F. Angiographic assessment of myocardial reperfusion in patients treated with primary angioplasty for acute myocardial infarction: myocardial blush grade. Zwolle myocardial infarction study group. *Circulation* 1998;97(23):2302-2306.
28. 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. *Journal of the American Society of Echocardiography*. 2015;28(1):1-39.
29. Hung CI, Verma A, Uno H, Shin SH, Bourgoun M, Hassanein AH, et al. Longitudinal and circumferential strain rate, left ventricular remodeling and prognosis after myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol*. 2010;56(22):1812-1822.
30. Victora CG, Huttly SR, Fuchs SC, Olinto MT. The role of conceptual frameworks in epidemiological analysis: a hierarchical approach. *International Journal of Epidemiology*. 1997;26(1):224-227.
31. Xianghui Chen, Fucheng Liu, Honggui Xu, Daogang Zha, Jiancheng Xiu, Jun Guo, et al. Left ventricular diastolic dysfunction in patients with ST-elevation myocardial infarction following early and late reperfusion by coronary intervention. *International Journal of Cardiology*. 2017;228:886-889.

32. Barberato SH, Souza AM, Costantini CO, Costantini CR. Avaliação Não Invasiva das Pressões de Enchimento e Remodelação do Ventrículo Esquerdo após Infarto do Miocárdio. *Arq. Bras. Cardiol.* 2013;100(6):531-537.
33. Hillis GS, Moller JE, Pellikka PA, Gersh BJ, Wright RS, Ommen SR, et al. Noninvasive estimation of left ventricular filling pressure by E/e' is a powerful predictor of survival after acute myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol* 2004;43(3):360-367.
34. Iwahashi N, Kimura K, Kosuge M, Tsukahara K, Hibi K, Ebina T, et al. E/e' two weeks after onset is a powerful predictor of cardiac death and heart failure in patients with a first-time STelevation acute myocardial infarction. *J Am Soc Echocardiogr.* 2012;25(12):1290-1298.
35. van Melle JP, van der Vleuten PA, Hummel YM, Nijveldt R, Tio RA, Voors AA, et al. Predictive value of tissue Doppler imaging for left ventricular ejection fraction, remodelling, and infarct size after percutaneous coronary intervention for acute myocardial infarction. *Eur J Echocardiogr.* 2010 Aug;11(7):596-601.
36. Giannuzzi P, Temporelli PL, Bosimini E, Gentile F, Lucci D, Maggioni AP, et al. Heterogeneity of left ventricular remodeling after acute myocardial infarction: Results of the Gruppo Italiano per lo Studio della Sopravvivenza nell'Infarto Miocardico-3 Echo Substudy. *Am Heart J.* 2001;141(1):131-138.
37. Funaro S, La Torre G, Madonna M, Galiuto L, Scarà A, Labbadia A, et al. Incidence, determinants, and prognostic value of reverse left ventricular remodelling after primary percutaneous coronary intervention: Results of the Acute Myocardial Infarction Contrast Imaging (AMICI) multicenter study. *Eur Heart J* 2009;30(5):566-575.
38. Appleton DL, Abbate A, Biondi-Zoccai GGL. Late percutaneous coronary intervention for the totally occluded infarct-related artery: A meta-analysis of the effects on cardiac function and remodeling. *Catheter Cardio Inte* 2008;71:772-781.

39. Hendriks T, Hartman MHT, Vlaar PJJ, Prakken NHJ, van der Ende YMY, Lexis CPH, et al. Predictors of left ventricular remodeling after ST-elevation myocardial infarction. *Int J Cardiovasc Imaging*. 2017;33(9):1415-1423.
40. Horckmans M, Ring L, Duchene J, Santovito D, Schloss MJ, Drechsler M, et al. Neutrophils orchestrate post-myocardial infarction healing by polarizing macrophages towards a reparative phenotype. *Eur Heart J*. 2017;38(3):187-197.