

FLUXO CORONARIANO, MICROEMBOLIA E OBSTRUÇÃO MICROVASCULAR APÓS TROMBOSE CORONARIANA AGUDA E REPERFUSÃO CORONÁRIA

CORONARY FLOW, MICROVASCULAR OBSTRUCTION AND MICROEMBOLIZATION AFTER ACUTE CORONARY THROMBOSIS AND CORONARY REPERFUSION

Emerson de Albuquerque Seixas*

RESUMO

Trombose de uma coronária aterosclerótica é a via final comum da oclusão da mesma e responsável pelas síndromes coronarianas agudas. A microembolização distal de debris ateroscleróticos e agregados de plaquetas estão relacionados à injúria tecidual miocárdica mesmo após a desobstrução da artéria epicárdica culpada por angioplastia primária, e estão relacionados à insuficiência de fluxo distal e à resolução incompleta do segmento ST no eletrocardiograma, bem como influenciando na evolução de desfechos clínicos significativos, como reinfarto, disfunção ventricular, instabilização hemodinâmica e óbito. A angiografia coronária tem baixa sensibilidade para a detecção de trombo, porém, quando o mesmo é visualizado na angiografia, tem-se como certo o grande risco da fragmentação e embolização do mesmo para o leito distal da artéria culpada ou para outro ramo, bem como o risco de trombose posterior do stent implantado durante a angioplastia e comprometimento do lúmen e do fluxo coronariano. Buscou-se neste artigo a revisão dos mecanismos de microembolização coronária, os eventos adversos relacionados a esta embolização e a interferência no fluxo coronário, assim como a prevenção dos mesmos por dispositivos de proteção coronária distal à lesão coronariana culpada e efeitos do tratamento adjunto farmacológico e da própria angioplastia na interferência do fluxo coronariano e na injúria tecidual.

Descritores: trombose coronária, reperfusão miocárdica, circulação coronária, microcirculação.

ABSTRACT

Thrombosis of atherosclerotic coronary is the final common pathway of its occlusion and responsible for acute coronary syndromes. The distal microembolization of atherosclerotic debris and aggregates of platelets are related to myocardial tissue damage even after re-acquiring the patency of the epicardial culprit artery by angioplasty and are related to inadequate distal flow and incomplete resolution of ST segment on the electrocardiogram as well as influencing the evolution of outcomes as reinfarction, ventricular dysfunction, hemodynamic instability and death. Coronary angiography has low sensitivity for detecting thrombus but when it is visualized in the angiography it has a high risk of fragmentation and embolization to the distal bed of the culprit artery or to another branch, and also of thrombosis after stent implantation through angioplasty and commitment of the lumen and coronary flow. We pursued in this article to review the mechanisms of coronary microembolization, adverse events related to this embolization and the interference in coronary flow as well as the prevention of it by using devices for the prevention of coronary embolization distal to the culprit coronary lesion and effects of adjunctive pharmacological treatment and the angioplasty in the interference of coronary blood flow and tissue injury.

Key-words: coronary thrombosis, myocardial reperfusion, coronary circulation, microcirculation.

INTRODUÇÃO

A maior parte do infarto agudo do miocárdio é causada por lesão aterosclerótica de um ramo coronário associada à trombose coronária. A rotura da placa aterosclerótica e a consequente formação de trombo é a via final comum que induz à oclusão coronária. Esta rotura expõe substâncias que promovem a ativação das plaquetas e a agregação das mesmas bem como a geração de trombina, culminando com a formação de trombo e oclusão coronária.

Placas vulneráveis à rotura apresentam enzimas, tais como collagenases e gelatinases, que degradam a matriz extracelular que compõe a capa fibrótica protetora da placa. Isto, associado ao estresse induzido pela pressão intraluminal, o tônus vasomotor coronário, taquicardia (alongamento e compressão cíclica) e rompimento de vasos nutrientes se combinam para produzir rotura da placa aterosclerótica e consequente trombose da mesma.

A rotura da placa coronária epicárdica e sua trombose é o evento responsável pela síndrome coronariana aguda assim como é responsável pela geração de microêmbolos e obstrução microvascular (OMV). Múltiplos estudos de autópsias demonstraram e relacionaram a trombose coronária à liberação de microêmbolos e OMV coronária e que estes eventos são clinicamente reconhecidos como causas de síndrome coronariana aguda.

DISCUSSÃO

Trabalhos pioneiros de estudos de autópsias de Falk¹ e Davies² descreveram microêmbolos em pacientes sem trombose coronária epicárdica. A consequência da obstrução microvascular é a necrose do miócito, e esta pode acontecer mesmo com a artéria epicárdica patente com excelente fluxo angiográfico.

Estudos de ressonância magnética detectaram a obstrução microvascular e descobriram esta associação com o fenômeno *slow-flow* (fluxo coronário lento) e o fenômeno *no-reflow* (ausência de fluxo distal mesmo após a abertura de uma coronária) após a angioplastia coronária.

No-reflow e *slow-reflow* são complicações inesperadas e indesejáveis vistas em 0,5% a 1% dos pacientes submetidos à angioplastia e refletem uma piora do fluxo na microcirculação bem como pioram o prognóstico clínico.

A microembolização certamente tem um papel neste fenômeno, contudo, o fenômeno *no-reflow* tem sido visto em experimento animal, no qual uma coronária epicárdica normal é ocluída por um dispositivo externo e depois é liberada para a restauração do fluxo.

Rev. Fac. Ciênc. Méd. Sorocaba, v. 12, n. 2, p. 4-8, 2010

* Professor do Depto. de Medicina - FCMS/PUC-SP

Recebido em 11/4/2010. Aceito para publicação em 14/5/2010.

Contato: emersondas@cardiol.br

A área de “no-reflow” é confinada ao território do miocárdio infartado e é caracterizada por dano e obstrução na microcirculação, isto é, uma consequência e não causa do infarto. Vários vasodilatadores, tais como nitroprussiato, verapamil e adenosina, têm mostrado melhorar o fluxo na microcirculação com vários graus de sucesso.³ Microêmbolos estão associados histopatologicamente à obstrução microvascular, necrose miocítica e edema e lesão endotelial dos microcapilares intramiocárdicos. Leucócito polimorfonuclear é a principal célula inflamatória visualizada nessa região bem como a presença de plaquetas e fibrina no lúmen microvascular.

Em análises pós-morte de pacientes que morreram subitamente sem infarto do miocárdio evidente, microêmbolos são identificados na microcirculação e caracterizados por material de placa aterosclerótica, incluindo cristais de colesterol, hialina e agregados plaquetários. Este mesmo material também é identificado em microêmbolos recuperados a partir de dispositivos de proteção coronária distal ao segmento coronário tratado durante angioplastia coronária.

Um estudo de Virmani⁴ e colaboradores em autópsias de pessoas que apresentaram morte súbita devido à aterosclerose e à trombose coronária investigou a frequência da presença de microêmbolos e OMV e a relacionou aos achados histopatológicos e à placa coronária culpada pelo evento (um grupo controle para comparação foi obtido de nove corações de pessoas que morreram de causas não-cardíacas e sem doença coronariana conhecida). Todos os casos deste estudo não apresentavam história prévia de doença coronária nem usavam estatinas, aspirina ou clopidogrel. Todos os corações estudados foram originados de pessoas que apresentaram morte súbita, definida como morte súbita e inesperada até seis horas do início dos sintomas clínicos. A artéria coronária culpada pelo evento com trombo agudo foi identificada e caracterizada pela causa da trombose que podia ser rotura da placa ou erosão da placa. Rotura da placa foi definida como interrupção da capa fibrocelular sobrejacente a um núcleo lipídico. Erosão da placa foi definida por uma ulceração superficial da camada superior da placa (contendo células musculares lisas dentro de uma matriz proteoglicana ocluída pelo trombo luminal) sem rotura em um núcleo lipídico.

Embolização e obstrução microvascular foram procuradas em 44 autópsias de casos de morte súbita com trombose coronária epicárdica. A morte foi presumida como sendo causa a síndrome coronariana aguda em todos os casos. Nenhum dos pacientes havia sido submetido a cateterismo cardíaco. Análise histopatológica da placa culpada subjacente à região da trombose epicárdica mostrou 26 roturas de placas (25 corações, 1 coração com duas placas rotas distintas) e 21 erosões de placas (19 corações, 2 corações com duas erosões distintas). Microêmbolos foram encontrados distalmente em relação à placa culpada e não foram encontrados em regiões sem trombose coronária. Em 24 (54%) das 44 autópsias, microêmbolos e OMV foram encontrados. Em comparação, nenhum microêmbolo foi encontrado nos nove casos controles (óbitos de causas não-coronarianas).

A embolização foi mais comumente encontrada e foi mais severa na erosão de placa que na rotura de placa. Microêmbolo foi independente em relação ao trombo coronário ser totalmente oclusivo ou não e independente da severidade da estenose coronária culpada, com média de estenose de 74% naqueles com êmbolos e 75% de estenose naqueles que não apresentavam êmbolos. Necrose miocárdica foi mais comum na erosão de placa que na rotura de placa, e as mulheres eram mais propícias à erosão de placa, embora o número de pacientes deste estudo seja

pequeno, porém é consistente com o achado de estudo anterior.⁵ Oitenta e nove por cento dos êmbolos foram encontrados em vasos menores que 120µm e o miocárdio dessas regiões apresentavam necrose miocárdica focal.

Embora os mecanismos não sejam evidentes neste estudo de Virmani,⁴ a implicação é que a estrutura e a morfologia da placa aterosclerótica podem preferencialmente predispor ao evento microembólico. Igualmente, o rompimento da placa durante a angioplastia coronária de pacientes em síndrome coronariana aguda e a consequente microembolia e obstrução microvascular são o maior reconhecimento clínico do fenômeno angiográfico “no-reflow”.

Constantini⁶ descreveu que a restauração completa do fluxo coronário no infarto agudo do miocárdio é um forte preditor de prognóstico, porém é alcançado na minoria dos pacientes.

Os microinfartos resultantes de maneira espontânea ou iatrogênica, frutos da embolização coronária induzida durante a angioplastia coronária, são caracterizados pela elevação transitória das enzimas creatinina kinase (CK-MB) e mais especificamente da troponina. A elevação da troponina está associada com pior prognóstico em pacientes com síndrome coronariana aguda e naqueles pacientes submetidos à angioplastia coronária.

Para estabelecer um padrão de comparação, a maioria dos investigadores descreve o fluxo coronário visualizado na angiografia coronária após trombólise química ou após a angioplastia primária na artéria culpada de acordo com o sistema de classificação proveniente do estudo “Trombolysis In Myocardial Infarction (TIMI) trial”: fluxo TIMI 0, oclusão completa da artéria relacionada ao infarto; fluxo TIMI 1, alguma penetração de contraste além do ponto de obstrução, mas sem perfusão do leito coronariano distal; fluxo TIMI 2, perfusão inteira da artéria relacionada ao infarto até o leito distal, porém com um fluxo atrasado ou mais lento quando comparado com uma artéria normal; e fluxo TIMI 3, completa perfusão da artéria relacionada ao infarto com fluxo normal.⁷

O fluxo TIMI 3 é muito superior ao fluxo TIMI 2 em termos de redução no tamanho do infarto bem como em termos de benefício na mortalidade a curto e longo prazo. Portanto, o fluxo TIMI 3 deve ser considerado a meta ideal quando buscamos resultado em relação ao tratamento da artéria relacionada ao infarto.

Wu e colaboradores⁸ identificaram microembolia em 17% de pacientes com fluxo TIMI 3 e em mais de 50% dos pacientes com fluxo TIMI 0, 1 ou 2. Pacientes com OMV têm maior volume diastólico e volume sistólico finais comparados a pacientes sem obstrução. O segmento miocárdico sem OMV tem aumento precoce na espessura e melhor recuperação funcional tardia comparado com o afinamento tardio em segmentos com OMV em cinco meses de segmento. Eventos cardíacos tardios ocorrem mais frequentemente em pacientes com OMV que naqueles sem OMV, sugerindo que microembolia e OMV são importantes marcadores mesmo após o controle do tamanho do infarto.^{9,10}

Outro conceito importante é o “TIMI FRAME COUNT” (quadro de contagens), padronização feita na hemodinâmica para avaliar o fluxo coronariano na artéria relacionada ao infarto e também para explicar as diferenças no tamanho e comprimento dos vasos, por exemplo (descendente anterior versus a coronária direita), e a variabilidade interobservador, determinada por Gibson e colaboradores,¹¹ que significa a simples contagem do número de quadros angiográficos decorridos até o meio de contraste atingir o leito distal da artéria de interesse.

Isto quantifica e qualifica o fluxo coronariano e é fator preditor de mortalidade hospitalar no infarto agudo do miocárdio. Usando esse critério, Gibson e colaboradores¹² determinaram que os seguintes fatores sejam preditores independentes de fluxo coronariano lento após administração de fibrinolítico: oclusões proximais, estenose severa, diâmetro luminal mínimo pequeno, retardo em atingir a reperfusão e a patência da artéria culpada, acometimento da coronária esquerda, fluxo pulsátil (fluxo quase nulo na sístole) e trombo intraluminal.

Sabe-se que, quanto mais rápido é iniciada a terapia de reperfusão, menor é a área de comprometimento miocárdico, e menor é a possibilidade de desenvolvimento de arritmia ventricular maligna (tempo é músculo). Há evidências de que a extensão do salvamento miocárdico quando a reperfusão é obtida pela angioplastia e implante de stent seja menos tempo dependente que pela fibrinólise, possivelmente por maior rapidez e eficiência na restauração do fluxo coronário pela angioplastia e diminuição da eficiência e especificidade do trombolítico ao longo do tempo após a sua administração e proporcionalmente ao tempo decorrido do início da dor precordial.¹³

O tempo decorrido até a restauração do fluxo bem como a presença de colateral para a área infartada podem interferir na recuperação da função ventricular. Mesmo após a reperfusão da artéria culpada e apesar da ausência de dano miocárdico irreversível, um período de disfunção miocárdica contrátil pode ocorrer, fenômeno conhecido como miocárdio atordoado (*myocardial stunning*).

Podemos correlacionar o grau de perfusão coronariana e fluxo na microcirculação pelo grau de resolução do supradesnivelamento do segmento ST após recanalização tanto pela angioplastia primária quanto pela trombólise química, sendo esta resolução um importante marcador de prognóstico e mortalidade. Portanto, o eletrocardiograma é um marcador da integridade biológica dos miócitos na área do infarto e pode refletir perfusão miocárdica inadequada mesmo na presença de fluxo TIMI 3.

Um estudo multicêntrico argentino¹⁴ relacionou e avaliou a resolução do supradesnivelamento do segmento ST após angioplastia primária, considerando resolução incompleta como redução menor que 70% do supradesnivelamento do segmento ST no eletrocardiograma realizado 60 minutos após a angioplastia primária e concluiu que por uma simples avaliação do eletrocardiograma há uma quantidade significativa de pacientes que não obtém reperfusão completa do miocárdio após a angioplastia primária e que a presença de comprometimento hemodinâmico, infarto de parede anterior e doença difusa no vaso culpado estão associados à reperfusão subótima e também se correlacionam com pior evolução hospitalar.

A perda progressiva da função contrátil do miocárdio que sofreu microembolização não é resultado do infarto do miocárdio somente. Na verdade, no miocárdio com perda praticamente completa da função contrátil, microinfartos afetam apenas 2% a 5% do território de perfusão e a apoptose é quase insignificante. A disfunção contrátil resulta da reação inflamatória dos microinfartos, caracterizado por um infiltrado de leucócitos, tais como monócitos e macrófagos. Em concordância com o papel causal para tal resposta inflamatória, a disfunção contrátil recupera-se quase espontaneamente aos níveis basais em aproximadamente uma semana após a microembolização coronária. Mais especificamente o TNF- α

(fator de necrose tumoral alfa) foi identificado como o fator causal da disfunção contrátil do miocárdio microembolizado.

Derivados de estudos experimentais¹⁵ verificaram que os marcadores inflamatórios, tais como a proteína C reativa e interleucina 6, estão elevados em pacientes com provável microembolização e em síndromes coronarianas agudas. Claramente, a ruptura da placa aterosclerótica resulta na liberação de fatores vasoconstrictores e trombogênicos que contribuem para a piora da perfusão microvascular.

O tamanho do infarto é fruto do dano isquêmico e da injúria de reperfusão. A microembolização de agregados plaquetários pode ser exacerbada tanto pelo fibrinolítico quanto pela angioplastia. Espasmo da microcirculação também pode acontecer pela liberação de vasoconstrictores derivados das plaquetas ativadas. A injúria de reperfusão resulta em edema celular do miócito, formação de radicais livres, sobrecarga de cálcio e lesão endotelial. A liberação de citocinas promove o acúmulo de neutrófilos e mediadores inflamatórios que induzem à injúria tecidual.

Há uma variedade de abordagens que podem minimizar e proteger o miocárdio da injúria após a reperfusão, como a utilização de antiagregantes plaquetários e antitrombóticos para minimizar a embolização distal, preservando, assim, a integridade microvascular, prevenindo dano inflamatório e dando suporte metabólico para o miocárdio isquêmico.¹⁶

PREVENÇÃO E TRATAMENTO DA MICROEMBOLIZAÇÃO CORONÁRIA

Dispositivos manuais para aspiração de trombo e filtros utilizados para proteção distal para diminuir a embolização e a OMV foram intensamente estudados a fim de avaliar se essa proteção seria mais efetiva em melhorar a reperfusão miocárdica na angioplastia primária, bem como redução de desfechos clínicos relevantes comparados àqueles pacientes sem essa proteção.

Vários estudos, tais como DEDICATION - *Drug Elution and Distal Protection in ST Elevation Myocardial Infarction Trial* -, PROMISE - *Protection Devices in PCI Treatment of Myocardial Infarction for Salvage of Endangered Myocardium* -, ESMEALD - *Enhanced Myocardial Efficacy and Removal by Aspiration of Liberated Debris* -, entre outros, são conflitantes em relação a benefícios e malefícios clínicos, tais como trombose de stent, infarto do miocárdio, revascularização da lesão e do vaso alvo e óbito, quando comparado aos pacientes que não fizeram uso desses dispositivos.¹⁷⁻¹⁹ Portanto, o uso desses dispositivos ainda é controverso no contexto da angioplastia primária em artéria nativa, pois é possível que o seu uso esteja associado ao risco de microembolização durante a sua introdução na circulação coronária, assim como a possibilidade de oclusão de ramos laterais.

Os dispositivos de proteção distal têm sua aplicação de maneira mais robusta em estudos de angioplastia de enxertos de veia safena, pois é mais comum a ocorrência de embolização de debris ateroscleróticos, que é uma causa potencial de necrose miocárdica distal após angioplastia desses enxertos, produzindo elevação enzimática (incidência em cerca de 20% dos casos de angioplastia de enxertos de veia safena), e esta elevação está associada ao aumento de morbidade e mortalidade.²⁰⁻²⁴

Há ainda autores que apóiam a decisão da aspiração do trombo da circulação coronária quando estes são visíveis à angiografia.

Baseados na importância da obstrução microvascular, há uma série de estudos com múltiplos agentes farmacológicos que demonstra que o uso de antiagregantes plaquetários em pacientes com angina estável ou síndromes coronarianas agudas e vasodilatadores em pacientes com síndromes coronarianas agudas tanto atenuam a injúria miocárdica quanto reduzem eventos adversos, o que apóia a contribuição dos mecanismos vasoconstrictores e trombóticos na fisiopatologia da microembolização coronária.

Os inibidores da glicoproteína IIb/IIIa têm sua aplicação baseada no conceito de que, por atuarem na diminuição da agregação plaquetária, diminuem a obstrução microvascular e melhoram a área infartada.

Os estudos com esses inibidores evidenciaram, além da melhora da área infartada na fase aguda do infarto, a diminuição de eventos, como o aumento da ck-mb após a angioplastia, caracterizando diminuição de microinfartos periprocedimento. Tem sua aplicação reduzida em nosso meio pelo alto custo.

O ácido acetil salicílico (AAS) deve ser dado a todos os pacientes com síndromes coronarianas agudas, dose de ataque de 162 mg a 325 mg seguida de 75 mg a 162 mg ao dia como dose de manutenção. Para aqueles com alergia comprovada ao AAS, outro antiagregante deve ser dado, tal como clopidogrel (dose de ataque de 300 mg a 600 mg seguida de 75 mg ao dia). Há outros em estudo e não disponíveis ainda no Brasil, tais como o prasugrel e o ticagrelor.

Para pacientes submetidos à fibrinólise ou à angioplastia primária, ou ainda aqueles que não receberam terapia de reperfusão por apresentação tardia no contexto do infarto agudo do miocárdio, além do AAS há, ainda, baseado nos estudos COMMIT e CLARITY,^{25,26} o benefício da adição de 75 mg de clopidogrel ao dia. Aqueles com menos de 75 anos devem receber dose de ataque de 300 mg de clopidogrel associado à fibrinólise ou dose de ataque de 300 mg a 600 mg quando a angioplastia for o método de escolha e disponível para reperfusão independente da idade do paciente.

A associação de antitrombóticos e antiagregantes busca maior benefício em relação à patência da artéria culpada prevenindo, assim, reinfarcto e outras complicações, mas esbarra no inconveniente de aumento de sangramentos maiores, como acidente vascular cerebral, principalmente em idosos com mais de 75 anos.

As estatinas não apenas estabilizam as placas ateroscleróticas coronarianas vulneráveis, reduzindo seu conteúdo lipídico, como os seus efeitos anti-inflamatórios e pleiotrópicos também podem atenuar a resposta inflamatória do miocárdio associada à microembolização coronária. Baseado neste efeito, os pacientes que recebem terapia com estatina, quando submetidos à angioplastia, têm uma incidência reduzida de injúria periprocedimento baseada na elevação da creatina kinase e troponina, menor resposta inflamatória e melhor desfecho clínico. Não está claro por quanto tempo antes e em que dose as estatinas devem ser dadas antes da angioplastia para proteger contra a microembolização coronária. No entanto, mesmo quando é dada uma dose de ataque de estatina antes da angioplastia, fornecemos proteção.²⁷⁻³⁴

Os efeitos imediatos da estatina não podem ser atribuídos à estabilização da placa, mas são resultados das suas ações anti-inflamatórias. Na verdade, a proteção também é vista quando a estatina é iniciada após a angioplastia, portanto, pode não estar relacionada somente à estabilização da placa e prevenção da microembolização, mas também por amenizar suas consequências inflamatórias.

Há dados na literatura que, quanto maior a dose de

estatina, maior é a proteção.³⁵⁻³⁸

CONCLUSÕES

Em conclusão, microembolização coronária ocorre espontaneamente e, possivelmente, é muito mais frequente do que é reconhecida na prática clínica. É também uma complicação frequente durante angioplastia e após a trombólise química. As consequências da microembolização coronária são diversas e foram aqui discutidas.

Aplicados à prática clínica, os conceitos aqui abordados - à medida que investimos em tratamentos adequados e precisos que diminuam tanto a resposta inflamatória miocárdica quanto a agregabilidade plaquetária e a formação de trombo -, bem como mecanismos de intervenção na placa aterosclerótica (buscando a sua estabilidade e a regularização tanto do fluxo coronariano epicárdico quanto da microcirculação), diminuirão a possibilidade de microembolização e de obstrução microvascular e, assim, melhorarão progressivamente a recuperação do miócito atingido pelo infarto e, conseqüentemente, a função ventricular e o prognóstico clínico desses pacientes a curto e longo prazos.

REFERÊNCIAS

1. Falk E. Unstable angina with fatal outcome: dynamic coronary thrombosis leading to infarction and/or sudden death. Autopsy evidence of recurrent mural thrombosis with peripheral embolization culminating in total vascular occlusion. *Circulation*. 1985; 71:699-708.
2. Davies MJ, Thomas AC, Knapman PA, Hangartner JR. Intramyocardial platelet aggregation in patients with unstable angina suffering sudden ischemic cardiac death. *Circulation*. 1986; 73:418-27.
3. Reffelmann T, Kloner RA. The no-reflow phenomenon: a basic mechanism of myocardial ischemia and reperfusion. *Basic Res Cardiol*. 2006; 101:359-72.
4. Schwartz RS, Burke A, Farb A, Kaye D, Lesser JR, Henry TD, et al. Microemboli and microvascular obstruction in acute coronary thrombosis and sudden coronary death. *J Am Coll Cardiol*. 2009; 54:2167-73.
5. Arbustini E, Dal Bello B, Morbini P, Burke AP, Bocciarelli M, Specchia G, et al. Plaque erosion is a major substrate for coronary thrombosis in acute myocardial infarction. *Heart*. 1999; 82:269-72.
6. Constantini CO, Stone GW, Mehran R, Aymong E, Grines CL, Cox DA, et al. Frequency, correlates, and clinical implications of myocardial perfusion after primary angioplasty and stenting, with and without glycoprotein IIb/IIIa inhibition, in acute myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol*. 2004; 44:305-12.
7. TIMI Study Group. The thrombolysis in myocardial infarction (TIMI) trial. Phase I findings. *N Engl J Med*. 1985; 312:932-6.
8. Wu KC, Zerhouni EA, Judd RM, Lugo-Olivieri CH, Barouch LA, Schulman SP, et al. Prognostic significance of microvascular obstruction by magnetic resonance imaging in patients with acute myocardial infarction. *Circulation*. 1998; 97:765-2.
9. Ito H. No-reflow phenomenon and prognosis in patients with acute myocardial infarction. *Nat Clin Pract Cardiovasc Med*. 2006; 3:499-506.
10. Kramer CM. The prognostic significance of microvascular obstruction after myocardial infarction as defined by cardiovascular magnetic resonance. *Eur Heart J*. 2005; 26:532-3.
11. Gibson CM, Murphy SA, Rizzo MJ, Ryan KA, Marbel SJ, McCabe CH, et al. Relationship between TIMI frame count and clinical outcomes after thrombolytic administration. Thrombolysis in Myocardial Infarction (TIMI) Study Group. *Circulation*. 1999; 99:1945-50.

12. Gibson CM, Murphy SA, Menown IB, Sequeira RF, Greene R, Van der Werf F, et al. Determinants of coronary blood flow after thrombolytic administration. Thrombolysis in Myocardial Infarction (TIMI) Study Group. *J Am Coll Cardiol.* 1999; 34:1403-22.
13. Schomig A, Ndeprepa G, Mehilli J, Schwaiger M, Schuhlen H, Nekolla S, et al. Therapy-dependent influence of time to treatment interval on myocardial salvage in patients with acute myocardial infarction treated with coronary artery stenting or thrombolysis. *Circulation.* 2003; 108:1084-8.
14. Damonte AA, Lasave L, Kozak F, Rossi M, Gamen M, Cura F, et al. Avaliação da resolução do supradesnivelamento do segmento ST após angioplastia primária Registro multicêntrico de infarto agudo do miocárdio com supradesnivelamento do segmento ST na Argentina. *Rev Bras Cardiol Invasiva.* 2009; 17:470-5.
15. Heusch G, Kleinbongard P, Böse D, Levkau B, Haude M, Schulz R, et al. Coronary microembolization from bedside to bench and back to bedside. *Circulation.* 2009; 120:1822-36.
16. Cannon RO 3rd. Mechanisms, management and future directions for reperfusion injury after acute myocardial infarction. *Nat Clin Pract Cardiovasc Med.* 2005; 2:88-94.
17. Kelbæk H, Terkelsen CJ, Helqvist S, Lassen JF, Clemmensen P, Klovgaard L. et al. Randomized comparison of distal protection versus conventional treatment in primary percutaneous coronary intervention: the drug elution and distal protection in ST-elevation myocardial infarction (DEDICATION) Trial. *J Am Coll Cardiol.* 2008; 51:899-905.
18. Javaid A, Siddiqi NH, Steinberg DH, Buch AN, Slottow TLP, Roy P, et al. Adjunct thrombus aspiration reduces mortality in patients undergoing percutaneous coronary intervention for ST-elevation myocardial infarction with high-risk angiographic characteristics. *Am J Cardiol.* 2008; 101:452-6.
19. Kaltoft A, Kelbæk H, Kløvgaard L, Terkelsen CJ, Clemmensen P, Helqvist S, et al. Increased rate of stent thrombosis and target lesion revascularization after filter protection in primary percutaneous coronary intervention for st-segment elevation myocardial infarction: 15-month follow-up of the DEDICATION (Drug Elution and Distal Protection in ST Elevation Myocardial Infarction) Trial. *J Am Coll Cardiol.* 2010; 55:867-71.
20. Stone GW, Rogers C, Hermiller J, Feldman R, Hall P, Haber R, et al. Randomized comparison of distal protection with a filter-based catheter and a balloon occlusion and aspiration system during percutaneous intervention of diseased saphenous vein aorto-coronary bypass grafts. *Circulation.* 2003; 108(5):548-53.
21. Baim D, Wahr D, George B, Leon MB, Greenberg J, Cutlip DE, et al. Randomized trial of a distal embolic protection device during percutaneous intervention of saphenous vein aorto-coronary bypass grafts. *Circulation.* 2002; 105:1285-90.
22. Stone GW, Webb J, Cox DA, Brodie BR, Qureshi M, Kalynych A, et al. Distal microcirculatory protection during percutaneous coronary intervention in acute ST-segment elevation myocardial infarction: A randomized controlled trial. *JAMA.* 2005; 293:1063-72.
23. Kuntz RE, Rogers C, Baim DS. Percutaneous coronary intervention-induced emboli during primary PCI for STEMI: Too little, too much, or too late? *Am Heart J.* 2005; 150:4-6.
24. Rogers C, Huynh R, Seifert PA, Chevalier B, Schofer J, Edelman ER, et al. Embolic protection with filtering or occlusion balloons during saphenous vein graft stenting retrieves identical volumes and sizes of particulate debris. *Circulation.* 2004; 109: 1735-40.
25. Sabatine MS, Cannon CP, Gibson CM, Lopez-Sendon JL, Montalescot G, Theroux P, et al. Addition of clopidogrel to aspirin and fibrinolytic therapy for myocardial infarction with ST-segment elevation. *N Engl J Med.* 2005; 352:1179-89.
26. Chen ZM, Jiang LX, Chen YP, Xie JX, Pan HC, Peto R, et al. Addition of clopidogrel to aspirin in 45852 patients with acute myocardial infarction: randomized placebo-controlled trial. *Lancet.* 366:1607-21.
27. Erbel R, Heusch G. Brief review: coronary microembolization. *J Am Coll Cardiol.* 2000; 36:22-4.
28. Topol EJ, Yadav JS. Recognition of the importance of embolization in atherosclerotic vascular disease. *Circulation.* 2000; 101:570-80.
29. Davies MJ, Thomas AC. Plaque fissuring: the cause of acute myocardial infarction, sudden ischaemic death, and crescendo angina. *Br Heart J.* 1985; 53:363-73.
30. Napodano M, Ramondo A, Tarantini G, Peluso D, Compagno S, Fraccaro C, et al. Predictors and time-related impact of distal embolization during primary angioplasty. *Eur Heart J.* 2009; 30:305-13.
31. Popma JJ, Cox N, Hauptmann KE, Reifart N, Virmani R, Emira K, et al. Initial clinical experience with distal protection using the FilterWire in patients undergoing coronary artery and saphenous vein graft percutaneous intervention. *Catheter Cardiovasc Interv.* 2002; 57:125-34.
32. Serruys PW, de Feyter P, Macaya C, Kokott N, Puel J, Vrolix M, Branzi A, Bertolami MC, Jackson G, Strauss B, Meier B. Fluvastatin for prevention of cardiac events following successful first percutaneous coronary intervention: a randomized controlled trial. *JAMA.* 2002; 287:3215-22.
33. Cannon CP, Braunwald E, McCabe CH, Rader DJ, Rouleau JL, Belder R, et al. Intensive versus moderate lipid lowering with statins after acute coronary syndromes. *N Engl J Med.* 2004; 350:1495-504.
34. Ray KK, Cannon CP, McCabe CH, Cairns R, Tonkin AM, Sacks FM, et al. Early and late benefits of high-dose atorvastatin in patients with acute coronary syndromes: results from the PROVE IT-TIMI 22 Trial. *J Am Coll Cardiol.* 2005; 46:1405-10.
35. Johnson C, Waters DD, Demicco DA, Breazna A, Bittner V, Greten H, et al. Comparison of effectiveness of atorvastatin 10mg versus 80 mg in reducing major cardiovascular events and repeat revascularization in patients with previous percutaneous coronary intervention (post hoc analysis of the Treating to New Targets [TNT] Study). *Am J Cardiol.* 2008; 102:1312-7.
36. Leone AM, Rutella S, Giannico MB, Perfetti M, Zaccone V, Brugaletta S, et al. Effect of intensive vs standard statin therapy on endothelial progenitor cells and left ventricular function in patients with acute myocardial infarction: Statins for Regeneration After Acute Myocardial Infarction and PCI (STRAP) trial. *Int J Cardiol.* 2008; 130:457-62.
37. Merla R, Reddy NK, Wang FW, Uretsky BF, Rbagelata A, Birnbaum Y. Meta-analysis of published reports on the effect of statin treatment before percutaneous coronary intervention on periprocedural myonecrosis. *Am J Cardiol.* 2007; 100:770-6.
38. Cannon CP, Steinberg BA, Murphy SA, Mega JL, Braunwald E. Meta-analysis of cardiovascular outcomes trials comparing intensive versus moderate statin therapy. *J Am Coll Cardiol.* 2006; 48:438-45.
39. Sattler KJ, Herrmann J, Yün S, Wang Z, Heusch G, Sack S, et al. High HDL cholesterol reduces risk and extent of PCI-related myocardial infarction and improves its long-term outcome in patients undergoing elective PCI. *Eur Heart J.* 2009; 30:1894-902.
40. Srinivasan M, Rihal C, Holmes DR, Prasad A. Adjunctive thrombectomy and distal protection in primary percutaneous coronary intervention: impact on microvascular perfusion and outcomes. *Circulation.* 2009; 119:1311-9.