

PRISCILLA TEIXEIRA CÉO FRISSO

**Associação entre inflamação e lesão miocárdica
periprocedimento em pacientes com doença arterial coronária
estável submetidos ao implante de stent coronário**

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

Programa de Cardiologia

Orientador: Prof. Dr. Carlos Vicente Serrano
Junior

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

Frisso, Priscilla Teixeira Céio

Associação entre inflamação e lesão miocárdica periprocedimento em pacientes com doença arterial coronária estável submetidos ao implante de stent coronário / Priscilla Teixeira Céio Frisso. -- São Paulo, 2021.

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

Programa de Cardiologia.

Orientador: Carlos Vicente Serrano Junior.

Descritores: 1. Isquemia miocárdica 2. Intervenção coronária percutânea 3. Biomarcadores 4. Inflamação 5. Lesão miocárdica 6. Neutrófilos 7. Linfócitos 8. Plaquetas

USP/FM/DBD-243/21

Responsável: Erinalva da Conceição Batista, CRB-8 6755

Dedicatória

À minha filha Stella.

Agradecimentos

Agradeço primeiramente a Deus por ter me dado força, diante de tantos desafios enfrentados ao longo dessa caminhada!

Ele esteve sempre presente, me amparando nos dias difíceis...

Por muitas vezes pensei em desistir, por achar que não daria conta de tantas atribuições ao mesmo tempo...

Deus foi a peça mais importante nesse trabalho. Só Ele sabe o que eu enfrentei e o quanto lutei para que esse momento chegasse.

À minha filhinha Stella, a razão da minha vida, por ser minha maior motivação! Te amo mais que tudo meu amor!

Agradeço imensamente à minha mãe Marlene e à minha irmã Jacqueline, imprescindíveis em minha vida, por sempre acreditarem em mim!

Ao meu esposo Juan, obrigada por não me deixar desistir!

A Doddy, meu companheirinho de madrugadas... Testemunha dos meus dias exaustos, de choros, angústias e de luta contra o cansaço!

Aos amigos, que sempre torceram por mim e hoje vibram comigo essa vitória!

A todos da equipe de Hemodinâmica do Hospital Albert Einstein que colaboraram para esse estudo.

Ao meu orientador, Dr Serrano, por ter acreditado em mim e me dado a oportunidade de construir esse trabalho, obrigada pela sua calma, paciência e por sua orientação de excelência!

Normatização Adotada

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

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

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

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

	Lista de abreviaturas, símbolos e siglas	
	Lista de figuras	
	Lista de gráficos	
	Lista de tabelas	
	Resumo	
	Abstract	
1	INTRODUÇÃO.....	01
1.1	Intervenção coronária percutânea e a liberação de biomarcadores.....	02
1.2	Mecanismos de lesão do miocárdio após ICP eletiva ²⁵	06
1.3	Inflamação e <i>stent</i> coronário.....	08
1.3.1	Mecanismos inflamatórios da reestenose e trombose após implante de <i>stent</i> coronário.....	09
1.4	Foco no risco cardiovascular periprocedimento: controvérsias	13
1.5	Fatores que antevêm a lesão do miocárdio devido à ICP.....	14
1.6	Índices hematológicos como marcadores inflamatórios.....	15
1.6.1	Volume plaquetário médio como preditor de risco cardiovascular ⁷²	15
1.6.2	A relação neutrófilo/linfócito como marcador prognóstico cardiovascular.....	17
1.6.3	Associação entre relação plaqueta/linfócito (RPL) e gravidade de DAC.....	18
2	OBJETIVOS.....	20
3	MÉTODOS.....	22
3.1	População do estudo.....	23

3.2	Colocação de <i>stents</i> e terapia adjuvante.....	24
3.3	Troponina I cardíaca e medições de marcadores inflamatórios.....	25
3.4	Protocolo experimental	26
3.5	Métodos estatísticos	26
4	RESULTADOS.....	28
4.1	Características basais	29
4.2	Concentrações periprocedimento de marcadores inflamatórios.....	32
4.3	Poder discriminatório de marcadores inflamatórios para predição de lesão miocárdica.....	33
5	DISCUSSÃO.....	49
5.1	Relevância clínica.....	55
5.2	Limitações do estudo.....	56
6	CONCLUSÃO.....	57
10	REFERÊNCIAS.....	59

Listas

	Pág
Figura 1 Lesão microvascular e microembolização.....	7
Figura 2 Apresentação esquemática dos mecanismos que levam à reestenose, trombose e neoaterosclerose.....	12
Figura 3 Volume plaquetário médio e trombose cardiovascular.....	17

	Pág
	.
Gráfico 1	Associação entre leucócitos pré-ISC e pós-ISC e níveis de troponina..... 35
Gráfico 2	Associação entre neutrófilos pré-ISC e pós-ISC e níveis de troponina..... 36
Gráfico 3.	Associação entre eosinófilos pré-ISC e pós-ISC e níveis de troponina..... 37
Gráfico 4.	Associação entre VPM pré-ISC e pós-ISC e níveis de troponina..... 38
Gráfico 5.	Associação entre PCR pré-ISC e pós-ISC e níveis de troponina..... 39
Gráfico 6.	Associação entre RNL pré-ISC e pós-ISC e níveis de troponina..... 40
Gráfico 7.	Associação entre RPL pré-ISC e pós-ISC e níveis de troponina..... 41
Gráfico 8.	Associação entre os tercís dos leucócitos pós-ISC e níveis de troponina..... 43
Gráfico 9.	Associação entre os tercís dos eosinófilos pós-ISC e níveis de troponina..... 44
Gráfico 10.	Associação entre os tercís da proteína C-reativa pós-ISC e níveis de troponina..... 45
Gráfico 11.	Associação entre os tercís do volume plaquetário médio pós-ISC e níveis de troponina..... 46
Gráfico 12.	Associação entre os tercís de relação neutrófilo-linfócito pós-ISC e níveis de troponina..... 47
Gráfico 13.	Associação entre os tercís da RPL pós-ISC e níveis de troponina..... 48

Pág

Tabela 1.	Características basais da população estudada, de acordo com a presença ou ausência de lesão miocárdica após intervenção coronária percutânea eletiva.....	30
Tabela 2.	Marcadores inflamatórios antes e após a intervenção coronária percutânea (ICP) em pacientes com doença cardíaca isquêmica estável.....	32
Tabela 3.	Correlação entre aumento da troponina I cardíaca de alta sensibilidade (Tncl) pós-intervenção coronária percutânea (ICP) e marcadores inflamatórios (MI) em pacientes com doença cardíaca isquêmica estável submetidos à ICP.....	34

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

5-HT	Serotonina
bFGF	fator de crescimento de fibroblastos
CK-MB	Creatinoquinase
DAC	Doença arterial coronária
Gp Ib	Glicoproteína Ib
Gp IIb/IIIa	Glicoproteína IIb/IIIa
ICAM	moléculas de adesão intercelular
ICP	Intervenção coronária percutânea
IGF	fator de crescimento semelhante à insulina
IL-1	interleucina 1
IL-6	interleucina 6
IL-8	interleucina 8
ISC	Implante de stent coronário
LSR	Limite superior de referência
MCP-1	Proteína quimioatraente de monócitos-1
PCR	Proteína C-reativa
PDGF	Fator de crescimento derivado de plaquetas),

P-sel	P-selectina
RNL	Relação neutrófilo linfócito
RPL	Relação plaqueta linfócito
TGF	Fator de crescimento de transformação-beta,
TNF-alfa	Fator de necrose tumoral alfa
Tncl	Troponina cardíaca I
TPO	Trombopoetina
TxA₂	Tromboxane A ₂
VCAM	Moléculas de adesão vascular
VEGF	Vascular fator de crescimento endotelial
VPM	Volume plaquetário médio
β-TG	β tromboglomulina
SCC	Síndrome Coronária Crônica

LISTA DE SÍMBOLOS

$\%$	porcentagem
\pm	mais ou menos
$<$	menor que
\geq	maior ou igual

Frisso PTC. Associação entre inflamação e lesão miocárdica periprocedimento em pacientes com doença arterial coronária estável submetidos ao implante de stent coronário [tese]. São Paulo: Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo; 2021.

Fundamento: No cenário de síndrome coronária aguda, a associação entre uma liberação importante de marcadores inflamatórios múltiplos e de lesão miocárdica após a intervenção coronária percutânea (ICP) está associada a um prognóstico desfavorável subsequente. Porém, pouco se sabe sobre a associação desses marcadores em pacientes estáveis. **Objetivo:** Nosso objetivo foi descrever a associação entre resposta inflamatória sistêmica e lesão miocárdica após ICP em pacientes com doença coronária estável. A proteína C-reativa (PCR) e os índices hematológicos foram avaliados para descrever a inflamação. **Métodos:** Neste estudo retrospectivo e observacional, amostras de sangue foram coletadas antes e 48 horas após a ICP bem-sucedida em 329 pacientes ($65,3 \pm 11,7$ anos, 67% homens) com doença coronária estável. Marcadores inflamatórios (MI) foram determinados: PCR, leucócitos e subtipos, plaquetas, volume plaquetário médio (VPM), relação neutrófilos-linfócitos (RNL) e relação plaquetas-linfócitos (RPL). A troponina I cardíaca de alta sensibilidade (cTnI) foi medida após a ICP. A lesão miocárdica periprocedimento foi arbitrariamente definida por aumentos dos valores de cTnI e sem novas alterações eletrocardiográficas nem complicações limitantes do fluxo. **Resultados:** A ICP produziu uma resposta inflamatória sistêmica com aumento dos níveis MI. 66,7% dos pacientes apresentaram lesão miocárdica. Para determinar a força e a direção da associação entre MI aumentados e cTnI a correlação de ordem de Spearman foi determinada: PCR 0,570 ($p < 0,001$), RNL 0,190 ($p < 0,001$), VPM 0,182 ($p < 0,001$), RPL 0,180 ($p < 0,001$), leucócitos 0,166 ($p < 0,001$), neutrófilos 0,145 ($p < 0,001$), eosinófilos 0,142 ($p < 0,001$), linfócitos -0,130 ($p < 0,001$), monócitos 0,031 ($p = 0,344$) e plaquetas -0,009 ($p = 0,778$). **Conclusão:** Assim, a ICP em pacientes com doença coronária estável induz uma reação inflamatória sistêmica, que está associada à magnitude de lesão miocárdica do procedimento.

Descritores: cardiopatia isquêmica estável, intervenção coronária percutânea, marcadores inflamatórios, lesão miocárdica, relação neutrófilo-linfócito, relação plaqueta-linfócito.

Abstract

Frisso PTC. Association between inflammation and periprocedural myocardial injury in patients with stable coronary artery disease undergoing coronary stent implantation [thesis]. São Paulo: Faculty of Medicine, University of São Paulo; 2021.

Background: In the setting of acute coronary syndromes, the association between a major release of both multiple inflammatory and myocardial injury markers after PCI is linked with a subsequent poor prognosis. However, little is known concerning the association between these markers in stable patients. **Purpose:** We aimed to describe the association between systemic inflammatory response and myocardial injury after percutaneous coronary intervention (PCI) in patients with stable ischemic heart disease (SIHD). C-reactive protein (CRP) and hematological indices were assessed to depict inflammation. **Methods:** In this retrospective, observational study, blood samples were taken before and 48 h after successful PCI in 329 patients (65.3 ± 11.7 y, 67% men) with SIHD. Inflammatory markers (IM) were determined: CRP, white blood cells (WBC) and subtypes, platelets, mean platelet volume (MPV), neutrophil-lymphocyte ratio (NLR) and platelet-lymphocyte ratio (PLR). High-sensitivity cardiac troponin I (hs-cTnI) was measured post-PCI. Procedural myocardial injury was arbitrarily defined by increases of hs-cTnI values and no new electrocardiographic changes nor flow-limiting complications. **Results:** PCI produced a systemic inflammatory response with a rise in IM levels. 66.7% of the patients presented myocardial injury. To determine the strength and direction of the association between increased IM and hs-cTnI, Spearman's rank-order correlation was determined: CRP 0.570 ($p < 0.001$), NLR 0.190 ($p < 0.001$), MPV 0.182 ($p < 0.001$), PLR 0.180 ($p < 0.001$), WBC 0.166 ($p < 0.001$), neutrophils 0.145 ($p < 0.001$), eosinophils 0.142 ($p < 0.001$), lymphocytes -0.130 ($p < 0.001$), monocytes 0.031 ($p = 0.344$), and platelets -0.009 ($p = 0.778$). **Conclusion:** Thus, PCI in patients with SIHD induces a systemic inflammatory reaction, which is associated with burden of procedural myocardial injury.

Descriptors: stable ischemic heart disease, percutaneous coronary intervention, inflammatory markers, myocardial injury, neutrophil-lymphocyte ratio, platelet-lymphocyte ratio.

1.1 Intervenção coronária percutânea e a liberação de biomarcadores

A intervenção coronária percutânea (ICP) é um método muito bem estabelecido e utilizado como opção de revascularização do miocárdio em portadores da doença arterial coronária (DAC) obstrutiva. Atualmente, a implantação de *stent* coronário (ISC) tornou-se uma terapia muito empregada, tanto pela maior segurança do procedimento, quanto pela diminuição cada vez mais das taxas de reestenose. Inúmeros estudos controlados comprovaram sua eficácia, nas mais diversas apresentações clínicas e angiográficas da DAC.^{1,2}

As indicações para ICP convêm para: pacientes com isquemia miocárdica assintomática assim como pacientes com angina classe I a IV (Canadian Cardiovascular Society) ou instável; e, em situações onde há área expressiva de miocárdio viável associada a estenoses coronárias significativas com anatomia favorável.³ Entretanto, uma das complicações inesperadas da ICP é a lesão do miocárdio, caracterizada por “mionecrose” decorrente do procedimento.⁴

O tratamento das diversas formas clínicas da síndrome coronária crônica (SCC) depende de melhores resultados e alívio dos sintomas. Diretrizes específicas sobre DAC apoiam a indicação de revascularização cirúrgica e percutânea em pacientes com sintomas limitantes e refratários ao tratamento farmacológico⁵. Nesse cenário, a ICP é frequentemente realizada, especialmente em pacientes portando um ou vários vasos com uma doença de menor risco clínico e angiográfico.⁶

No entanto, pacientes com DAC conduzidos à ICP apresentam risco aumentado de complicações precoces e tardias, contando lesão / infarto do miocárdio, trombose e reestenose.⁷ Estudos recentes demonstraram que os *stents* nas artérias coronárias estimulam uma resposta celular inflamatória precoce nos primeiros três dias, concentrada nos suportes dos *stents*.⁸ O estímulo ao processo inflamatório é o rompimento da camada endotelial coronária, com liberação rápida de mediadores inflamatórios e ativação de leucócitos, como neutrófilos, monócitos e linfócitos.^{9,10} Mediadores inflamatórios, liberados durante a lesão arterial, têm um papel fundamental no aparecimento de complicações relacionadas ao procedimento.¹¹ Entre esses mediadores, a proteína C-reativa (PCR) e, mais recentemente, os índices hematológicos têm recebido considerável atenção.^{2,13}

A elevação de biomarcadores de necrose miocárdica, como a troponina e creatinoquinase (CK)-MB, em pacientes submetidos à ICP para tratamento da DAC obstrutiva estável ocorre em 8% a 30% dos procedimentos, a despeito da evolução tecnológica e da terapia adjunta empregadas.¹⁴ Os mecanismos que levam a esse aumento são complexos e multifatoriais, envolvendo desde intercorrências durante o procedimento (dissecções, oclusão transitória do vaso, oclusão de ramos secundários) até microembolizações dos constituintes da placa aterosclerótica em intervenções sem complicação aparente e com resultado angiográfico satisfatório.¹⁵

O aumento dos níveis de troponina cardíaca (Tnc), sucedendo à ICP efetiva, é comum e delibera sobre uma lesão miocárdica relacionada ao procedimento. Elevações pós-procedimento de Tnc e / ou CK-MB, ocorrem em 5-50% dos pacientes submetidos à ICP bem-sucedida.¹⁶ No entanto, seu

impacto clínico permanece incerto.^{17,18} Com a introdução dos ensaios de troponina de alta sensibilidade, capazes de distinguir diluições diminutas desse biomarcador, a dúvida sobre o valor clínico dos incrementos de Tnc após ICP aumentou ainda mais.¹⁹

Na “Quarta definição universal de infarto do miocárdio”,²⁰ o infarto do miocárdio relacionado à ICP (tipo 4a) foi definido subjetivamente por uma elevação dos valores de Tnc acima de cinco vezes o limite de referência superior ao percentil 99 para pacientes com valores basais normais. Além disso, é necessário um dos seguintes elementos para definir o infarto do miocárdio tipo 4a: sintomas de isquemia miocárdica com evidência de isquemia prolongada (maior ou igual a 20 minutos), demonstrado por desconforto no peito prolongado; ou, novas alterações eletrocardiográficas isquêmicas ST ou novas ondas Q patológicas, achados angiográficos consistentes com uma complicação do procedimento, limitação de fluxo, tais como perda de permeabilidade de um ramo lateral, persistente fluxo lento ou *no-reflow*, embolização, ou, evidência de imagem de nova perda de miocárdio viável ou nova anormalidade do movimento da parede regional demonstrada por imagem testes.

Este limiar de troponina de 5 vezes o percentil 99 do limite superior de referência (LSR) foi escolhido arbitrariamente, com base na avaliação clínica e nas implicações sociais do rótulo de infarto do miocárdio periprocedimento.

De acordo com a atual definição universal de infarto do miocárdio,²⁰ a elevação significativa dos níveis de Tnc, nas primeiras 48 horas, na ausência de isquemia, angiográficos ou achados de imagem, é arbitrariamente definida como lesão miocárdica relacionada ao procedimento.

A ocorrência de lesão da célula do miocárdio relacionada com o procedimento pode ser detectada por meio da medição de biomarcadores cardíacos de necrose antes do procedimento, repetido 3-6 horas mais tarde e, opcionalmente, 12 horas depois do procedimento.²¹

Uma subcategoria de infarto do miocárdio devido à ICP está relacionada à presença de trombose de *stent* conforme documentada por angiografia e/ou autópsia concomitante a aumento e queda de valores de troponina (identificado como tipo 4b). A fim de estratificar temporalmente a ocorrência de trombose de *stent*, o Academic Research Consortium recomenda o uso das categorias de “precocce” (0 a 30 dias pós o ISC), “tardio” (31 dias a 1 ano pós o ISC) e “muito tardio” (mais de 1 ano após o ISC) para distinguir prováveis diferenças nos processos fisiopatológicos desses intervalos.²²

As orientações atuais sobre ICP recomendam como classe I a medição de biomarcadores cardíacos (CK-MB, troponina ou ambas) em pacientes que tenham sido submetidos a uma ICP e que apresentam sinais ou sintomas sugestivos de lesão do miocárdio durante ou após uma ICP. Uma recomendação classe IIa é dada para medições de rotina de biomarcadores cardíacos 8 a 12 horas após o procedimento. Em ambos os casos, “um novo CK -MB ou troponina I ou T mais de 5 vezes o LSR constituiria um infarto do miocárdio periprocedimento clinicamente significativo”.

O documento de consenso mais recente sobre a definição universal de infarto do miocárdio recomenda a medição de troponina como o biomarcador de escolha.²³ Dada a disponibilidade de ensaios de troponina de alta sensibilidade, algumas definições ainda precisam ser avaliadas em novos ensaios clínicos.²⁴

Para fins didáticas, nesta investigação infarto e injúria miocárdica periprocedimento são chamadas, sem distinção, de lesão miocárdica pós-ISC.

1.2 Mecanismos de lesão do miocárdio após ICP eletiva²⁵

Lesões miocárdicas extensas após ICP eletiva são usualmente relacionadas a complicações angiográficas visíveis. No entanto, quando essa visibilidade não é possível, outras hipóteses para explicar a elevação de biomarcadores precisam ser improvisadas.²⁶

A insuflação do balão durante a ICP muitas vezes provoca isquemia transitória, acompanhada ou não por desconforto no peito ou alterações ST-T. Lesão miocárdica com necrose pode resultar de eventos periprocedimento isolados ou em combinação, como a dissecação coronária, a oclusão de uma artéria coronária principal ou de um ramo lateral, a interrupção do fluxo colateral, o fluxo lento ou *no-reflow*, a embolização distal e o entupimento microvascular. Embolização de trombo intracoronário ou de detritos de partículas ateroscleróticas pode não ser evitável, apesar do uso concomitante de anticoagulante, terapia adjuvante antiplaquetária, aspiração e/ou dispositivos de proteção.²⁷

O material da placa após a sua rotura mecânica tem sido detectado em ultrassonografia intracoronária com *Doppler* durante a ICP²⁸. Embora ocorra em todas as fases da intervenção, a embolização é mais pronunciada durante o procedimento de ISC.²⁹

A disfunção microvascular e subsequente mionecrose está diretamente correlacionada com os fenômenos de microembolização. Outros eventos participam do dano miocárdico após o ISC, tais como liberação de fatores vasoativos da placa aterosclerótica, ativação plaquetária e vulnerabilidade preexistente do miocárdio.³⁰ Tais eventos provocam inflamação de ampla veemência no local da manipulação, caracterizada por ativação de leucócitos e plaquetas, e do miocárdio circunscrito das áreas de mionecrose (Figura 1).

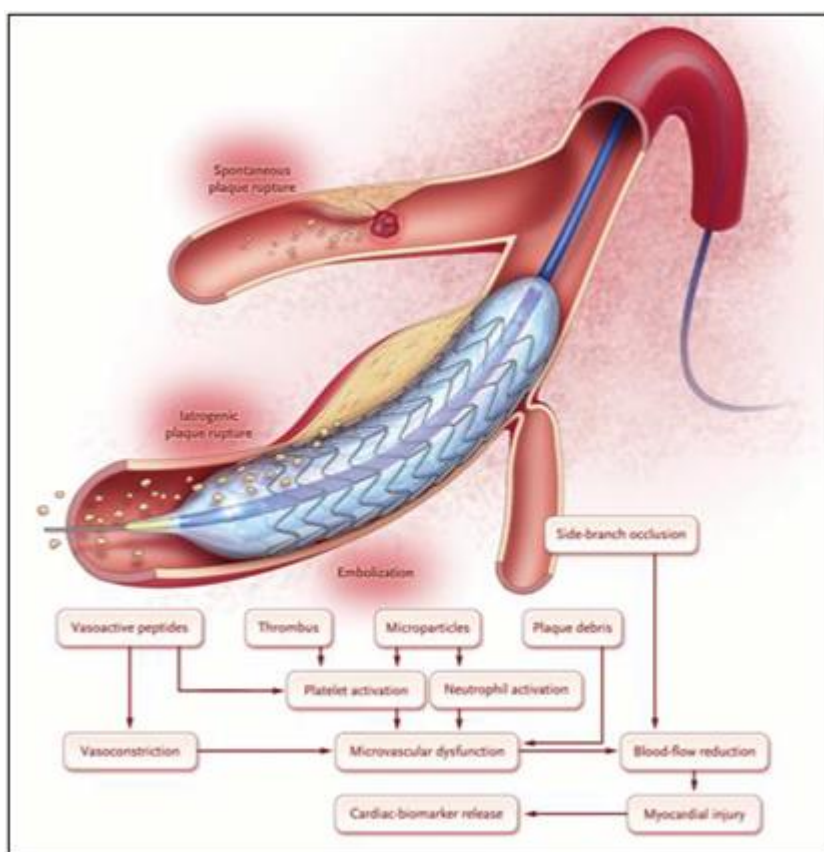


Figura 1- Lesão microvascular e microembolização: A elevação não-dependente de biomarcadores de necrose miocárdica ocorre na rotura espontânea de placa aterosclerótica vulnerável e subsequente formação de trombo intracoronário. Por outro lado, a ICP provoca abruptamente rotura da placa (iatrogenia), e o infarto de miocárdio imediato pode estar relacionado à oclusão de ramo lateral, à lesão microvascular devido à embolização distal, ou à liberação de peptídeos vasoativos. (N Engl J Med 2011;364:453-64.)

Estudos com a ressonância magnética cardíaca confirmaram duas localizações distintas para a lesão miocárdica periprocedimento: (i) adjacentes ao local da intervenção, em que a lesão miocárdica é muito provavelmente devido ao comprometimento de um ramo lateral da artéria tratada, e (ii) jusante do local de intervenção, em que a lesão é mais provável devido ao dano da circulação microvascular.³¹

A lesão miocárdica ocorre em incidências semelhantes nessas duas localizações, mas em apenas 25% dos casos ela é detectável pela ressonância magnética. O tamanho da lesão miocárdica distal correlaciona-se diretamente com o volume da placa e com o quanto ela é reduzida pela ICP, uma vez que detritos são enviados a jusante (embolia). Além disso, a composição da placa influencia a extensão da mionecrose periprocedimento. A abordagem em placas com grandes centros necróticos leva a maiores graus de mionecrose, enquanto placas fibróticas são relativamente inertes a este respeito.^{32,33}

1.3 Inflamação e *stent* coronário

Evidências recentes demonstraram que o *stent* coronário pode induzir o aparecimento de uma resposta inflamatória vascular,³⁴ em que a reestenose é a manifestação final. Esta resposta inflamatória é constituída basicamente pela: expansão do *stent* com a rotura da placa aterosclerótica e camada média, manutenção da pressão radial do *stent* na parede arterial, presença de um corpo estranho metálico e disfunção endotelial.³⁵

Os danos mecânicos das artérias e subsequente exposição dos estímulos aterogênicos presentes na placa induzem uma resposta inflamatória com a adesão e migração de leucócitos para a parede do vaso e criação de macrófagos (que formam células de espuma). A liberação de fatores de crescimento e citocinas com o recrutamento de células musculares lisas e a estimulação da proliferação de neointima conduzem ao acúmulo de lípidos e disfunção endotelial.³⁶

1.3.1 Mecanismos inflamatórios da reestenose e trombose após implante de *stent* coronário

Como nosso estudo levanta a hipótese que a resposta inflamatória decorrente ao implante de *stent* pode estar associada à reestenose e trombose, a seguir descrevemos os mecanismos envolvidos nesse processo fisiopatológico. Com esta descrição, espera-se mostrar o impacto dos achados deste estudo.

Os *stents* coronários acarretam uma série de reações celulares. Os processos de cicatrização devem ser de modo que cubra as hastes com uma fina camada de neoendotélio em funcionamento e mínima ou nenhuma matriz extracelular. Após a ICP, no entanto, uma série de mecanismos indesejados também são ativados, ocorrendo a elevação dos níveis de marcadores inflamatórios (MI), como PCR, citocinas inflamatórias e parâmetros de células

sanguíneas, sendo estes preditores de falha no implante do *stent* durante o acompanhamento.³⁷⁻³⁹

A reestenose é definida como a redução do lúmen de uma artéria após a intervenção no seu interior. Embora a reestenose antes do advento dos *stents* coronários tenha sido causada principalmente por estreitamento, a reestenose intrastent é um processo de resposta inflamatória à lesão ocasionada pela formação e proliferação de um tecido endotelial chamado neointima.⁴⁰

Um quadro agudo, como a angina instável ou o infarto do miocárdio, pode ser responsável em cerca de dois terços dos casos de reestenose de *stent*, independente das gerações dos dispositivos utilizados. A compreensão sobre a fisiopatologia do insucesso do implante do *stent* ainda não é clara e esses fenômenos são certamente multifatoriais. As comorbidades apresentadas pelo paciente ou predisposições à complicações, fatores de procedimento e de placa desempenham um papel importante no fracasso do *stent*.⁴¹

O estímulo inicial para a reestenose é a exposição endotelial e / ou lesão mecânica na parede do vaso, que liberam mediadores na corrente sanguínea, acarretando em uma resposta inflamatória que também pode ser detectada pela mensuração dos níveis de marcadores circulatórios, como PCR, amiloide A e fibrinogênio.^{42,43} Após a implantação, desnudação endotelial e o a liberação de componentes da matriz extracelular vascular, como o colágeno, ocorre a ativação e adesão de plaquetas. O fluxo sanguíneo fica comprometido devido à presença do *stent*, promovendo um estado de hipercoagulabilidade,

desencadeando reações hemostáticas caracterizadas por invasão de fagócitos.⁴³

A ação imunossupressora da droga eluída no *stent* antagoniza a reação de reparo do tecido e remoção de fibrina. Dessa forma, a atuação da droga citada anteriormente pode explicar o apresentação aguda de reestenose, como a ativação da cascata trombótica decorrente de a remoção incompleta da trombina, além da ativação de células inflamatórias, como monócitos, células T, neutrófilos via expressão de moléculas de adesão intercelular e vascular (ICAM e VCAM), produção de moléculas quimioatraentes, como MCP-1 (proteína quimioatraente de monócitos-1) e interleucina (IL)-8, pelas células endoteliais e musculares lisas, e a produção de fator de crescimento como PDGF (fator de crescimento derivado de plaquetas), beta-FGF (fator de crescimento de fibroblastos), beta-TGF (fator de crescimento de transformação), IGF (fator de crescimento semelhante à insulina), VEGF (fator de crescimento vascular endotelial) e trombina. Ademais, as citocinas envolvidas nesses processos incluem IL-1, IL-6 e fator de necrose tumoral (TNF)-alfa.⁴⁴ (Figura 2)

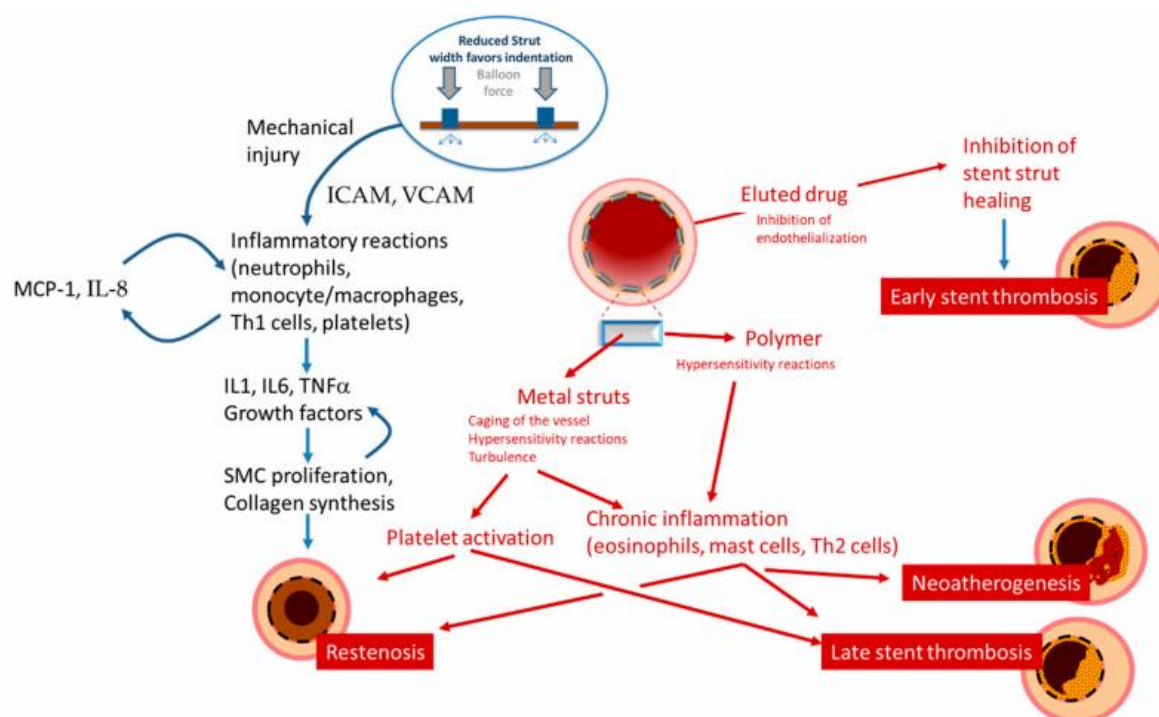


Figura 2- Apresentação esquemática dos mecanismos que levam à reestenose, trombose e neoaterosclerose. (Life (Basel). 2021 Jan 17;11(1):63).

Vários biomarcadores inflamatórios tem sido investigados nesse contexto de implante de *stent* coronário para estratificar o risco de desfechos angiográficos e clínicos. PCR é o biomarcador mais estudado em pacientes submetidos à ICP, representando um marcador sensível de inflamação sistêmica de fase aguda produzida principalmente por hepatócitos em resposta à estimulação por citocinas inflamatórias, principalmente IL-6.^{45,46} Além disso, foi demonstrado que esse biomarcador prevê eventos cardíacos futuros em estudos de prevenção primária e secundária.^{47,48}

A fisiopatologia da trombose intrastent é complexa e multifatorial, sendo que a reação causada pelo implante do *stent* é apenas um dos fatores envolvidos.⁴⁹ O processo de reparo do endotélio é prejudicado e isso se deve a um dos efeitos indesejados do polímero que envolve o dispositivo.⁵⁰

A proliferação neointimal causada pela inflamação local e sistêmica leva à patogênese da reestenose intrastent. A ativação induzida por corpo estranho resulta em um atraso ou falha no processo de reendotelização do *stent*.⁵¹⁻⁵⁴

O estado inflamatório associado ao implante do *stent* promove uma remodelação do vaso,^{53,55} causando turbulência de fluxo e ativação de plaquetas com potencial de causar trombose intrastent.⁴⁹

1.4 Foco no risco cardiovascular periprocedimento: controvérsias

Estudos recentes revelaram que o nível de troponina antes do ISC é um poderoso preditor independente no prognóstico após a ICP. Além disso, estes estudos sugerem que a associação entre infarto do miocárdio e desfechos clínicos após o procedimento, mesmo quando bem sucedida, é, em geral, um reflexo das condições anteriores à ICP. Em especial, as condições clínicas e angiográficas basais.^{56,57}

Entretanto, alguns autores^{58,59} defendem o conceito de que o aumento de biomarcadores não seja um preditor independente de desfechos cardíacos adversos. Na era atual de *stent*, os estudos disponíveis sugerem um aumento do risco cardiovascular apenas para os casos que evoluem com infarto do miocárdio com onda Q, cuja ocorrência é quase sempre causada por complicações técnicas relacionadas ao próprio procedimento e não por eventos inesperados após procedimentos bem-sucedidos.

A elevação leve/moderada de CK-MB após ISC não antecipa desfechos. Semelhante aos pacientes que não apresentaram elevação de CK-MB, os desfechos são determinados por complicações relacionadas ao procedimento nos primeiros 30 dias, por reestenose entre 30 dias e um ano e pela progressão da doença em mais de um ano.⁶⁰

1.5 Fatores que antevêm a lesão do miocárdio devido à ICP

Em geral, os preditores de lesão do miocárdio periprocedural podem ser amplamente categorizados como (i) paciente dependente, (ii) lesão dependente e (iii) considerações relacionadas ao procedimento.⁶¹

Os principais fatores de risco, tanto em termos de frequência quanto em termos de potência, são as lesões complexas (por exemplo, a presença de trombo, a estenose de um enxerto de veia safena ou uma lesão tipo C), os procedimentos complexos (por exemplo, o tratamento de lesões múltiplas ou o uso de aterectomia rotacional) e as complicações associadas (por exemplo, o fechamento abrupto do vaso, a oclusão do lado do ramo, a embolização distal ou a dissecação da artéria tratada).⁶²

Em contraste, fatores relacionados ao paciente, como idade avançada, diabetes melito, insuficiência renal, concomitante, doença multiarterial e disfunção ventricular esquerda, são os determinantes importantes de desfechos cardiovasculares desfavoráveis após ISC.⁶³ No entanto, estudos destinados a esclarecer de maneira mais completa os mecanismos envolvidos nesta ação terapêutica se fazem necessários.⁶⁴ É preciso ainda a análise de

fatores clínicos e angiográficos adicionais que se prestem a prever e evitar esta complicação.

1.6 Índices hematológicos como marcadores inflamatórios

O papel de marcadores inflamatórios nas doenças cardiovasculares tem sido extensivamente estudado e uma associação consistente entre inflamação crônica subclínica e de baixo grau tem sido estabelecida com aterosclerose coronária. Recentemente, os índices hematológicos volume plaquetário médio (VPM), as relações plaqueta/linfócito (RPL) e neutrófilo/linfócito (RNL), que são parâmetros facilmente disponíveis, têm sido incluídos nessa longa lista de marcadores inflamatórios relacionados com doença aterosclerótica.⁶⁵

As células inflamatórias e as plaquetas desempenham um papel fundamental na patogênese e evolução da aterosclerose e doenças cardiovasculares.⁶⁶⁻⁶⁹ Enquanto o aumento da contagem de neutrófilos está associada a um maior risco de eventos cardiovasculares, a baixa contagem de linfócitos pode refletir um estado geral de estresse geral e imunodeficiência, e tem sido associada a complicações cardiovasculares, além do aumento das taxas de mortalidade.^{70,71}

Entretanto, o papel prognóstico desses marcadores inflamatórios em pacientes com DAC tratada com ICP eletiva ainda não está claro.

1.6.1 Volume plaquetário médio como preditor de risco cardiovascular⁷²

As plaquetas desempenham um papel crucial na aterotrombose, a principal causa das síndromes coronárias agudas.⁷³ A ativação das plaquetas que ocorre nos sítios de lesão vascular na doença arterial oclusiva, é decorrente de uma resposta exagerada e desregulada dos mecanismos protetores da hemostasia. As plaquetas secretam e expressam uma vasta quantidade de mediadores de coagulação, inflamação, trombose e aterosclerose.^{74,75} A capacidade observada de agentes antiplaquetários em reduzir os eventos cardiovasculares reforçam o papel essencial das plaquetas no processo aterotrombótico.⁷⁶

No mesmo indivíduo, as plaquetas são heterogêneas quanto o tamanho e a densidade. O VPM, a medida mais comumente empregada para determinar o tamanho das plaquetas, é um marcador potente de reatividade plaquetária. A metodologia laboratorial para se calcular o VPM ainda não está definida, mas o VPM está bastante disponível na prática clínica e é de baixo custo. Plaquetas maiores são metabolicamente e enzimaticamente mais ativas,⁷⁷ e possuem um potencial protrombótico maior.⁷⁸ VPM elevado está associado a outros marcadores de atividade plaquetária, incluindo aumento da agregação plaquetária, síntese de tromboxane e liberação de β -tromboglobulina e expressão de moléculas de adesão.⁷⁹ Ainda mais, VPM aumentado é visto em pacientes diabéticos,⁸⁰ hipertensos,⁸¹ hipercolesterolêmicos,⁸² fumantes⁸³ e obesos,⁸⁴ sugerindo um mecanismo comum pelo qual esses fatores podem aumentar o risco de doença cardiovascular.

Os potenciais mecanismos pelo qual o VPM induz trombose cardiovascular estão ilustrados na Figura 3.

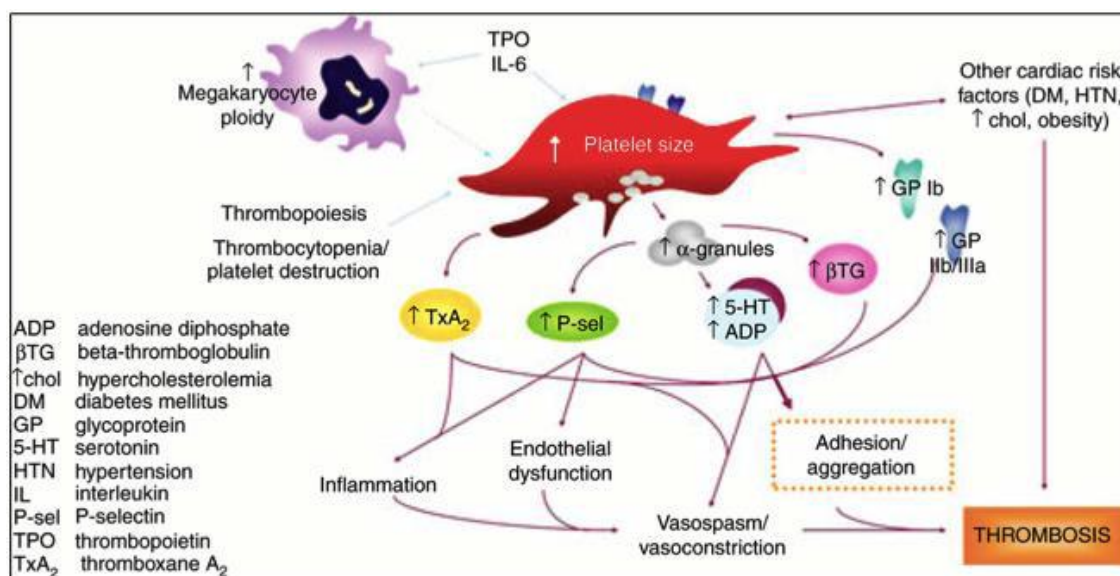


Figura 3- Volume plaquetário médio e trombose cardiovascular. Plaquetas maiores possuem mais α-grânulos, que liberam fatores protrombóticos como a P-selectina (P-sel), serotonina (5-HT), P e β-tromboglobulina (β-TG). Plaquetas maiores também possuem níveis elevados de tromboxano A₂ (TxA₂) e expressam mais receptores adesivos, glicoproteína (GP) Ib e GP IIb/IIIa. Esses possuem uma variedade de efeitos na inflamação e função endotelial, promovendo adesão celular e agregação, vasoconstrição e, no final, promovendo trombose. O tamanho plaquetário é dependente da carga genética do megacariócito, regulado pela trombopoietina (TPO). (Thromb Haemost 2010;8:148-56.)⁷²

1.6.2 A relação neutrófilo/linfócito como marcador prognóstico cardiovascular

O papel da inflamação nas doenças cardiovasculares tem sido estudado extensivamente, e uma associação consistente entre diversos

marcadores inflamatórios e DAC tem sido bem estabelecida,⁸⁵ tais como estudos com o uso da RNL, como preditor de mortalidade a longo prazo em pacientes submetidos à ICP.⁸⁶ A contagem baixa de linfócitos tem sido relacionada com pior desfecho cardiovascular.⁸⁷ Em casos de inflamação sustentada, a contagem de linfócitos diminui devido ao aumento da apoptose linfocitário. Linfócitos representam a uma resposta imune conveniente enquanto os neutrófilos causam uma reação inflamatória mais destrutiva.

1.6.3 Associação entre relação plaqueta/linfócito (RPL) e gravidade de DAC

Ainda mais, condições inflamatórias em progressão induzem uma proliferação mais exacerbada da série megacariocítica e trombocitose relativa. Estudos prévios mostraram uma associação entre a contagem de plaquetas circulantes e desfechos cardiovasculares maiores em pacientes com DAC e entre adultos saudáveis.⁸⁸

Estudos recentes têm mostrado que a RPL é um novo marcador e preditor inflamatório de resultados adversos em várias doenças cardiovasculares.^{89,90,91}

Além disso, o aumento dos níveis de RPL pré procedimento é relatado como um preditor independente significativo de mortalidade a longo prazo em síndrome coronária aguda (SCA).^{92,93}

A RPL é um novo marcador prognóstico que integra dois preditores de risco em um. Oferece simultaneamente uma noção das vias de agregação plaquetária e inflamação na carga aterotrombótica coronária

Nesse contexto, esta investigação baseou-se na hipótese de que a lesão miocárdica relacionada ao ISC, em pacientes com SCC, está associada a uma resposta inflamatória.

Realizamos este estudo com o objetivo de avaliar os correlatos de lesão miocárdica com inflamação após ICP em pacientes com SCC. Os índices hematológicos e PCR foram avaliados para representar a inflamação.

A abordagem proposta para o nosso objetivo foi comparar pacientes com SCC que apresentavam lesão miocárdica com aqueles que não apresentavam, de acordo com a magnitude da resposta inflamatória após uma ICP eletiva.

3.1 População do estudo

Entre 2013 e 2017, 929 pacientes com SCC foram submetidos à ICP eletiva como meio de revascularização. Todos os pacientes eram elegíveis para este estudo e tinham Tncl basal dentro do intervalo de referência. A indicação de *stent* coronário foi independente deste estudo, pois o Comitê de Ética e Pesquisa aprovou o protocolo.

O diagnóstico da SCC foi baseado na presença de dor torácica superior a dois meses com teste de estresse positivo e / ou provocada por esforços exigentes, doença uniarterial (estenose de 70-90%) e função ventricular esquerda normal. A presença dessas características caracterizou os pacientes como de baixo risco.⁹⁴

Os critérios de exclusão consistiram em infarto do miocárdio relacionado à ICP (tipo 4a); SCA dentro de 3 meses antes da intervenção percutânea; revascularização percutânea ou cirúrgica há menos de 6 meses; comprometimento hemodinâmico; disfunção ventricular esquerda significativa, definida como fração de ejeção $<0,50$; necessidade de revascularização urgente; infecção aguda ou crônica ou estado inflamatório; e presença de reestenose.

As características basais, incluindo descrições demográficas, laboratoriais, clínicas, angiográficas e de medicamentos de pacientes que progrediram sem e com lesão miocárdica após ICP estão expostas na Tabela 1. A maioria das características basais foi comparável entre os dois grupos. A idade média da coorte foi de $65,3 \pm 11,7$ anos, e 67,0% dos pacientes eram

homens. Pacientes com aumento significativo da Tncl apresentavam características clínicas mais desfavoráveis: eram mais velhos, apresentavam pressão arterial basal e níveis de LDL mais elevados, apresentavam mais história de infarto do miocárdio e revascularização e usavam menos betabloqueadores. Não houve diferença estatística no uso de antiplaquetários e estatinas. Além disso, a artéria descendente anterior esquerda foi o vaso mais tratado nos dois grupos de pacientes, sendo mais prevalente nos que apresentaram lesão miocárdica.

3.2 Colocação de *stents* e terapia adjuvante.

A técnica de colocação de *stent* eletiva obedeceu às diretrizes da Sociedade Brasileira de Cardiologia⁹⁵ e ACC / AHA.⁹⁶ No momento do procedimento, todos os pacientes estavam em uso de estatina e terapia antiplaquetária dupla - esses medicamentos foram iniciados assim que a intervenção coronária foi recomendada com base na angiografia coronária diagnóstica e pelo menos 12 horas antes do procedimento. O intervalo de espera usual entre a angiografia coronária diagnóstica e a intervenção coronária percutânea eletiva foi de uma semana. Durante a intervenção, os pacientes receberam heparina por via intravenosa de acordo com o tempo de coagulação.

3.3 Troponina I cardíaca e medições de marcadores inflamatórios

As medições de Tncl e biomarcadores hematológicos de alta sensibilidade foram obtidas no laboratório de química clínica de nossa instituição. Os aumentos de Tncl foram detectados com dois ensaios imunométricos de enzimas quimioluminescentes (IMMULITE® 1000 Chemiluminescent Technology, Siemens Healthcare Diagnostics, Los Angeles, CA). O Tncl de alta sensibilidade foi medido após a ICP. A lesão miocárdica no procedimento foi definida por aumentos de valores de Tncl superiores a 170 pg / ml, sem novas alterações no ECG nem complicações limitantes do fluxo.

A PCR foi imediatamente medida com um método nefelométrico de alta sensibilidade (BN II, Dade Behring Inc., Newark, DE), que mede a aglutinação de partículas quantificando a luz dispersa (limite de detecção > 0,175 µg / dl). A variabilidade intra-ensaio para o intervalo mais baixo de ensaio foi <0,165 µg / ml. Níveis de PCR acima de 3,0 µg / ml foram definidos como aumentados. Também foram determinados leucócitos e subtipos, plaquetas, volume médio de plaquetas (VPM), razão de neutrófilos-linfócitos (RNL) e razão de plaquetas-linfócitos (RPL), antes e 28 horas após a ICP.

3.4 Protocolo experimental

Neste estudo retrospectivo e observacional, amostras de sangue venoso periférico foram obtidas antes e 24 horas após ICP bem sucedida e não complicada. O ácido etilenodiaminotetracético foi utilizado como anticoagulante. Todas as amostras de sangue foram processadas dentro de 2 horas após a coleta.

Os pacientes foram agrupados de acordo com a presença ou ausência de lesão miocárdica após ICP.

3.5 Métodos estatísticos

O número de participantes necessários para testar nossa hipótese foi baseado em estudos anteriores ^{12,13} relatando a relação entre aumento da PCR e intervenção coronária em uma população de pacientes. Esses estudos indicam que 247 pacientes com SCC foram necessários para detectar um aumento de 20% na PCR, com base em um poder de 0,90 e um alfa de 0,05. Por isso, envolvemos pacientes com e sem lesão miocárdica até termos indivíduos suficientes em cada grupo e, em seguida, a excedemos para obter confiança extra.

Medianas (mínimas, máximas), médias (\pm desvio padrão) e porcentagens foram utilizadas para descrever as variáveis estudadas. As

comparações nas características basais de pacientes com e sem terapia com estatina foram analisadas usando o teste t de Student para variáveis contínuas ou o teste exato de Fisher para variáveis categóricas. Os programas SAS foram empregados para análise estatística.⁹⁷

As concentrações pré-procedimento de todos os marcadores em pacientes com e sem lesão miocárdica foram comparadas usando o teste de soma da classificação de Wilcoxon. As diferenças entre a linha de base e cada ponto no tempo foram calculadas para cada paciente com e sem infarto e marcador do miocárdio, e as diferenças médias foram comparadas a zero usando a análise de medida repetida da variância dos dados transformados em log.

Um valor de $p < 0,05$ foi considerado significativo para todas as análises estatísticas.

4.1 Características basais

As características basais, incluindo descrições demográficas, laboratoriais, clínicas, angiográficas e medicamentosas de pacientes que evoluíram sem ($n = 110$) e com lesão miocárdica ($n = 219$) após ICP, estão expostas na Tabela 1. Os pacientes que não evoluíram com lesão miocárdica são comparados com aqueles que desenvolveram lesão miocárdica após ICP. Todos os pacientes apresentaram descrições de baixo risco e foram submetidos ao implante de *stent* com sucesso.

A maioria das características da linha de base eram comparáveis entre os dois grupos. A média de idade da coorte foi de $65,3 \pm 11,7$ anos e 67,0% dos pacientes eram homens. Pacientes com aumento significativo de Tncl tinham características clínicas mais desfavoráveis: eram mais velhos, tinham níveis basais de pressão e LDL mais elevados, apresentavam mais história de infarto do miocárdio e revascularização e usavam menos betabloqueadores. Não houve diferença estatística no uso de antiagregantes plaquetários e estatinas. Além disso, a artéria descendente anterior foi o vaso mais tratado nos dois grupos de pacientes, sendo mais prevalente naqueles que apresentavam lesão miocárdica.

No geral, um novo infarto do miocárdio com onda Q dentro de 48 horas de ICP foi confrontado em 3 pacientes, enquanto 5 pacientes avançaram para *no-reflow* (grau de fluxo TIMI < 2) foi de 1,5%.

Tabela 1. Características basais da população estudada, de acordo com a presença ou ausência de lesão miocárdica após intervenção coronária percutânea eletiva.

	Sem lesão miocárdica (n=110)	Com lesão miocárdica (n=219)	P
Características demográficas, laboratoriais e clínicas			
Idade (anos)	64,9 ± 11,0	65,3 ± 9,0	0,01
Homens (%)	66	67	NS
Hipertensão (%)	24	27	0,047
Pós-ICP Tncl (pg/ml)	123,1 ± 45,0	199,9 ± 23,3	<0,001
Colesterol LDL (mg/dl)	72 ± 18	77 ± 32	0,001
Creatinina (mg/dl)	1,1 ± 0,1	1,2 ± 0,2	NS
Infarto do miocárdio prévio (%)	8	10	0,009
História de ICP / CRM (%)	12	14	0,008
Vaso tratado com ICP			
ADA (%)	45,0	59,1	0,007
ACx (%)	8,1	11,2	0,01

Tabela 1. Características basais da população estudada, de acordo com a presença ou ausência de lesão miocárdica após intervenção coronária percutânea eletiva.(continuação)

	Sem lesão miocárdica (n=110)	Com lesão miocárdica (n=219)	P
ACD (%)	31,0	23,1	0,009
Medicamentos hospitalares mais comuns usados			
Aspirina (%)	98	99	NS
Inibidor P2Y12 (%)	100	100	NS
Estatina (%)	100	100	NS
Beta-bloqueadores (%)	35	39	0.001
Inibidor da ECA / BRA (%)	25	22	0.003

Tncl, troponina cardíaca de alta sensibilidade I; ICP, intervenção coronária percutânea; CRM, cirurgia de revascularização do miocárdio, ADA, artéria descendente anterior; ACx, artéria circunflexa; ACD, artéria coronária direita; ECA, enzima conversora de angiotensina; BRA, bloqueadores dos receptores de angiotensina. Dados expressos em média \pm desvio padrão. NS, não significativo.

4.2 Concentrações periprocedimento de marcadores inflamatórios

Como mostra a Tabela 2, todos os pacientes apresentaram valores normais de MI antes e após ICP. No entanto, após o procedimento, um aumento considerável dos níveis de MI foi observado em todos os pacientes.

Tabela 2. Marcadores inflamatórios antes e após a intervenção coronária percutânea (ICP) em pacientes com doença cardíaca isquêmica estável.

Marcadores	Pré-ICP	Pós-ICP	VR	P
N	329	329		
CCB ($\times 10^3/\mu\text{l}$)	9,5	10,4	3,5 – 10,5	<0,001
Neutrófilos (%)	68,1	69,1	48 – 70	<0,001
Eosinófilos (%)	6,0	6,9	1 – 7	<0,001
Linfócitos (%)	35,2	34,5	34 – 50	<0,001
Monócitos (%)	20,0	21,0	20 – 27	<0,001
Plaquetas ($\times 10^3/\mu\text{l}$)	194,3	195,2	150 – 450	<0,001
VPM (fl)	12,0	12,9	6,5 – 15,0	<0,001
PCR (mg/dl)	6,4	9,0	0,0 – 0,3	<0,001
RNL	2,1	2,2		<0,001
RPL	5,8	6,0		<0,001

Pré-ICP, pré intervenção coronária percutânea; Pós-ICP, pós intervenção coronária percutânea; VR, valor de referência; CCB, contagem de células brancas; VPM, volume plaquetário médio; PCR, proteína-C reativa; RNL, relação neutrófilo-linfócito; RPL, relação plaqueta-linfócito. Test T de Student foi aplicado.

4.3 Poder discriminatório de marcadores inflamatórios para predição de lesão miocárdica

O poder discriminatório do MI pós-ICP para lesão do miocárdio foi verificado com a análise de correlação de Spearman; Ver a Tabela 3.

Tabela 3. Correlação entre aumento da troponina I cardíaca de alta sensibilidade (Tncl) pós-intervenção coronária percutânea (ICP) e marcadores inflamatórios em pacientes com doença cardíaca isquêmica estável submetidos à ICP. Essa análise de correlação foi aplicada para determinar a força e a direção da associação entre o aumento de Tncl e MI. A análise mostrou que a PCR após ICP estava fortemente correlacionada com lesão miocárdica seguida, em sequência, por contagem de RNL, VPM, RPL e leucócitos, neutrófilos e eosinófilos; contagem de linfócitos teve um valor negativo. Os níveis de monócitos e plaquetas após ICP não se correlacionaram com lesão miocárdica.

MI após ICP	Correlação	P
PCR	0,570	<0,001
RNL	0,190	<0,001
VPM	0,182	<0,001
RPL	0,180	<0,001

Tabela 3. Correlação entre aumento da troponina I cardíaca de alta sensibilidade (Tncl) pós-intervenção coronária percutânea (ICP) e marcadores inflamatórios em pacientes com doença cardíaca isquêmica estável submetidos à ICP. Essa análise de correlação foi aplicada para determinar a força e a direção da associação entre o aumento de Tncl e MI. A análise mostrou que a PCR após ICP estava fortemente correlacionada com lesão miocárdica seguida, em sequência, por contagem de RNL, VPM, RPL e leucócitos, neutrófilos e eosinófilos; contagem de linfócitos teve um valor negativo. Os níveis de monócitos e plaquetas após ICP não se correlacionaram com lesão miocárdica.(continuação)

MI após ICP	Correlação	P
CCB	0,166	<0,001
Neutrófilos	0,145	<0,001
Eosinófilos	0,142	<0,001
Linfócitos	-0,130	<0,001
Monócitos	0,031	NS
Plaquetas	-0,009	NS

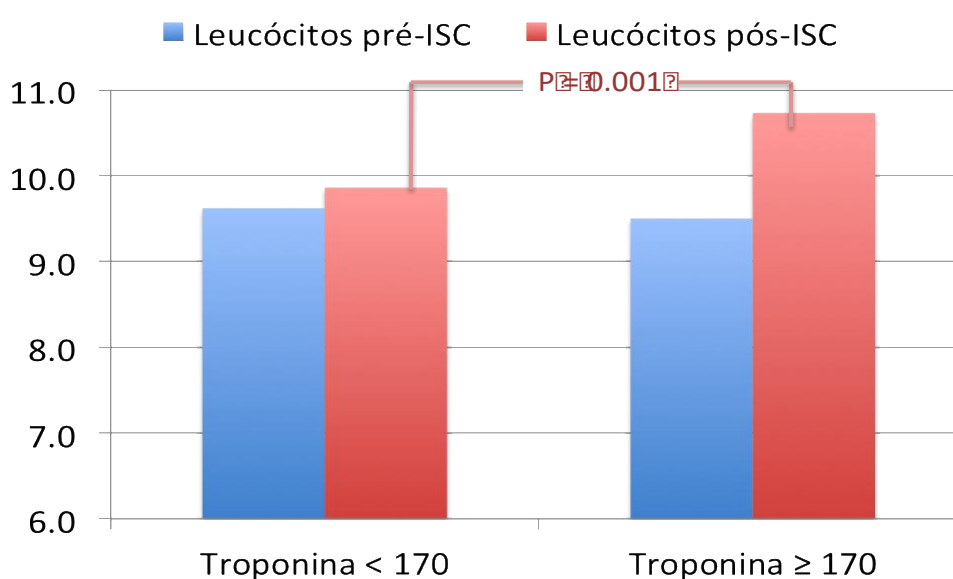
PCR, proteína-C reativa; RNL, relação neutrófilo-linfócito; VPM, volume plaquetário médio; RPL, relação plaqueta-linfócito; CCB, contagem de células brancas; NS, não significante. Correlação de Spearman foi utilizada.

Para representar de maneira mais objetiva, comparamos as variáveis hematológicas inflamatórias através de gráficos de acordo com os níveis de troponina < 170 pg/mL (sem lesão miocárdica) e \geq 170 pg/mL (com lesão miocárdica), nos momentos pré-ISC e pós-ISC. Em todas as avaliações pré-

ISC, nenhuma variável apresentou diferença estatística em relação aos níveis de troponina.

Como demonstrado nos gráficos de 1 a 7, marcadores inflamatórios, como contagem de leucócitos, eosinófilos, neutrófilos, VPM, PCR e RNL e RPL aumentaram quando ocorreu lesão miocárdica após ICP em pacientes com DAC estável. Pacientes sem lesão miocárdica após ICP não apresentaram alterações significativas nesses marcadores.

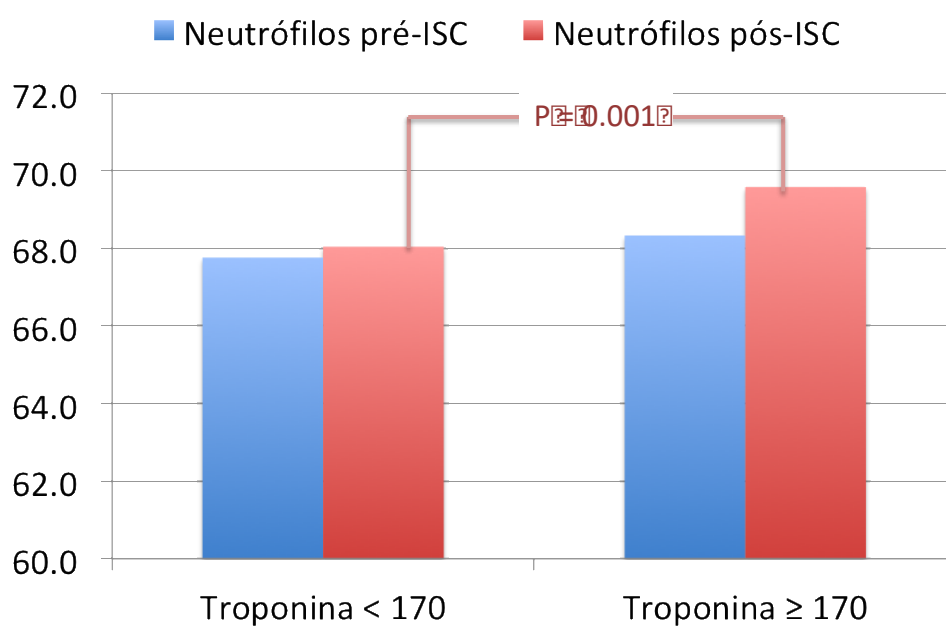
Gráfico 1. Associação entre leucócitos pré-ISC e pós-ISC e níveis de troponina. A elevação dos níveis de leucócitos pós-ISC foi significativa no grupo dos pacientes que apresentaram índices de troponina após o procedimento ≥ 170 pg/mL ($P = 0.001$).



$P = 0,001$. Análise estatística: Teste t de Student. Dados expressos em média.

Unidade de troponina pg/mL. Unidade de leucócitos %.

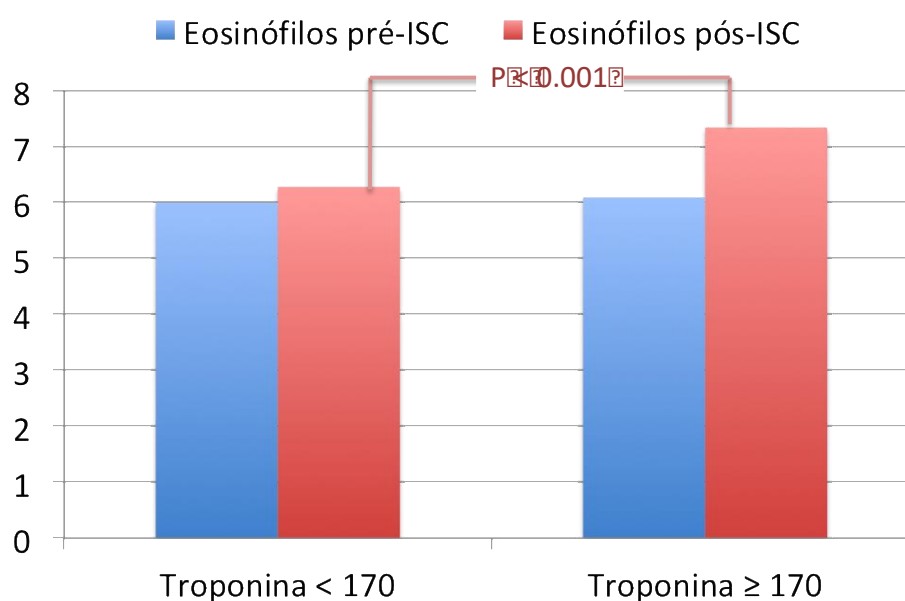
Gráfico 2. Associação entre neutrófilos pré-ISC e pós-ISC e níveis de troponina. Os níveis de neutrófilos pós-ISC foram mais elevados no grupo dos pacientes com valores de troponina após o procedimento ≥ 170 pg/mL ($P = 0.001$).



$P = 0,001$. Análise estatística: Teste t de Student. Dados expressos em média.

Unidade de troponina pg/mL. Unidade de neutrófilos %.

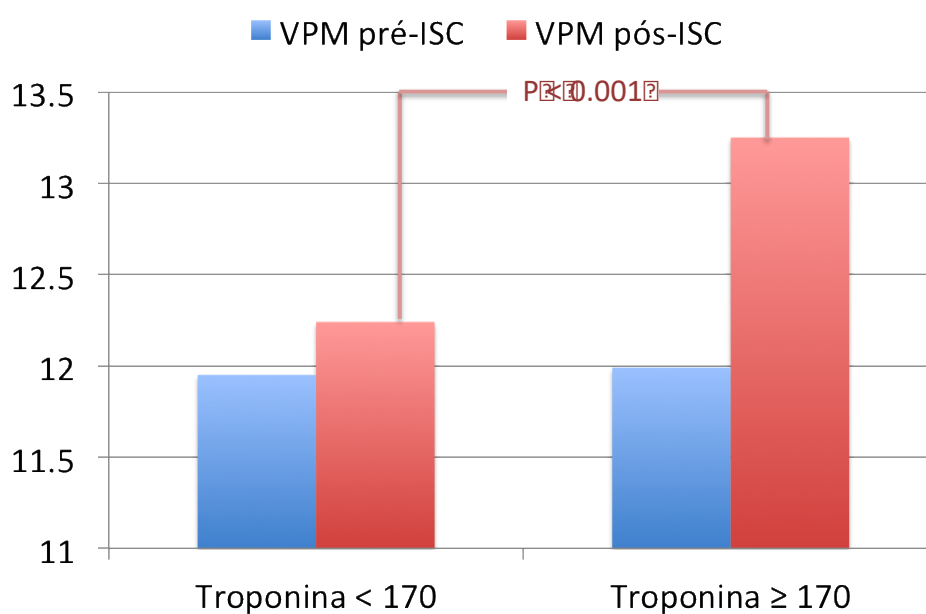
Gráfico 3- Associação entre eosinófilos pré-ISC e pós-ISC e níveis de troponina. Os níveis de eosinófilos pós-ISC do grupo de pacientes com índices de troponina ≥ 170 pg/mL apresentaram elevação com diferença estatística quando comparados ao grupo com níveis de troponina < 170 pg/mL ($P < 0.001$).



$P < 0,001$. Análise estatística: Teste t de Student. Dados expressos em média.

Unidade de troponina pg/mL. Unidade de eosinófilos %.

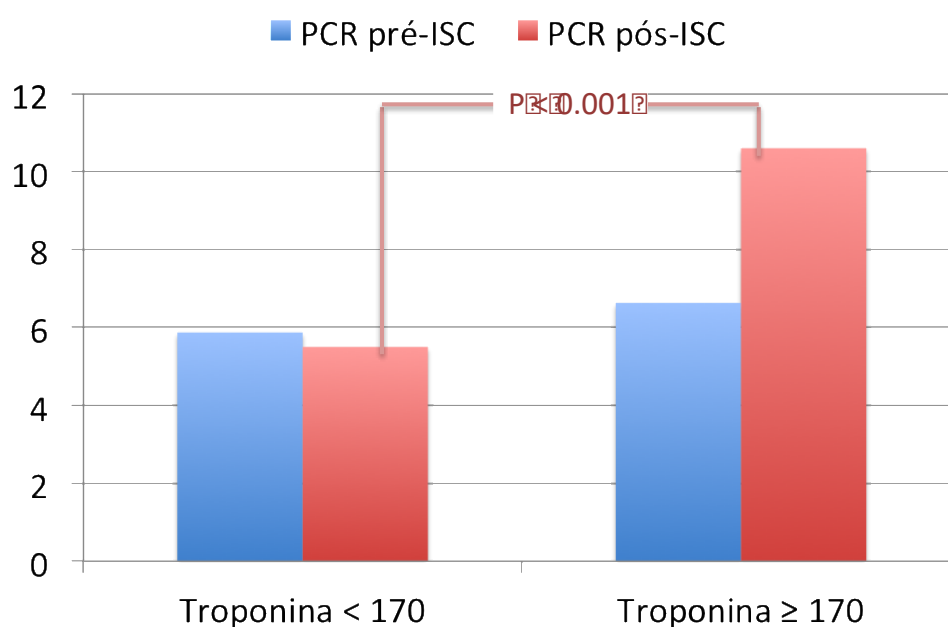
Gráfico 4- Associação entre VPM pré-ISC e pós-ISC e níveis de troponina. Os níveis de VPM pós-ISC foram mais elevados no grupo dos pacientes que apresentaram níveis de troponina ≥ 170 pg/mL ($P < 0.001$).



$P < 0,001$. Análise estatística: Teste t de Student. Dados expressos em média.

Unidade de troponina pg/mL. Unidade de VPM fl.

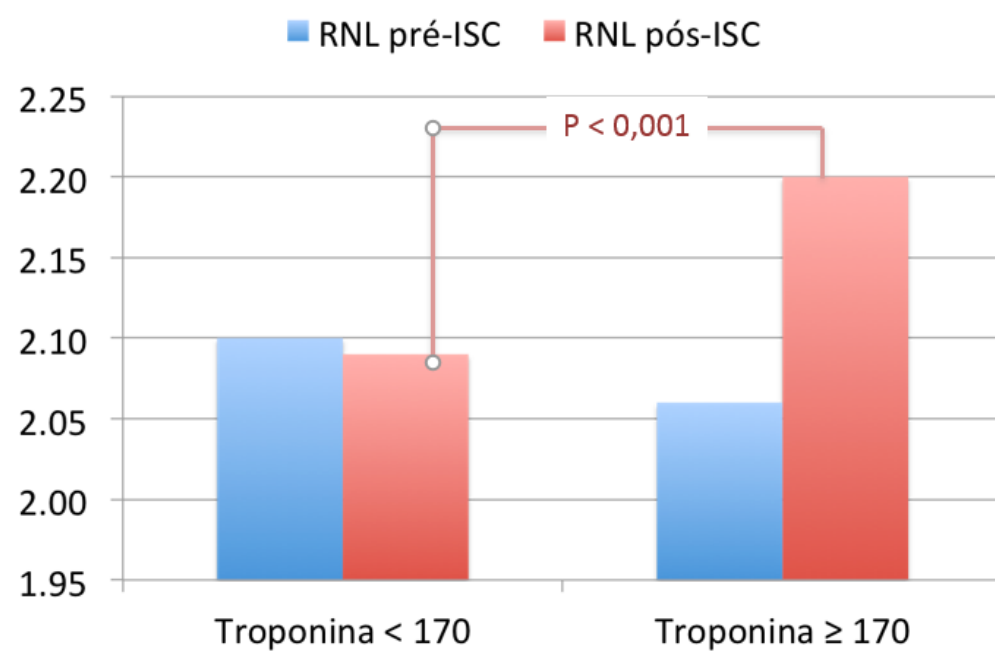
Gráfico 5- Associação entre PCR pré-ISC e pós-ISC e níveis de troponina. Os níveis de PCR pós-ISC do grupo de pacientes com níveis de troponina ≥ 170 pg/mL apresentaram elevação com diferença estatística quando comparados ao grupo com níveis de troponina < 170 pg/mL ($P < 0.001$).



$P < 0,001$. Análise estatística: Teste t de Student. Dados expressos em média.

Unidade de troponina pg/mL. Unidade de PCR mg/dL.

Gráfico 6- Associação entre RNL pré-ISC e pós-ISC e níveis de troponina. Os índices de RNL pós-ISC foram mais elevados no grupo dos pacientes que apresentaram níveis de troponina ≥ 170 pg/mL ($P < 0.001$).

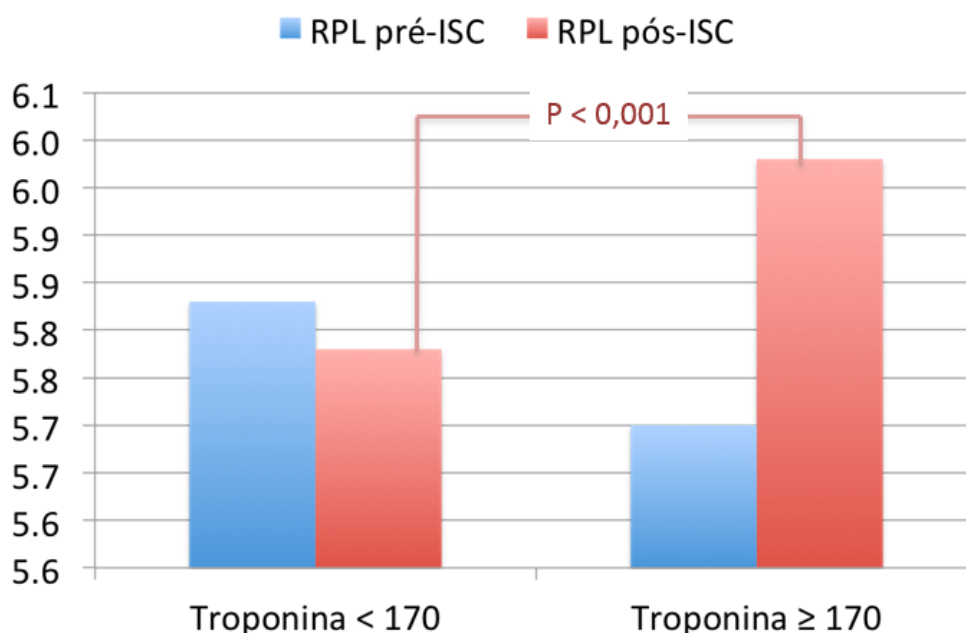


$P < 0,001$. Análise estatística: Teste t de Student. Dados expressos em média.

Unidade de troponina pg/mL. Unidade de RNL %.

Gráfico 7- Associação entre RPL pré-ISC e pós-ISC e níveis de troponina.

Houve diferença estatística dos níveis de RPL pós-ISC do grupo de pacientes com níveis de troponina ≥ 170 pg/mL quando comparados ao grupo com níveis de troponina < 170 pg/mL ($P < 0.001$).



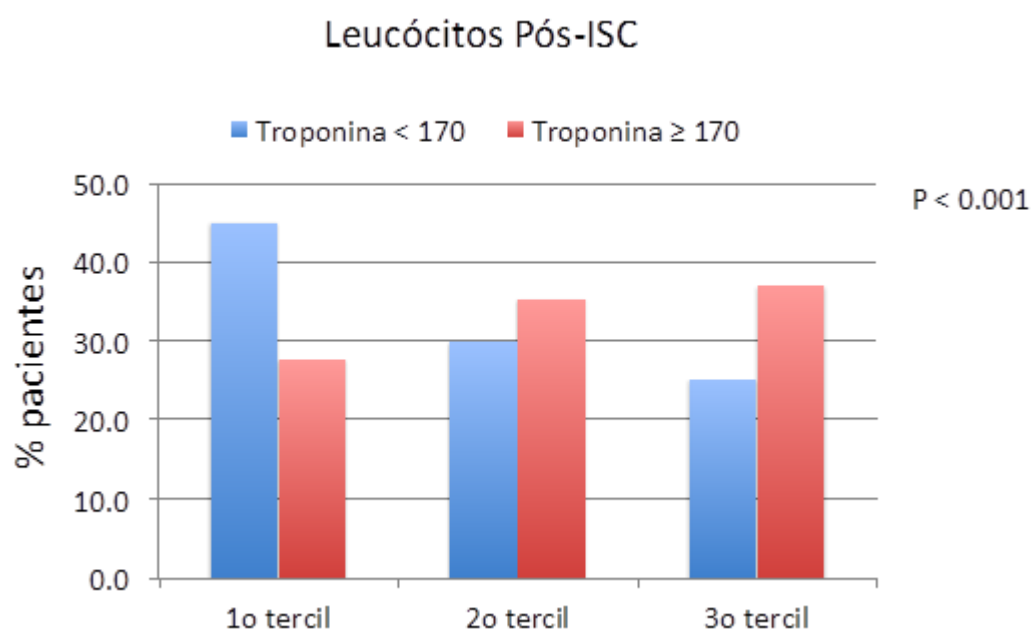
$P < 0,001$. Análise estatística: Teste t de Student. Dados expressos em média. Unidade de troponina pg/mL. Unidade de RPL %.

Embora a correlação dos níveis máximos de MI pós-ICP (apresentada anteriormente na Tabela 3) com a lesão miocárdica tenha sido significativa, a magnitude das alterações ficou abaixo dos limiares de decisão clínica; no geral,

essas mudanças ainda estavam dentro dos limites normais. Esse detalhe é claramente notável nas figuras que apresentam os valores em tercís. Uma porcentagem maior de pacientes com lesão miocárdica após ICP apresentou altos níveis de MI (tercís superiores), embora dentro dos valores de referência do que aqueles sem lesão miocárdica (tercís inferiores).

Como demonstrado abaixo nos gráficos de 8 a 13, uma maior proporção de pacientes com lesão miocárdica após intervenção coronária percutânea apresentou níveis superiores de marcadores inflamatórios (tercís superiores), embora dentro dos valores de referência, do que aqueles sem lesão miocárdica (tercís inferiores).

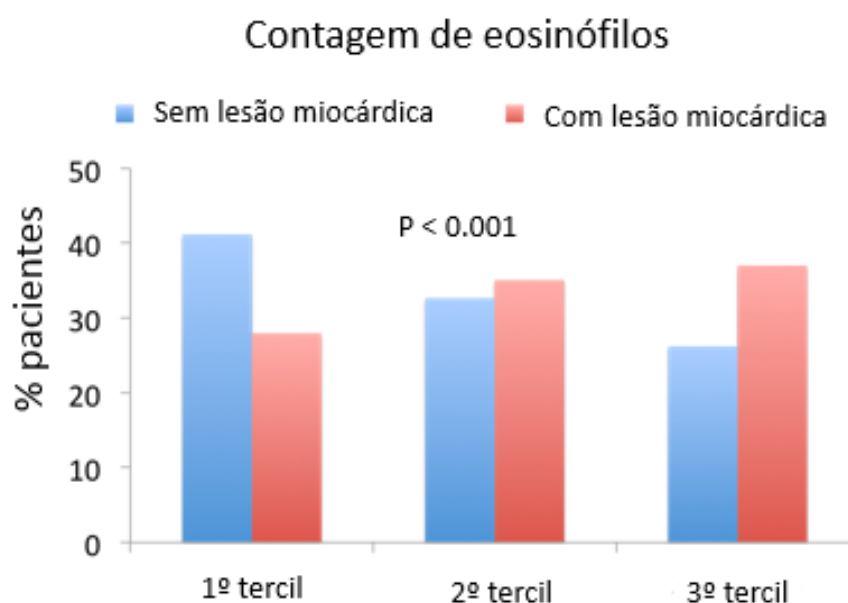
Gráfico 8- Associação entre os tercís dos leucócitos pós-ISC e níveis de troponina. A análise dos tercís demonstrou que a maioria dos pacientes com níveis de troponina ≥ 170 pg/mL apresentava índices mais elevados de leucócitos pós-ISC (3º tercíl) ($P < 0.001$).



P < 0,001. Análise estatística: Teste qui-quadrado. Dados expressos em média.

Unidade de troponina pg/mL. Unidade de leucócitos $\times 10^3/\mu\text{L}$.

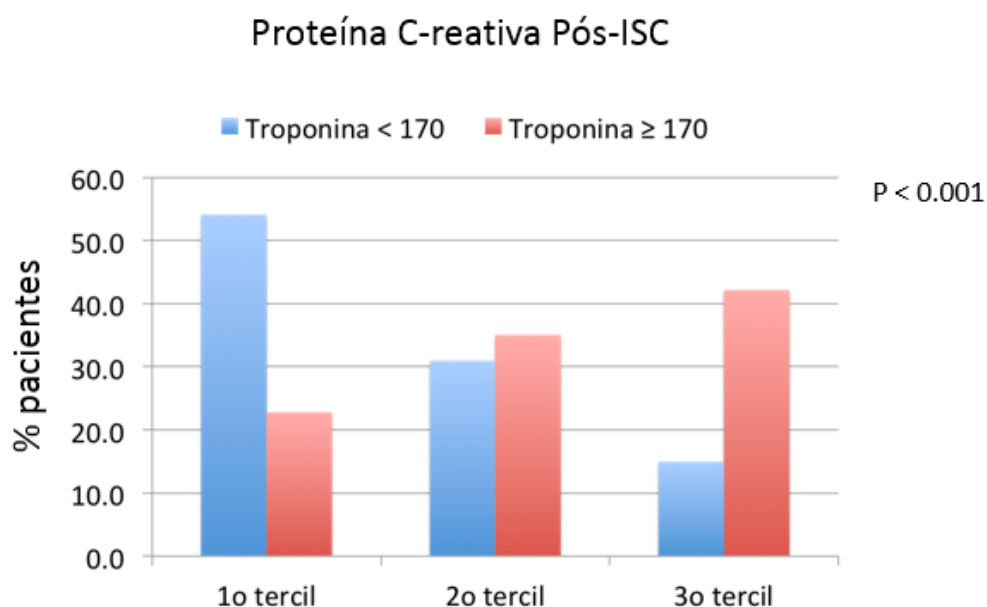
Gráfico 9- Associação entre os tercís da contagem de eosinófilos pós-ISC e níveis de troponina. A análise dos tercís no gráfico evidenciou os pacientes com níveis de troponina ≥ 170 pg/mL apresentavam índices mais elevados de eosinófilos pós-ISC (3º tercíl) ($P < 0.001$).



$P < 0,001$. Análise estatística: Teste qui-quadrado. Dados expressos em média.

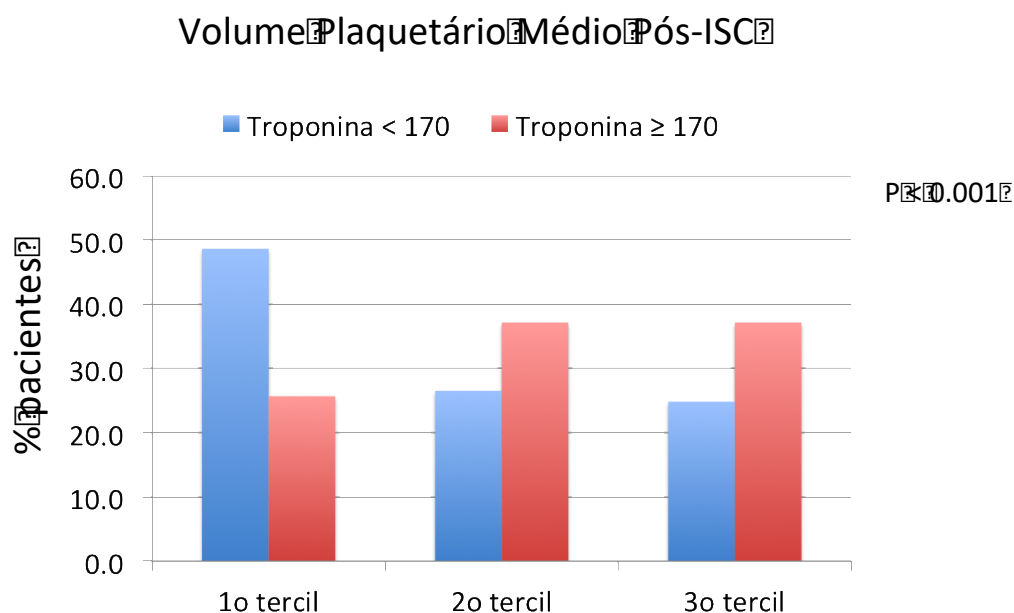
Unidade de troponina pg/mL. Unidade de eosinófilos %.

Gráfico 10- Associação entre os tercís da proteína C-reativa pós-ISC e níveis de troponina. O gráfico apontou que a maioria dos pacientes com níveis de troponina ≥ 170 pg/mL apresentava índices mais elevados de proteína C-reativa pós-ISC (3º tercíl) ($P < 0.001$).



$P < 0,001$. Análise estatística: Teste qui-quadrado. Dados expressos em média. Unidade de troponina, pg/mL. Unidade de proteína C-reativa, mg/dL.

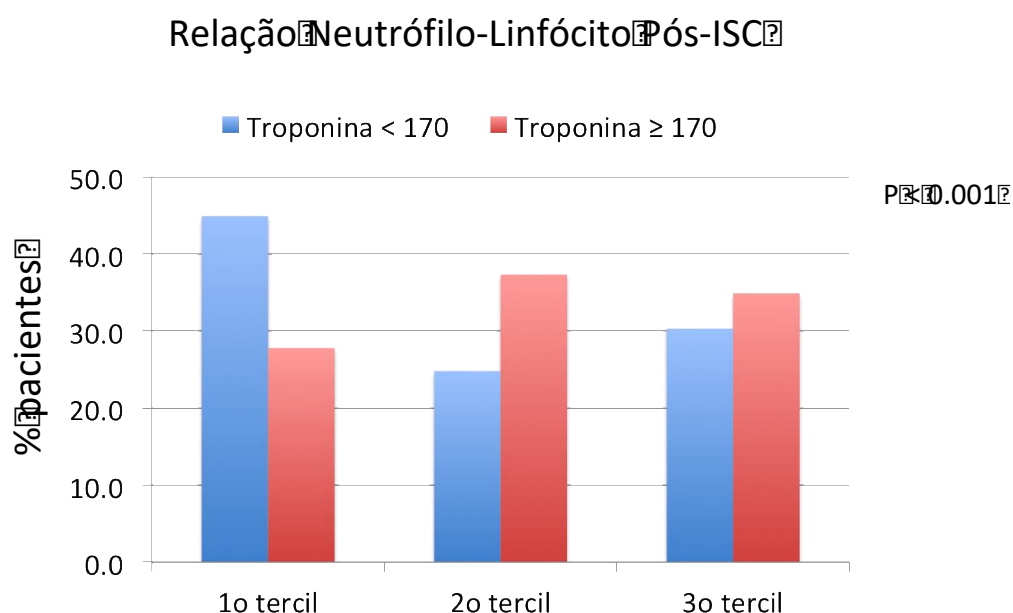
Gráfico 11- Associação entre os tercís do volume plaquetário médio pós-ISC e níveis de troponina. A análise dos tercís do gráfico evidenciou que os pacientes com níveis de troponina ≥ 170 pg/mL apresentavam índices mais elevados do volume plaquetário médio pós-ISC (3º tercíl) ($P < 0.001$).



$P < 0,001$. Análise estatística: Teste t de Student. Dados expressos em média.

Unidade de troponina pg/mL. Unidade de volume plaquetário médio, fl.

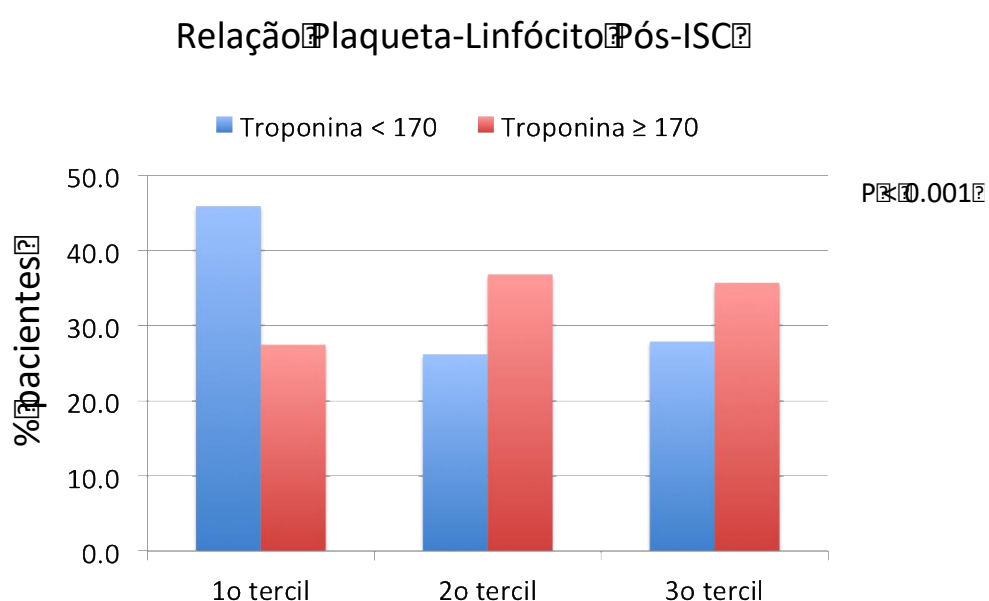
Gráfico 12- Associação entre os tercís da relação neutrófilo-linfócito pós-ISC e níveis de troponina. O gráfico apontou que a maioria dos pacientes com níveis de troponina ≥ 170 pg/mL apresentavam índices mais elevados da relação neutrófilo-linfócito pós-ISC no 2º tercíl e 3º tercíl ($P < 0.001$).



$P < 0,001$. Análise estatística: Teste t de Student. Dados expressos em média.

Unidade de troponina pg/mL. Unidade de relação neutrófilo-linfócito %.

Gráfico 13- Associação entre os tercís da relação plaqueta-linfócito pós-ISC e níveis de troponina. A análise dos tercís do gráfico evidenciou que a maioria dos pacientes (36,8%) com níveis de troponina ≥ 170 pg/mL apresentavam índices mais elevados da relação plaqueta/linfócito pós-ISC no 2º tercíl e 35,7% dos pacientes apresentaram níveis de troponina ≥ 170 pg/mL no 3º tercíl ($P < 0.001$).



$P < 0,001$. Análise estatística: Teste t de Student. Dados expressos em média.

Unidade de troponina pg/mL. Unidade de relação plaqueta-linfócito %.

Os principais resultados deste estudo podem ser recapitulados da seguinte forma:

a) Pacientes com SCC e Tncl basal dentro dos níveis de referência e que apresentaram pico de Tncl pós-ICP denotando lesão miocárdica eram mais idosos, apresentavam níveis basais de pressão arterial e de LDL mais elevados, apresentavam mais história de infarto do miocárdio e revascularização, usavam menos betabloqueadores e a artéria descendente anterior foi a artéria mais tratada;

b) Embora todos os pacientes estivessem estáveis e apresentassem características de baixo risco, um aumento significativo dos MIs estudados foi observado após a ICP, independente da magnitude das alterações de Tncl;

c) De maneira geral, a maioria dos pacientes com lesão miocárdica após ICP apresentou os níveis mais elevados de MI, embora dentro dos valores de referência; e,

d) A PCR foi o MI com a correlação mais forte com lesão miocárdica relacionada à ICP eletiva.

Este estudo não teve como foco avaliar a importância prognóstica das alterações dos biomarcadores relacionadas à ICP entre pacientes com SCC. No entanto, relatórios anteriores sobre a significância preditiva de Tncl após ICP não urgente ou eletiva são controversos. Pacientes que apresentam SCA têm pior prognóstico após ICP do que pacientes com síndromes coronárias estáveis.⁹⁸ Estudos também propõem que a capacidade prognóstica de troponina pós-ICP é contingente ao aparecimento clínico de SCA e aos níveis

basais de Tnc. Evidências recentes sugerem que o aumento da troponina T pós-ICP prediz um resultado adverso de 12 meses em pacientes com síndromes coronárias instáveis, mas não naqueles com condições estáveis.⁹⁹ Além disso, o resultado tardio após a ICP está principalmente relacionado aos valores de troponina pré-procedimento e não à resposta do biomarcador após a ICP.¹⁰⁰ Além disso, se os níveis de troponina pré-procedimento estiverem aumentados, pode ser difícil diferenciar as elevações de biomarcadores devido a ICP daquelas devido a alterações miocárdicas pré-procedimento e é sensato aceitar que há uma sobreposição entre o valor prognóstico basal e elevações de biomarcadores pós-ICP.¹⁰¹

Zeitouni et al. (2018)¹⁰² descreveram que os resultados de 30 dias e um ano após uma ICP eletiva são limitados a valores elevados de troponina pré-procedimento. Eventualmente, no nosso estudo, os biomarcadores de inflamação alterados podem talvez ter um papel prognóstico neste cenário.

Se o dano miocárdico periprocedimento reflete associação com desfechos clínicos ou apenas um reflexo de uma doença coronária mais grave, ainda não foi determinado, e merece pesquisa clínica adicional. Por exemplo, o aumento de troponina após uma ICP pode ser um marcador de aterosclerose coronária agravada em vários aspectos, como carga de placa avançada,^{103,104} presença de placas vulneráveis, disfunção endotelial, inflamação e lesão microvascular.¹⁰⁵ No nosso estudo, os pacientes que sofreram comprometimento miocárdico relacionado a ICP apresentavam doença cardíaca isquêmica mais extensa.¹⁰⁶ Achados anteriores associaram oclusão arterial de ramo, dissecação e hipoperfusão microvascular devido à embolização

de trombo como os principais mecanismos de lesão isquêmica após ICP.^{107,108} Este estudo valida outros relatos que na prática corrente de ICP em SCC, a ocorrência de procedimentos complicados ou mal sucedidos é incomum, principalmente em pacientes de baixo risco. Neste estudo, novo infarto do miocárdio com onda Q estava presente em menos de 1% dos pacientes e a ocorrência de *no-reflow* angiográfico foi de 1,5%. Quando ocorrem obstáculos relacionados à ICP, pode ser que as complicações *per se*, mas não a troponina pós-procedimento, prevejam o prognóstico subsequente.

Ainda mais, os resultados do nosso estudo corroboram os achados de estudos anteriores que também detectaram aumento de biomarcadores de lesão miocárdica após ICP.¹⁰⁹ Possíveis explicações implicam microembolização relacionada ao procedimento de elementos aterotrombóticos ou oclusão da artéria tributária lateral.^{110,111} O manejo das lesões reestenóticas - sabidamente mais fibrótico e menos material lipídico do que os ateromas naturais - sugere mais evidências para a participação da microembolização do conteúdo aterotrombótico na origem da lesão miocárdica e aumento de seus biomarcadores circulantes pós-ICP. Além disso, vários outros fatores, como falta de estatinas,¹¹² lesões complexas, lesões de bifurcação, pré-dilatação e comprimento total do *stent* estão associados a níveis elevados de troponina após ICP.^{113,114}

Ademais, há evidências de que o aumento dos níveis de MI, como a PCR, após o implante de *stent* coronário, está relacionado à reestenose clínica.¹¹⁵ Pacientes que apresentam níveis mais elevados de PCR circulante após uma ICP provavelmente refletem um estado inflamatório vascular mais

elevado.^{116,117} Por esse motivo, a modulação da inflamação periprocedimento é interessante para evitar esse tipo de complicação.

De maneira concordante, os achados do nosso estudo demonstram o mesmo em relação aos níveis de PCR, o que sugere um estado inflamatório nos indivíduos com SCC estável após a ICP, elevando o risco de complicações após o procedimento.

Estudos recentes avaliaram a associação entre PCR ou outros biomarcadores inflamatórios e desfechos angiográficos e clínicos após a implantação do *stent* farmacológico.¹¹⁸

Um estudo com uma grande população de pacientes com SCA e DAC estável submetidos à ICP eletiva, revelou uma relação positiva e linear de PCR pré-procedimento com CK-MB pós-procedimento.¹¹⁹ Ao avaliar uma população menor com DAC estável que tiveram *stents* farmacológicos implantados foi observado que pacientes com níveis de PCR pré-procedimento no tercil mais alto tinham um risco 3 vezes maior de reestenose em 8 meses em comparação com aqueles do tercil mais baixo.¹²⁰

A mensuração dos níveis plasmáticos de PCR antes do implante do *stent* farmacológico pode ser útil para detectar um estado inflamatório exacerbado, que pode acarretar no aumento da taxa de trombose de *stent*. Além disso, independente dos eventos relacionados ao *stent*, a PCR pode prever um mal prognóstico relacionado à progressão e desestabilização da aterosclerose coronária.¹²¹

Ainda mais, os eosinófilos podem desempenhar um papel não apenas na reestenose de *stent* mas também na trombose de *stent*, afetando a remodelação dos vasos, levando à má inserção secundária do *stent* e trombose local.¹²² Além disso, os eosinófilos podem estimular diretamente a via de coagulação e promover a ativação plaquetária.¹²³ No nosso estudo, a contagem de eosinófilos mostrou-se mais elevada no 3º tercil, revelando que quanto mais elevado os níveis desse biomarcador, maior o índice de indivíduos com lesão miocárdica.

A contagem de neutrófilos pré-procedimento elevada foi associada a resultados adversos periprocedimento, como *no-reflow* coronário em pacientes submetidos à ICP primária.¹²⁴⁻¹²⁶ A precisão da RNL está relacionada ao seu reflexo de ambos os lados do sistema imunológico - neutrofilia representando ativos inflamatórios inespecíficos e linfopenia representando mau estado de saúde geral e resposta fisiológica ao estresse.¹²⁷

Os neutrófilos aumentam ainda mais a adesão de monócitos e o deslocamento de placas ateroscleróticas, além de contribuir para o processo de disfunção endotelial,¹²⁸ o que leva à rotura da capa fibrosa através de liberação de proteases, que degradam os elementos da matriz. Mediadores derivados de neutrófilos também podem influenciar a rotura da capa fibrosa placa aterosclerótica ou contribuir para erosão superficial, dois mecanismos que promovem a aterotrombose.¹²⁹

Um estudo demonstrou, embora em pacientes com doença coronária instável, que altos índices de RPL e RNL são preditores a longo prazo de

eventos adversos em pacientes que tiveram *stents* farmacológicos implantados após ICP bem sucedida. Além disso, notou-se que a associação desses dois biomarcadores juntos apresentava um valor preditivo ainda mais forte para eventos adversos futuros, reforçando o papel desses marcadores inflamatórios na predição de tais eventos.¹³⁰

Este estudo mostra que os níveis de RPL e RNL, biomarcadores que refletem a importância de neutrófilos, linfócitos e plaquetas, estão elevados na maioria dos pacientes com lesão miocárdica.

5.1 Relevância clínica

Devemos levar em consideração que, até onde sabemos, nenhuma outra pesquisa clínica demonstrou alterações tão claras em marcadores pró-inflamatórios privados de infarto agudo do miocárdio (tipo 4a) após uma colocação de *stent* bem-sucedida em pacientes estáveis e de baixo risco. A importância inovadora desta pesquisa é a avaliação coincidente de marcadores inflamatórios e miocárdicos em pacientes com síndromes coronárias estáveis de baixo risco. Em relatos anteriores, esses marcadores foram avaliados continuamente de forma distinta e em pacientes de alto risco.

Nosso estudo levanta a hipótese de que o grau de resposta inflamatória ao ISC, avaliado pelas alterações dos biomarcadores inflamatórios e sua associação com lesão miocárdica, pode participar dos mecanismos implicados na reestenose e trombose intrastent nesse conjunto de pacientes.

Interessantemente, este estudo mostra que em pacientes estáveis, ao serem submetidos ICP, existe uma associação entre a magnitude da resposta inflamatória com a lesão miocárdica após o ISC.

5.2 Limitações do estudo

O presente estudo tem várias limitações. Em primeiro lugar, o estudo é uma exploração observacional e, como tal, tem as limitações intrínsecas a este projeto. Em segundo lugar, os níveis basais de Tncl podem estar associados a fatores de risco cardiovascular, DAC mais extensa e comorbidades, todos os quais tendem a se reunir entre os pacientes com níveis basais alterados de biomarcadores inflamatórios. A inclusão de pacientes de baixo risco no estudo atual pode ter trazido consequências como a redução da incidência de complicações relacionadas à ICP. Terceiro, o tamanho da amostra diminui o poder estatístico e o valor preditivo em relação aos resultados angiográficos e clínicos. Quaisquer insights expressivos sobre o desfecho clínico são restritos, uma vez que nenhum acompanhamento angiográfico sistemático foi realizado mesmo não sendo o escopo deste estudo.

6 Conclusão

Esta investigação demonstra que a ICP eletiva, em pacientes estáveis, provoca uma resposta inflamatória sistêmica, que é concordante à carga de lesão miocárdica.

1. Sheth SD, Giugliano RP. Coronary artery stents: advances in technology. *Hosp Pract* 2014;42:83-91.
2. Guerra E, Byrne RA, Kastrati A. Pharmacological inhibition of coronary restenosis: systemic and local approaches. *Expert Opin Pharmacother* 2014;15:2155-71.
3. Cesar LA, Ferreira JF, Armaganijan D, Gowdak LH, Mansur AP, Bodanese LC. Diretriz de doença coronária estável. *Arq Bras Cardiol* 2014;103:1-59.
4. Prasad A, Rihal CS, Lennon RJ. Significance of periprocedural myonecrosis on outcomes after percutaneous coronary intervention: an analysis of preintervention and postintervention troponin T levels in 5487 patients. *Circ Cardiovasc Interv* 2008;1:10-9.
5. Al-Lamee R, Thompson D, Dehbi HM, Sen S, Tang K, Davies J, et al. Percutaneous coronary intervention in stable angina (ORBITA): a doubleblind. randomised controlled trial. *Lancet*. 2018; 391(10115):31-40.
6. de Oliveira VD, Giugni FR, Martins EB, Azevedo DFC, Lima EG, Serrano Junior CV. The ORBITA trial: A point of view. *Rev Assoc Med Bras*. 2018; 64(2):100-103.
7. Ndrepepa G; Braun S; Cassese S; Mayer K; Lohaus R; Lahmann AL; et al. Prognostic value of high-sensitivity troponin T after percutaneous coronary intervention in patients with stable coronary artery disease. *Rev Esp Cardiol (Engl Ed)*. 2016;69(8):746-53.

8. Borhani S; Hassanajili S; Ahmadi Tafti SH; Rabbani S. Cardiovascular stents: overview. evolution. and next generation. *Prog Biomater.* 2018;7(3):175–205.
9. Serrano CV Jr; Ramires JÁ; Venturinelli M; Arie S; D'Amico E; Zweier JL; et al. Coronary angioplasty results in leukocyte and platelet activation with adhesion molecule expression: evidence of inflammatory responses in coronary angioplasty. *J Am Coll Cardiol.* 1997;29(6):1276-83.
10. Feitosa MPM; Soffiatti CD; Linhares Filho JPP; Batista DV; Lobo Filho HG; Lima EG; et al. Dual platelet antiaggregation therapy after myocardial revascularization surgery. *Rev Assoc Med Bras (1992).* 2019;65(3):316-318.
11. Brancati MF; Burzotta F; Trani C; Leonzi O; Cuccia C; Crea F. Coronary stents and vascular response to implantation: literature review. *Pragmat Obs Res.* 2017;13(8):137-148.
12. Bendary A; Wagdy B; Azm TA; Sanad O. Elevated high-sensitivity C-reactive protein after percutaneous coronary intervention in patients with stable coronary artery disease: A proof-of-concept study. *Res Cardiovasc Med.* 2018;7:130-6.
13. Budzianowski J, Pieszko K, Burchardt P, Rzeźniczak J, Hiczkiewicz J. The role of hematological indices in patients with acute coronary syndrome. *Dis Markers.* 2017;2017:3041565.
14. Herrmann J. Peri-procedural myocardial injury: 2005 update. *Eur Heart J.* 2005;26:2493-519.

15. Babu GG, Walker JM, Yellon DM, Hausenloy DJ. Periprocedural myocardial injury during percutaneous coronary intervention: an important target for cardioprotection. *Eur Heart J* 2011;32:23-31.
16. Califf RM, Abdelmeguid AE, Kuntz RE, Popma JJ, Davidson CJ, Cohen EA, et al. Myonecrosis after revascularization procedures. *J Am Coll Cardiol*. 1998;31:241-51.
17. Zhang M, He H, Wang ZM, Xu Z, Zhou N, Tao Z, et al. Diagnostic and prognostic value of minor elevated cardiac troponin levels for percutaneous coronary intervention-related myocardial injury: a prospective. single-center and double-blind study. *J Biomed Res*. 2014;28(2):98-107.
18. Azevedo DFC, Lima EG, Ribeiro MOL, Linhares Filho JPP, Serrano CV Jr. Critical analysis of the classic indications for myocardial revascularization. *Rev Assoc Med Bras* (1992). 2019;65(3):319-325.
19. Sherwood MW, Kristin Newby L. High-sensitivity troponin assays: evidence. indications. and reasonable use. *J Am Heart Assoc*. 2014;3(1):e000403.
20. Thygesen K, Alpert JS, Jaffe AS, Chaitman BR, Bax JJ, Morrow DA, White HD. Fourth universal definition of myocardial infarction (2018). *Eur Heart J*. 2019;40(3):237-269.
21. Novack V, Pencina M, Cohen DJ. Troponin criteria for myocardial infarction after percutaneous coronary intervention. *Arch Intern Med* 2012;172:502-8.
22. Vranckx P, Kint PP, Morel MA, Van Es GA, Serruys PW, Cutlip DE. Identifying stent thrombosis, a critical appraisal of the academic research

consortium (ARC) consensus definitions: a lighthouse and as a toe in the water. *EuroIntervention* 2008;4:C39-44.

23. Moussa ID, Klein LW, Shah B, Mehran R, Mack MJ, Brilakis ES, et al. Consideration of a new definition of clinically relevant myocardial infarction after coronary revascularization: an expert consensus document from the Society for Cardiovascular Angiography and Interventions (SCAI). *J Am Coll Cardiol* 2013;62:1563-70.

24. Liou K, Jepson N, Kellar P, Ng B, Isbister J, Giles R, Friedman D, Allan R, Lau A, Pitney M, Ooi SY. Prognostic significance of periprocedural myocardial infarction in the era of high sensitivity troponin: a validation of the Joint ACCF/AHA/ESC/WHF universal definition of type 4a myocardial infarction with high sensitivity troponin T. *Heart Lung Circ* 2015. pii: S1443-9506(15)00045-1. [Epub ahead of print]

25. Prasad A, Herrmann J. Myocardial infarction due to percutaneous coronary intervention. *N Engl J Med* 2011;364:453-64.

26. Bulcão VG, Gotschall CAM, Collar S, Bulcão Neto L. Elevação da creatinoquinase-MB após intervenção coronária percutânea e ocorrência de eventos cardíacos adversos. *Rev Bras Cardiol Inv* 2008;16:200-5.

27. Muschart X, Slimani A, Jamart J. The different mechanisms of periprocedural myocardial infarction and their impact on in-hospital outcome. *J Invasive Cardiol* 2012;24:655-60.

-
28. Mehran R, Dangas G, Mintz GS. Atherosclerotic plaque burden and CK-MB enzyme elevation after coronary intervention: intravascular ultrasound study of 2256 patients. *Circulation* 2000;101:604-10.
29. Kanaparti PK, Brown DL. Relation between coronary atherosclerotic plaque burden and cardiac enzyme elevation following percutaneous coronary intervention. *Am J Cardiol* 2000;86:619-22.
30. Serrano CV Jr, Ramires JA, Venturinelli M, Arie S, D'Amico E, Zweier JL, et al. Coronary angioplasty results in leukocyte and platelet activation with adhesion molecule expression: evidence of inflammatory responses in coronary angioplasty. *J Am Coll Cardiol* 1997;29:1276-83.
31. Klem I, Shah DJ, White RD, Pennell DJ, van Rossum AC, Regenfus M, et al. Prognostic value of routine cardiac magnetic resonance assessment of left ventricular ejection fraction and myocardial damage: an international, multicenter study. *Circ Cardiovasc Imaging* 2011;4:610-9.
32. Kanaparti PK, Brown DL. Relation between coronary atherosclerotic plaque burden and cardiac enzyme elevation following percutaneous coronary intervention. *Am J Cardiol* 2000;86:619-22.
33. Serrano CV Jr, Santos ES, Mangione JA, Scheinberg M, Souza JS, Martinez EE, et al. Enhanced inflammatory response following coronary stent implantation in stable angina patients. *Int J Cardiol* 2007;118:69-75.
34. Paiva MS, Serrano CV Jr, Nicolau JC, Jalbut BO, Fernandes JL, De Lemos JA, et al. Differences in the inflammatory response between patients

with and those without diabetes mellitus after coronary stenting. *J Interv Cardiol* 2008;21:403-9.

35. Rebeiz AG, Zoghbi E, Harb R, Youhanna S, Skouri HN, Dimassi A, et al. Comparison of the systemic levels of inflammatory markers after percutaneous coronary intervention with bare metal versus sirolimus-eluting stents. *J Interv Cardiol* 2009;22:169-74.

36. Goto I, Itoh T, Kimura T, Fusazaki T, Matsui H, Sugawara S, et al. Morphological and quantitative analysis of vascular wall and neointimal hyperplasia after coronary stenting: comparison of bare-metal and sirolimus-eluting stents using optical coherence tomography. *Circ J* 2011;75:1633-40.

37. Kawamoto, R.; Hatakeyama, K.; Imamura, T.; Ishikawa, T.; Date, H.; Shibata, Y.; et al. Relation of C-reactive protein to restenosis after coronary stent implantation and to restenosis after coronary atherectomy. *Am. J. Cardiol.* 2004; 94:104–107.

38. Yilmaz, S, Sen, F, Unal, S, Yayla, C, Ozeke, O, Aras, D, et al. Usefulness of the platelet-to-lymphocyte ratio in predicting bare-metal stent restenosis. *Scand. Cardiovasc. J.* 2015;49:39–44.

39. Liu W, Liu Y, Jiang H, Ding X, Zhu R, Li B, et al. Plasma levels of interleukin 18, interleukin 10, and matrix metalloproteinase-9 and -137G/C polymorphism of interleukin 18 are associated with incidence of in-stent restenosis after percutaneous coronary intervention. *Inflammation* 2013;36:1129–1135.

-
40. Chen MS, John J.M, Chew DP, Lee DS, Ellis SG, Bhatt DL. Bare metal stent restenosis is not a benign clinical entity. *Am. Heart J.* 2006; 151:1260–1264.
41. Gori T, Polimeni A, Indolfi C, Raber L, Adriaenssens T, Munzel T. Predictors of stent thrombosis and their implications for clinical practice. *Nat. Rev. Cardiol.* 2019; 16:243–256.
42. Schnorbus B, Daiber A, Jurk K, Warnke S, Koenig J, Lackner KJ, Munzel, T.; Gori, T. Effects of clopidogrel vs. prasugrel vs. ticagrelor on endothelial function, inflammatory parameters, and platelet function in patients with acute coronary syndrome undergoing coronary artery stenting: A randomized, blinded, parallel study. *Eur. Heart J.* 2020, 41, 3144–3152.
43. Gori T. Endothelial Function: A Short Guide for the Interventional Cardiologist. *Int. J. Mol. Sci.* 2018;19:3838.
44. Donners MM, Daemen MJ, Cleutjens KB, Heeneman S. Inflammation and restenosis: Implications for therapy. *Ann. Med.* 2003;35:523–531.
45. Gabay C, Kushner I. Acute-phase proteins and other systemic responses to inflammation. *N Engl J Med.* 1999;340:448 –54.
46. Gaspardone A, Crea F, Versaci F, Tomai F, Pellegrino A, Chiariello L, et al. Predictive value of C-reactive protein after successful coronary-artery stenting in patients with stable angina. *Am J Cardiol* 1998;82:515– 8.
47. Ridker PM, Rifai N, Rose L, Buring JE, Cook NR. Comparison of C-reactive protein and low-density lipoprotein cholesterol levels in the prediction of first cardiovascular events. *N Engl J Med* 2002;347:1557– 65.

-
48. Haverkate F, Thompson SG, Pyke SD, Gallimore JR, Pepys MB. Production of C-reactive protein and risk of coronary events in stable and unstable angina. European Concerted Action on Thrombosis and Disabilities Angina Pectoris Study Group. *Lancet* 1997;349:462–6.
49. Gori T, Polimeni A, Indolfi C, Raber L, Adriaenssens T, Munzel T. Predictors of stent thrombosis and their implications for clinical practice. *Nat. Rev. Cardiol.* 2019;16:243–256.
50. Torrado J, Buckley L, Duran A, Trujillo P, Toldo S, Valle Raleigh J, Abbate A, Biondi-Zoccai G, Guzman LA. Restenosis, Stent Thrombosis, and Bleeding Complications: Navigating Between Scylla and Charybdis. *J. Am. Coll. Cardio.* 2018; 71:1676–1695.
51. Ullrich H, Gori T. The pleiotropic effects of antiplatelet therapies. *Clin. Hemorheol. Microcirc.* 2019;73:29–34.
52. Cook, S.; Ladich, E.; Nakazawa, G.; Eshtehardi, P.; Neidhart, M.; Vogel, R.; Togni, M.; Wenaweser, P.; Billinger, M.; Seiler, C.; et al. Correlation of intravascular ultrasound findings with histopathological analysis of thrombus aspirates in patients with very late drug-eluting stent thrombosis. *Circulation* 2009, 120, 391–399.
53. Nebeker JR, Virmani R, Bennett CL, Hoffman JM, Samore MH, Alvarez J, et al. Hypersensitivity cases associated with drug-eluting coronary stents: A review of available cases from the Research on Adverse Drug Events and Reports (RADAR) project. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2006;47:175–181.

-
54. Virmani R, Guagliumi G, Farb A, Musumeci G, Grieco N, Motta T, et al. Localized hypersensitivity and late coronary thrombosis secondary to a sirolimus-eluting stent: Should we be cautious? *Circulation* 2004;109:701–705.
55. Chaabane C, Otsuka F, Virmani R, Bochaton-Piallat ML. Biological responses in stented arteries. *Cardiovasc. Res.* 2013; 99:353–363.
56. Lansky AJ, Stone GW. Periprocedural myocardial infarction: prevalence, prognosis, and prevention. *Circ Cardiovasc Interv* 2010;3:602-10.
57. Prasad A, Rihal CS, Rihal CS, Lennon RJ. Significance of periprocedural myonecrosis on outcomes after percutaneous coronary intervention: an analysis of preintervention and postintervention troponin T levels in 5487 patients. *Circ Cardiovasc Interv* 2008;1:10-9.
58. Zimarino M, Affinito V. The prognosis of periprocedural myocardial infarction after percutaneous coronary interventions. *Cardiovasc Revasc Med* 2013;14:32-6.
59. Cutlip DE, Kuntz RE. Does creatinine kinase-MB elevation after percutaneous coronary intervention predict outcomes in 2005? Cardiac enzyme elevation after successful percutaneous coronary intervention is not an independent predictor of adverse outcomes. *Circulation* 2005;112:916-22.
60. Vranckx P, Farooq V, Garg S, Van Es GA, Silber S, Windecker S, et al. Different cardiac biomarkers to detect peri-procedural myocardial infarction in contemporary coronary stent trials: impact on outcome reporting. *Heart* 2012;98:1424-30.

-
61. Mandadi VR, DeVoe MC, Ambrose JA. Predictors of troponin elevation after percutaneous coronary intervention. *Am J Cardiol* 2004;93:747-50.
62. Blankenship JC, Haldis T, Feit F. Angiographic adverse events, creatine kinase-MB elevation, and ischemic end points complicating percutaneous coronary intervention (a REPLACE -2 substudy). *Am J Cardiol* 2006;97:1591-6.
63. Cai Q, Skelding KA, Armstrong AT Jr, Desai D, Wood GC, Blankenship JC. Predictors of periprocedural creatine kinase- myocardial band elevation complicating elective percutaneous coronary intervention. *Am J Cardiol* 2007;99:616-20.
64. Nienhuis MB, Ottervanger JP, Bilo HJ, Dikkeschei BD, Zijlstra F. Prognostic value of troponin after elective percutaneous coronary intervention: a meta-analysis. *Catheter Cardiovasc Interv* 2008;71:318-24.
65. Edoardo B, Fabio M, Elisabetta R, Ilaria C, Iginio C, Giuseppe DG, et al. Impact of Neutrophil-to-Lymphocyte Ratio and Platelet-to-Lymphocyte Ratio on 5-Year Clinical Outcomes of Patients with Stable Coronary Artery Disease Undergoing Elective Percutaneous Coronary Intervention. *J Cardiovasc Transl. Res.* 2018;11(6):517-523.
66. Ross R. Atherosclerosis—an inflammatory disease. *The New England Journal of Medicine.* 1999;340(2):115–126.
67. Ridker PM, Everett BM, Thuren T, MacFadyen JG, Chang WH, Ballantyne C, et al. Antiinflammatory therapy with canakinumab for atherosclerotic disease. *The New England Journal of Medicine.* 377(12):1119–1131.

-
68. Davì G, Patrono C. Platelet activation and atherothrombosis. *The New England Journal of Medicine*. 2007;357(24):2482–2494.
69. Mangiacapra F, Barbato E. Clinical implications of platelet-vessel interaction. *Journal of Cardiovascular Translational Research*. 2013;6(3):310–315.
70. Sabatine MS, Morrow DA, Cannon CP, Murphy SA, Demopoulos LA, DiBattiste PM, et al. Relationship between baseline white blood cell count and degree of coronary artery disease and mortality in patients with acute coronary syndromes: a TACTICS-TIMI 18 (Treat Angina with Aggrastat and determine Cost of Therapy with an Invasive or Conservative Strategy- Thrombolysis in Myocardial Infarction 18 trial)substudy. *J Am Coll Cardiol*. 2002;40(10):1761-8.
71. Onsrud M, Thorsby E. Influence of in vivo hydrocortisone on some human blood lymphocyte subpopulations. I. Effect on natural killer cell activity. *Scandinavian Journal of Immunology*. 1981;13:573–579.
72. Chu SG, Becker RC, Berger PB, Bhatt DL, Eikelboom JW, Konkle B, et al. Mean platelet volume as a predictor of cardiovascular risk: a systematic review and meta-analysis. *J Thromb Haemost* 2010;8:148-56.
73. Davi G, Patrono C. Platelet activation and atherothrombosis. *N Engl J Med* 2007;357:2482-94.
74. Coppinger JA, Cagney G, Toomey S, Kislinger T, Belton O, McRedmond JP, Cahill DJ, et al. Characterization of the proteins released from activated platelets leads to localization of novel platelet proteins in human atherosclerotic lesions. *Blood* 2004;103:2096-104.

-
75. Gawaz M, Langer H, May AE. Platelets in inflammation and atherogenesis. *J Clin Invest* 2005;115:3378-84.
76. Meadows TA, Bhatt DL. Clinical aspects of platelet inhibitors and thrombus formation. *Circ Res* 2007;100:1261-75.
77. Karpatkin S. Heterogeneity of human platelets. II. Functional evidence suggestive of young and old platelets. *J Clin Invest* 1969;48:1083-7.
78. Kamath S, Blann AD, Lip GY. Platelet activation: assessment and quantification. *Eur Heart J*. 2001;22:1561-71.
79. Bath PM, Butterworth RJ. Platelet size: measurement, physiology and vascular disease. *Blood Coagul Fibrinolysis*. 1996;7:157-61.
80. Papanas N, Symeonidis G, Maltezos E, Mavridis G, Karavageli E, Vosnakidis T, et al. Mean platelet volume in patients with type 2 diabetes mellitus. *Platelets*. 2004;15:475-8.
81. Nadar S, Blann AD, Lip GY. Platelet morphology and plasma indices of platelet activation in essential hypertension: effects of amlodipine-based antihypertensive therapy. *Ann Med*. 2004;36:552-7.
82. Pathansali R, Smith N, Bath P. Altered megakaryocyte-platelet haemostatic axis in hypercholesterolaemia. *Platelets*. 2001;12:292-7.
83. Kario K, Matsuo T, Nakao K. Cigarette smoking increases the mean platelet volume in elderly patients with risk factors for atherosclerosis. *Clin Lab Haematol*. 1992;14:281-7.

-
84. Coban E, Ozdogan M, Yazicioglu G, Akcit F. The mean platelet volume in patients with obesity. *Int J Clin Pract*. 2005;59:981-2.
85. Han YC, Yang TH, Kim DI, Jin HY, Chung SR, Seo JS, et al. Neutrophil to lymphocyte ratio predicts long-term clinical outcomes in patients with ST-segment elevation myocardial infarction undergoing primary percutaneous coronary intervention. *Korean Circ J*. 2013;43:93-9.
86. Duffy BK, Gurm HS, Rajagopal V, Gupta R, Ellis SG, Bhatt DL. Usefulness of an elevated neutrophil to lymphocyte ratio in predicting long-term mortality after percutaneous coronary intervention. *Am J Cardiol*. 2006;97: 993-6.
87. Acanfora D, Gheorghiade M, Trojano L, Furgi G, Pasini E, Picone C. Relative lymphocyte count: a prognostic indicator of mortality in elderly patients with congestive heart failure. *Am Heart J*. 2001;142:167-73.
88. Iijima R, Ndrepepa G, Mehilli J, Bruskina O, Schulz S, Schomig A. Relationship between platelet count and 30-day clinical outcomes after percutaneous coronary interventions: pooled analysis of four ISAR trials. *Thromb Haemost*. 2007;98:852-7.
89. Sunbul M, Gerin F, Durmus E, Kivrak T, Sari I, Tigen K, et al. Neutrophil to lymphocyte and platelet to lymphocyte ratio in patients with dipper versus non-dipper hypertension. *Clin Exp Hypertens*. 2014; 36:217–221.
90. Açar G, Kalkan ME, Avci A, Alizade E, Tabakci MM, Toprak C, et al. The relation of platelet-lymphocyte ratio and coronary collateral circulation in

patients with stable angina pectoris and chronic total occlusion. *Clin Appl Thromb Hemost*. 2015; 21:462–468.

91. Gary T, Pichler M, Belaj K, Hafner F, Gerger A, Froehlich H, et al. Platelet-to-lymphocyte ratio: a novel marker for critical limb ischemia in peripheral arterial occlusive disease patients. *PLoS One*. 2013; 8:e67688

92. Azab B, Shah N, Akerman M, McGinn JT Jr. Value of platelet/lymphocyte ratio as a predictor of allcause mortality after non-ST-elevation myocardial infarction. *J Thromb Thrombolysis*. 2012; 34:326–334.

93. Kurtul A, Yarlioglues M, Murat SN, Ergun G, Duran M, Kasapkara HA, et al. Usefulness of the plateletto lymphocyte ratio in predicting angiographic reflow after primary percutaneous coronary intervention in patients with acute ST-segment elevation myocardial infarction. *Am J Cardiol*. 2014; 114:342–347.

94. Cesar LA, Ferreira JF, Armaganijan D, Gowdak LH, Mansur AP, Bodanese LC, et al. Diretriz de doença coronária estável. *Arq Bras Cardiol* 2014;103(2Supl.2):1-59.

95. Feres F, Costa RA, Siqueira D, Costa Jr JR, Chamié D, Staico R, et al. Diretriz da Sociedade Brasileira de Cardiologia e da Sociedade Brasileira de Hemodinâmica e Cardiologia Intervencionista sobre intervenção coronária percutânea. *Arq Bras Cardiol* 2017;109(1):1-81.

96. Patel MR, Calhoon JH, Dehmer GJ, Grantham JA, Maddox TM, Maron DJ, Smith PK, ACC/AATS/AHA/ASE/ASNC/SCAI/SCCT/STS 2017 appropriate use criteria for coronary revascularization in patients with stable ischemic heart disease: a report of the American College of Cardiology Appropriate Use

Criteria Task Force, American Association for Thoracic Surgery, American Heart Association, American Society of Echocardiography, American Society of Nuclear Cardiology, Society for Cardiovascular Angiography and Interventions, Society of Cardiovascular Computed Tomography, and Society of Thoracic Surgeons. *J Am Coll Cardiol*. 2017;69:2212-41.

97. SAS Institute Inc., "SAS Procedures Guide for Personal Computers", Version 6 ed., Cary NC: SAS Institute Inc., 1985.

98. G. Ndrepepa, J. Mehilli, S. Schulz, R. Iijima, D. Keta, R. A. Byrne, et al. Patterns of presentation and outcomes of patients with acute coronary syndromes. *Cardiology*. 2009;113:198-206.

99. Seto AH, Shroff A, Abu-Fadel M, Blankenship JC, Boudoulas KD, Cigarroa JE, et al. Length of stay following percutaneous coronary intervention: An expert consensus document update from the society for cardiovascular angiography and interventions. *Catheter Cardiovasc Interv*. 2018;92(4):717-731.

100. K. Reddy, A. Khaliq, R. J. Henning, "Recent advances in the diagnosis and treatment of acute myocardial infarction", *World Journal of Cardiology*. 2015;7(5):243-276.

101. Ndrepepa G, Braun S, Cassese S, Mayer K, Lohaus R, Lahmann AL, Fusaro M, Laugwitz KL, Schunkert H, Kastrati A. Prognostic Value of High-sensitivity Troponin T After Percutaneous Coronary Intervention in Patients With Stable Coronary Artery Disease. *Rev Esp Cardiol (Engl Ed)*. 2016;69(8):746-53.

-
102. Zeitouni M, Silvain J, Guedeney P, Kerneis M, Yan Y, Overtchouk P, et al. Periprocedural myocardial infarction and injury in elective coronary stenting. *Eur Heart J*. 2018;39(13):1100-1109.
103. Otto S, Nitsche K, Jung C, Kryvanos A, Zhylka A, Heitkamp K, et al. Endothelial progenitor cells and plaque burden in stented coronary artery segments: an optical coherence tomography study six months after elective PCI. *BMC Cardiovasc Disord*. 2017;17(1):103.
104. Serrano CV Jr, de Mattos FR, Pitta FG, Nomura CH, de Lemos J, Ramires JAF, et al. Association between Neutrophil-Lymphocyte and Platelet-Lymphocyte Ratios and Coronary Artery Calcification Score among Asymptomatic Patients: Data from a Cross-Sectional Study. *Mediators Inflamm*. 2019;2019:6513847.
105. Hibi K, Kimura K, Umemura S. Clinical utility and significance of intravascular ultrasound and optical coherence tomography in guiding percutaneous coronary interventions. *Circ J*. 2015;79(1):24-33.
106. Zimarino M, Affinito V. The prognosis of periprocedural myocardial infarction after percutaneous coronary interventions. *Cardiovasc Revasc Med*. 2013;14(1):32-6.
107. V. Legrand, T. Cuisset, P. Chenu, M. Vrolix, C. Martinez, J. Dens, O. Gach, J. Boland, M. J. Claeys, J. Magne J, et al., "Platelet reactivity and cardiovascular events after percutaneous coronary intervention in patients with stable coronary artery disease: the Stent Thrombosis In Belgium (STIB) trial", *EuroIntervention*, vol. 10, no. 2, pp. 204-211, 2014. doi: 10.4244/EIJV10I2A34.

-
108. Verdoia M, Barbieri L, Schaffer A, Casseti E, Di Giovine G, Bellomo G, et al. Platelet distribution width and the risk of periprocedural myocardial infarction in patients undergoing percutaneous coronary intervention. *J Thromb Thrombolysis*. 2014;37(3):345-52.
109. Feldman DN, Kim L, Rene AG, Minutello RM, Bergman G, Wong SC. Prognostic value of cardiac troponin-I or troponin-T elevation following nonemergent percutaneous coronary intervention: a meta-analysis. *Catheter Cardiovasc Interv*. 2011;77(7):1020-30.
110. Sato A, Aonuma K. Coronary plaque morphology on multi-modality imagining and periprocedural myocardial infarction after percutaneous coronary intervention. *Int J Cardiol Heart Vasc*. 2016;11:43-48.
111. Verdoia M, Barbieri L, Schaffer A, Casseti E, Di Giovine G, Bellomo G, et al. Platelet distribution width and the risk of periprocedural myocardial infarction in patients undergoing percutaneous coronary intervention. *Thromb Thrombolysis*. 2014;37(3):345-52.
112. Greque GV, Serrano CV Jr, Strunz CM, Soeiro A, Santos M, Pivateli F, et al. Preprocedural statin therapy, inflammation, and myocardial injury in low-risk stable coronary artery disease patients submitted to coronary stent implantation. *Catheter Cardiovasc Interv*. 2016;87(2):222-9.
113. Zhang D, Xu B, Yin D, Li Y, He Y, You S, et al. Predictors and periprocedural myocardial injury rate of small side branches occlusion in coronary bifurcation intervention. *Medicine (Baltimore)*. 2015;94(25):e992

-
114. Januszek R, Dziewierz A, Siudak Z, Rakowski T, Dudek D, Bartuś S. Chronic obstructive pulmonary disease and periprocedural complications in patients undergoing percutaneous coronary interventions. *PLoS One*. 2018;13(10):e0204257.
115. Li JJ, Ren Y, Chen KJ, Yeung AC, Xu B, Ruan XM, et al. Impact of C-reactive protein on in-stent restenosis: a meta-analysis. *Tex Heart Inst J*. 2010;37(1):49-57.
116. Munk PS, Breland UM, Aukrust P, Skadberg O, Ueland T, Larsen AI. Inflammatory response to percutaneous coronary intervention in stable coronary artery disease. *Journal of Thrombosis and Thrombolysis*. 2011;31(1):92-8.
117. Caixeta AM, Brito FS Jr, Costa MA, Serrano CV Jr, Petriz JL, Da Luz PL. Enhanced inflammatory response to coronary stenting marks the development of clinically relevant restenosis", *Catheter Cardiovascular Intervention*, 2007;69(4):500-7.
118. van der Giessen WJ, Lincoff AM, Schwartz RS, van Beusekom HM, Serruys PW, Holmes DR Jr, et al. Marked inflammatory sequelae to implantation of biodegradable and nonbiodegradable polymers in porcine coronary arteries *Circulation*. 1996;94(7):1690-7.
119. Zairis MN, Ambrose JA, Ampartzidou O, Lyras AG, Manousakis SJ, Makrygiannis SS, et al. Preprocedural plasma C-reactive protein levels, postprocedural creatine kinase-MB release, and long-term prognosis after successful coronary stenting (four-year results from the GENERATION study). *Am. J. Cardiol*. 2005 1;95(3):386-90.

-
120. Ishii H, Toriyama T, Aoyama T, Takahashi H, Amano T, Hayashi M, et al. Prognostic values of C-reactive protein levels on clinical outcome after implantation of sirolimus-eluting stents in patients on hemodialysis. *Circ. Cardiovasc. Interv.* 2009;2(6):513-8.
121. Park DW, Yun SC, Lee JY, Kim WJ, Kang SJ, Lee SW, et al. C-reactive protein and the risk of stent thrombosis and cardiovascular events after drug-eluting stent implantation *Circulation.* 2009;120(20):1987-95.
122. Mukai HY, Ninomiya H, Ohtani K, Nagasawa T, Abe T. Major basic protein binding to thrombomodulin potentially contributes to the thrombosis in patients with eosinofilia. *Br J Haematol.* 1995;90(4):892-9.
123. Virmani R, Guagliumi G, Farb A, Musumeci G, Grieco N, Motta T, et al. Localized hypersensitivity and late coronary thrombosis secondary to a sirolimus-eluting stent: should we be cautious? *Circulation.* 2004 ;109(6):701-5.
124. Akpek M, Kaya MG, Lam YY, Sahin O, Elcik D, Celik, T.; et al. Relation of neutrophil/lymphocyte ratio to coronary flow to in-hospital major adverse cardiac events in patients with ST-elevated myocardial infarction undergoing primary coronary intervention. *Am. J. Cardiol.* 2012;110:621–627.
125. Tian J, Liu Y, Liu Y, Song X, Zhang M, Xu F, et al. Prognostic Association of Circulating Neutrophil Count with No-Reflow in Patients with ST-Segment Elevation Myocardial Infarction following Successful Primary Percutaneous Intervention. *Dis. Markers* 2017; 8458492.
126. Vakili H, Khaheshi I, Sharifi A, Nickdoost N, Namazi MH, Safi, M, et al. Assessment of Admission Time Cell Blood Count (CBC) Parameters in

Predicting Post-primary Percutaneous Coronary Intervention TIMI Frame Count in Patients with ST-segment Elevation Myocardial Infarction. *Cardiovasc. Hematol. Disord. Drug Targets* 2020; 20:191–197.

127. Bhat T, Teli S, Rijal J, Bhat H, Raza M, Khoueiry G, et al. Neutrophil to lymphocyte ratio and cardiovascular diseases: A review. *Expert Rev. Cardiovasc. Ther.* 2013;11:55–59.

128. Doering Y, Soehnlein O, Weber C. Neutrophil extracellular traps in atherosclerosis and atherothrombosis. *Circ Res.* 2017;120:736–743.

129. Soehnlein O. Multiple roles for neutrophils in atherosclerosis. *Circ Res* 2012;110:875–888.

130. Cho KI, Ann SH, Singh GB, Her AY, Shin ES. Combined Usefulness of the Platelet-to-Lymphocyte Ratio and the Neutrophil-to-Lymphocyte Ratio in Predicting the Long-Term Adverse Events in Patients Who Have Undergone Percutaneous Coronary Intervention with a Drug-Eluting Stent. *PLoS One.* 2015;10(7):e0133934.

