

Óxido Nítrico Sérico, Endotelina-1 Correlaciona Eventos Cardiovasculares Adversos Importantes Pós-Procedimento entre Pacientes com IAMCSST Agudo

Serum Nitric Oxide, Endothelin-1 Correlates Post-Procedural Major Adverse Cardiovascular Events among Patients with Acute STEMI

Huihui Guo,¹ Qi Qu,¹ Jiechao Lv¹

Department of Cardiovascular Medicine – Shengzhou People’s Hospital (Shengzhou Branch of the First Affiliated Hospital of Zhejiang University School of Medicine, the Shengzhou Hospital of Shaoxing University),¹ Zhejiang – China

Resumo

Fundamento: O infarto do miocárdio com elevação do segmento ST (IAMCSST) é uma forma comum e grave de infarto agudo do miocárdio (IAM).

Objetivos: O estudo teve como objetivo investigar a relação entre os níveis séricos de óxido nítrico (NO) e endotelina-1 (ET-1) com a gravidade do IAMCSST e seu valor preditivo para eventos cardiovasculares adversos maiores (MACE) dentro de um ano após intervenção coronária percutânea (ICP) em pacientes com IAMCSST.

Métodos: O estudo retrospectivo foi conduzido em 269 pacientes com IAMCSST submetidos a ICP. Os pacientes foram categorizados em dois grupos: aqueles que desenvolveram MACE (112 casos) e aqueles que não desenvolveram (157 casos) em um ano. Os níveis de NO e ET-1 foram medidos no soro coletado usando ensaio imunoenzimático. A curva ROC (Receive-Operating Characteristics) foi usada para analisar o potencial prognóstico de NO e ET-1 individualmente e em combinação, $p < 0,05$ foi considerado estatisticamente significativo.

Resultados: Foram observadas diferenças significativas entre os dois grupos em relação à idade, classificação de Killip, fração de ejeção do ventrículo esquerdo, troponina I cardíaca (cTnI), creatina quinase-MB (CK-MB), bem como níveis séricos de NO e ET-1. O estudo observou que pacientes que desenvolveram MACE tinham níveis séricos mais baixos de NO e níveis mais altos de ET-1 na admissão. Análises posteriores revelaram uma relação inversa significativa entre os níveis séricos de NO e ET-1 e a gravidade do infarto do miocárdio. Um modelo de detecção combinado, $-0,082 * NO + 0,059 * ET-1$, demonstrou valor prognóstico promissor para a ocorrência de MACE dentro de um ano após a ICP.

Conclusões: Os níveis séricos de NO e ET-1 servem como marcadores prognósticos valiosos para MACE em pacientes com STEMI submetidos a ICP, exibindo uma forte correlação com a gravidade do IAM.

Palavras-chave: Infarto do Miocárdio com Supradesnível do Segmento ST; Infarto do Miocárdio; Prognóstico.

Abstract

Background: ST-segment elevation myocardial infarction (STEMI) is a common and severe form of acute myocardial infarction (AMI).

Objectives: The study aimed to investigate the relationship between serum nitric oxide (NO) and endothelin-1 (ET-1) levels with the severity of STEMI and their predictive value for major adverse cardiovascular events (MACE) within one year after percutaneous coronary intervention (PCI) in STEMI patients.

Methods: The retrospective study was conducted on 269 STEMI patients who underwent PCI. The patients were categorized into two groups: those who developed MACE (112 cases) and those who did not (157 cases) within one year. NO and ET1 levels were measured in collected serum using enzyme-linked immunosorbent assay. Receive-operating characteristics (ROC) curve was used to analyze the prognostic potential of NO and ET1 individually and in combination, $p < 0.05$ was considered statistically significant.

Correspondência: Huihui Guo •

Department of Cardiovascular Medicine, Shengzhou People’s Hospital (Shengzhou Branch of the First Affiliated Hospital of Zhejiang University School of Medicine, the Shengzhou Hospital of Shaoxing University) – No. 666 Dangui Road, Sanjiang Street, Shengzhou 312400, Zhejiang – China
E-mail: xiangcao423720@163.com

Artigo recebido em 25/01/2024, revisado em 17/07/2024, aceito em 26/08/2024

Editor responsável pela revisão: Gláucia Maria Moraes de Oliveira

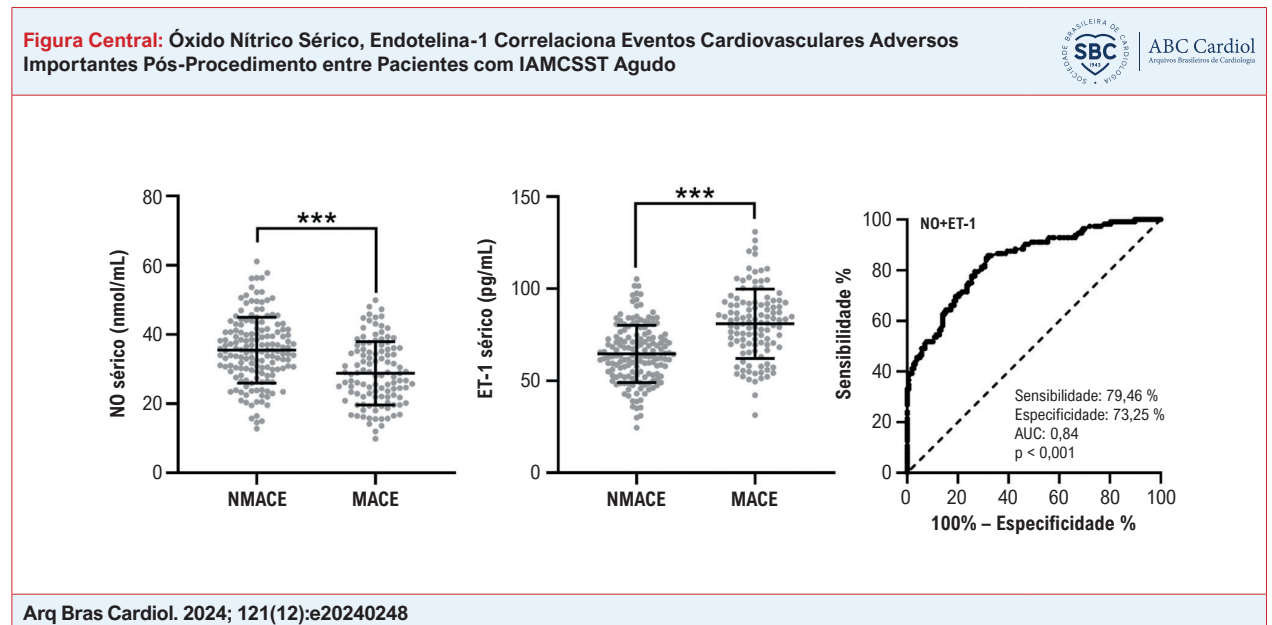
DOI: <https://doi.org/10.36660/abc.20240248>

Results: Significant differences were noted between the two groups concerning age, Killip classification, left ventricular ejection fraction, cardiac troponin I (cTnI), creatine kinase-MB (CK-MB), as well as serum NO and ET-1 levels. The study observed that patients who developed MACE had lower serum NO and higher ET-1 levels upon admission. Further analysis revealed a significant inverse relationship between serum NO and ET-1 levels and the severity of myocardial infarction. A combined detection model, $-0.082 * NO + 0.059 * ET-1$, demonstrated promising prognostic value for the occurrence of MACE within one year post-PCI.

Conclusions: Serum NO and ET-1 levels serve as valuable prognostic markers for MACE in STEMI patients undergoing PCI, exhibiting a strong correlation with AMI severity.

Keywords: ST Elevation Myocardial Infarction; Myocardial Infarction; Prognosis.

Full texts in English - <https://abccardiol.org/en/>



Introdução

O infarto agudo do miocárdio (IAM) é uma doença cardíaca comum em cardiologia, caracterizada pela redução ou interrupção repentina do fluxo sanguíneo devido à obstrução da artéria coronária,¹ levando à hipóxia miocárdica, isquemia, necrose e complicações subsequentes, como dor no peito e arritmias.^{2,3} O início da doença é agudo, com progressão rápida, e pode representar um risco grave para a vida do paciente se não for prontamente intervindo. O IAM é categorizado em tipos como infarto do miocárdio com supradesnívelamento do segmento ST (IAMCSST), onda Q e alterações dinâmicas do segmento ST-T, sendo o IAMCSST o mais prevalente.⁴ A ampla aplicação da intervenção coronária percutânea (ICP) de emergência reduziu significativamente a taxa de mortalidade de pacientes com IAMCSST.^{5,6} No entanto, isquemia prolongada e lesão de isquemia-reperusão podem causar morte celular miocárdica, levando a eventos adversos cardiovasculares maiores (MACE) em curto prazo após o infarto do miocárdio, afetando gravemente o prognóstico do paciente. Portanto, marcadores de prognóstico de IAMCSST são críticos na redução da área de infarto do miocárdio, prevenindo a remodelação ventricular esquerda, reduzindo a ocorrência

de MACE e, finalmente, melhorando o prognóstico de pacientes com IAMCSST.

As estratégias atuais de estratificação de risco para MACE abrangem sistemas de escores clínicos (por exemplo, escores GRACE, TIMI, PURSUIT),⁷ modalidades de imagem (ecocardiografia, angiografia coronária, ressonância magnética cardíaca (RM), angiotomografia computadorizada (TC)),^{8,9} e abordagens baseadas em biomarcadores.¹⁰ Enquanto biomarcadores cardíacos tradicionais, como troponinas cardíacas, creatina quinase-MB (CK-MB) e peptídeo natriurético tipo B (BNP) são incorporados à estratificação de risco, novos biomarcadores, incluindo troponina cardíaca de alta sensibilidade, pró-peptídeo natriurético tipo B N-terminal (NT-proBNP) e proteína C-reativa (PCR) estão atualmente sob exploração. A previsão de MACE permanece intrincada devido à natureza multifatorial do IAM e à variabilidade da resposta individual do paciente, necessitando de pesquisa contínua para modelos preditivos aprimorados.

O óxido nítrico (NO) e a endotelina-1 (ET-1) são os principais mediadores sintetizados pelas células endoteliais vasculares e desempenham papéis antagônicos.¹¹ A ET-1 pode induzir constrição vascular, aumentar a atividade de adesão dos monócitos, levar à remodelação vascular e acelerar o

desenvolvimento da aterosclerose.^{12,13} O NO tem a função de dilatar os vasos sanguíneos e inibir a agregação plaquetária, o que pode resistir à progressão da aterosclerose.¹⁴ Além disso, o NO pode inibir a síntese e a secreção de ET-1 pelas células endoteliais vasculares.¹⁵ A abertura da circulação colateral coronária pode aliviar significativamente os sintomas de isquemia miocárdica em pacientes com doença cardíaca coronária, o que está intimamente relacionado ao papel regulador do NO.

Aqui, objetivamos realizar um estudo retrospectivo para avaliar o valor preditivo de NO e ET-1 para estratificar riscos para MACE. Realizamos acompanhamentos de um ano de pacientes submetidos a PCI, que foram então categorizados em grupos daqueles que apresentaram MACE e aqueles que não apresentaram. As comparações são feitas entre os parâmetros basais (na admissão) de ambos os grupos. A análise é conduzida sobre a relação entre os níveis séricos de NO e ET-1 em pacientes com IAMCSST na admissão, a gravidade do IAMCSST e seu valor preditivo para a ocorrência de MACE dentro de um ano após PCI.

Materiais e métodos

Pacientes

O comitê de ética do Shengzhou People's Hospital aprovou nosso estudo. Dados de pacientes admitidos durante 2018-2022 em nosso hospital foram usados com o critério de proteção de privacidade. Os seguintes critérios de inclusão e exclusão foram usados.

Critérios de inclusão

Idade ≥ 18 anos; início agudo do infarto do miocárdio até o tempo de admissão hospitalar <12 h; diagnóstico de IAMCSST de acordo com as "Diretrizes de Prática Clínica de Síndrome Coronariana Aguda de Emergência Chinesa de 2015".¹⁶

Critérios de exclusão

Foram excluídos pacientes com histórico de infarto do miocárdio antigo; pacientes com insuficiência cardíaca crônica; pacientes com hipertensão arterial pulmonar, doença cardíaca pulmonar ou insuficiência hepática e renal grave e doença craniana devido a várias causas; doença cardíaca congênita, doença cardíaca valvular, miocardite, histórico de pericardite; pacientes com tumor maligno; pacientes com histórico prévio de infarto do miocárdio ou insuficiência cardíaca; expectativa de vida estimada <1 ano.

O desfecho primário do MACE durante 1 ano de acompanhamento inclui principalmente readmissão devido a angina instável, novo início de insuficiência cardíaca aguda, IAM recorrente, choque cardiogênico, revascularização, arritmia grave (maligna) e morte. Angina instável é uma condição clínica entre angina estável e IAM, com subtipos incluindo angina de esforço de início recente, piora da angina de esforço, angina de repouso, angina pós-infarto e angina variante, cada uma caracterizada por sintomas e critérios diagnósticos específicos. O início

recente de insuficiência cardíaca aguda é diagnosticado usando avaliações clínicas, de ECG, ecocardiográficas, laboratoriais e de biomarcadores, com uma classificação Killip de II-IV. IAM recorrente refere-se a um evento de IAM repetido. O choque cardiogênico é identificado por hipotensão persistente e sinais de perfusão inadequada de órgãos. A revascularização envolve passar por ICP ou CRM durante o acompanhamento de um ano após ICP. Arritmias graves que causam instabilidade hemodinâmica incluem fibrilação ventricular, taquicardia ventricular e outras, frequentemente levando à síncope ou morte súbita. A morte é definida como mortalidade durante o período de acompanhamento de um ano após ICP.

Medição de NO sérico e ET-1

As concentrações séricas de NO e ET-1 foram quantificadas utilizando kits de ensaio imunoenzimático (ELISA) disponíveis comercialmente, de acordo com as instruções do fabricante (Thermo Fisher).

Análise estatística

Variáveis contínuas com distribuição normal foram descritas usando média \pm desvio padrão, e aquelas sem distribuição normal foram descritas usando mediana e intervalo interquartil. Variáveis categóricas foram expressas como frequências absolutas (n) e relativas (%). O teste-t de Student não pareado com correção de Welch ou o teste de Mann-Whitney foram usados para variáveis contínuas de acordo com a normalidade dos dados. A comparação entre variáveis categóricas foi feita usando o teste Qui-Quadrado ou Exato de Fisher. O teste de Kolmogorov-Smirnov foi usado para normalidade dos dados antes da análise. A análise de correlação de Pearson foi usada para analisar correlações entre dois parâmetros. A curva ROC (Receiver Operating Characteristic) foi usada para analisar os valores preditivos para MACE. A significância estatística foi determinada quando os valores de p foram menores que 0,05.

Resultados

Características de base

Um total de 269 pacientes foram incluídos no estudo (Tabela 1). Após um ano de acompanhamento, 112 pacientes apresentaram eventos cardiovasculares adversos maiores (MACE) pós-procedimento, enquanto 157 pacientes não o apresentaram. Comparações das características basais dos pacientes na admissão entre esses dois grupos foram conduzidas, revelando diferenças significativas em idade, classificação de Killip, fração de ejeção do ventrículo esquerdo (FEVE), troponina cardíaca I (cTnI), creatina quinase-MB (CK-MB), bem como níveis séricos de NO e ET-1.

Comparação dos níveis séricos de NO e ET-1 entre grupos de pacientes

A Figura 1 compara os níveis séricos de NO e ET-1 na admissão entre os 112 pacientes que apresentaram MACE

Tabela 1 – Características basais dos fatores clínicos para eventos cardiovasculares adversos maiores (MACE) pós-procedimento com início em um ano de acompanhamento entre pacientes com infarto agudo do miocárdio com elevação do segmento ST (IAMCSST)

Fatores	NMACE (n=157)	MACE (n=112)	Valor-p
Idade (anos)	61 (55,5, 68)	66 (58, 71,75)	0,005
Índice de massa corporal (kg/m ²)	23 (21, 25,25)	24 (21, 25,5)	0.207
Gênero (n, %)			
Masculino	76 (48,4%)	61 (54,5%)	0,387
Feminino	81 (51,6%)	51 (45,5%)	
Diabetes mellitus			
Sim	22 (14%)	20 (17,9%)	0,399
Não	135 (86%)	92 (82,1%)	
Hipertensão			
Sim	34 (21,7%)	35 (31,3%)	0,089
Não	123 (78,3%)	77 (68,7%)	
Hiperlipidemia			
Sim	29 (18,5%)	28 (25%)	0,227
Não	128 (81,5%)	84 (75%)	
Tabagismo			
Sim	58 (36,9%)	49 (43,8%)	0,312
Não	99 (63,1%)	63 (56,2%)	
Classe Killip na admissão (n, %)			
1	71 (45,2%)	27 (24,1%)	0,001
2	36 (22,9%)	25 (22,3%)	
3	29 (18,5%)	36 (32,2%)	
4	21 (13,4%)	24 (21,4%)	
Frequência cardíaca (bpm)	78 (72,5, 86)	81 (75, 86)	0,117
PAS (mmHg)	127,63 ± 19,15	130,73 ± 20,71	0,174
PAD (mmHg)	85,34 ± 11,27	88,66 ± 10,92	0,218
FEVE (%)	51,92 (46,78, 56,27)	46,42 (42,21, 50,45)	< 0,001
cTnI sérico (ng/mL)	0,87 ± 0,21	1,36 ± 0,45	< 0,001
CK-MB sérico (ng/mL)	28,54 ± 8,11	40,65 ± 12,19	< 0,001
NO sérico (nmol/mL)	35,45 ± 9,51	28,77 ± 9,15	< 0,001
ET-1 séric (pg/mL)	64,56 ± 15,57	80,95 ± 18,85	< 0,001

As variáveis contínuas foram apresentadas como média ± DP quando atendiam à distribuição normal ou como mediana (intervalo interquartil) quando não atendiam à distribuição normal. As variáveis categóricas foram apresentadas como n (porcentagem). NMACE: nenhum evento cardiovascular adverso maior; PAS: pressão arterial sistólica; PAD: pressão arterial diastólica; FEVE: fração de ejeção do ventrículo esquerdo; cTnI: troponina I cardíaca; CK-MB: creatina quinase-músculo/cérebro.

e os 157 pacientes que não apresentaram. Os resultados mostram que os pacientes que apresentaram MACE apresentaram níveis séricos mais baixos de NO (Figura 1A) e mais altos de ET-1 (Figura 1B) na admissão em comparação com aqueles que não apresentaram ($p < 0,001$). Além disso, uma correlação negativa significativa foi observada entre os níveis séricos de NO e ET-1 entre todos os pacientes com IAMCSST (Figura 1C).

Relação entre os níveis séricos de NO e ET-1 e a gravidade do IAMCSST

Em seguida, analisamos a relação entre os níveis séricos de NO e ET-1 na admissão e a gravidade do IAMCSST em todos os pacientes (Figura 2). A classe Killip e a FEVE podem refletir a gravidade do infarto do miocárdio em pacientes com IAMCSST. Pode-se observar que quanto mais grave o infarto do miocárdio em pacientes com IAMCSST, menor o NO sérico (Figura 2A e 2C) e maior os níveis de ET-1 (Figura 2B e 2D) na admissão, com correlações positivas e negativas marcantes, respectivamente.

Valor preditivo dos níveis séricos de NO e ET-1 para MACE

Para demonstrar o valor preditivo do NO sérico e ET-1, a análise ROC foi realizada para usar NO único (Figura 3A) ou ET-1 (Figura 3B) ou seu valor combinado (Figura 3C) para prever a ocorrência de MACE dentro de um ano após ICP em pacientes com IAMCSST. Os valores de corte, sensibilidade e especificidade da análise ROC foram determinados com base no valor máximo do índice de Youden, conforme visto nos dados da figura e na área sob a curva. O modelo de detecção combinado foi representado pela fórmula: $-0,082 * NO + 0,059 * ET-1$

Classificação de pacientes com IAMCSST com base no modelo de detecção combinado

Em seguida, dividimos todos os pacientes com IAMCSST em grupos alto ($> 1,445$, $n=131$) e baixo ($< 1,445$, $n=138$) com base nos valores de corte na análise ROC do modelo de detecção combinado dos níveis séricos de NO e ET-1 na admissão (Tabela 2). Nenhum dos pacientes apresentou valor exatamente neste valor de corte de 1,445. Durante um acompanhamento de um ano após a ICP, houve 1 caso (grupo $< 1,445$) e 3 casos (grupo $> 1,445$) de choque cardiogênico (Tabela 2), todos fatais. Houve 6 casos e 16 casos com arritmia maligna no grupo $< 1,445$ e no grupo $> 1,455$, respectivamente. Uma diferença significativa foi observada no caso de insuficiência cardíaca (grupo $< 1,455$: 11 casos; grupo $> 1,455$: 27 casos). Não houve diferença significativa nos casos de infarto do miocárdio recorrente ou angina recorrente que necessitou de revascularização. Além disso, a mortalidade de acompanhamento de um ano foi de 2 casos (grupo $< 1,445$) e 8 casos (grupo $> 1,445$), todos os quais foram classificados como mortalidade cardíaca, sem outras causas de morte registradas. A comparação da ocorrência de MACE pós-procedimento entre os dois grupos revelou diferenças significativas em todas as comparações, ilustrando ainda mais o valor preditivo do modelo de detecção combinado.

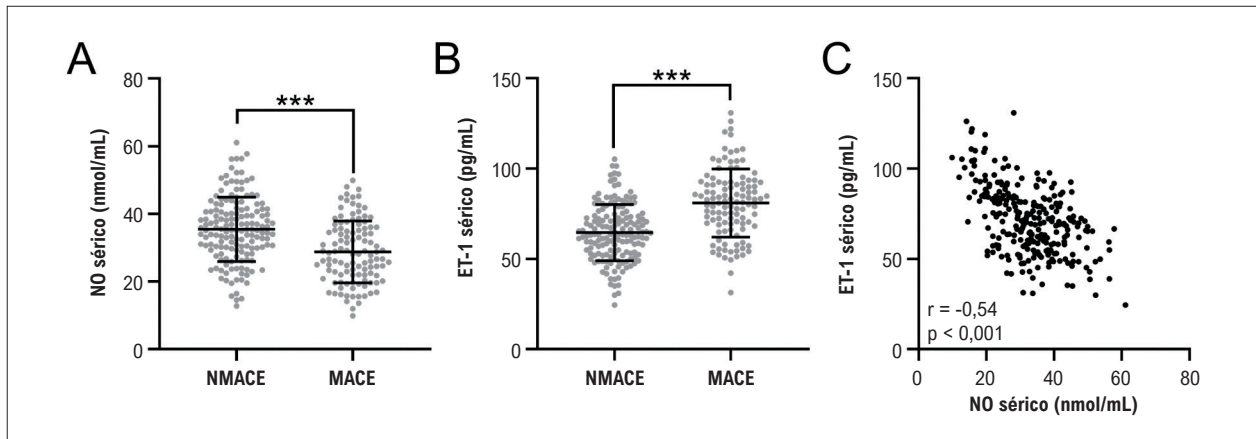


Figura 1 – Comparações de NO sérico (A) e ET-1 (B) na admissão entre pacientes com (n=112) e sem (n=156) eventos cardiovasculares adversos maiores (MACE) pós-procedimento em um ano após infarto agudo do miocárdio com elevação do segmento ST (IAMCSST). *** $p < 0,001$. Teste t não pareado com correção de Welch. C, Análise de correlação de Pearson de NO sérico com ET-1 na admissão em pacientes com infarto agudo do miocárdio com elevação do segmento ST (IAMCSST, n = 269).

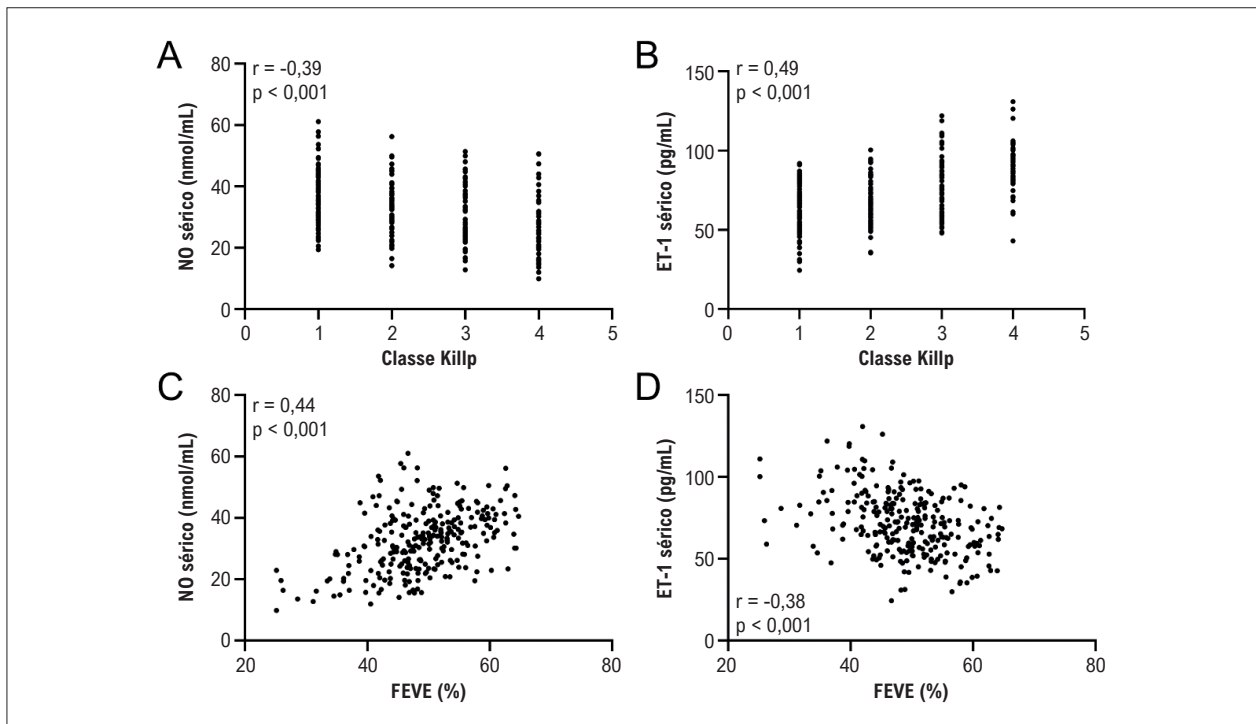


Figura 2 – Análise de correlação de Spearman da classe Killip com NO sérico (A) e ET-1 (B) na admissão em pacientes com infarto agudo do miocárdio com supradesnivelamento do segmento ST (IAMCSST, n = 269). Análise de correlação de Spearman da FEVE com NO sérico (C) e ET-1 (D) na admissão em pacientes com infarto agudo do miocárdio com supradesnivelamento do segmento ST (IAMCSST, n = 269).

Discussão

O estudo atual examina as implicações prognósticas dos níveis séricos de NO e ET-1 na predição de MACE em pacientes com IAMCSST que foram submetidos a ICP. Consistente com as alterações cardiológicas causadas por MACE, disparidades significativas foram identificadas em parâmetros-chave como classificação de Killip, FEVE, cTnI, CK-MB e, particularmente, os níveis séricos de NO e ET-1 entre pacientes que

apresentaram MACE e aqueles que não apresentaram, após ICP.¹⁷ A maior média de idade do grupo MACE sugeriu que a idade é um fator importante associado ao alto risco de MACE.¹⁸ Em consonância com pesquisas anteriores, nosso estudo revelou uma correlação inversa entre os níveis séricos de NO e ET-1,¹⁹ ou seja, pacientes que apresentaram MACE apresentaram níveis significativamente mais baixos de NO e níveis mais altos de ET-1 na admissão em comparação com

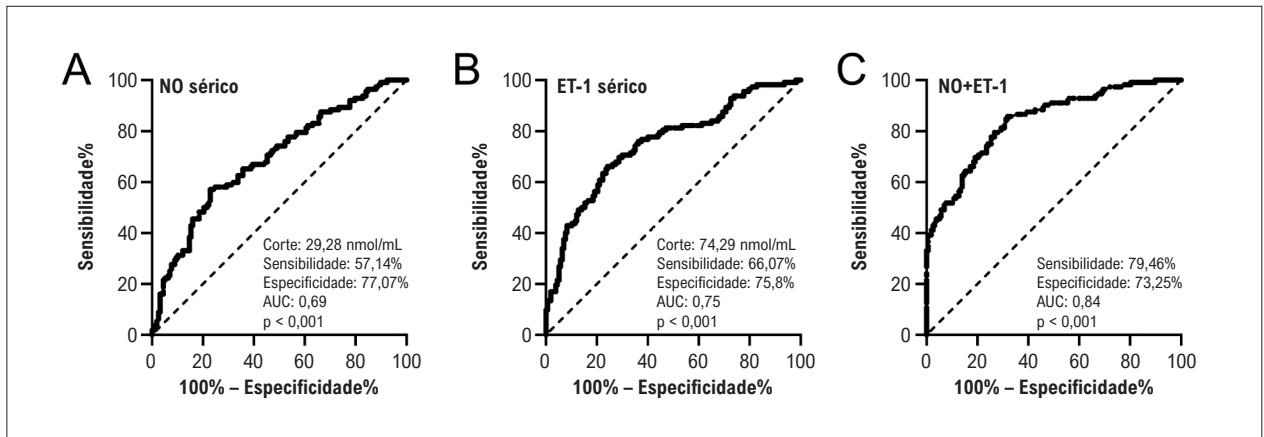


Figura 3 – Análise ROC de NO sérico (A), ET-1 (B) na admissão e seu teste combinado (C) para predição de eventos cardiovasculares adversos maiores (MACE) com início em um ano de acompanhamento entre pacientes com infarto agudo do miocárdio com elevação do segmento ST (IAMCSST).

aqueles sem MACE, enfatizando seus papéis antagonísticos. Essa descoberta ressalta a relação fisiopatológica entre a função endotelial prejudicada, manifestada por níveis mais baixos de NO e mais altos de ET-1, e piores resultados cardiovasculares em pacientes com IAMCSST. O NO, um vasodilatador, inibe a agregação plaquetária e resiste à progressão aterosclerótica, enquanto a ET-1 induz vasoconstrição e remodelação vascular, acelerando o desenvolvimento da aterosclerose.

Nossos achados também indicam uma associação distinta entre a gravidade do IAMCSST, representada pela classe Killip e FEVE, e os níveis séricos de NO e ET-1. Quanto mais grave o infarto do miocárdio, menor o NO sérico e maior os níveis de ET-1 na admissão, o que se alinha com nossa compreensão dos processos fisiopatológicos do infarto do miocárdio. Além disso, nossa análise ROC demonstra um valor preditivo convincente dos níveis séricos de NO e ET-1 na admissão para a ocorrência de MACE dentro de um ano após a ICP. Notavelmente, o modelo de detecção combinado dos níveis de NO e ET-1 parece aumentar esse poder preditivo, conforme representado por uma diferença significativa na incidência de MACE pós-procedimento entre os grupos alto e baixo com base no valor de corte do modelo de detecção combinado. Esses dados apoiam o uso dos níveis séricos de NO e ET-1 como uma ferramenta de diagnóstico para o tratamento de pacientes com IAMCSST, estratificando seu risco para MACE. Essa abordagem foi testada anteriormente para outras doenças miocárdicas.^{20,21} O uso de biomarcadores séricos é mais acessível e econômico do que os exames de imagem e mais objetivo do que os sistemas de pontuação clínica.

Embora nosso estudo comprove o valor clínico dos níveis séricos de NO e ET-1 na previsão de resultados pós-ICP, ele também acentua a importância da avaliação rápida e abrangente desses biomarcadores em pacientes com IAMCSST. Essas descobertas estabelecem uma base para potenciais estratégias terapêuticas visando a modulação das vias de NO e ET-1.

O estudo atual tem várias limitações que devem ser reconhecidas. Primeiro, a população do estudo é relativamente pequena e confinada a um único centro, o que pode limitar a generalização dos achados para populações e cenários mais

amplos. A natureza retrospectiva da análise também pode introduzir viés de seleção, pois a inclusão de pacientes que já foram submetidos a ICP pode distorcer os resultados para aqueles com apresentações mais graves de IAMCSST. Além disso, o estudo incluiu apenas pacientes que sobreviveram para serem internados no hospital, potencialmente excluindo aqueles com as manifestações mais graves de IAMCSST. O período de acompanhamento de um ano, embora significativo, pode não capturar complicações pós-procedimento de início tardio, e o impacto da sobrevivência a longo prazo e da qualidade de vida permanece inexplorado. Além disso, o estudo não considera variações no tratamento médico pós-ICP, o que pode influenciar os resultados e a ocorrência de MACE. Finalmente, embora tenham sido observadas correlações significativas entre os níveis séricos de NO e ET-1 com a gravidade do IAMCSST e MACE, a causalidade

Tabela 2 – Comparações de eventos cardiovasculares adversos maiores (MACE) pós-procedimento com início em um ano de acompanhamento entre pacientes com infarto agudo do miocárdio com supradesnivelamento do segmento ST (IAMCSST) de acordo com o ponto de corte do teste de combinação de NO sérico e ET-1 ($-0,082 * NO + 0,059 * ET-1$)

	< 1,445 (n=138)	> 1,445 (n=131)	Valor-p
Arritmia maligna	6 (4,3%)	16 (12,2%)	0,025
Choque cardiogênico	1 (0,7%)	3 (2,3%)	0,359
Insuficiência cardíaca	11 (8,0%)	27 (20,6%)	0,005
Infarto do miocárdio recorrente	7 (5,1%)	12 (9,2%)	0,237
Angina recorrente que requer revascularização	8 (5,8%)	15 (11,4%)	0,129
Óbito	2 (1,4%)	8 (6,1%)	0,055
MACE Total	34 (24,6%)	78 (59,5%)	< 0,001

MACE: eventos cardiovasculares adversos maiores.

não pode ser estabelecida, e outros fatores de confusão não medidos podem influenciar esses biomarcadores e resultados clínicos. Mais estudos são necessários com um desenho multicêntrico, tamanhos de amostra maiores e um acompanhamento mais longo para entender completamente o valor preditivo desses biomarcadores. Mais pesquisas sobre os mecanismos fisiopatológicos de NO e ET-1 em IAMCSST e estudos longitudinais mais extensos sobre as implicações clínicas desses marcadores são garantidos.

Conclusões

Em conclusão, este estudo ressalta o papel fundamental dos níveis séricos de NO e ET-1 na predição de MACE em pacientes com IAMCSST submetidos a ICP (Figura Central). Notavelmente, nossas descobertas elucidam uma clara correlação inversa entre os níveis séricos de NO e ET-1 e a gravidade do infarto do miocárdio. Mais importante, o modelo de detecção combinado de NO e ET-1 aumenta significativamente o poder prognóstico para a ocorrência de MACE dentro de um ano após a ICP. Essas descobertas sugerem que os níveis séricos de NO e ET-1 podem servir como biomarcadores valiosos para estratificação de risco e tomada de decisão terapêutica em pacientes com IAMCSST submetidos a ICP. No entanto, a aplicação clínica dessas descobertas requer validação por meio de mais estudos prospectivos e multicêntricos. Os mecanismos fisiopatológicos subjacentes de NO e ET-1 no contexto do IAMCSST também justificam uma investigação mais aprofundada.

Declaração de disponibilidade de dados

Os dados não puderam ser compartilhados abertamente, conforme exigido por nosso departamento. Os dados brutos

puderam ser obtidos mediante solicitação razoável ao autor correspondente.

Contribuição dos autores

Concepção e desenho da pesquisa e Revisão crítica do manuscrito quanto ao conteúdo: Guo H; Obtenção de dados, Análise e interpretação dos dados e Redação do manuscrito: Guo H, Qu Q, Lv J.

Potencial conflito de interesse

Não há conflito com o presente artigo.

Fontes de financiamento

O presente estudo não teve fontes de financiamento externas.

Vinculação acadêmica

Não há vinculação deste estudo a programas de pós-graduação.

Aprovação ética e consentimento informado

Este estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética do Shengzhou People's Hospital sob o número de protocolo SPH-507-211-ZQTYs. Todos os procedimentos envolvidos nesse estudo estão de acordo com a Declaração de Helsinki de 1975, atualizada em 2013. O consentimento informado foi obtido de todos os participantes incluídos no estudo.

Referências

1. Wu X, Rebol MR, Korf-Klingebiel M, Wollert KC. Angiogenesis after Acute Myocardial Infarction. *Cardiovasc Res.* 2021;117(5):1257-73. doi: 10.1093/cvr/cvaa287.
2. Samsky MD, Morrow DA, Proudfoot AG, Hochman JS, Thiele H, Rao SV. Cardiogenic Shock after Acute Myocardial Infarction: A Review. *JAMA.* 2021;326(18):1840-50. doi: 10.1001/jama.2021.18323.
3. Reed GW, Rossi JE, Cannon CP. Acute Myocardial Infarction. *Lancet.* 2017;389(10065):197-210. doi: 10.1016/S0140-6736(16)30677-8.
4. Meyers HP, Bracey A, Lee D, Lichtenheld A, Li WJ, Singer DD, et al. Comparison of the ST-elevation Myocardial Infarction (STEMI) vs. NSTEMI and Occlusion MI (OMI) vs. NSTEMI Paradigms of Acute MI. *J Emerg Med.* 2021;60(3):273-84. doi: 10.1016/j.jemermed.2020.10.026.
5. Cowper PA, Knight JD, Davidson-Ray L, Peterson ED, Wang TY, Mark DB, et al. Acute and 1-Year Hospitalization Costs for Acute Myocardial Infarction Treated with Percutaneous Coronary Intervention: Results from the TRANSLATE-ACS Registry. *J Am Heart Assoc.* 2019;8(8):e011322. doi: 10.1161/JAHA.118.011322.
6. Kwok CS, Wong CW, Kontopantelis E, Barac A, Brown SA, Velagapudi P, et al. Percutaneous Coronary Intervention in Patients with Cancer and Readmissions Within 90 Days for Acute Myocardial Infarction and Bleeding in the USA. *Eur Heart J.* 2021;42(10):1019-34. doi: 10.1093/eurheartj/ehaa1032.
7. Moady G, Iakobishvili Z, Beigel R, Shlomo N, Matetzky S, Zahger D, et al. The Predictive Value of Low Admission Hemoglobin Over the GRACE Score in Patients with Acute Coronary Syndrome. *J Cardiol.* 2019;73(4):271-5. doi: 10.1016/j.jcc.2018.10.006.
8. Greenwood JP, Walker S. Stress CMR Imaging for Stable Chest Pain Syndromes: Underused and Undervalued? *JACC Cardiovasc Imaging.* 2020;13(7):1518-20. doi: 10.1016/j.jcmg.2020.04.006.
9. Lange T, Backhaus SJ, Schulz A, Evertz R, Kowallick JT, Bigalke B, et al. Cardiovascular Magnetic Resonance-derived Left Atrioventricular Coupling Index and Major Adverse Cardiac Events in Patients Following Acute Myocardial Infarction. *J Cardiovasc Magn Reson.* 2023;25(1):24. doi: 10.1186/s12968-023-00929-w.
10. Kristono GA, Holley AS, Hally KE, Brunton-O'Sullivan MM, Shi B, Harding SA, et al. An IL-6-IL-8 Score Derived from Principal Component Analysis is Predictive of Adverse Outcome in Acute Myocardial Infarction. *Cytokine X.* 2020;2(4):100037. doi: 10.1016/j.cytokx.2020.100037.
11. Mengozzi A, Pugliese NR, Chiriaco M, Masi S, Virdis A, Taddei S. Microvascular Ageing Links Metabolic Disease to Age-related Disorders: The Role of Oxidative Stress and Inflammation in Promoting Microvascular Dysfunction. *J Cardiovasc Pharmacol.* 2021;78(Suppl 6):78-87. doi: 10.1097/FJC.0000000000001109.
12. Qin L, Liu X, Li Y. Correlation of Serum BNP and ET-1 Levels with Cardiac Pump Function and Ventricular Remodeling in Patients with Heart Failure. *Cell Mol Biol (Noisy-le-grand).* 2020;66(3):125-31.

13. Song Q, Guo Y, Pei F, Wang X. The Relationship between the Carotid Atherosclerosis Ultrasound Parameters and the Cardiac and Endothelial Functions of Coronary Heart Disease Patients. *Am J Transl Res.* 2021;13(5):5498-504.
14. Roth L, Van der Donckt C, Veseli BE, Van Dam D, De Deyn PP, Martinet W, et al. Nitric Oxide Donor Molsidomine Favors Features of Atherosclerotic Plaque Stability and Reduces Myocardial Infarction in Mice. *Vascul Pharmacol.* 2019;118-9:106561. doi: 10.1016/j.vph.2019.05.001.
15. Genovesi S, Giussani M, Orlando A, Lieti G, Viazzi F, Parati G. Relationship between Endothelin and Nitric Oxide Pathways in the Onset and Maintenance of Hypertension in Children and Adolescents. *Pediatr Nephrol.* 2022;37(3):537-45. doi: 10.1007/s00467-021-05144-2.
16. China Society of Cardiology of Chinese Medical Association, Editorial Board of Chinese Journal of Cardiology; China Society of Cardiology of Chinese Medical Association Editorial Board of Chinese Journal of Cardiology. Guideline on the Diagnosis and Therapy of ST-segment Elevation Myocardial Infarction. *Zhonghua Xin Xue Guan Bing Za Zhi.* 2015;43(5):380-93.
17. Chai Q, Zhang W, Gao L, Yang Y, Xin S. Serum Irisin Correlates to the Severity of Acute Myocardial Infarction and Predicts the Postoperative Major Adverse Cardiovascular Events. *Biomol Biomed.* 2023;23(5):785-91. doi: 10.17305/bb.2023.8888.
18. Palm J, Holdenrieder S, Hoffmann G, Hörer J, Shi R, Klawonn F, et al. Predicting Major Adverse Cardiovascular Events in Children with Age-adjusted NT-proBNP. *J Am Coll Cardiol.* 2021;78(19):1890-900. doi: 10.1016/j.jacc.2021.08.056.
19. Maeda S, Miyauchi T, Kakiyama T, Sugawara J, Iemitsu M, Irukayama-Tomobe Y, et al. Effects of Exercise Training of 8 Weeks and Detraining on Plasma Levels of Endothelium-derived Factors, Endothelin-1 and Nitric Oxide, in Healthy Young Humans. *Life Sci.* 2001;69(9):1005-16. doi: 10.1016/s0024-3205(01)01192-4.
20. Gao R, Wang J, Zhang S, Yang C, Gao Z, Chen X. The Value of Combining Plasma D-dimer and Endothelin-1 Levels to Predict No-reflow after Percutaneous Coronary Intervention of ST-segment Elevation in Acute Myocardial Infarction Patients with a Type 2 Diabetes Mellitus History. *Med Sci Monit.* 2018;24:3549-56. doi: 10.12659/MSM.908980.
21. Dai M, Wang Y, Peng L, Liu X, Lu J, He L, et al. Relationship between Quantitative Parameters of Echocardiography and Vascular Endothelial Function in Patients with Chronic Heart Failure and Its Predictive Value for Short-term MACE Risk. *J Healthc Eng.* 2021;2021:1985962. doi: 10.1155/2021/1985962.

