

Quais Lesões Coronarianas São Mais Propensas a Causar Infarto Agudo do Miocárdio?

Which Coronary Lesions Are More Prone to Cause Acute Myocardial Infarction?

Taner Sen¹, Mehmet Ali Astarcioglu¹, Osman Beton², Lale Dinc Asarcikli³, Celal Kilit¹

Dumlupinar University Kutahya Evliya Celebi Education and Research Hospital¹, Kutahya - Turquia; Sivas Cumhuriyet University², Sivas - Turquia; Diskapi Education and Research Hospital³, Kutahya - Turquia

Resumo

Fundamento: Há uma crença geral de que a maioria dos infartos agudos do miocárdio (IAM) ocorrem devido à ruptura de placas vulneráveis, não graves, com obstrução < 70%. Dados de ensaios recentes desafiam esta crença, sugerindo que o risco de oclusão coronariana é, na realidade, muito maior após estenose grave. O objetivo deste estudo foi investigar se a presença ou não de IAM com supradesnível do segmento ST resulta de estenoses de alto grau através da avaliação da presença de circulação colateral coronariana (CCC).

Métodos: Nós incluímos retrospectivamente 207 pacientes consecutivos submetidos à intervenção coronariana percutânea primária devido à ocorrência de IAM com supradesnível do segmento ST. O fluxo sanguíneo colateral distal à lesão culpada foi avaliado por dois investigadores com utilização do sistema de escores de Rentrop.

Resultados: Dos 207 pacientes incluídos no estudo, 153 (73,9%) apresentavam vasos coronarianos colaterais (Rentrop 1–3). Os escores Rentrop foram de 0, 1, 2 e 3 em 54 (26,1%), 50 (24,2%), 51 (24,6%) e 52 (25,1%) pacientes, respectivamente. Triglicérides, volume plaquetário médio (VPM), contagem de células brancas (CCB) e contagem de neutrófilos estiveram significativamente mais baixos no grupo com bons vasos colaterais ($p = 0,013$, $p = 0,002$, $p = 0,003$ e $p = 0,021$, respectivamente).

Conclusão: Mais de 70% dos pacientes com IAM apresentaram CCC com escores de Rentrop de 1–3 durante angiografia coronariana primária. Isto demonstra que a maioria dos casos de IAM em nosso estudo originou a partir de estenoses subjacentes de alto grau, contrariamente à sabedoria comum. Níveis séricos mais elevados de triglicérides, maior VPM e elevação na CCB e na contagem de neutrófilos estiveram independentemente associados com comprometimento no desenvolvimento de vasos colaterais. (Arq Bras Cardiol. 2017; 108(2):149-153)

Palavras-chave: Placa Aterosclerótica; Ruptura; Infarto do Miocárdio; Reestenose da Coronária; Circulação Colateral.

Abstract

Background: According to common belief, most myocardial infarctions (MIs) are due to the rupture of nonsevere, vulnerable plaques with < 70% obstruction. Data from recent trials challenge this belief, suggesting that the risk of coronary occlusion is, in fact, much higher after severe stenosis. The aim of this study was to investigate whether or not acute ST-elevation MIs result from high-grade stenoses by evaluating the presence of coronary collateral circulation (CCC).

Methods: We retrospectively included 207 consecutive patients who had undergone primary percutaneous coronary intervention for acute ST-elevation MI. Collateral blood flow distal to the culprit lesion was assessed by two investigators using the Rentrop scoring system.

Results: Out of the 207 patients included in the study, 153 (73.9%) had coronary collateral vessels (Rentrop 1–3). The Rentrop scores were 0, 1, 2, and 3 in 54 (26.1%), 50 (24.2%), 51 (24.6%), and 52 (25.1%) patients, respectively. Triglycerides, mean platelet volume (MPV), white cell (WBC) count, and neutrophil count were significantly lower in the group with good collateral vessels ($p = 0.013$, $p = 0.002$, $p = 0.003$, and $p = 0.021$, respectively).

Conclusion: More than 70% of the patients with acute MI had CCC with Rentrop scores of 1–3 during primary coronary angiography. This shows that most cases of acute MI in our study originated from underlying high-grade stenoses, challenging the common believe. Higher serum triglycerides levels, greater MPV, and increased WBC and neutrophil counts were independently associated with impaired development of collateral vessels. (Arq Bras Cardiol. 2017; 108(2):149-153)

Keywords: Plaque, Atherosclerotic; Rupture; Myocardial Infarction; Coronary Restenosis; Collateral Circulation.

Full texts in English - <http://www.arquivosonline.com.br>

Correspondência: Taner •

Dumlupinar University Kutahya Evliya Celebi Education and Research Hospital. Kutahya - Turquia

E-mail: medicineman_tr@hotmail.com, tanersen1980@gmail.com

Artigo recebido em 03/03/16; revisado em 21/06/16; aceito em 13/09/16.

DOI: 10.5935/abc.20170003

Introdução

O infarto agudo do miocárdio (IAM) com supradesnível do segmento ST (IAMCSST) resulta de uma ruptura abrupta de uma placa aterosclerótica coronariana e subsequente trombose. Considera-se que a maioria dos IAMs ocorra após uma ruptura de placas vulneráveis consideradas não severas e com menos de 70% de obstrução.¹⁻³ Esta crença encontra fundamento principalmente em estudos antigos e, como resultado, tem sido debatida nos últimos anos. Nesses ensaios mais antigos, o tempo entre a angiografia e o caso índice foi longo; isso pode ser problemático, já que lesões não críticas podem progredir para estenoses mais graves com o tempo. Refletindo esta questão, Alderman et al.⁴ publicaram em 1993 um estudo prospectivo com seguimento de 5 anos (ensaio CASS) no qual sugeriram que o risco de oclusão coronariana foi muito maior para estenoses graves em comparação às não graves.

Vasos colaterais se desenvolvem distalmente à área de isquemia para compensar a diminuição do suprimento sanguíneo distal às lesões. Esses vasos colaterais podem preservar a função miocárdica no caso de estenose grave. Neste estudo, nós utilizamos a circulação colateral coronariana (CCC) como um marcador de estenose grave. Nossa hipótese foi de que o encontro de colaterais coronarianas distais à lesão culpada significaria que a lesão responsável pela oclusão aguda já era grave antes do IAM. O objetivo deste estudo foi investigar em pacientes com um episódio de IAMCSST se este episódio originou ou não de estenoses de alto grau.

Métodos

Nós incluímos retrospectivamente 207 pacientes que haviam sido submetidos à intervenção coronariana percutânea (ICP) primária por IAMCSST no *Dumlupinar University Kutahya Evliya Celebi Education and Research Hospital* durante um período de 6 meses entre janeiro de 2012 e junho de 2012. Os pacientes foram selecionados a partir do banco de dados do nosso laboratório de hemodinâmica. Ao menos dois médicos verificaram duas vezes o banco de dados para garantir a acurácia dos dados.

A definição de IAMCSST incluiu a presença de supradesnível do segmento ST maior que 1 mm em duas ou mais derivações precordiais contíguas, ou duas ou mais derivações adjacentes de membros, ou um novo ou presumidamente novo bloqueio de ramo esquerdo com angina. A lesão culpada foi definida como a lesão que recebeu a intervenção. O fluxo sanguíneo colateral distal à lesão culpada foi avaliado por dois investigadores utilizando o sistema de escores de Rentrop.⁵

Rentrop 0 — Sem enchimento visível dos vasos colaterais;

Rentrop 1 — Enchimento dos vasos colaterais sem qualquer enchimento epicárdico da artéria a ser dilatada;

Rentrop 2 — Enchimento epicárdico parcial por vasos colaterais da artéria a ser dilatada;

Rentrop 3 — Enchimento epicárdico completo por vasos colaterais da artéria a ser dilatada.

Apenas os pacientes que haviam sido submetidos à ICP primária devido à ocorrência de IAMCSST foram incluídos no estudo. Pacientes com síndromes coronarianas agudas

sem supradesnível de ST e pacientes não submetidos à ICP primária foram excluídos.

O número e a porcentagem de pacientes que apresentaram CCC de acordo com o sistema de escores de Rentrop foram calculados. Em seguida, dividimos os pacientes em dois grupos de acordo com a classificação dos vasos colaterais e os escores de Rentrop; pacientes com vasos colaterais considerados “pobres” (Rentrop 0–1) foram incluídos no grupo 1 e aqueles com vasos colaterais considerados “bons” (Rentrop 1-3) foram incluídos no grupo 2.

Análise estatística

As variáveis contínuas estão expressas como média \pm desvio padrão (DP) e as variáveis categóricas são apresentadas como números e porcentagens. A normalidade dos dados foi analisada com o teste de Kolmogorov-Smirnov. Os preditores numéricos foram estimados com o teste U de Mann-Whitney, enquanto preditores categóricos foram estimados com o teste do qui-quadrado de Pearson. As diferenças foram consideradas estatisticamente significativas quando $p < 0,05$. As variáveis com um valor de p menor que 0,1 foram incluídas em uma análise de regressão logística múltipla.

Resultados

Dos 207 pacientes incluídos no estudo, 138 eram do sexo masculino (67%) e 69 eram do sexo feminino (33%). A média de idade dos pacientes foi de 63 ± 11 anos. No total, 153 pacientes (73,9%) apresentaram CCC (Rentrop 1–3). Os escores de Rentrop foram de 0, 1, 2 e 3 em 54 (26,1%), 50 (24,2%), 51 (24,6%) e 52 (25,1%) pacientes, respectivamente (Tabela 1). A artéria descendente anterior foi a artéria culpada mais comum (48,3%), seguida pelas artérias coronária direita (30,9%) e circunflexa (20,8%). O tipo mais comum de IAMCSST foi o IAM inferior (52%).

Quando agrupamos os pacientes de acordo com a adequação do desenvolvimento de vasos colaterais em “pobre” (Rentrop 0–1) e “bom” (Rentrop 2–3), não encontramos diferenças significativas entre os grupos em relação às características basais demográficas e clínicas. Triglicérides, volume plaquetário médio (VPM), contagem de células brancas (CCB) e contagem de neutrófilos se mostraram significativamente inferiores no grupo com “bom” desenvolvimento de vasos colaterais ($p = 0,013$, $p = 0,002$, $p = 0,003$ e $p = 0,021$, respectivamente).

Tabela 1 – Distribuição dos pacientes de acordo com os escores de Rentrop

Escore de Rentrop	Número de pacientes	%
0	54	26,1
1	50	24,2
2	51	24,6
3	52	25,1
1-3	153	73,9

A análise de regressão logística múltipla mostrou que os níveis de triglicérides (*odds ratio* [OR] 1,005, intervalo de confiança de 95% [IC95%] 1,001–1,008), VPM (OR 1,271, IC95% 1,084–1,490), CCB (OR 1,142, IC95% 1,020–1,278) e contagem de neutrófilos (OR 1,159, IC95% 1,040–1,292) foram preditores independentes de CCC (Tabela 2).

Discussão

Nosso estudo mostrou que a maioria dos episódios de IAMCSST se originaram a partir de segmentos de artérias coronárias com estenose grave. No total, 73,9% dos nossos pacientes apresentavam vasos colaterais coronarianos, indicando que a maioria dos IAMs se originaram a partir de lesões estenóticas graves. Este achado desafia a crença histórica de que o IAM ocorre como resultado da ruptura abrupta de lesões coronarianas não significativas (< 50% de obstrução).

Esta é uma área com muitas controvérsias. Estudos mais antigos apoiam a ideia de que lesões estenóticas coronarianas não significativas dão origem à oclusão coronariana e ao IAMCSST devido à ruptura súbita de placas.^{6,7} Little et al.¹ realizaram um desses estudos, no qual monitoraram 29 pacientes após angiografia coronariana até que apresentassem IAM. O tempo médio de seguimento foi de 706 dias. Como resultado, a estenose inicial era inferior a 70% em 97% dos pacientes. Os autores concluíram que a maioria dos casos de IAM surgiu de estenoses coronarianas não significativas.¹ A principal limitação do estudo desses autores foi o fato de que o tempo entre a angiografia inicial e o IAM foi tão longo que lesões coronarianas não significativas podem ter evoluído para estenoses de alto grau durante o seguimento. Em um outro estudo realizado por Hackett et al.,⁸ os autores encontraram que a média de estenose residual esteve abaixo de 70% em pacientes com IAM após uma terapia trombolítica bem-sucedida. Em 1993, Alderman et al.⁴ relataram resultados de um estudo prospectivo mostrando que as lesões graves foram as mais prováveis de progredir para oclusão total do que as lesões leves após um período de seguimento de 5 anos.

Resultados de estudos mais recentes disputam esses achados. Frobert et al.⁹ realizaram um estudo com 156 pacientes com IAM que apresentaram recanalização espontânea ou após passagem do fio-guia na primeira angioplastia. Utilizando programas de análise coronariana quantitativa (ACQ) para medir a gravidade da lesão culpada, esses autores encontraram que a gravidade da lesão subjacente foi > 50% em 151 (96%)

pacientes e > 70% em 103 (66%) deles.⁹ No entanto, a principal desvantagem desse método é a exclusão da presença de trombo, já que a presença destes mostra as lesões como sendo mais graves do que realmente são. Manoharan et al.¹⁰ realizaram aspiração do trombo após passagem do fio-guia em lesões culpadas em pacientes com IAMCSST submetidos à angioplastia coronariana primária. Eles mediram com ACQ a gravidade da estenose coronariana subjacente e verificaram que apenas 11% das estenoses de lesões culpadas estiveram abaixo de 50%.¹⁰

Em nosso estudo, utilizamos a CCC e o sistema de escores de Rentrop para avaliar a gravidade da lesão subjacente, ao invés de utilizarmos aplicação de trombolítico, aspiração de trombo e recanalização (espontânea ou após passagem do fio-guia), como outros estudos anteriores.

Em um estudo semelhante ao nosso, Khoo et al.¹¹ investigaram o desenvolvimento de vasos colaterais utilizando o sistema de escores de Rentrop em 159 pacientes com IAM. De todos os pacientes, 95 (60%) apresentavam vasos colaterais.¹¹ O estudo desses autores apoia os nossos achados e foi o primeiro ensaio com utilização da CCC como um marcador substituto de gravidade de lesão subjacente. Nosso estudo é o segundo ensaio utilizando este método, mas o tamanho de nossa amostra é maior do que a do estudo de Khoo et al.¹¹

Vasos colaterais são conexões vasculares de um vaso coronariano para outros vasos com estenose de alto grau.¹² Esta é uma adaptação à isquemia. Embora o mecanismo exato para essa ocorrência seja desconhecido, tem sido sugerido que possa ocorrer através da liberação de alguns fatores de crescimento em resposta à isquemia.¹³ Os vasos colaterais têm alguns efeitos benéficos, incluindo a redução do tamanho do infarto, preservação da função de ejeção e redução de complicações pós-infarto, como ruptura e aneurisma.¹⁴⁻¹⁶ Enquanto o fluxo de sangue fornecido por essas colaterais coronarianas possa ser suficiente durante o repouso, pode ser insuficiente durante o exercício.¹⁷

O grau de desenvolvimento de colaterais varia entre pacientes. Não está claro o porquê de alguns pacientes terem um escore de Rentrop de 3 para vasos colaterais, enquanto outros têm Rentrop 1. Vários fatores e marcadores têm sido identificados como contribuintes para o desenvolvimento de vasos colaterais coronarianos. A gravidade da estenose coronariana subjacente, proximal à localização da lesão, a duração dos sintomas e um

Tabela 2 – Preditores univariados e multivariados de circulação colateral coronariana (CCC) inadequada (Rentrop 0 e 1)

Variável	Análise univariada			Análise multivariada		
	OR	p	IC95%	OR	p	IC95%
Triglicérides (TG)	1,005	0,006	1,001-1,008	1,004	0,018	1,001-1,008
Volume plaquetário médio (VPM)	1,271	0,003	1,084-1,490	1,215	0,021	1,030-1,434
Contagem de neutrófilos	1,159	0,007	1,040-1,292			
Contagem de células brancas (CCB)	1,142	0,022	1,020-1,278	1,142	0,020	1,021-1,278

TG, VPM, contagem de neutrófilos e CCB foram analisados com análise regressão logística múltipla com método stepwise forward. IC: intervalo de confiança; OR: odds ratio.

batimento cardíaco lento são descritos como fatores clínicos que influenciam o desenvolvimento de colaterais.¹⁸⁻²⁰ O fator estimulador de colônias de granulócitos-monócitos (GM-CSF) e o fator estimulador de colônias de granulócitos (G-CSF), o exercício físico e a contrapulsação externa também têm sido considerados como afetando positivamente o desenvolvimento de colaterais, enquanto o envelhecimento, a obesidade e os níveis de ácido úrico e proteína C reativa foram descritos como tendo efeitos negativos.²¹⁻²⁸

Encontramos em nosso estudo que concentrações séricas mais elevadas de triglicérides, maior VPM, e aumento do CCB e contagem de neutrófilos estiveram independentemente associados com comprometimento no desenvolvimento de vasos colaterais. Akin et al.²⁹ relataram que o nível sérico de triglicérides e a relação de neutrófilos / linfócitos (N/L) estiveram independentemente associados com um desenvolvimento pobre de CCC após análise de regressão multivariada. O VPM e o CCB não diferiram entre os grupos com desenvolvimento pobre ou bom de CCC em seu estudo. Em nosso estudo, não encontramos uma associação significativa entre a relação N/L e a CCC, exceto em relação à contagem de neutrófilos.

A associação entre VPM e CCC não é clara. Ege et al.³⁰ relataram que os níveis de VPM estiveram significativamente mais altos em pacientes com CCC pobre e doença arterial coronariana (DAC). Por outro lado, Duran et al.³¹ relataram que os níveis elevados de VPM foram preditores independentes de um bom desenvolvimento de CCC em pacientes com síndrome coronariana aguda. Enquanto Kadı et al.³² encontraram que os níveis de colesterol de lipoproteína de alta densidade (HDL-C) estiveram relacionados com um bom desenvolvimento de CCC, nós observamos que o nível sérico de triglicérides esteve positivamente associado com o desenvolvimento de CCC.

A presença de vasos coronarianos colaterais pode sugerir que a estenose subjacente é grave. Em nosso estudo, consideramos pacientes com desenvolvimento de vasos colaterais coronarianos Rentrop 1–3 como tendo isquemia subjacente de alto grau causando estenose. A nossa utilização do desenvolvimento de vasos colaterais como um marcador substituto de isquemia pode refletir mais fielmente a realidade fisiológica do que os métodos para medir o cálculo da gravidade da lesão anatômica utilizado em estudos anteriores.

Referências

1. Little WC, Constantinescu M, Applegate RJ, Kutcher MA, Burrows MT, Kahl FR, et al. Can coronary angiography predict the site of a subsequent myocardial infarction in patients with mild-to-moderate coronary artery disease? *Circulation*. 1988;78(5 Pt 1):1157-66.
2. Giroud D, Li JM, Urban P, Meier B, Rutishauer W. Relation of the site of acute myocardial infarction to the most severe coronary arterial stenosis at prior angiography. *Am J Cardiol*. 1992;69(8):729-32.
3. Ambrose JA, Tannenbaum MA, Alexopoulos D, Hjelm Dahl-Monsen CE, Leavy J, Weiss M, et al. Angiographic progression of coronary artery disease and the development of myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol*. 1988;12(1):56-62.
4. Alderman EL, Corley SD, Fisher LD, Chaitman BR, Faxon DP, Foster ED, et al. Five-year angiographic follow-up of factors associated with progression of coronary artery disease in the Coronary Artery Surgery Study (CASS). CASS Participating Investigators and Staff. *J Am Coll Cardiol*. 1993;22(4):1141-54.
5. Rentrop KP, Cohen M, Blanke H, Phillips RA. Changes in collateral filling immediately after controlled coronary artery occlusion by an angioplasty balloon in human subjects. *J Am Coll Cardiol*. 1985;5(3):587-92.
6. Shah PK. Mechanisms of plaque vulnerability and rupture. *J Am Coll Cardiol*. 2003;41(4 Suppl S):15S-22S.

Limitações do estudo

Vasos colaterais de pequeno calibre podem não ter estado visíveis durante a angiografia coronariana. Com isso, podemos ter subestimado a presença de vasos coronarianos colaterais.

O sistema de escores de Rentrop é um método subjetivo de avaliação do desenvolvimento de vasos colaterais. O índice de fluxo coronariano é um método melhor para esta estimativa, por ser uma técnica mais objetiva e sensível na determinação da CCC, mas enquanto pode permitir uma avaliação mais precisa da CCC do que o Rentrop, é uma técnica invasiva e de difícil incorporação na prática clínica rotineira.

Conclusão

A maioria dos casos de isquemia miocárdica aguda se origina a partir de estenoses subjacentes de alto grau, contrariamente à crença antiga. Mais de 70% dos pacientes com IAM apresentaram CCC com escores de Rentrop de 1–3 durante angioplastia coronariana primária. Níveis séricos mais elevados de triglicérides, maior VPM, e elevação na CCB e na contagem de neutrófilos se mostraram independentemente associados com comprometimento no desenvolvimento de vasos colaterais.

Contribuição dos autores

Concepção e desenho da pesquisa, Redação do manuscrito e Revisão crítica do manuscrito quanto ao conteúdo intelectual importante: Sen T; Obtenção de dados: Sen T, Astarcioğlu MA, Beton O, Asarcikli LD, Kilit C; Análise e interpretação dos dados: Sen T, Astarcioğlu MA, Beton O; Análise estatística: Sen T, Beton O.

Potencial conflito de interesse

Declaro não haver conflito de interesses pertinentes.

Fontes de financiamento

O presente estudo não teve fontes de financiamento externas.

Vinculação acadêmica

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

7. Falk E, Shah PK, Fuster V. Coronary plaque disruption. *Circulation*. 1995;92(3):657-71.
8. Hackett D, Davies G, Maseri A. Pre-existing coronary stenoses in patients with first myocardial infarction are not necessarily severe. *Eur Heart J*. 1988;9(12):1317-23.
9. Frobert O, van't Veer M, Aarnoudse W, Simonsen U, Koolen JJ, Pijls NH. Acute myocardial infarction and underlying stenosis severity. *Catheter Cardiovasc Interv*. 2007;70(7):958-65.
10. Manoharan G, Ntalianis A, Muller O, Hamilos M, Sarno G, Melikian N, et al. Severity of coronary arterial stenoses responsible for acute coronary syndromes. *Am J Cardiol*. 2009;103(9):1183-8.
11. Khoo V, Shen L, Zhao L, Khoo V, Loo G, Richards AM, et al. Determination of the severity of underlying lesions in acute myocardial infarction on the basis of collateral vessel development. *Coron Artery Dis*. 2014;25(6):493-7.
12. Tayebjee MH, Lip GY, MacFadyen RJ. Collateralization and the response to obstruction of epicardial coronary arteries. *QJM*. 2004;97(5):259-72.
13. Fujita M, Ikemoto M, Kishishita M, Otani H, Nohara R, Tanaka T, et al. Elevated basic fibroblast growth factor in pericardial fluid of patients with unstable angina. *Circulation*. 1996;94(4):610-3.
14. Habib GB, Heibig J, Forman SA, Brown BG, Roberts R, Terrin ML, et al. Influence of coronary collateral vessels on myocardial infarct size in humans: results of phase I thrombolysis in myocardial infarction (TIMI) trial. The TIMI Investigators. *Circulation*. 1991;83(3):739-46.
15. Nicolau JC, Pinto MA, Nogueira PR, Lorga AM, Jacob JL, Garzon SA. The role of antegrade and collateral flow in relation to left ventricular function post-thrombolysis. *Int J Cardiol*. 1997;61(1):47-54.
16. Hirai T, Fujita M, Nakajima H, Asanoi H, Yamanishi K, Ohno A, et al. Importance of collateral circulation for prevention of left ventricular aneurysm formation in acute myocardial infarction. *Circulation*. 1989;79(4):791-6.
17. Bache RJ, Schwartz JS. Myocardial blood flow during exercise after gradual coronary occlusion in the dog. *Am J Physiol*. 1983;245(1):H131-8.
18. Piek JJ, van Liebergen RA, Koch KT, Peters RJ, David GK. Clinical, angiographic and hemodynamic predictors of recruitable collateral flow assessed during balloon angioplasty coronary occlusion. *J Am Coll Cardiol*. 1997;29(2):275-82.
19. Werner GS, Ferrari M, Betge S, Gastmann O, Richartz BM, Figulla HR. Collateral function in chronic total coronary occlusions is related to regional myocardial function and duration of occlusion. *Circulation*. 2001;104(23):2784-90.
20. de Marchi SF, Gloekler S, Meier P, Traupe T, Steck H, Cook S, et al. Determinants of preformed collateral vessels in the human heart without coronary artery disease. *Cardiology*. 2011;118(3):198-206.
21. Seiler C, Pohl T, Wustmann K, Hutter D, Nicolet PA, Windecker S, et al. Promotion of collateral growth by granulocyte-macrophage colony-stimulating factor in patients with coronary artery disease: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Circulation*. 2001;104(17):2012-7.
22. Meier P, Gloekler S, de Marchi S, Indermuehle A, Rutz T, Traupe T, et al. Myocardial salvage through coronary collateral growth by granulocyte colony-stimulating factor in chronic coronary artery disease: a controlled randomized trial. *Circulation*. 2009;120(14):1355-63.
23. Zbinden R, Zbinden S, Meier P, Hutter D, Billinger M, Wahl A, et al. Coronary collateral flow in response to endurance exercise training. *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil*. 2007;14(2):250-7.
24. Gloekler S, Meier P, de Marchi SF, Rutz T, Traupe T, Rimoldi SF, et al. Coronary collateral growth by external counterpulsation: a randomised controlled trial. *Heart*. 2010;96(3):202-7.
25. Epstein SE, Lassance-Soares M, Faber JE, Burnett MS. Effects of aging on the collateral circulation, and therapeutic implications. *Circulation*. 2012;125(25):3211-9.
26. Duran M, Ornek E, Murat SN, Turfan M, Vatankulu MA, Ocak A, et al. High levels of serum uric acid impair development of coronary collaterals in patients with acute coronary syndrome. *Angiology*. 2012;63(6):472-5.
27. Kadı H, Ceyhan K, Karayakalı M, Koç F, Celik A, Onalan O. [The relationship between coronary collateral circulation and blood high-sensitivity C-reactive protein levels]. *Turk Kardiyol Dern Ars*. 2011;39(1):23-8.
28. Yılmaz MB, Biyikoglu SF, Akin Y, Guray U, Kisacik HL, Korkmaz S. Obesity is associated with impaired coronary collateral vessel development. *Int J Obes Relat Metab Disord*. 2003;27(12):1541-5.
29. Akin F, Ayça B, Çelik Ö, Şahin C. Predictors of poor coronary collateral development in patients with stable coronary artery disease: neutrophil-to-lymphocyte ratio and platelets. *Anatol J Cardiol*. 2015;15(3):218-23.
30. Ege MR, Acıkgöz S, Zorlu A, Sincer I, Guray Y, Guray U, et al. Mean platelet volume: an important predictor of coronary collateral development. *Platelets*. 2013;24(3):200-4.
31. Duran M, Gunebakmaz O, Uysal OK, Ocak A, Yılmaz Y, Arinc H, et al. Relation between mean platelet volume and coronary collateral vessels in patients with acute coronary syndromes. *J Cardiol*. 2013;61(4):295-8.
32. Kadı H, Özyurt H, Ceyhan K, Koç F, Çelik A, Burucu T. The relationship between high-density lipoprotein cholesterol and coronary collateral circulation in patients with coronary artery disease. *J Investig Med*. 2012;60(5):808-12.