

Impacto dos Meios de Contraste Iodixanol e Ioxaglate na Reperfusão Miocárdica em Pacientes Submetidos a Angioplastia Primária no Infarto Agudo do Miocárdio

José Klauber Roger Carneiro¹, José Maria Bezerra Filho¹, Fabiene Lima Parente¹,
Antonio Guarany Mont'Alverne¹, Margleicia Maria Vasconcelos Coutinho¹,
Manoel Dimas Oliveira¹, Francisco Sávio Arcanjo¹, Fabiano Jucá¹,
Paulo Ricardo Avancini Caramori¹

RESUMO

Introdução: Apesar do excelente desempenho e da segurança da angioplastia primária em restabelecer o fluxo sanguíneo epicárdico normal (fluxo TIMI, grau 3), uma significativa proporção desses pacientes com infarto agudo do miocárdio (IAM) tem prejuízo na integridade microvascular e na perfusão miocárdica. É possível que os meios de contraste utilizados durante o procedimento interfiram na perfusão miocárdica por alterarem mecanismos celulares implicados nesse processo. **Objetivo:** Comparar os meios de contraste iodixanol (não-iônico isosmolar) e ioxaglate (iônico de baixa osmolaridade) na perfusão miocárdica tecidual em pacientes com IAM submetidos a intervenção coronária percutânea primária (ICPP). **Método:** Ensaio clínico randomizado com uma população de 201 pacientes com IAM, com tempo dor-porta ≤ 12 horas, submetidos a ICPP. O desfecho primário do estudo foi a presença de *no-reflow*, definido como *corrected TIMI frame count* (CTFC) ≥ 40 quadros, e o desfecho secundário foi a composição de morte cardíaca, reinfarcto e acidente vascular cerebral (AVC) durante a hospitalização. **Resultados:** CTFC ≥ 40 após ICPP ocorreu em 22,9% dos pacientes no grupo do ioxaglate e em 19,8% no grupo do iodixanol ($p = 0,611$). O desfecho secundário ocorreu em 9,5% dos pacientes no grupo do ioxaglate e em 9,4% no grupo do iodixanol ($p > 0,99$). **Conclusão:** O presente estudo não demonstrou diferenças significativas na incidência de *no-reflow* entre os meios de contraste ioxaglate e iodixanol nos pacientes com IAM submetidos a ICPP. Também não foram observadas diferenças significativas na incidência dos desfechos clínicos combinados de morte, reinfarcto ou AVC.

DESCRIPTORIOS: Meios de contraste. Infarto do miocárdio. Angioplastia transluminal percutânea coronária. Reperfusão miocárdica. Contenedores.

SUMMARY

Impact of Contrast Media Iodixanol and Ioxaglate in Myocardial Reperfusion in Patients Submitted to Primary Coronary Angioplasty in Acute Myocardial Infarction

Background: Despite the excellent performance and safety of primary angioplasty in reestablishing normal epicardial blood flow (TIMI flow, grade 3), a significant proportion of these patients with acute myocardial infarction (AMI) have damage in the microvascular integrity and impaired myocardial perfusion. It is possible that the contrast media used during the procedure interferes in myocardial perfusion by altering cell mechanisms involved in this process. Our objective was to compare contrast media iodixanol (non-ionic isosmolar) and ioxaglate (ionic, low osmolality) in myocardial tissue perfusion in patients with AMI submitted to primary percutaneous coronary intervention (primary PCI). **Methods:** A randomized study with a population of 201 patients with AMI with a pain-door time ≤ 12 hours submitted to primary PCI. The primary end point of the study was the presence of *no-reflow* defined as *corrected TIMI frame count* (CTFC) ≥ 40 frames and the secondary end point was the composition of cardiac death, reinfarction and stroke during hospitalization. **Results:** CTFC ≥ 40 frames after primary PCI occurred in 22.9% of patients in the ioxaglate group and 19.8% in the iodixanol group ($p = 0.611$). The secondary end point occurred in 9.5% of patients in the ioxaglate group and 9.4% in the iodixanol group ($p > 0.99$). **Conclusion:** The current study did not demonstrate significant differences in the *no-reflow* incidence between the contrast media ioxaglate and iodixanol in patients with AMI submitted to primary PCI. Also significant differences were not observed in the incidence of the combined clinical outcomes of death, reinfarction or stroke.

DESCRIPTORIOS: Contrast media. Myocardial infarction. Angioplasty, transluminal, percutaneous coronary. Myocardial reperfusion. Stents.

¹ Hospital do Coração de Sobral - Sobral, CE.

Correspondência: José Klauber Roger Carneiro. Alameda Amazonas, 247 - Colina - Sobral, CE - CEP 62040-300

E-mail: hemodina@stacasa.com.br

Recebido em: 5/5/2008 • Aceito em: 21/5/2008

A intervenção coronária percutânea primária (ICPP) tem-se firmado como estratégia segura e eficaz no tratamento do infarto agudo do miocárdio (IAM) com supradesnível do segmento ST¹. No entanto, uma de suas limitações é a não obtenção de reperusão tecidual, mesmo na ausência de estenose na artéria relacionada ao infarto, fenômeno a que chamamos de *no-reflow*. Estudos prévios têm demonstrado a forte associação da presença de *no-reflow* a maior risco de morbidade e de mortalidade durante o procedimento e no seguimento a curto e longo prazos^{2,3}. A intensidade desse fenômeno correlaciona-se bem com a extensão do dano miocárdico⁴. Vários estudos têm correlacionado o *no-reflow* com maior liberação de enzimas cardíacas, maior área de infarto com menor salvamento miocárdico, menor fração de ejeção ventricular esquerda (FEVE) e aumento da mortalidade^{2,5}.

A prevenção e o tratamento do *no-reflow* não têm sido claramente estabelecidos, em parte pela diversidade de fatores que influenciam sua patogênese, exigindo abordagens diferentes conforme o cenário clínico de base. É provável que um conjunto de ações seja necessário para que os diversos fatores causais sejam atacados e o resultado do tratamento, melhorado. Um verdadeiro arsenal terapêutico tem sido analisado nos últimos anos, incluindo vasodilatadores, inibidores da glicoproteína IIb/IIIa, estatinas e instrumentos de proteção à embolização distal⁶⁻¹². Apesar disso, ainda não dispomos de uma abordagem única e eficaz para o tratamento dos pacientes com IAM que evoluam com *no-reflow* durante a ICPP.

Estudos recentes chamam a atenção para a influência dos meios de contraste sobre mecanismos implicados na patogênese do *no-reflow*. Estudos *in vitro* têm estabelecido a associação entre o grau de osmolaridade dos meios de contraste e alterações plaquetárias e sua ionicidade e disfunção endotelial¹³⁻¹⁶. No presente estudo, será avaliada a influência de dois meios de contraste: iodixanol (isomolar e não-iônico) e ioxaglate (iônico e de baixa osmolaridade) na reperusão tissular após intervenção coronária percutânea (ICP) no IAM com supradesnível do segmento ST.

MÉTODOS

Desenho do estudo

Ensaio clínico randomizado, realizado no período de janeiro de 2004 a novembro de 2006, no Serviço de Hemodinâmica e Cardiologia Intervencionista do Hospital do Coração de Sobral, Ceará, desenhado para avaliar o efeito na perfusão miocárdica tecidual do contraste não-iônico isomolar (iodixanol), comparado a contraste iônico de baixa osmolaridade (ioxaglate) em pacientes com IAM submetidos a ICPP. Os pacientes foram randomizados para usar iodixanol 320 mg/ml (Visipaque[®]) ou ioxaglate 320 mg/ml (Hexabrix[®]) durante a ICPP. A randomização foi realizada por sorteio

de envelopes lacrados, abertos imediatamente antes do início do procedimento. O desfecho primário do estudo foi a presença de *no-reflow* definido como *corrected TIMI frame count* (CTFC)¹⁷ \geq 40 quadros, e o desfecho secundário foi a combinação de morte cardíaca, reinfarcto e acidente vascular cerebral (AVC) na hospitalização. Todos os pacientes que participaram da pesquisa assinaram o termo de consentimento esclarecido, e o protocolo do estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética local.

População em estudo

Participou do estudo uma população de pacientes com IAM com supradesnível do segmento ST submetidos a ICPP. Foram incluídos pacientes com dor precordial a persistir por mais de 30 minutos e associada a elevação do segmento ST de pelo menos 0,1 mV em duas ou mais derivações eletrocardiográficas contíguas; pacientes cuja admissão tenha ocorrido dentro de 12 horas do início dos sintomas; e pacientes com presença de dor precordial por mais de 30 minutos e/ou novo bloqueio do ramo esquerdo.

Foram excluídos os pacientes com contra-indicação ao uso de heparina, aspirina, tienopiridínicos ou contrastes iodados; portadores de trombocitopenia e/ou diátese hemorrágica; pacientes que no cateterismo cardíaco exibiam estenose em tronco da coronária esquerda (TCE) superior ou igual a 50%; portadores de complicações mecânicas ou grave doença multiarterial; e pacientes com choque cardiogênico e IAM por oclusão em pontes de safena. Para cada paciente, dados demográficos, clínicos, angiográficos e relacionados ao procedimento foram prospectivamente coletados e armazenados em um banco de dados. Os eventos cardíacos adversos maiores durante a fase hospitalar (morte cardíaca, reinfarcto e AVC) foram documentados da mesma forma. Reinfarcto foi definido como retorno da dor precordial com duração superior a 30 minutos, apesar da terapia com nitrato, novas alterações eletrocardiográficas e elevação recorrente das enzimas cardíacas. O AVC foi definido como perda da função neurológica com duração superior a 24 horas ou pela presença de nova área de infarcto cerebral por técnicas de imagem, independentemente da duração dos sintomas¹⁸.

Procedimento da ICPP

A ICPP foi realizada de forma rotineira através da artéria femoral. Após a canulação da artéria, todos os pacientes receberam heparina não-fracionada intravenosa (100 UI/kg) e ajustada a atingir um tempo de coagulação ativado (TCA) de 225 s a 300 s durante a intervenção. Após um cateter-guia 7 F ser posicionado no óstio da artéria coronária, a angiografia de base foi realizada. O fluxo coronário da artéria relacionada ao infarcto (ARI) antes e depois da ICPP foi graduado visualmente, de acordo com a classificação do fluxo TIMI¹⁹, que define como fluxo: TIMI grau 0, nenhum

fluxo anterógrado além do ponto de oclusão; TIMI grau 1, a passagem de contraste além do local da obstrução, porém sem opacificação do leito coronariano distal; TIMI grau 2, a passagem do contraste pela obstrução, com opacificação do leito distal, porém de forma lenta; TIMI grau 3, a completa perfusão coronária, com fluxo anterógrado no leito distal, ocorrendo prontamente como no leito coronariano proximal. A avaliação angiográfica do *blush* miocárdico (*myocardial blush grade* – MBG) também foi realizada antes e depois do procedimento, conforme a descrição de van't Hof et al.²⁰: zero, nenhuma densidade de contraste ou sem *blush* miocárdico; 1, mínima densidade de contraste ou *blush* miocárdico mínimo; 2, moderada densidade de contraste ou *blush* miocárdico moderado, mas com menor intensidade que a obtida durante angiografia de uma artéria não relacionada ao infarto, contralateral ou ipsilateral; e 3, densidade de contraste ou *blush* miocárdico normal, com intensidade comparável à obtida durante angiografia de uma artéria não-relacionada ao infarto contralateral ou ipsilateral. Com base no MBG, a microvasculatura foi classificada como ocluída se MBG era de 0 ou 1 ou aberta, se MBG de 2 ou 3.

Todos os pacientes foram tratados com stents coronários e com drogas habitualmente utilizadas na ICPP, como ácido acetilsalicílico (AAS), clopidogrel ou ticlopidina. O uso ou não de inibidores da glicoproteína IIb/IIIa ficou a critério do cardiologista intervencionista que realizou o procedimento.

Foi definida como sucesso do procedimento estenose residual inferior a 20% na presença de fluxo TIMI grau 3, sem a presença de eventos cardíacos maiores (morte, reinfarto ou cirurgia cardíaca de urgência) ou reoclusão do vaso culpado durante a hospitalização¹⁸.

A FEVE foi calculada pelo delineamento da ventriculografia esquerda, em diástole e sístole, na projeção oblíqua anterior direita.

Análise do TIMI Frame Count

A avaliação objetiva do CTFC foi realizada conforme a descrição de Gibson et al.¹⁷, por meio da contagem do número de quadros existentes entre o momento em que o contraste preenche a artéria coronária até o momento em que chega a locais específicos em cada vaso. O primeiro quadro utilizado para a contagem do CTFC será aquele em que o contraste preenche completamente a artéria, e isso ocorre quando três critérios são alcançados: 1. uma coluna de contraste total ou quase totalmente concentrado se estende através de toda a origem da artéria coronária; 2. o contraste toca ambas as bordas da origem da artéria coronária; 3. há fluxo anterógrado de contraste. O estabelecimento do último quadro dar-se-á quando o contraste preencher inicialmente ramos distais principais. Cada vaso terá seu ramo específico. No caso da artéria descendente anterior, será a bifurcação distal;

no da artéria circunflexa, será a bifurcação distal do segmento com a maior distância total que inclua a lesão culpada; e na artéria coronária direita, será o primeiro ramo da artéria póstero-lateral. Em decorrência da maior extensão da artéria descendente anterior, a contagem de quadros na sua avaliação foi dividida por 1,7. As aquisições angiográficas foram realizadas com velocidade de 30 quadros por segundo. A lente do intensificador de imagem selecionada para a aquisição foi a de 9 polegadas (23 cm), por permitir uma aquisição abrangente da ARI. A medição dos quadros para avaliação do CTFC na ARI foi realizada antes e depois da ICPP, após a infusão de nitroglicerina intracoronária (100 µmg), para garantir vasodilatação máxima. O CTFC foi avaliado nas artérias descendente anterior e circunflexa, nas projeções oblíqua anterior esquerda ou direita com angulação caudal, e a artéria coronária direita na projeção oblíqua anterior esquerda com angulação cranial. Nas artérias ocluídas, o CTFC foi considerado como valor de 100.

Análise do eletrocardiograma

Eletrocardiograma (ECG) com 12 derivações foi registrado imediatamente antes e aos 90 minutos depois da ICPP. A análise foi feita por dois observadores que não conheciam os resultados clínicos e angiográficos correspondentes. A soma da elevação do segmento ST (Σ eST) foi medida manualmente 20 ms após o final do complexo QRS nas derivações que exploravam a área do infarto. A resolução da Σ eST ($R\Sigma$ eST) após a ICPP foi quantificada como uma porcentagem do valor obtido do ECG de base. Redução $\geq 70\%$ do valor inicial foi considerada resolução completa da Σ eST; redução de 30% a $< 70\%$ foi considerada resolução parcial da Σ eST; e redução $< 30\%$ foi considerada ausência de $R\Sigma$ eST^{21,22}.

Análise estatística

Os valores das variáveis contínuas foram apresentados como média \pm desvio padrão. Para verificar a associação entre variáveis categorizadas usaram-se os testes exato de Fisher e qui-quadrado de Pearson. A estimativa do *odds ratio* (OR) foi realizada para os fatores que se associaram ao nível de significância de 5% com o CTFC, a combinação de morte/reinfarto/AVC e morte, isoladamente. As variáveis quantitativas foram descritas por meio de medidas de tendência central, de variabilidade e medidas de separatrizes. Os testes de Shapiro-Wilk e de Levene foram usados para verificar a normalidade da distribuição das variáveis quantitativas e a igualdade de variâncias, respectivamente. Os testes *t* de Student e de Mann-Whitney foram usados para a comparação de duas médias. Através da regressão logística, pelo método *Stepwise backward* e usando-se a estatística de Wald, a análise de fatores de risco foi realizada para os desfechos CTFC ≥ 40 quadros, morte/reinfarto/AVC e morte, isoladamente.

RESULTADOS

Entre janeiro de 2004 e novembro de 2006, foram randomizados 201 pacientes com IAM com supradesnível do segmento ST e tratados com ICPP para os meios de contraste ioxagato (Hexabrix®) ou iodixanol (Visipaque®). As características clínicas dos pacientes são demonstradas na Tabela 1. À exceção do maior uso prévio de inibidores da enzima de conversão da angiotensina (ECA) no grupo do iodixanol (41,7% *versus* 26,7% no grupo do ioxagato; $p = 0,026$) e da tendência de maior incidência de angina prévia no grupo do ioxagato (36,2% *versus* 25% no grupo do iodixanol; $p = 0,095$), os dois grupos analisados exibiram características clínicas similares. A quantidade de pacientes

com IAM em parede anterior não foi significativamente diferente entre os grupos. Da mesma forma, os tempos de isquemia, dor-porta e porta-balão não se diferenciaram de forma significativa. A maioria dos pacientes em ambos os grupos (87,6% para o grupo do ioxagato *versus* 90,6% para o grupo do iodixanol; $p = 0,652$) foi tratada com tempo porta-balão ≤ 90 minutos.

A Tabela 2 exhibe as características angiográficas. Observa-se, no grupo dos pacientes tratados com iodixanol, tendência a maior presença de trombo angiograficamente visível (49% *versus* 35,2%; $p = 0,063$), menor diâmetro luminal mínimo pré-ICPP ($0,06 \pm 0,14$ mm *versus* $0,10 \pm 0,17$ mm; $p = 0,088$) e maior FEVE ($47 \pm 5,6\%$ *versus* $45,6 \pm 5,8\%$; $p = 0,069$).

TABELA 1
Características clínicas dos pacientes

	Ioxagato (n = 105)	Iodixanol (n = 96)	p
Idade (anos)	65 ± 12	68 ± 11	0,310
Sexo masculino	70 (66,7%)	65 (67,7%)	0,882
IMC, kg/m ²	26,7 ± 2,9	26,8 ± 3,7	0,869
Fatores de risco para DAC			
Diabetes melito	15 (14,3%)	18 (18,8%)	0,448
Dislipidemia	41 (39%)	34 (35,4%)	0,662
Hipertensão arterial sistêmica	60 (57,1%)	65 (67,7%)	0,146
Tabagismo	53 (50,5%)	44 (45,8%)	0,573
História familiar de DAC	16 (15,2%)	9 (9,4%)	0,285
Angina prévia	38 (36,2%)	24 (25%)	0,095
IM prévio	2 (1,9%)	5 (5,2%)	0,262
AVC prévio	4 (3,8%)	3 (3,1%)	> 0,99
Revascularização cirúrgica prévia	6 (5,7%)	4 (4,2%)	0,750
ICP prévia	2 (1,9%)	4 (4,2%)	0,428
Creatinina $\geq 1,5$ mg/dl	3 (2,9%)	2 (2,1%)	> 0,99
Tempo médio de isquemia (min)*	370 ± 172	367 ± 148	0,796
Tempo dor-porta (min)**	304 ± 147	311 ± 145	0,698
Tempo porta-balão (min)***	66 ± 83	56 ± 20	0,343
Tempo porta-balão > 90 min (min)	13 (12,4%)	9 (9,4%)	0,652
Killip \geq II na admissão	15 (14,3%)	11 (11,5%)	0,675
IAM anterior	52 (49,5%)	44 (45,8%)	0,672
Pico de CK-MB (IU)	327 ± 146	298 ± 94	0,112
Medicação em uso prévio			
Inibidor da ECA	28 (26,7%)	40 (41,7%)	0,026
Betabloqueador	-	3 (3,1%)	> 0,99
Estatina	10 (9,5%)	15 (15,6%)	0,206
AAS	17 (16,2%)	21 (21,9%)	0,368
Insulina	2 (1,9%)	6 (6,3%)	0,155
Hipoglicemiante oral	12 (11,4%)	12 (12,5%)	0,831

* Intervalo entre o início dos sintomas e a primeira insuflação do balão. ** Intervalo entre o início dos sintomas e o primeiro atendimento hospitalar. *** Intervalo entre o primeiro atendimento hospitalar e a primeira insuflação do balão. AAS = ácido acetilsalicílico; AVC = acidente vascular cerebral; CK = creatina fosfoquinase; DAC = doença arterial coronária; ECA = enzima de conversão da angiotensina; IAM = infarto agudo do miocárdio; ICP = intervenção coronária percutânea; IM = infarto do miocárdio; IMC = índice de massa corpórea; n = número de pacientes.

A quantidade de pacientes com doença multiarterial foi similar nos dois grupos.

A presença de reperusão miocárdica inadequada ou *no-reflow*, definida como CTFC ≥ 40 quadros, foi similar nos dois grupos (22,9% no grupo do ioxagato versus 19,8% no grupo do iodixanol; $p = 0,611$). Quando

o CTFC foi avaliado como variável contínua, também não se observou diferença significativa entre os grupos (31,0 \pm 14,9 no grupo do ioxagato versus 29,1 \pm 12,9 no grupo do iodixanol; $p = 0,908$) (Tabela 3).

Outros marcadores de reperusão miocárdica foram também analisados, e não houve diferenças esta-

TABELA 2
Características angiográficas e fatores relacionados ao procedimento

	ioxagato (n = 105)	Iodixanol (n = 96)	p
Artéria relacionada ao infarto			
Descendente anterior	51 (48,6%)	44 (45,8%)	0,778
Circunflexa	10 (9,5%)	18 (18,8%)	0,068
Coronária direita	44 (41,9%)	34 (35,4%)	0,778
Doença coronária multiarterial	59 (56,2%)	45 (47,4%)	0,257
Trombo visível	37 (35,2%)	47 (49%)	0,063
Diâmetro de referência do vaso (mm)	3,10 \pm 0,32	3,08 \pm 0,24	0,897
Diâmetro luminal mínimo pré-ICPP (mm)	0,10 \pm 0,17	0,06 \pm 0,14	0,088
CTFC	99,0 \pm 4,2	99,3 \pm 4,8	0,129
FEVE (%)	45,6 \pm 5,8	47,0 \pm 5,6	0,069
Diâmetro luminal mínimo pós-ICPP (mm)	3,10 \pm 0,30	3,08 \pm 0,22	0,520
Ganho agudo	3,00 \pm 0,37	3,02 \pm 0,26	0,888
Volume de contraste (ml)	137,4 \pm 8,1	137,0 \pm 7,4	0,729
Inibidor da glicoproteína IIb/IIIa	5 (4,8%)	6 (6,3%)	0,760

CTFC = *corrected TIMI frame count*; FEVE = fração de ejeção ventricular esquerda; ICPP = intervenção coronária percutânea primária; n = número de pacientes.

TABELA 3
Desfechos primários e secundários

	ioxagato (n = 105)	Iodixanol (n = 96)	p
Marcadores de reperusão			
CTFC ≥ 40	24 (22,9%)	19 (19,8%)	0,611
CTFC	31,0 \pm 14,9	29,1 \pm 12,9	0,908
TIMI 0/1/2	14 (13,3%)	11 (11,5%)	0,831
TIMI 3	91 (86,7%)	85 (88,5%)	0,831
MBG 0/1	19 (18,1%)	14 (14,6%)	0,570
MBG 2/3	86 (81,9%)	82 (85,4%)	0,570
R Σ eST $\geq 70\%$	76 (72,4%)	67 (69,8%)	0,756
R Σ eST $< 70\%$	29 (27,6%)	29 (30,2%)	0,756
Morte cardíaca	9 (8,6%)	8 (8,3%)	$> 0,99$
Reinfarto	3 (2,9%)	5 (5,2%)	0,483
AVC	2 (1,9%)	1 (1%)	$> 0,99$
Morte/Reinfarto/AVC	10 (9,5%)	9 (9,4%)	$> 0,99$
Sucesso do procedimento	83 (79%)	78 (81,3%)	0,727
Complicações hemorrágicas	2 (1,9%)	5 (5,2%)	0,262
Aumento da creatinina $> 0,5$ mg/dl	6 (5,8%)	5 (5,3%)	$> 0,99$

AVC = acidente vascular cerebral; CTFC = *corrected TIMI frame count*; MBG = *myocardial blush grade*; n = número de pacientes; R Σ eST = resolução da elevação do segmento ST nas derivações relacionadas ao infarto agudo do miocárdio; TIMI = *Thrombolysis In Myocardial Infarction*.

tisticamente significativas entre os meios de contraste quanto à presença de fluxo TIMI grau 0/1/2 (13,3% no grupo do ioxaglate *versus* 11,5% no grupo do iodixanol; $p = 0,831$), *blush* 0/1 (18,1% no grupo do ioxaglate *versus* 14,6% no grupo do iodixanol; $p = 0,570$) e resolução incompleta da Σ eST no ECG aos 90 minutos do procedimento (27,6% no grupo do ioxaglate *versus* 30,2% no grupo do iodixanol; $p = 0,756$). A quantidade de pacientes com todos os marcadores de reperusão indicando reperusão tecidual inadequada também não diferiu significativamente entre os grupos (27,6% no grupo do ioxaglate *versus* 31,2% no grupo do iodixanol; $p = 0,643$).

A análise univariada mostrou que os seguintes fatores influíram no desfecho primário: diabetes melito, creatinina na admissão $\geq 1,5$ mg/dl, infarto em parede anterior, frequência cardíaca, Killip \geq II na admissão, tempo de isquemia, tempo dor-porta, tempo porta-balão > 90 minutos, pico de CK-MB, FEVE e volume de contraste usado no procedimento. Pela análise multivariada, os seguintes fatores foram preditores independentes de CTFC ≥ 40 quadros: diabetes melito, tempo de isquemia, infarto em parede anterior e volume de contraste usado no procedimento (Tabela 4).

A taxa de eventos adversos maiores combinados (morte/reinfarto/AVC), definida como desfecho secundário do estudo, não apresentou diferença significativa entre os grupos (9,5% no grupo do ioxaglate *versus* 9,4% no grupo do iodixanol; $p > 0,99$). Pela análise multivariada, os seguintes fatores foram preditores independentes do desfecho secundário: insuficiência cardíaca congestiva (ICC) na admissão (OR = 4,56; intervalo de confiança de 95% [IC 95%] 1,16-17,92; $p = 0,0290$), doença coronária multiarterial (OR = 5,24; IC 95% 1,38-19,87; $p = 0,0140$) e CTFC pós-ICPP (OR = 17,26; IC 95% 4,96-60,01; $p = 0,0001$).

A análise isolada dos eventos maiores não evidenciou diferenças significativas nas taxas hospitalares de morte por causa cardíaca (8,6% para o grupo do ioxaglate *versus* 8,3% para o grupo do iodixanol; $p > 0,99$), de reinfarto (2,9% para o grupo do ioxaglate *versus* 5,2% para o grupo do iodixanol; $p = 0,483$) e AVC (1,9% para o grupo do ioxaglate *versus* 1% para o grupo do iodixanol; $p > 0,99$).

Pela análise multivariada, foram identificados como fatores de risco independentes para a mortalidade por causas cardíacas: tempo de isquemia, ICC na admissão, e doença coronária multiarterial. A $R\Sigma$ eST no ECG aos 90 minutos do procedimento foi fator protetor para mortalidade (Tabela 5).

Não houve diferenças significativas nas taxas de sucesso do procedimento (79% para o grupo do ioxaglate *versus* 81,3% para o grupo do iodixanol; $p = 0,727$) e de complicações hemorrágicas (1,9% para o grupo do ioxaglate *versus* 5,2% para o grupo do iodixanol; $p = 0,262$). A quantidade de pacientes

TABELA 4
Análise multivariada dos preditores independentes do CTFC ≥ 40 quadros

	OR	IC 95%	p
Diabetes melito	6,060	1,600-21,700	0,005
Tempo de isquemia (min)	1,005	1,002-1,008	0,0008
IAM anterior	4,070	1,240-13,290	0,01
Volume de contraste (ml)	1,080	1,003-1,180	0,04

CTFC = *corrected TIMI frame count*; IAM = infarto agudo do miocárdio; IC = intervalo de confiança; OR = *odds ratio*.

TABELA 5
Análise multivariada dos preditores independentes da mortalidade hospitalar

	OR	IC 95%	p
Tempo de isquemia (min)	1,003	1,0008-1,0071	0,014
ICC na admissão	5,740	1,2900-25,5000	0,021
Doença coronária multiarterial	6,120	1,2100-30,8500	0,020
$R\Sigma$ eST aos 90 minutos do procedimento (mm)	0,950	0,9300-0,9800	0,0004

IC = intervalo de confiança; ICC = insuficiência cardíaca congestiva; OR = *odds ratio*; $R\Sigma$ eST = resolução da elevação do segmento ST.

que fizeram uso de inibidor da glicoproteína IIb/IIIa não diferiu de forma significativa entre os grupos. Nenhum paciente do estudo foi submetido a cirurgia cardíaca de urgência.

Quanto à deterioração da função renal pós-procedimento, definida como a incidência de elevação dos níveis de creatinina $> 0,5$ mg/dl, os dois grupos tiveram taxas similares (5,8% para o grupo do ioxaglate *versus* 5,3% para o grupo do iodixanol; $p > 0,99$).

DISCUSSÃO

Este é o primeiro estudo randomizado a comparar os meios de contraste iodixanol e ioxaglate quanto à reperusão miocárdica em pacientes com IAM tratados com ICPP. O principal achado dessa investigação é o seguinte: não houve diferença significativa entre os meios de contraste iodixanol e ioxaglate quanto à presença de *no-reflow* (CTFC ≥ 40 quadros) após ICPP no IAM. Da mesma forma, não houve diferença significativa nos eventos adversos maiores (morte/reinfarto/AVC) durante a fase hospitalar entre os dois meios de contraste.

Apesar dos intensos avanços na Cardiologia Intervencionista nos últimos anos envolvendo equipamen-

tos, técnicas, instrumentais e medicamentos, o fenômeno de *no-reflow* ainda persiste em 0,6% a 3,1% dos casos de ICP. Essas taxas aumentam substancialmente nos pacientes com IAM, dos quais até 25% podem evoluir negativamente com essa complicação^{3,23}.

No presente estudo, constatamos *no-reflow* em 21,4% do total de pacientes analisados por meio do CTFC (≥ 40 quadros), com similar distribuição nos dois meios de contraste. Diante desses dados, as diferenças *in vitro* entre o iodixanol e o ioxaglate parecem insignificantes sobre a expressão clínica da não-reperusão miocárdica. É possível que, pela natureza multifatorial da patogênese do *no-reflow*, alterações específicas provocadas por determinado meio de contraste não sejam suficientemente capazes de modificar sua manifestação. Sobretudo no IAM, quando outros fatores de comprovada interferência na microvasculatura estão presentes, como a injúria de reperusão e o edema tecidual na zona de infarto, alterações preponderantemente biorreológicas não têm a força necessária para modificar, por elas mesmas, o complexo cenário do *no-reflow*.

Um achado novo do presente estudo é a identificação do volume do contraste utilizado no procedimento como preditor independente de não-reperusão miocárdica. Vários estudos *in vitro* têm estabelecido as alterações provocadas pelos meios de contraste na viscosidade do sangue, na degradação e ativação plaquetárias, e na capacidade de gerar fibrinólise²⁴⁻²⁷. É possível que haja forte relação entre a quantidade de contraste que interage com os elementos do sangue e/ou atinge a microcirculação e a intensidade de seus efeitos na patogênese do *no-reflow*. Recentemente, Reinhart et al.²⁸, ao avaliarem a influência de três meios de contraste (iopromida, ioxaglate e gadolínio) na viscosidade do sangue, na morfologia das hemácias e na função plaquetária, demonstraram que algumas das alterações provocadas por esses agentes, como a diminuída deformabilidade das hemácias e a aumentada viscosidade do sangue, estiveram fortemente relacionadas à dose de contraste utilizada. A necessidade de menores volumes ao se usar o gadolínio, comparado aos meios de contraste contendo iodo, contribuiu para sua menor taxa de efeitos adversos. Esses dados indicam que a quantidade dos agentes de contraste administrada durante a ICP tem influência nos mecanismos celulares implicados no *no-reflow*.

Davidson et al.¹⁴, ao publicarem o estudo COURT (*Contrast Media Utilization in High Risk PTCA*), observaram que o uso do iodixanol, comparado ao ioxaglate, estava associado a significativa redução nos resultados clínicos adversos, sobretudo oclusão aguda do vaso tratado e infarto não-fatal durante ICP para as síndromes coronárias agudas. Ao contrário desses resultados, nosso estudo indica que os dois meios de contraste, ioxaglate e iodixanol, exerceram o mesmo impacto nos desfechos clínicos combinados de morte, reinfarto

ou AVC. Mais provavelmente, as propriedades bioquímicas específicas dos meios de contraste não são suficientemente fortes para influenciar resultados clínicos em pacientes com IAM submetidos a ICP.

A identificação de características clínicas ou relacionadas ao procedimento que possam estar associadas ao *no-reflow* é de fundamental importância na prevenção e na abordagem terapêutica desse fenômeno. Estudos prévios têm identificado idade, hiperglicemia, ausência de angina pré-infarto, placas ulceradas, trombo visível na angiografia, vasos calcificados e lesões longas como fatores de risco para a não-reperusão miocárdica²⁹⁻³⁴. Identificamos como variáveis preditoras independentes de *no-reflow* o diabetes melito, o tempo de isquemia, o infarto em parede anterior e o volume de contraste usado no procedimento. Diabetes melito tem sido associado a disfunção endotelial, diminuída reserva de fluxo coronário e prejudicado pré-condicionamento isquêmico, fatores que podem contribuir para perfusão miocárdica anormal³⁵⁻³⁷. Prasad et al.³⁸, ao avaliar o impacto do diabetes melito na perfusão miocárdica após ICP, demonstraram que, apesar de similares taxas de fluxo TIMI grau 3 após ICP em pacientes com e sem diabetes melito, os pacientes diabéticos mais freqüentemente tiveram perfusão miocárdica anormal avaliada pela resolução incompleta da Σ ST e reduzido MBG. Apesar da restauração de fluxo TIMI grau 3 em mais de 95% dos pacientes diabéticos, somente 50% obtiveram resolução completa da Σ ST e normal MBG. Vários mecanismos patofisiológicos têm sido postulados na tentativa de explicar a associação do diabetes melito à injúria microvascular: 1. diabetes está associado a estado pró-trombótico e inflamatório, e o acúmulo de leucócitos e de microêmbolos nos capilares de pacientes diabéticos pode levar à obstrução microvascular coronária^{39,40}; 2. disfunção endotelial coronária e de células musculares lisas decorrente de estresse oxidativo, acompanhada de reduzida disponibilidade de óxido nítrico e aumentada liberação de endotelina, podem levar a espasmo microvascular e reduzida perfusão miocárdica após ICP em pacientes diabéticos⁴⁰; 3. o recrutamento agudo de vasos colaterais coronários parece estar comprometido em pacientes diabéticos comparados a não-diabéticos⁴¹.

Outro achado do estudo de Prasad et al.³⁸ que coincide com nossos resultados é que, juntamente com a presença do diabetes melito, o infarto em parede anterior e o tempo de isquemia foram também preditores independentes de *no-reflow*. É possível que esses dois últimos fatores se associem ao *no-reflow* por contribuírem fortemente para a maior extensão da área de necrose.

O *no-reflow* constitui marcador de maior dano tecidual miocárdico e está associado a pior recuperação funcional do ventrículo esquerdo, a aumentada freqüência de ICC e a maiores taxas de mortalidade a

curto e longo prazos²³. Recentemente, Brosh et al.²⁹ avaliaram a ocorrência do *no-reflow* como preditor de resultados em pacientes submetidos a ICPP, em 599 pacientes com IAM tratados com stent coronário e inibidores da glicoproteína IIb/IIIa. *No-reflow* foi categorizado como fluxo TIMI grau < 3 ao final do procedimento e esteve presente em 6,7% dos pacientes. Os pacientes que evoluíram negativamente com *no-reflow* tiveram maior mortalidade hospitalar, porém não atingindo significância estatística, comparada à dos pacientes com fluxo TIMI grau 3 (5% versus 1,1%; $p = 0,1$). No entanto, aos 30 dias de seguimento, o grupo com *no-reflow* exibiu diferença na mortalidade estatisticamente significativa (10% versus 2,5%; $p = 0,03$) e manteve-se como tal no seguimento de 6 meses (12,5% versus 4,3%; $p = 0,04$). Pela análise multivariada, ajustada aos fatores de risco, a ocorrência de *no-reflow* foi preditor independente de mortalidade a curto e longo prazos (OR 3,3, $p = 0,05$ e OR 3,4, $p = 0,02$, respectivamente), enquanto a obtenção de fluxo TIMI grau 3 foi preditor independente de menor ocorrência de eventos cardíacos adversos maiores ($p = 0,008$). No atual estudo, as taxas de mortalidade e reinfarto entre os pacientes que evoluíram negativamente com *no-reflow* foram significativamente maiores quando comparadas às dos pacientes que obtiveram reperusão miocárdica ótima.

Para o desfecho composto de morte, reinfarto e AVC identificamos como fatores de risco independentes a ICC na admissão, a doença coronária multiarterial e o CTFC pós-ICPP. Vários estudos têm analisado a relação do CTFC com resultados clínicos. Hamada et al.⁴² avaliaram, em 104 pacientes consecutivos com primeiro IAM, a associação do CTFC com melhores resultados clínicos e funcionais após ICPP. O principal achado desse estudo foi que menor CTFC na ARI em pacientes com fluxo TIMI grau 3 imediatamente após a ICPP estava associado a maior recuperação funcional do ventrículo esquerdo e menor incidência de complicações no primeiro mês do procedimento, em comparação àqueles com mais alto CTFC. Além disso, menor CTFC imediatamente após a ICPP foi o mais forte preditor para a melhora da função ventricular esquerda regional pela análise multivariada. Outros estudos têm também demonstrado que pacientes submetidos a ICPP e que sobreviveram tiveram significativamente menores CTFCs⁴³.

Ao analisar a mortalidade por causas cardíacas, o presente estudo estabeleceu como fatores independentes para esse evento o tempo de isquemia, a ICC na admissão, a doença coronária multiarterial e a R Σ eST no ECG aos 90 minutos do procedimento. Outros estudos têm confirmado a consistente relação entre grau de R Σ eST e conseqüente mortalidade após terapias de reperusão no IAM^{23,44}. Mesmo após ICPP com fluxo TIMI grau 3 já estabelecido, persistente elevação do segmento ST está associada a pobre recuperação

da função ventricular esquerda e a aumento de mortalidade⁴⁵. Além disso, pacientes com aumento da elevação do segmento ST após angioplastia primária (reelevação do segmento ST) parecem correr maior risco de morte e ICC, em decorrência de extensão do infarto, embolização distal ou injúria de reperusão^{46,47}. Haager et al.⁴⁸, ao avaliar o valor preditivo do MBG, do CTFC e da R Σ eST na mortalidade a curto e longo prazos em pacientes com IAM de alto risco e submetidos a ICPP, também demonstraram que, diferentemente da R Σ eST, o CTFC não persistiu como preditor independente de mortalidade, embora esse índice tenha sido significativamente maior nos pacientes que evoluíram negativamente com esse desfecho.

A originalidade deste estudo evidencia-se ao demonstrar pela primeira vez que, embora possam ter propriedades *in vitro* que teoricamente os diferenciam na estrutura patobiológica da perfusão miocárdica no IAM, os meios de contraste ioxaglate e iodixanol não exibem diferenças significativas quanto à incidência do *no-reflow*, nem interferem nos resultados de segurança e eficácia da ICPP após IAM. A associação entre o volume de contraste utilizado e o desenvolvimento de *no-reflow* merece investigação adicional.

Limitações do estudo

Este estudo apresenta limitações, pelos seguintes fatores: 1. o estudo foi realizado em um único centro; 2. embora o CTFC seja um marcador de reperusão miocárdica de natureza contínua, utilizou-se um ponto de corte (≥ 40 quadros) para comparar os meios de contraste (há escassez de estudos comparando o ponto de corte empregado com achados diagnósticos de reperusão tecidual em outros métodos de avaliação); 3. o tamanho da amostra é relativamente pequeno para demonstrar possíveis diferenças sutis nos desfechos clínicos entre os dois tipos de contraste.

CONCLUSÕES

Os meios de contraste ioxaglate e iodixanol não exibem diferenças significativas quanto à incidência de *no-reflow* categorizado como CTFC ≥ 40 quadros nos pacientes com IAM submetidos a ICPP. Também não foram observadas diferenças significativas na incidência dos desfechos clínicos combinados de morte, reinfarto ou AVC nos dois agentes de contraste analisados.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Keeley EC, Boura JA, Grines CL. Primary angioplasty versus intravenous thrombolytic therapy for acute myocardial infarction: a quantitative review of 23 randomised trials. *Lancet.* 2003;361(9351):13-20.
2. Morishima I, Sone T, Okumura K, Tsuboi H, Kondo J, Mukawa H, et al. Angiographic no-reflow phenomenon as a predictor of adverse long-term outcome in patients treated with percutaneous transluminal coronary angioplasty for first acute myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol.* 2000; 36(4):1202-9.

3. Abbo KM, Dooris M, Glazier S, O'Neill WW, Byrd D, Grines CL, et al. Features and outcome of no-reflow after percutaneous coronary intervention. *Am J Cardiol.* 1995; 75(12):778-82.
4. Morishima I, Sone T, Mokuno S, Taga S, Shimauchi A, Oki Y, et al. Clinical significance of no-reflow phenomenon observed on angiography after successful treatment of acute myocardial infarction with percutaneous transluminal coronary angioplasty. *Am Heart J.* 1995;130(2):239-43.
5. Anderson JL, Karagounis LA, Becker LC, Sorensen SG, Menlove RL. TIMI perfusion grade 3 but not grade 2 results in improved outcome after thrombolysis for myocardial infarction. Ventriculographic, enzymatic, and electrocardiographic evidence from the TEAM-3 Study. *Circulation.* 1993;87(6): 1829-39.
6. Gick M, Jander N, Bestehorn HP, Kienzle RP, Ferenc M, Werner K, et al. Randomized evaluation of the effects of filter-based distal protection on myocardial perfusion and infarct size after primary percutaneous catheter intervention in myocardial infarction with and without ST-segment elevation. *Circulation.* 2005;112(10):1462-9.
7. Eeckhout E, Kern MJ. The coronary no-reflow phenomenon: a review of mechanisms and therapies. *Eur Heart J.* 2001; 22(9):729-39.
8. Werner GS, Lang K, Kuehnert H, Figulla HR. Intracoronary verapamil for reversal of no-reflow during coronary angioplasty for acute myocardial infarction. *Catheter Cardiovasc Interv.* 2002;57(4):444-51.
9. Taniyama Y, Ito H, Iwakura K, Masuyama T, Hori M, Takiuchi S, et al. Beneficial effect of intracoronary verapamil on microvascular and myocardial salvage in patients with acute myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol.* 1997;30(5): 1193-9.
10. Assali AR, Sdringola S, Ghani M, Denkats AE, Yepes A, Hanna GP, et al. Intracoronary adenosine administered during percutaneous intervention in acute myocardial infarction and reduction in the incidence of "no reflow" phenomenon. *Catheter Cardiovasc Interv.* 2000;51(1):27-31.
11. Ross AM, Gibbons RJ, Stone GW, Kloner RA, Alexander RW; AMISTAD-II Investigators. A randomized, double-blinded, placebo-controlled multicenter trial of adenosine as an adjunct to reperfusion in the treatment of acute myocardial infarction (AMISTAD-II). *J Am Coll Cardiol.* 2005;45(11):1775-80.
12. Wakura K, Ito H, Kawano S, Okamura A, Kurotobi T, Date M, et al. Chronic pre-treatment of statins is associated with the reduction of the no-reflow phenomenon in the patients with reperfused acute myocardial infarction. *Eur Heart J.* 2006;27(5):534-9.
13. Grabowski EF, Jang IK, Gold H, Head C, Benoit SE, Michelson AD. Variability of platelet degranulation by different contrast media. *Acad Radiol.* 1996;3(Suppl 3):S485-7.
14. Davidson CJ, Laskey WK, Hermiller JB, Harrison JK, Matthai W Jr, Vlietstra RE, et al. Randomized trial of contrast Media Utilization in high-risk PTCA: the COURT trial. *Circulation.* 2000;101(18):2172-7.
15. Owens MR, Ribes JA, Marder VJ, Francis CW. Effects of ionic and nonionic radiographic contrast agents on endothelial cells in vitro. *J Lab Clin Med.* 1992;119(3):315-9.
16. Riemann CD, Massey CV, McCarron DL, Borkowski P, Johnson PC, Ziskind AA. Ionic contrast agent-mediated endothelial injury causes increased platelet deposition to vascular surfaces. *Am Heart J.* 1993;125(1):71-8.
17. Gibson CM, Cannon CP, Daley WL, Dodge JT Jr, Alexander B Jr, Marble SJ, et al. TIMI frame count: a quantitative method of assessing coronary artery flow. *Circulation.* 1996; 93(5):879-88.
18. Smith SC Jr, Feldman TE, Hirshfeld JW Jr, Jacobs AK, Kern MJ, King SB 3rd, et al. ACC/AHA/SCAI 2005 guideline update for percutaneous coronary intervention: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (ACC/AHA/SCAI Writing Committee to Update the 2001 Guidelines for Percutaneous Coronary Intervention). *J Am Coll Cardiol.* 2006;47(1):e1-e121.
19. TIMI Study Group. The Thrombolysis in Myocardial Infarction (TIMI) trial. Phase I findings. *N Engl J Med.* 1985; 312(14):932-6.
20. van't Hof AW, Liem A, Suryapranata H, Hoorntje JC, de Boer MJ, Zijlstra F. Angiographic assessment of myocardial reperfusion in patients treated with primary angioplasty for acute myocardial infarction: myocardial blush grade. Zwolle Myocardial Infarction Study Group. *Circulation.* 1998;97(23): 2302-6.
21. Schröder R, Dissmann R, Brüggemann T, Wegscheider K, Linderer T, Tebbe U, et al. Extent of early ST segment elevation resolution: a simple but strong predictor of outcome in patients with acute myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol.* 1994;24(2):384-91.
22. Schröder R, Wegscheider K, Schröder K, Dissmann R, Meyer-Sabellek W. Extent of early ST segment elevation resolution: a strong predictor of outcome in patients with acute myocardial infarction and a sensitive measure to compare thrombolytic regimens. A substudy of the International Joint Efficacy Comparison of Thrombolytics (INJECT) trial. *J Am Coll Cardiol.* 1995;26(7):1657-64.
23. Ito H, Maruyama A, Iwakura K, Takiuchi S, Masuyama T, Hori M, et al. Clinical implications of the 'no reflow' phenomenon. A predictor of complications and left ventricular remodeling in reperfused anterior wall myocardial infarction. *Circulation.* 1996;93(2):223-8.
24. Chaitman BR, Lim MJ. No reflow and the quest to achieve optimal perfusion during the acute phase of myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol.* 2004;44(2):313-5.
25. Schmid-Schönbein GW. Capillary plugging by granulocytes and the no-reflow phenomenon in the microcirculation. *Fed Proc.* 1987;46(7):2397-401.
26. Galtung HK, Sorlundsengen V, Sakariassen KS, Benestad HB. Effect of radiologic contrast media on cell volume regulatory mechanisms in human red blood cells. *Acad Radiol.* 2002;9(8):878-85.
27. Al Dieri R, Béguin S, Hemker HC. The ionic contrast medium ioxaglate interferes with thrombin-mediated feedback activation of factor V, factor VIII and platelets. *J Thromb Haemost.* 2003;1(2):269-74.
28. Reinhart WH, Pleisch B, Harris LG, Lütolf M. Influence of contrast media (iopromide, ioxaglate, gadolinium-DOTA) on blood viscosity, erythrocyte morphology and platelet function. *Clin Hemorheol Microcirc.* 2005;32(3):227-39.
29. Brosh D, Assali AR, Mager A, Porter A, Hasdai D, Teplitsky I, et al. Effect of no-reflow during primary percutaneous coronary intervention for acute myocardial infarction on six-month mortality. *Am J Cardiol.* 2007;99(4):442-5.
30. Kaul S, Ito H. Microvasculature in acute myocardial ischemia: part II. Evolving concepts in pathophysiology, diagnosis, and treatment. *Circulation.* 2004;109(3):310-5.
31. Iwakura K, Ito H, Ikushima M, Kawano S, Okamura A, Asano K, et al. Association between hyperglycemia and the no-reflow phenomenon in patients with acute myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol.* 2003;41(1):1-7.
32. Sewdarsen M, Jialal I, Vythilingum S, Govender G, Rajput MC. Stress hyperglycaemia is a predictor of abnormal glucose tolerance in Indian patients with acute myocardial infarction. *Diabetes Res.* 1987;6(1):47-9.

33. Booth G, Stalker TJ, Lefer AM, Scalia R. Elevated ambient glucose induces acute inflammatory events in the microvasculature: effects of insulin. *Am J Physiol Endocrinol Metab.* 2001;280(6):E848-56.
34. Iwakura K, Ito H, Kawano S, Shintani Y, Yamamoto K, Kato A, et al. Predictive factors for development of the no-reflow phenomenon in patients with reperfused anterior wall acute myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol.* 2001;38(2):472-7.
35. Nitenberg A, Valensi P, Sachs R, Dali M, Aptekar E, Attali JR. Impairment of coronary vascular reserve and ACh-induced coronary vasodilation in diabetic patients with angiographically normal coronary arteries and normal left ventricular systolic function. *Diabetes.* 1993;42(7):1017-25.
36. Nahser PJ Jr, Brown RE, Oskarsson H, Winniford MD, Rossen JD. Maximal coronary flow reserve and metabolic coronary vasodilation in patients with diabetes mellitus. *Circulation.* 1995;91(3):635-40.
37. Ishihara M, Inoue I, Kawagoe T, Shimatani Y, Kurisu S, Nishioka K, et al. Diabetes mellitus prevents ischemic preconditioning in patients with a first acute anterior wall myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol.* 2001;38(4):1007-11.
38. Prasad A, Stone GW, Stuckey TD, Costantini CO, Zimetbaum PJ, McLaughlin M, et al. Impact of diabetes mellitus on myocardial perfusion after primary angioplasty in patients with acute myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol.* 2005;45(4):508-14.
39. Biondi-Zoccai GG, Abbate A, Liuzzo G, Biasucci LM. Atherothrombosis, inflammation, and diabetes. *J Am Coll Cardiol.* 2003;41(7):1071-7.
40. Creager MA, Lüscher TF, Cosentino F, Beckman JA. Diabetes and vascular disease: pathophysiology, clinical consequences, and medical therapy: Part I. *Circulation.* 2003;108(12):1527-32.
41. Werner GS, Richartz BM, Heinke S, Ferrari M, Figulla HR. Impaired acute collateral recruitment as a possible mechanism for increased cardiac adverse events in patients with diabetes mellitus. *Eur Heart J.* 2003;24(12):1134-42.
42. Hamada S, Nishiue T, Nakamura S, Sugiura T, Kamihata H, Miyoshi H, et al. TIMI frame count immediately after primary coronary angioplasty as a predictor of functional recovery in patients with TIMI 3 reperfused acute myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol.* 2001;38(3):666-71.
43. Gibson CM, Goel M, Cohen DJ, Piana RN, Deckelbaum LI, Harris KE, et al. Six-month angiographic and clinical follow-up of patients prospectively randomized to receive either tirofiban or placebo during angioplasty in the RESTORE trial. Randomized Efficacy Study of Tirofiban for Outcomes and Restenosis. *J Am Coll Cardiol.* 1998;32(1):28-34.
44. Ito H, Tomooka T, Sakai N, Yu H, Higashino Y, Fujii K, et al. Lack of myocardial perfusion immediately after successful thrombolysis. A predictor of poor recovery of left ventricular function in anterior myocardial infarction. *Circulation.* 1992;85(5):1699-705.
45. Claeys MJ, Bosmans J, Veenstra L, Jorens P, De Raedt H, Vrints CJ. Determinants and prognostic implications of persistent ST-segment elevation after primary angioplasty for acute myocardial infarction: importance of microvascular reperfusion injury on clinical outcome. *Circulation.* 1999;99(15):1972-7.
46. Kondo M, Tamura K, Tanio H, Shimono Y. Is ST segment re-elevation associated with reperfusion an indicator of marked myocardial damage after thrombolysis? *J Am Coll Cardiol.* 1993;21(1):62-7.
47. Miida T, Oda H, Toeda T, Higuma N. Additional ST-segment elevation immediately after reperfusion and its effect on myocardial salvage in anterior wall acute myocardial infarction. *Am J Cardiol.* 1994;73(12):851-5.
48. Haager PK, Christott P, Heussen N, Lepper W, Hanrath P, Hoffmann R. Prediction of clinical outcome after mechanical revascularization in acute myocardial infarction by markers of myocardial reperfusion. *J Am Coll Cardiol.* 2003;41(4):532-8.