

Papel dos Inibidores da Glicoproteína IIb/IIIa na Resolução do Segmento ST em Pacientes Submetidos a Angioplastia Primária

Caetano Sartori¹, André Manica¹, Rogério Sarmiento-Leite¹, Gilberto Heineck¹,
Guilherme Almeida¹, Alexandre Quadros¹, Carlos A. M. Gottschall¹

RESUMO

Introdução: A combinação de angioplastia (ATC) e inibidores da glicoproteína IIb/IIIa no tratamento do infarto agudo do miocárdio (IAM) com supradesnivelamento do segmento ST ainda apresenta resultados conflitantes. **Objetivo:** Determinar se o uso de inibidores da glicoproteína IIb/IIIa adjunto à ATC primária está associado a maior resolução do segmento ST (RST) do eletrocardiograma (ECG). **Método:** No período compreendido entre 2000 e 2002, 85 pacientes foram submetidos a ATC primária, dos quais 35 utilizaram inibidores da glicoproteína IIb/IIIa de forma adjunta ao procedimento e 50 não receberam o fármaco (grupo controle). Os grupos foram comparados quanto às variáveis clínicas, eletrocardiográficas e angiográficas, demonstrando-se semelhantes. Os desfechos analisados foram RST do ECG precoce (nas primeiras seis horas após a ATC) e tardio (em 12 a 40 horas), eventos clínicos adversos maiores intra-hospitalares (ECAM) e pico enzimático. Considerou-se significativo $p < 0,05$. **Resultados:** O grupo que recebeu inibidores da glicoproteína IIb/IIIa apresentou tendência a maior RST no ECG precoce (73% vs. 62%; $p = 0,08$), diferença não observada quando analisado o ECG tardio (72% vs. 73%; $p = ns$). A diferença entre a RST no ECG precoce versus tardio no grupo controle foi estatisticamente significativa (62% vs. 73%; $p = 0,006$). Foram preditores de RST completa no ECG ($> 70%$): ausência de diabetes melito, IAM, tempo de isquemia inferior a seis horas e uso de inibidores da glicoproteína IIb/IIIa ($p = 0,04$; OR = 3,1; IC 95% 1 a 10). Não houve diferença quanto a ECAM e pico enzimático entre os grupos. **Conclusão:** O uso de inibidores da glicoproteína IIb/IIIa adjunto à ATC primária está associado a maior RST no ECG precoce e esse fenômeno pode estar associado à reperfusão miocárdica precoce facilitada por esse potente antiagregante plaquetário endovenoso.

DESCRITORES: Complexo glicoproteico GPIIb-IIIa de plaquetas/antagonistas e inibidores. Angioplastia transluminal percutânea coronária. Infarto do miocárdio.

SUMMARY

The Role of Glycoprotein IIb/IIIa Inhibitor on ST Segment Resolution of Patients Submitted to Primary Angioplasty

Introduction: Combination of angioplasty PTCA and glycoprotein IIb/IIIa inhibitors (IGpIIb/IIIa) already had conflicting results in treatment of patients (pts) with ST-elevation segment myocardial infarction (STEMI). **Objective:** Determine if IIb/IIIa as an adjunctive therapy to the primary PTCA is associated with a better ST segment (STSR) resolution in the electrocardiogram (EKG). **Methods:** Of 85 patients submitted to a primary PTCA between 2000-2002, 35 used IIb/IIIa as an adjunct therapy and 50 did not use the drug (control group). Baseline characteristics were compared, and clinical, electrocardiographic and angiographic variables were similar between the groups. Outcomes analyzed were STSRs of early (first 6 hours after PTCA) and late EKGs (12 to 40 hours), in-hospital major adverse clinical cardiovascular events (MACE) and serum enzymatic peak. Significance was set at $p < 0.05$. **Results:** The IIb/IIIa group showed a trend to a better STSR in early EKGs (73% vs 62%, $p = 0.08$), not observed when compared late EKGs (72% vs 73%, $p = ns$). A significant difference was found when the STSR between early vs. late EKGs in the control group (62% vs 73%, $p = 0.006$), but not in in the IIb/IIIa group. Diabetes, inferior AMI, onset of symptoms in less than 6 hours and IIb/IIIa were predictors to a complete STSR ($p = 0.04$; OR = 3.1; IC 95% = 1 to 10). No differences were observed in the presence of in-hospital MACE or enzymatic peak. **Conclusion:** IIb/IIIa as an adjunctive therapy to the primary PTCA in the treatment of STEMI is associated with a better STSR in early EKG, which may indicate that the drug accelerates myocardial reperfusion in these patients.

DESCRIPTORS: Platelet glycoprotein GPIIb-IIIa complex/antagonists & inhibitors. Angioplasty, transluminal, percutaneous coronary. Myocardial infarction.

¹ Laboratório de Hemodinâmica do Instituto de Cardiologia do Rio Grande do Sul, Fundação Universitária de Cardiologia – Porto Alegre, RS.

Correspondência: Rogério Sarmiento-Leite. Unidade de Pesquisa do IC/FUC – Av. Princesa Isabel, 370 – Santana – Porto Alegre, RS – CEP 90620-001 – Tel./Fax: (51) 3219-2802 – ramal 22/23

E-mail: editoracao-pc@cardiologia.org.br

Recebido em: 23/10/2007 • Aceito em: 15/2/2008

A história natural e o prognóstico do infarto agudo do miocárdio (IAM) demonstraram significativa melhora com o desenvolvimento das terapias de reperfusão miocárdica, em especial a intervenção coronariana percutânea (ATC primária), que apresenta resultados superiores quando comparada à terapia trombolítica^{1,2}. O objetivo primordial do tratamento do IAM está focado na recuperação do fluxo coronariano pleno (TIMI 3), determinando menor área de necrose^{1,2}, maior recuperação da função ventricular e, conseqüentemente, menor mortalidade³⁻⁵.

Entretanto, uma parcela de pacientes, mesmo apresentando normalização do fluxo coronariano epicárdico, não demonstra o restabelecimento da perfusão da microcirculação⁶. Essa disfunção microvascular é atribuída, possivelmente, a mecanismos inflamatórios relacionados à injúria de reperfusão⁷ e à embolização distal por microagregados plaquetários⁸.

O significado clínico dessa ausência de fluxo tecidual foi avaliado em diversos estudos utilizando-se marcadores como: angiografia coronariana⁹⁻¹², resolução do segmento ST no eletrocardiograma (ECG)^{13,14}, ecocardiografia de contraste miocárdico^{6,14}, cintilografia de perfusão miocárdica¹⁵, ressonância magnética¹⁶ e Doppler intracoronário¹⁷. Esses trabalhos demonstraram que pacientes com alteração da microcirculação após reperfusão miocárdica apresentam pior evolução clínica quando comparados a pacientes com reperfusão normal^{10-12,17}.

O uso adjunto de agentes antiplaquetários e de inibidores da glicoproteína IIb/IIIa mostrou-se eficaz nas intervenções eletivas^{18,19} e estão recomendados em uma série de cenários clínicos; entretanto, ainda existem resultados conflitantes quando essa associação é utilizada no tratamento do IAM^{13,17,20-22}.

O objetivo do presente estudo é avaliar a resolução do supradesnivelamento do segmento ST no ECG de pacientes submetidos a ATC primária no tratamento do IAM, associada ou não ao uso de inibidores da glicoproteína IIb/IIIa.

MÉTODO

População

Estudo de coorte histórica controlada, realizado entre novembro de 2000 e abril de 2002, avaliando pacientes submetidos a ATC primária. Foram considerados os seguintes critérios de inclusão: IAM com menos de 12 horas de evolução, sucesso angiográfico do procedimento, ausência de choque cardiogênico, ausência de IAM prévio e ausência de tratamento percutâneo da artéria tratada nos últimos 30 dias. Foram selecionados 85 pacientes cujos ECGs eram analisáveis, os quais foram divididos em dois grupos: um grupo que fez uso de inibidores da glicoproteína IIb/IIIa de forma adjunta à intervenção percutânea (Grupo 1) e outro que não utilizou o fármaco (Grupo 2).

Definições eletrocardiográficas e angiográficas

Foram considerados não analisáveis ECGs com bloqueio de ramo esquerdo, ritmo de marca-passo e ausência de supradesnivelamento do ST > 1 mm em duas derivações contíguas. Os ECGs analisados foram: anterior ao procedimento (inicial), após seis horas (precoce) e entre 12 e 40 horas (tardio) do procedimento. O método de avaliação da resolução do segmento ST foi realizado conforme previamente descrito por Schröder et al.^{23,24}. Todos os ECGs foram analisados por um único observador. O desvio do segmento ST foi medido 20 ms depois do ponto J e a soma dos desvios, computada no ECG inicial e após o procedimento (precoce e tardio). Para IAM anterior foram consideradas as derivações V1-V6, D1 e aVL e para IAM inferior, D2, D3, aVF, V5 e V6. Depressões do segmento ST maiores que 1 mm, nessas mesmas derivações, também fizeram parte da análise. A resolução do segmento ST foi considerada completa quando se obtivessem valores $\geq 70\%$; parcial, com valores entre 30% e 70%; e sem resolução, quando $\leq 30\%$. Os dados angiográficos foram analisados de forma quantitativa por dois observadores independentes e caso houvesse discordância entre eles, por um terceiro observador. Sucesso no procedimento foi considerado como obtenção de TIMI 3 com estenose residual < 50% sem o uso de stent ou < 20% com o uso de stent.

Protocolo do procedimento

Todos os pacientes submetidos a ATC primária receberam 200 mg de ácido acetilsalicílico e tienopiridínicos em doses plenas, imediatamente antes do procedimento, e que foram mantidos no caso de implante de stents. Aqueles indivíduos nos quais se optou pela utilização de inibidores da glicoproteína IIb/IIIa receberam 70 UI/kg de heparina em bolo e heparina adicional para manter um tempo de coagulação ativado (TCA) > 200 segundos. O abciximab (ReoPro[®]) foi administrado com dose inicial de 0,25 mg/kg, seguida por infusão de 0,125 μ g/minuto. Pacientes que utilizaram tirofiban (Agrastat[®]) receberam bolo inicial de 10 mcg/kg, seguido de infusão de 0,15 mcg/kg/min por 36 horas. Os pacientes que não fizeram uso de inibidores da glicoproteína IIb/IIIa receberam 10.000 UI de heparina previamente ao procedimento.

Seguimento clínico

Foram avaliados os seguintes eventos cardiovasculares maiores durante o período hospitalar: morte, reinfarto não-fatal, nova revascularização de urgência e sangramento. No caso de o paciente apresentar mais de um evento clínico na mesma internação, somente o mais grave foi avaliado no estudo. Foram realizadas coletas de amostras sanguíneas para dosagem de CK e CKMB durante a hospitalização. Indivíduos submetidos a cardioversão elétrica foram excluídos desta análise.

Análise estatística

Para a análise estatística utilizou-se o programa SPSS para Windows versão 9.0. Variáveis quantitativas foram apresentadas em médias \pm desvio padrão (DP) e qualitativas, em porcentagens. Para análises univariadas foram utilizados testes não-paramétricos. Comparações entre os dois grupos foram realizadas usando o teste Mann-Whitney U para variáveis quantitativas e o teste exato de Fisher para variáveis qualitativas. Para o teste de regressão logística considerou-se a resolução completa do ECG ($\geq 70\%$), sendo incluídas no teste as variáveis que atingiram $p < 0,1$ na análise univariada.

RESULTADOS

Dos 85 pacientes selecionados para o estudo, 35 utilizaram inibidores da glicoproteína IIb/IIIa (sendo 3 tirofiban e 32 abciximab), constituindo o Grupo 1, e 50 não utilizaram o fármaco, sendo alocados no Grupo 2. As características clínicas iniciais dos pacientes não diferiram significativamente entre os grupos e são demonstradas na Tabela 1.

As características angiográficas, demonstradas na Tabela 2, foram semelhantes entre os dois grupos, porém nota-se maior tendência ao uso de stents (80% vs. 64%; $p = 0,11$) no grupo que utilizou inibidores da glicoproteína IIb/IIIa (Grupo 1).

Quanto à análise eletrocardiográfica, não se observou diferença nas características eletrocardiográficas iniciais entre os grupos. Quando analisada a resolução do segmento ST no ECG precoce, observa-se maior resolução absoluta no grupo que utilizou inibidores da glicoproteína IIb/IIIa (73,2% vs. 64,3%; $p = 0,08$), assim como maior número de pacientes com resolução completa nesse grupo (68% vs. 50%; $p = 0,08$) (Tabela 3).

Quando analisados os 79 pacientes que possuíam ECG precoce e tardio avaliáveis, observa-se que a diferença existente na resolução do segmento ST no ECG precoce a favor do Grupo 1, apesar de não significativa (70,7% vs. 64,7%; $p = 0,29$), não se reproduz ao se analisar os ECGs tardios de ambos os grupos (72,2% vs. 73%; $p = 0,87$). Isso ocorreu porque houve maior resolução do segmento ST no ECG tardio do grupo que não recebeu inibidores da glicoproteína IIb/IIIa (73% vs. 64,7%; $p = 0,006$) (Tabela 4).

Em relação aos eventos clínicos maiores e sangramentos, evidenciou-se, no grupo que utilizou inibidores da glicoproteína IIb/IIIa, menor taxa de eventos e maior número de sangramentos menores, embora esses achados não tenham alcançado significância estatística. Não foram evidenciados sangramentos maiores em ambos os grupos. O pico enzimático de CPK e CKMB foi menor, embora não significativo, no grupo que utilizou inibidores da glicoproteína IIb/IIIa (Tabela 5).

No teste de regressão logística para determinação dos fatores preditores independentes da resolução do segmento ST, foram identificados quatro fatores: uso de inibidores da glicoproteína IIb/IIIa, ausência de diabetes melito, tempo de isquemia < 6 horas e IAM inferior, sendo o uso de inibidores da glicoproteína IIb/IIIa preditor independente de resolução completa do segmento ST ($p = 0,048$; razão de chance = 3,2; intervalo de confiança de 95% = 1-10) (Tabela 6).

DISCUSSÃO

Ensaio clínico randomizado demonstram o benefício da administração dos inibidores da glicoproteína IIb/IIIa durante ATC primária, principalmente quando analisados sobrevida, reinfarto e revascularização do vaso-alvo nos primeiros 30 dias. Entretanto, quando avaliados os resultados a longo prazo, não se observa benefício no uso do fármaco após seis meses de acompanhamento. Outra limitação desses achados diz respeito à não inclusão de pacientes de alto risco, que apresentem instabilidade hemodinâmica, choque cardiogênico e indivíduos idosos, o que limita a validade externa e a ampla utilização do fármaco^{20,21,25,26}.

A resolução do segmento ST do ECG é um método não-invasivo, de baixo custo, facilmente realizável e reprodutível, que vem sendo utilizado como marcador de reperfusão miocárdica, pois apresenta boa correlação com outros marcadores, como *blush* miocárdico e ecocardiografia de contraste²³, para pacientes submetidos tanto a trombólise como a ATC primária²⁷. Além disso, sua identificação é importante, pois o supradesnivelamento persistente de segmento ST está associado a piores resultados na evolução clínica e recuperação da função ventricular dos pacientes²⁴. Estudos com pequenas séries de pacientes demonstraram benefício quanto à reperfusão da microcirculação quando administrados inibidores da glicoproteína IIb/IIIa, utilizando parâmetros eletrocardiográficos e outros métodos de avaliação perfusional²⁸⁻³¹. O principal achado de nosso estudo foi uma tendência a maior resolução do segmento ST em pacientes que utilizaram inibidores da glicoproteína IIb/IIIa associados a ATC, quando avaliado o ECG precoce (nas primeiras 12 horas após ATC). Observou-se, também, razão de chances de 3,22 na análise multivariada em relação ao uso dos inibidores da glicoproteína IIb/IIIa e resolução do segmento ST, sendo seu uso uma variável independente para esse desfecho. Esses achados são semelhantes aos resultados encontrados por Uyarel et al.³¹, que demonstraram maior resolução do segmento ST nos pacientes que receberam o fármaco e melhora da fração de ejeção desses indivíduos. Comparativamente aos nossos resultados, ambos os trabalhos demonstraram que o uso de inibidores da glicoproteína IIb/IIIa é um fator independente para melhora da reperfusão miocárdica.

TABELA 1
Características clínicas iniciais

	Grupo 1 (n = 35)	Grupo 2 (n = 50)	p
Idade	56,9	59,6	0,31
Sexo	26 (74%)	35 (70%)	0,66
Diabetes	5 (14%)	11 (22%)	0,34
Tabagismo	18 (51%)	31 (62%)	0,33
Dislipidemia	7 (20%)	11 (22%)	0,82
Tempo de isquemia	3,62 h	3,80 h	0,74
Tempo de isquemia > 6 horas	6 (17%)	7 (14%)	0,80
CRM prévia	2 (6%)	1 (2%)	0,31
ATC prévia	1 (3%)	2 (4%)	0,77
IAM prévio	6 (17%)	6 (12%)	0,50
IAM anterior	20 (57%)	29 (58%)	0,93

n = número de pacientes; CRM = cirurgia de revascularização miocárdica; ATC = angioplastia transluminal coronária; IAM = infarto agudo do miocárdio; h = horas.

TABELA 2
Características angiográficas

	Grupo 1 (n = 35)	Grupo 2 (n = 50)	p
Vaso culpado			
DA	18 (51%)	28 (56%)	0,83
Cx	3 (8,5%)	3 (6%)	0,67
CD	12 (34%)	18 (36%)	0,88
Outro	2 (6%)	1 (2%)	0,34
Número de vasos	1,7	1,5	0,23
Número de vasos ocluídos	1,11	1,0	0,16
DR pré	3,34 mm	3,2 mm	0,33
DS pré	91,5%	94,6%	0,52
DS pós	8,5 %	9,5%	0,72
DR pós	3,08	2,9	0,13
Uso de stent	28 (80%)	32 (64%)	0,11

n = número de pacientes; DA = artéria descendente anterior; Cx = artéria circunflexa; CD = artéria coronária direita; DR = diâmetro do vaso; DS = diâmetro da estenose.

TABELA 3
Análise eletrocardiográfica

	Grupo 1 (n = 35)	Grupo 2 (n = 50)	p
Soma DST pré	14,87 mm	14,86 mm	0,99
Soma DST pós precoce	3,98	5,19	0,25
% de RST precoce	73,2%	64,3%	0,08
Classificação da RST			
Completa	24 (68%)	25 (50%)	0,08
Parcial	10 (29%)	18 (36%)	0,49
Sem resolução	1 (3%)	7 (14%)	0,08

n = número de pacientes; DST = desvio do segmento ST; RST = resolução do segmento ST do eletrocardiograma.

TABELA 4
Comparação da resolução dos eletrocardiogramas precoce e tardio (n = 75)

	Grupo 1 (n = 29)		Grupo 2 (n = 46)		p
	ECG Precoce	ECG Tardio	ECG Precoce	ECG Tardio	
Soma DST pós	4,49	4,13	5,52	4,05	ns
% de RST	70,7%	72,2%	64,7%*	73%*	*0,006
Classificação da RST					
Completa	18 (62%)	18 (62%)	23 (50%)	29 (63%)	ns
Parcial	10 (34%)	10 (34%)	17 (37%)	16 (35%)	ns
Sem resolução	1 (3%)	1 (3%)	6 (13%)	1 (2%)	ns

* Estatisticamente significativo.

ECG = eletrocardiograma; ns = não significativo; DST = desvio do segmento ST; RST = resolução do segmento ST do ECG.

TABELA 5
Avaliação enzimática e desfechos clínicos no período intra-hospitalar

	Grupo 1 (n = 35)	Grupo 2 (n = 50)	p
CPK (mmol/l)	673	863	0,22
CKMB (mmol/l)	43,7	54,7	0,19
Eventos cardíacos maiores			
Óbito	0	0	
Reinfarto	1 (3%)	3 (6%)	0,66
CRM	0	0	
ATC	0	2 (4%)	0,55
Total	1 (3%)	5 (10%)	0,39
Sangramentos menores	3 (8%)	1 (2%)	

CRM = cirurgia de revascularização miocárdica; ATC = angioplastia transluminal coronária.

TABELA 6
Análise multivariada das variáveis que contribuíram para a resolução do segmento ST

Variável	Razão de chance	Intervalo de confiança de 95%	p
Uso de inibidores da glicoproteína IIb/IIIa	3,22	1,0-10,3	0,048
Ausência de diabetes melito	6,46	1,4-28,2	0,013
IAM inferior	6,97	2,12-22,9	0,001
Tempo de isquemia < 6 horas	15,5	2,22-107,9	0,005

IAM = infarto agudo do miocárdio.

Quando analisada a porcentagem de resolução do segmento ST no ECG tardio em relação ao precoce, observa-se que no grupo controle ocorreu diferença significativa (73% vs. 64%; $p = 0,006$), fato esse que não se repetiu no grupo que usou inibidores da glicoproteína IIb/IIIa (72% vs. 70%; $p = ns$). Esse achado sugere a possibilidade de a administração de inibidores da glicoproteína IIb/IIIa acelerar a reperfusão da microcirculação, fazendo com que ocorra resolu-

ção mais precoce do supradesnivelamento do segmento ST nos pacientes tratados com o fármaco. Apesar de não significativo, temos que ressaltar, ainda, que na nossa casuística observou-se menor pico enzimático nos pacientes que utilizaram inibidores da glicoproteína IIb/IIIa, o que pode corroborar a hipótese de reperfusão acelerada no grupo tratado.

Quanto às limitações do estudo, cabe lembrar que se trata de um trabalho não-randomizado, retros-

pectivo e com pequeno número de casos avaliados. Estudos prospectivos e com maior número de pacientes podem amplificar nossos achados iniciais. O impacto clínico desse achado pode ser importante, uma vez que quanto mais precoce a resolução do segmento ST mais rápido será o restabelecimento do fluxo à artéria epicárdica, com perfusão distal adequada da microcirculação, determinando assim menor repercussão clínica e melhor prognóstico dos pacientes. Vale ainda ressaltar que, em aproximadamente 10% dos pacientes incluídos no grupo tratado com inibidores da glicoproteína IIb/IIIa, foi utilizado o tirofiban na dose usual; estudos recentes sugerem que doses mais altas dessa medicação administradas em bolo podem determinar melhores resultados quando comparadas ao regime clássico^{32,33}. Esse achado também poderia contribuir para melhor resultado nos pacientes tratados com inibidores da glicoproteína IIb/IIIa, subestimando os achados deste estudo atual.

CONCLUSÃO

A utilização dos inibidores da glicoproteína IIb/IIIa de forma adjunta à ATC parece favorecer a perfusão da microcirculação por meio da resolução precoce do segmento ST no ECG e a obtenção de menor pico enzimático. Estudos maiores serão necessários para confirmar esses achados e para definir o real papel do uso dos inibidores da glicoproteína IIb/IIIa nesse cenário.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Zijlstra F, Hoorntje JC, de Boer MJ, Reiffers S, Miedema K, Ottervanger JP, et al. Long-term benefit of primary angioplasty as compared with thrombolytic therapy for acute myocardial infarction. *N Engl J Med.* 1999;341(19):1413-9.
2. Gruppo Italiano per lo Studio della Streptochinasi nell'Infarto Miocardico (GISSI). Effectiveness of intravenous thrombolytic treatment in acute myocardial infarction. *Lancet.* 1986;1(8478):397-402.
3. Nunn CM, O'Neill WW, Rothbaum D, Stone GW, O'Keefe J, Overlie P, et al. Long-term outcome after primary angioplasty: report from the primary angioplasty in myocardial infarction (PAMI-I) trial. *J Am Coll Cardiol.* 1999;33(3):640-6.
4. The GUSTO Angiographic Investigators. The effects of tissue plasminogen activator, streptokinase or both on coronary artery patency, ventricular function and survival after acute myocardial infarction. *N Engl J Med.* 1993;329(22):1615-22.
5. Braunwald E. Myocardial reperfusion, limitation of infarct size, reduction of left ventricular dysfunction and improved survival: should the paradigm be expanded. *Circulation.* 1989;79(2):441-4.
6. The TIMI Study Group. The thrombolysis in Myocardial Infarction (TIMI) trial: phase I findings. *N Engl J Med.* 1985;312(14):932-6.
7. 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.
8. Kloner RA. Does reperfusion injury exist in humans? *J Am Coll Cardiol.* 1993;21(2):537-45.
9. Topol EJ, Yadav JS. Recognition of the importance of embolization in atherosclerotic vascular disease. *Circulation.* 2000;101(5):570-80.
10. 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.
11. 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. *Circulation.* 1998;97(23):2302-6.
12. Gibson CM, Cannon CP, Murphy SA, Ryan KA, Mesley R, Marble SJ, et al. Relationship of TIMI myocardial perfusion grade to mortality after administration of thrombolytic drugs. *Circulation.* 2000;101(2):125-30.
13. Gibson CM, Murphy SA, Rizzo MJ, Ryan KA, Marble SJ, McCabe CH, et al. Relationship between TIMI frame count and clinical outcomes after thrombolytic administration. Thrombolysis In Myocardial Infarction (TIMI) Study Group. *Circulation.* 1999;99(15):1945-50.
14. de Lemos JA, Antman EM, Gibson CM, McCabe CH, Giugliano RP, Murphy SA, et al. Abciximab improves both epicardial flow and myocardial reperfusion in ST-elevation myocardial infarction: observations from the TIMI 14 trial. *Circulation.* 2000;101(3):239-43.
15. Santoro GM, Valenti R, Buonamici P, Bolognese L, Cerisano G, Moschi G, et al. Relation between ST-segment changes and myocardial perfusion evaluated by myocardial contrast echocardiography in patients with acute myocardial infarction treated with direct angioplasty. *Am J Cardiol.* 1998;82(8):932-7.
16. Gibbons RJ, Miller TD, Christian TF. Infarct size measurement by single photon emission computed tomographic imaging with (99m)Tc-sestamibi: a measure of the efficacy of therapy in acute myocardial infarction. *Circulation.* 2000;101(1):101-8.
17. Bremerich J, Wendland MF, Arheden H, Wyttenbach R, Gao DW, Huberty JP, et al. Microvascular injury in reperfused infarcted myocardium: noninvasive assessment with contrast-enhanced echoplanar magnetic resonance imaging. *J Am Coll Cardiol.* 1998;32(3):787-93.
18. EPISTENT Investigators. Randomised placebo-controlled and balloon-angioplasty-controlled trial to assess safety of coronary stenting with use of platelet glycoprotein-IIb/IIIa blockade. *Lancet.* 1998;352(9122):87-92.
19. O'Shea JC, Buller CE, Cantor WJ, Chandler AB, Cohen EA, Cohen DJ, et al. Long-term efficacy of platelet glycoprotein IIb/IIIa integrin blockade with eptifibatid in coronary stent intervention. *JAMA.* 2002;287(5):618-21.
20. Stone GW, Grines CL, Cox DA, Garcia E, Tchong JE, Griffin JJ, et al. Comparison of angioplasty with stenting, with or without abciximab, in acute myocardial infarction. *N Engl J Med.* 2002;346(13):957-66.
21. Brener SJ, Barr LA, Burchenal JE, Katz S, George BS, Jones AA, et al. Randomized, placebo-controlled trial of platelet glycoprotein IIb/IIIa blockade with primary angioplasty for acute myocardial infarction. ReoPro and Primary PTCA Organization and Randomized Trial (RAPPORT) Investigators. *Circulation.* 1998;98(8):734-41.
22. Montalescot G, Barragan P, Wittenberg O, Ecollan P, Elhadad S, Villain P, et al. Platelet glycoprotein IIb/IIIa inhibition with coronary stenting for acute myocardial infarction. *N Engl J Med.* 2001;344(25):1895-903.
23. 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.
24. 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.
 25. Montalescot G, Barragan P, Wittenberg O, Ecollan P, Elhadad S, Villain P, et al. Platelet glycoprotein IIb/IIIa inhibition with coronary stenting for acute myocardial infarction. *N Engl J Med.* 2001;344(25):1895-903.
 26. Neumann FJ, Kastrati A, Schmitt C, Blasini R, Hadamitzky M, Mehilli J, et al. Effect of glycoprotein IIb/IIIa receptor blockade with abciximab on clinical and angiographic restenosis rate after the placement of coronary stents following acute myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol.* 2000;35(4):915-21.
 27. 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.
 28. Neumann FJ, Blasini R, Schmitt C, Alt E, Dirschinger J, Gawaz M, et al. Effect of glycoprotein IIb/IIIa receptor blockade on recovery of coronary flow and left ventricular function after the placement of coronary-artery stents in acute myocardial infarction. *Circulation.* 1998;98(24):2695-701.
 29. Lemos JA, Gibson M, Antman EM, Murphy SA, Giugliano RP, Morrow DA, et al. Abciximab improves microvascular function after rescue PCI: a TIMI 14 substudy. *J Am Coll Cardiol.* 2000;35 Suppl A:40.
 30. Petrônio AS, Nardi C, Baglini R, Limbruno U, Paterni G, Musumeci G, et al. Microcirculation recovery after primary PTCA and abciximab therapy: an Echocontrast and SPECT evaluation. *J Am Coll Cardiol.* 2001;37 Suppl A:1A-648.
 31. Uyarel H, Uzunlar B, Unal Dayi S, Tartan Z, Samur H, Kasikcioglu H, et al. Effect of tirofiban therapy on ST segment resolution and clinical outcomes in patients with ST segment elevated acute myocardial infarction undergoing primary angioplasty. *Cardiology.* 2006;105(3):168-75.
 32. Ernst NM, Suryapranata H, Miedema K, Slingerland RJ, Ottervanger JP, Hoorntje JC, et al. Achieved platelet aggregation inhibition after different antiplatelet regimens during percutaneous coronary intervention for ST-segment elevation myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol.* 2004;44(6):1187-93.
 33. Neumann FJ, Hochholzer W, Pogatsa-Murray G, Schömig A, Gawaz M. Antiplatelet effects of abciximab, tirofiban and eptifibatid in patients undergoing coronary stenting. *J Am Coll Cardiol.* 2001;37(5):1323-8.