

A Inibição da Via Final Comum da Agregação Plaquetária Reduz o Fenômeno de Não Reperusão Durante a Intervenção Coronária Percutânea Primária? Tirofiban no Infarto Agudo do miocárdio e a não Reperusão (TIARA)

Igor Matos Lago¹, J. Antonio Marin-Neto¹, Moysés de Oliveira Lima-Filho¹, Antonio Pazin Filho², Geraldo Luiz Figueiredo¹, Jorge Luis Haddad¹, Roberto Botelho³, Ricardo Barbosa⁴, Ulisses Marques Gianechini⁴, Breno de Siqueira⁴

RESUMO

Introdução: A intervenção coronária percutânea primária é hoje o método preferencial de reperusão na abordagem de pacientes com infarto agudo do miocárdio com supradesnivelamento do segmento ST. Em boa parte desses casos, ocorre o fenômeno de não reperusão, que é a incapacidade de se reperfundir uma região do miocárdio após o restabelecimento da patência de uma artéria coronária epicárdica previamente ocluída. O benefício de inibidores da glicoproteína IIb/IIIa, bloqueando a via final comum da agregação plaquetária, tem sido sugerido em estudos de síndromes coronárias agudas, mas persistem pontos obscuros quanto à sua real eficácia, no contexto da não reperusão, em pacientes tratados com intervenção coronária percutânea primária. **Métodos:** Investigação multicêntrica que avaliou o impacto da administração precoce do inibidor da glicoproteína IIb/IIIa de baixo peso molecular tirofiban, em forma duplo-mascarada, controlada por placebo, sobre a ocorrência de não reperusão, empregando métodos angiográficos e eletrocardiográfico para documentar (1) os fluxos coronário epicárdico, pelo escore TIMI, e microcirculatório, pelo escore MBG de opacificação e escoamento miocárdicos; (2) a resolução do supradesnivelamento do segmento ST, como índice final do sucesso da reperusão. **Conclusões:** Se comprovada redução da incidência de não reperusão tanto 90 minutos como 24 horas após a intervenção coronária percutânea primária, este estudo-piloto, deve nortear a implementação de estudo mais abrangente, para investigar o possível impacto do bloqueio

ABSTRACT

Does the Inhibition of the Final Common Pathway of Platelet Aggregation Reduce the No-Reflow Phenomenon During Primary Percutaneous Coronary Intervention? Tirofiban no Infarto Agudo do miocárdio e a não Reperusão (TIARA)

Background: Primary percutaneous coronary intervention is currently the preferred method to treat patients with ST-segment elevation acute myocardial infarction. The no-reflow phenomenon, which is the inability to reperfuse a region of the myocardium after restoration of patency of a previously occluded epicardial coronary artery, is observed in a considerable proportion of these patients. The benefit of IIb/IIIa glycoprotein inhibitors, blocking the final common pathway of platelet aggregation, has been suggested in studies of acute coronary syndromes, but their actual efficacy in the context of no-reflow in patients treated with primary percutaneous coronary intervention remains unclear. **Methods:** The aim of this multicenter, double-blinded, placebo controlled study is to assess the impact of the early administration of the low molecular weight glycoprotein IIb/IIIa inhibitor tirofiban on the incidence of no-reflow using angiographic and electrocardiographic methods to determine: (1) the epicardial coronary flow, using the TIMI score, and the microcirculatory flow, using the MBG score of opacification and myocardial flow; (2) the resolution of the ST segment elevation, as the final index of the success of reperfusion. **Conclusions:** If the decrease in no-reflow incidence at 90

¹ Laboratórios de Hemodinâmica e Cardiologia Intervencionista, Hospital das Clínicas, Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto, Universidade de São Paulo, Ribeirão Preto, SP, Brasil.

² Unidade de Emergência, Departamento de Clínica Médica, Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto, Universidade de São Paulo, Ribeirão Preto, SP, Brasil.

³ Instituto do Coração do Triângulo Mineiro, Uberlândia, MG, Brasil.

⁴ Fundação Santa Casa de Misericórdia de Franca; Hospital do Coração, Franca, SP, Brasil.

Correspondência: Igor Matos Lago. Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo. Campus Universitário, s/n – Monte Alegre – CEP: 14048-900 – Ribeirão Preto, SP, Brasil.

E-mail: igormatoslago@gmail.com

Recebido em: 13/2/2014 • Aceito em: 1º/4/2014

sistemático da via final comum da agregação plaquetária, sobre a mortalidade de pacientes com infarto agudo do miocárdio com supradesnivelamento do segmento ST.

DESCRIPTORES: Infarto do miocárdio. Intervenção coronária percutânea. Reperusão miocárdica. Terapia trombolítica. Resultado do tratamento.

A intervenção coronária percutânea primária (ICPp), usualmente com implante de stent, é considerada a estratégia preferencial de reperusão, devido à sua associação com altas taxas de recanalização da artéria ocluída, de redução da progressão do dano miocárdico isquêmico e, mais importante, de redução da mortalidade no infarto com supradesnivelamento do segmento ST (IMCSST).¹ Entretanto, esse restabelecimento da patência de uma artéria epicárdica previamente ocluída não é sempre acompanhado de reperusão adequada do miocárdio dela dependente.² Esse fenômeno de não reperusão (FNR), ou *no reflow*, ocorre em variável proporção de pacientes (5 a 50%) e tem repercussões negativas sobre os reconhecidos benefícios da ICPp, a saber: (a) complicações precoces no pós-infarto (arritmias, derrame pericárdico, tamponamento cardíaco e insuficiência cardíaca); (b) remodelamento ventricular esquerdo adverso; (c) reinternações tardias por insuficiência cardíaca; (d) aumento de mortalidade.^{2,3} A não reperusão é um processo complexo e dinâmico, que envolve vários componentes fisiopatológicos, como embolização aterotrombótica distal, lesão isquêmica, lesão de reperusão, e suscetibilidade intrínseca da microcirculação coronária aos efeitos combinados da isquemia e lesão de reperusão.^{3,4} Esse fenômeno pode ser reversível ou não, dependendo do resultado líquido de alterações funcionais e/ou anatômicas da microcirculação coronária, assim como da conduta terapêutica utilizada para sua prevenção e seu tratamento.

Pode ser diagnosticado em diversas fases, por diferentes métodos, dentre os quais se sobressaem a angiografia coronária, o eletrocardiograma e os métodos não invasivos de imageamento, como ecocardiografia miocárdica com contraste e ressonância magnética.^{5,6}

Pela angiografia coronária de contraste, costuma-se avaliar a não reperusão durante a ICPp por meio da gradação do fluxo epicárdico *Thrombolysis In Myocardial Infarction* (TIMI) – TIMI-0 indica sem perfusão (sem fluxo após a lesão coronária); TIMI-1 corresponde à mínima perfusão (o contraste ultrapassa a lesão, mas não opacifica o vaso a jusante, inteiramente); TIMI-2 indica perfusão parcial (o contraste ultrapassa a lesão e opacifica o vaso distalmente, porém com menor velocidade que os vasos adjacentes); TIMI-3 ocorre em casos de perfusão completa (o contraste ultrapassa a

minutes and 24 hours after primary percutaneous coronary intervention is confirmed, this pilot study should guide the implementation of a larger study to investigate the possible impact of the systematic inhibition of the final common pathway of platelet aggregation on the mortality of ST-segment elevation acute myocardial infarction patients.

DESCRIPTORS: Myocardial infarction. Percutaneous coronary intervention. Myocardial reperfusion. Thrombolytic therapy. Treatment outcome.

lesão na mesma velocidade que nos vasos adjacentes); da gradação do aspecto da opacificação e do escoamento do miocárdio pelo escore *Myocardial Blush Grade* (MBG) – MBG-0 se sem opacificação e sem escoamento miocárdico; MBG-1 indica leve opacificação e escoamento miocárdico lento; MBG-2 corresponde a moderada opacificação e o escoamento miocárdico menos lento, porém ainda menor que o verificado em outra artéria sem lesões; MBG-3 se a opacificação for normal e o escoamento miocárdico comparável ao verificado em outra artéria sem lesões.^{7,8}

Pelo eletrocardiograma, a não reperusão é inferida pela análise da razão do supradesnivelamento do segmento ST pré e pós-tratamento e sua resolução completa (> 70%), que afasta a ocorrência do FNR. Graus menores de resolução do segmento ST caracterizam a ocorrência do FNR, sendo comum observar a reperusão em graus moderado (30 a 70%) e grave (< 30%).^{9,10}

Essas informações integradas proporcionam a estratificação desses pacientes em graus variáveis de não reperusão. Angiograficamente, caracteriza-se a não reperusão se TIMI epicárdico ≤ 2 ou se, mesmo com TIMI epicárdico igual a 3, o grau de opacificação e de escoamento miocárdico pelo MBG não alcançar grau ≥ 2 . Esses aspectos, além de diagnósticos, têm implicação prognóstica, já que vários estudos mostram que os pacientes com TIMI-3, MBG 2 a 3 e resolução de ST > 70% têm melhor evolução, em comparação àqueles que têm TIMI < 3, MBG 0 a 1 e resolução de ST < 70%.¹⁰⁻¹²

Várias estratégias terapêuticas têm sido utilizadas na abordagem do FNR na ICPp, dentre as quais o uso de fármacos como os inibidores da via final comum de agregação plaquetária (abciximabe, tirofiban e eptifibatide), vasodilatadores (dinitratos e trinitratos, adenosina, verapamil e nitroprussiato de sódio), anti-inflamatórios (estatinas), antitrombóticos (heparinas e bivalirudina), inibidores metabólicos (nicorandil) e de dispositivos mecânicos, como os cateteres de proteção por filtragem distal e os aspiradores de trombo. Essas investigações relatam resultados inconsistentes ou apenas promissores, devido, provavelmente, ao fato de a fisiopatologia desse fenômeno ser multivariada e com elementos determinantes diversos em cada situação clínica.^{3,13-19}

Em realidade, a exemplo do que se verificou no contexto dos pacientes com infarto do miocárdio sem elevação do segmento ST, o uso dos inibidores da glicoproteína IIb/IIIa (IGP IIb/IIIa), em vigência de duplo bloqueio plaquetário com ácido acetilsalicílico e clopidogrel, não pareceu surtir efeito benéfico em termos de redução de eventos graves, além de aumentar o risco de sangramento.²⁰

Da mesma forma, no âmbito dos pacientes com IMCSST, o emprego desses agentes bloqueadores da via final comum de agregação plaquetária ainda se encontra desprovido de embasamento científico sólido. Também deve ser referido, contudo, que o uso dos IGP IIb/IIIa com baixo peso molecular (tirofiban e eptifibatide) no IMCSST tem aumentado nos últimos anos, após estudos que mostraram resultados animadores e equivalentes aos obtidos previamente com o inibidor de alto peso molecular abciximabe. Além disso, tirofiban e eptifibatide apresentam, como oportuna vantagem, a mais rápida reversibilidade da inibição da agregação plaquetária, após interrupção de sua administração e um custo menor.¹²⁻¹⁴

O uso genérico desse grupo de antiplaquetários tem indicação Classe IIa ou IIb nos mais recentes consensos (norte-americano e europeu) sobre IMCSST e ICPp. De acordo com o último consenso norte-americano sobre IMCSST, os IGP IIb/IIIa têm indicação Classe IIa, pois considera-se aceitável iniciar o tratamento com abciximabe, tirofiban ou eptifibatide como adjuvantes à ICPp, com ou sem clopidogrel, ou implante de stent, em pacientes que estejam recebendo heparina não fracionada. O mesmo consenso recomenda, como Classe IIb, seu uso em ambientes antecedendo o laboratório de Cardiologia Intervencionista, (ambulância e salas de emergência) em pacientes com IMCSST que serão submetidos à ICPp.²¹⁻²³

Em contraposição, o último consenso europeu sobre IMCSST recomenda como Classe IIa o uso dos IGP IIb/IIIa apenas como terapia opcional em pacientes com alta carga trombótica, fluxo lento ou ausência de fluxo. Nesse consenso, permaneceu restritiva a indicação (apenas como Classe IIb) dos IGP IIb/IIIa para uso rotineiro em pacientes sem contraindicações e usando heparina não fracionada. Analogamente, também teve indicação Classe IIb o uso *up-stream* desses fármacos, isto é, antes do ambiente da Cardiologia Intervencionista, em pacientes de alto risco encaminhados para ICPp.²²

Em recente trabalho, com mais de 300 mil pacientes com IMCSST submetidos a ICPp, o uso de IGP IIb/IIIa foi acima de 70% e, coincidentemente, a incidência de FNR foi muito baixa (2,3%), embora seu diagnóstico tenha sido feito somente pelo critério angiográfico do fluxo epicárdico TIMI.²⁴

Deve-se lembrar que, em estudos observacionais iniciais, assim como em recentes estudos randomizados,

o tirofiban apresentou baixas taxas de complicações, como sangramento e trombocitopenia.¹³

Em síntese, a administração de um IGP IIb/IIIa é usualmente recomendada para tratar o FNR, quando este é detectado angiograficamente. Entretanto, persistem relevantes interrogações sobre o real valor e o significado de seu uso precoce (antes ou justamente no início do procedimento de ICPp) para prevenir o aparecimento da não reperusão, principalmente em pacientes já tratados com dupla inibição da ativação plaquetária (por uso combinado do ácido acetilsalicílico e clopidogrel, conforme a prática vigente).

MÉTODOS

Trata-se de estudo multicêntrico, prospectivo, randomizado e duplo-cego (durante as fases de procedimentos e de análise dos resultados), com inclusão de pacientes destinados a receber infusão de tirofiban ou de placebo por via endovenosa, que tenham o diagnóstico de IMCSST e que sejam encaminhados para ICPp.

O projeto foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo, sob processo 2.495/2010. Posteriormente, a aprovação do Comitê de Ética em Pesquisa foi estendida aos Hospitais São Joaquim e Santa Casa, ambos em Franca (SP), e ao Instituto do Coração do Triângulo Mineiro, em Uberlândia (MG). Aos pacientes que se enquadrarem nos critérios de inclusão discriminados a aqui, será oferecido um Termo de Consentimento Livre e Esclarecido, que deverá ser assinado por eles ou por seus representantes legais.

São critérios de inclusão: idade > 18 anos; dor torácica > 20 minutos com elevação de segmento ST \geq 1 mm em duas derivações contíguas, ou com bloqueio de ramo esquerdo presumivelmente novo, ao eletrocardiograma; período de até 12 horas de início dos sintomas para implementação de ICPp.

São critérios de exclusão: choque cardiogênico, infarto do miocárdio prévio no mesmo território; diátese hemorrágica; uso de fibrinolítico; coma pós-anóxia cerebral; trombocitopenia ou leucopenia conhecida; disfunção hepática severa; insuficiência renal grave (creatinina > 3,0 mg/dL); contraindicação ao uso de ácido acetilsalicílico, tienopiridínicos ou heparina; expectativa de vida < 1 ano; cirurgia de grande porte < 3 meses; acidente vascular encefálico < 30 dias; história de doença intracerebral (aneurisma e malformação arteriovenosa); traumatismo grave < 6 semanas; uso de anticoagulante oral; participação em outro protocolo de pesquisa.

Na randomização desses pacientes e antes do início da administração do fármaco do protocolo, serão coletados exames de sangue de rotina (hemograma completo, coagulograma completo, glicemia, hemoglo-

bina – Hb – glicada, creatinina, ureia, perfil lipídico completo, potássio, sódio, CK-MB e troponina).

O desfecho do estudo será o diagnóstico do FNR, embasado sequencialmente pelos métodos angiográficos (análise da cinecoronariografia e da ICPp pelos escores TIMI e MBG) e pelo método eletrocardiográfico (análise quantitativa do supradesnivelamento do segmento ST antes da ICPp, aos 90 minutos após a ICPp, e decorridas 24 horas do procedimento).

Serão sempre anotados, em banco de dados próprio para este estudo, as características demográficas, clínicas, angiográficas e do procedimento de intervenção terapêutica percutânea e seus resultados: idade, gênero, etnia, peso, altura, índice de massa corporal, antecedentes de *diabetes mellitus*, hipertensão arterial sistêmica, dislipidemia, *status* do tabagismo (atual; prévio – se > 1 mês; ou nunca), obesidade, história familiar de doença coronária, infarto prévio, intervenção percutânea anterior em outra artéria, revascularização miocárdica cirúrgica antiga, infarto atual de parede anterior, insuficiência cardíaca prévia, insuficiência cardíaca atual; os tempos de sintoma-primeiro atendimento médico, de sintoma-atendimento médico nesta instituição, de sintoma-administração de fármacos, de sintoma-cateterismo diagnóstico, de sintoma-balão, de atendimento médico institucional-balão, de procedimento diagnóstico, de procedimento terapêutico; o uso prévio de ácido acetilsalicílico, betabloqueador, inibidor da enzima conversora de angiotensina, estatina, nitrato, droga ilícita; o antecedente de doença coronária conhecida; pressão arterial sistólica < 100 mmHg, frequência cardíaca > 100 bpm, grau Killip-Kimball, acesso vascular (radial, braquial e femoral), artéria associada ao IMCSST atual (coronária direita, circunflexa, descendente anterior e tronco coronária esquerda), provável artéria associada com lesão < 50%; escore de fluxo TIMI-0, 1, 2 e 3, pré-procedimento e pós-procedimento; escore de opacificação miocárdica e escoamento MBG-0, 1, 2 e 3; tipo de lesão A, B ou C; presença de doença uniarterial, biarterial ou triarterial; ocorrência angiográfica de não reperusão; emprego de fármacos intracoronários para tratar o FNR no laboratório de hemodinâmica (trinitrato, adenosina, verapamil e nitroprussiato de sódio); resolução aceitável da não reperusão; uso de aspirador manual de trombos; dor persistente ao final do procedimento (1 a 10); uso de morfina; uso de stent (um, dois ou três), tipo e dimensões do stent, implante direto de stent, pré-dilatação com balão, pós-dilatação com balão, pressão de liberação do stent, pressão de balão pós-stent, intervenção somente com balão (sem stent); pico de CK-MB, troponina, fração de ejeção ventricular esquerda; ocorrência de insucesso do procedimento; desvio do segmento ST pré e pós-procedimento (mm); e ocorrência de sangramento grave, moderado e mínimo. Será adotado o critério de definição TIMI para hemorragias: (1) sangramento grave, se hemorragia intracerebral, ou se quadro clínico

devido a sangramento com queda de Hb > 5 g/dL ou hematócrito (Hto) > 15%; (2) sangramento moderado, se quadro clínico de hemorragia com queda de Hg de 3 a 5 g/dL e queda de Hto de 9 a 15%; (3) sangramento mínimo, se quadro clínico de hemorragia com queda de Hg < 3 g/dL ou queda de Hto < 9%; trombocitopenia moderada e severa.

Ainda durante a fase inicial do cateterismo cardíaco diagnóstico, será implementada a infusão endovenosa periférica de soro fisiológico sem (placebo) ou com tirofiban, de acordo com o resultado da alocação aleatorizada do paciente para um dos dois grupos experimentais. A administração intravenosa do tirofiban será feita da seguinte forma: dose de ataque de 25 µg/kg, e dose de manutenção por 12 horas de 0,15 µg/kg/min. A heparina não fracionada intravenosa será administrada de forma inicial em dose de 100 U/kg de peso corporal, quando a infusão sorteada for de placebo, e em dose de 70 U/kg de peso corporal, quando a infusão for de tirofiban. Esse procedimento de ajuste da dose de heparina será realizado também de forma duplo-mascarada quanto aos médicos e pacientes, sendo de responsabilidade da equipe de enfermagem, para que possam ser cumpridos os requisitos de um estudo duplo-cego. O ácido acetilsalicílico, em dose de ataque de 300 mg, e o clopidogrel, em dose inicial de 600 mg, serão empregados rotineiramente, antes do procedimento de ICPp. Os demais medicamentos anti-isquêmicos (nitratos e betabloqueadores) serão empregados como habitualmente. Será deixado à discricção dos operadores da ICPp, no próprio laboratório de cardiologia intervencionista, o uso de outros fármacos para tratar o FNR, quando verificado angiograficamente (nitroglicerina, adenosina, verapamil e nitroprussiato de sódio). Igualmente ficará subordinado à discricção do operador o uso de dispositivos de aspiração manual de trombos.

Cálculo amostral

Para o cálculo amostral adotamos, como premissa, a estimativa, baseada na literatura, de que o FNR, em pacientes com IMCSST submetidos à ICPp, ocorre com incidência da ordem de 70%. A hipótese deste estudo, a ser testada, é a de redução da ordem de 50% dessa incidência no grupo tirofiban, ou seja, a diminuição de ocorrência do FNR para 35%. Em síntese, temos:

- hipótese deste estudo: redução de 50% dessa incidência no grupo ativo (com tirofiban);
- Grupo Placebo: incidência estimada de FNR = 70% representada por P_1 ;
- Grupo Tirofiban: incidência estimada de FNR = 35% representada por P_2 ;
- alfa = 5%; corresponde à probabilidade de resultado falso-positivo (0,05);
- beta = 20%; corresponde à probabilidade de resultado falso-negativo (0,20);

• $f(\alpha, \beta)$ é a constante resultante dos valores arbitrários conferidos a a e b e tem o valor 7,9, segundo tabela estatística;

Com $P_1 = 70\%$; $P_2 = 35\%$; $f(\alpha, \beta) = 7,9$, procede-se ao cálculo amostral com a fórmula:

$$N = \frac{P_1 \times (100 - P_1) + P_2 (100 - P_2) \times f(\alpha, \beta)}{(P_1 - P_2)^2}$$

O cálculo amostral resultou, então, em 28 pacientes em cada braço do estudo para um número global de 56 pacientes.²⁵ Portanto:

$$N = \frac{[(70 \times 30) + (35 \times 65)] \times 7,9}{(70 - 35)^2}$$

CONCLUSÕES

Pelo acima exposto, reveste-se de potencial relevância clínica a investigação sistematizada dos efeitos da administração precoce do inibidor de glicoproteína IIb/IIIa de baixo peso molecular tirofiban (único disponível em nosso meio para aplicação clínica) no contexto da abordagem dos pacientes com infarto com supradesnivelamento do segmento ST, e sua relação com o surgimento e os desdobramentos do fenômeno de não reperusão.

Assim, a proposta deste estudo é avaliar se a inibição sistemática precoce da via final comum da agregação plaquetária com o agente inibidor de glicoproteína IIb/IIIa de baixo peso molecular tirofiban reduz a ocorrência do fenômeno de não reperusão durante e após a intervenção coronária percutânea primária em pacientes com infarto com supradesnivelamento do segmento ST. Para consecução deste objetivo, um grupo inicial de cerca de 60 pacientes será desdobrado em grupo experimental (com tirofiban) e grupo placebo, de forma aleatorizada. De forma inédita, a ocorrência do fenômeno de não reperusão será avaliada tanto após 90 minutos após a intervenção coronária percutânea primária, como decorridas 24 horas do término do procedimento, pela aplicação sucessiva dos critérios angiográficos e eletrocardiográfico.

Este estudo poderá nortear a implementação futura de outra investigação multicêntrica, mais abrangente, visando determinar se a eventual prevenção da ocorrência do fenômeno de não reperusão após o tratamento por intervenção coronária percutânea primária de pacientes com infarto com supradesnivelamento do segmento ST, pela administração do inibidor de glicoproteína IIb/IIIa tirofiban, redundará em benefício de sobrevivência a médio e longo prazos.

CONFLITO DE INTERESSES

Não há.

FONTE DE FINANCIAMENTO

Não há.

REFERÊNCIAS

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. Rezkalla SH, Kloner RA. Coronary no-reflow phenomenon: from the experimental laboratory to the cardiac catheterization laboratory. *Catheter Cardiovasc Interv*. 2008;72(7):950-7.
3. Niccoli G, Burzotta F, Galiuto L, Crea F. Myocardial no-reflow in humans. *J Am Coll Cardiol*. 2009; 54(4):281-92.
4. Gibson CM, Cannon CP, Murphy SA, Marble SJ, Barron HV, Braunwald E; TIMI Study Group. Relationship of the TIMI myocardial perfusion grades, flow grades, frame count and percutaneous coronary intervention to long-term outcomes after thrombolytic administration in acute myocardial infarction. *Circulation*. 2002;105(16):1909-13.
5. Hayat SA, Senior R. Myocardial contrast echocardiography in ST elevation myocardial infarction: ready for prime time? *Eur Heart J*. 2008;29(3):299-314.
6. Albert TS, Kim RJ, Judd RM. Assessment of no-reflow regions using cardiac MRI. *Basic Res Cardiol*. 2006;101(5):383-90.
7. The TIMI Study Group. The Thrombolysis in Myocardial Infarction (TIMI) trial. Phase I findings. *N Engl J Med*. 1985;312(14):932-6.
8. Van't Hof AW, Liem A, Surypranata H, Hoorntje JC, de Boer MJ, Zijlstra F.; Zwolle Myocardial Infarction Study Group. Angiographic assessment of myocardial reperfusion in patients treated with primary angioplasty for acute myocardial infarction: myocardial blush grade. *Circulation*. 1998;97(23):2302-6.
9. Schröder R. Prognostic impact of early ST-segment resolution in acute ST-elevation myocardial infarction. *Circulation*. 2004; 110(21):e506-10.
10. Sorajja P, Gersh BJ, Costantini C, McLaughlin MG, Zimetbaum P, Cox DA, et al. Combined prognostic utility of ST-segment recovery and myocardial blush after primary percutaneous coronary intervention in acute myocardial infarction. *Eur Heart J*. 2005;26(7):667-74.
11. Giugliano RP, Sabatine MS, Gibson CM, Roe MT, Harrington RA, Murphy SA, et al. Combined assessment of thrombolysis in myocardial infarction flow grade, myocardial perfusion grade, and ST-segment resolution to evaluate epicardial and myocardial reperfusion. *Am J Cardiol*. 2004;93(11):1362-7.
12. McLaughlin MG, Stone GW, Aymong E, Gardner G, Mehran R, Lansky AJ, et al. Prognostic utility of comparative methods for assessment of ST-segment resolution after primary angioplasty for acute myocardial infarction: the Controlled Abciximab and Device Investigation to Lower Late Angioplasty Complications (CADILLAC) trial. *J Am Coll Cardiol*. 2004;44(6):1215-23.
13. De Luca G, Ucci G, Casseti E, Marino P. Benefits from small molecule administration as compared with abciximab among patients with ST-elevation myocardial infarction treated with primary angioplasty: a meta-analysis. *J Am Coll Cardiol*. 2009; 53(18):1668-73.
14. Burzotta F, Testa L, Giannico F, Biondi-Zoccai GG, Trani C, Romagnoli E, et al. Adjunctive devices in primary or rescue PCI: a meta-analysis of randomized trials. *Int J Cardiol*. 2008; 123(3):313-21.
15. Galiuto L, Garramone B, Burzotta F, Lombardo A, Barchetta S, Rebuzzi AG, et al.; REMEDIA Investigators. Thrombus aspiration reduces microvascular obstruction after primary coronary intervention: a myocardial contrast echocardiography substudy of the REMEDIA trial. *J Am Coll Cardiol*. 2006;48(7):1355-60.

16. Vlaar PJ, Svilaas T, van der Horst IC, Diercks GF, Fokkema ML, de Smet BJ, et al. Cardiac death and reinfarction after 1 year in the Thrombus Aspiration during Percutaneous coronary intervention in Acute myocardial infarction Study (TAPAS): a 1-year follow-up study. *Lancet*. 2008;371(9628):1915-20.
17. 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.
18. Pasceri V, Pristipino C, Pelliccia F, Granatelli A, Speciale G, Roncella A, et al. Effects of the nitric oxide donor nitroprusside on no-reflow phenomenon during coronary interventions for acute myocardial infarction. *Am J Cardiol*. 2005;95(11):1358-61.
19. Ono H, Osanai T, Ishizaka H, Hanada H, Kamada T, Onodera H, et al. Nicorandil improves cardiac function and clinical outcome in patients with acute myocardial infarction undergoing primary percutaneous coronary intervention: role of inhibitory effect on reactive oxygen species formation. *Am Heart J*. 2004;148(4):E15.
20. Bromberg-Marin G, Marin-Neto JA, Parsons LS, Canto JG, Rogers WJ; National Registry of Myocardial Infarction-4. Effectiveness and safety of glycoprotein IIb/IIIa inhibitors and clopidogrel alone and in combination in non-ST-segment elevation myocardial infarction (from the National Registry of Myocardial Infarction-4). *Am J Cardiol*. 2006;98 (9):1125-31.
21. Levine GN, Bates ER, Blankenship JC, Bailey SR, Bittl JA, Cercek B, et al. 2011 ACCF/AHA/SCAI Guideline for Percutaneous Coronary Intervention: a report of the American College of Cardiology Foundation/ American Heart Association Task Force on Practice Guidelines and the Society for Cardiovascular Angiography and Interventions. *J Am Coll Cardiol*. 2011; 58(24):e44-122.
22. Steg PG, James SK, Atar D, Badano LP, Blömstrom-Lundqvist C, Borger MA, et al. ESC Guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation. The Task Force on the management of ST-segment elevation acute myocardial infarction of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J*. 2012;33(20):2569-619.
23. Ogara PT, Kushner FG, Ascheim DD, Casey DE Jr, Chung MK, Lemos JA, et al.; American College of Emergency Physicians; Society for Cardiovascular Angiography and Interventions. ACCF/AHA Guideline for the management of ST - elevation myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol*. 2013;61(4):e78-140.
24. Harrison RW, Aggarwal A, Ou FS, Klein LW, Rumsfeld JS, Roe MT, et al. Incidence and outcomes of no-reflow phenomenon during percutaneous coronary intervention among patients with acute myocardial infarction. *Am J Cardiol*. 2013;111(2):178-84.
25. Pocock S. *Clinical trials: a practical approach*. Chichester: Wiley; 1983.