

Impacto do diabetes mellitus na reperfusão miocárdica após intervenção coronariana percutânea primária

Impact of diabetes mellitus on myocardial reperfusion following primary percutaneous coronary intervention

Joaquim David Carneiro Neto¹, Bárbara de Araújo Lima Dutra², Camila Lopes do Amaral², Jéssica Alves Costa², José Antônio de Lima Neto¹, José Klauber Roger Carneiro¹, Regina Coeli de Carvalho Porto Carneiro³

Recebido da Santa Casa de Misericórdia de Sobral, Sobral, CE, Brasil.

RESUMO

OBJETIVO: Analisar a reperfusão miocárdica após intervenção coronariana percutânea primária em diabéticos e não diabéticos. **MÉTODOS:** Estudo caso-controle prospectivo, realizado no período de janeiro de 2013 a março de 2014, incluindo pacientes com diagnóstico de infarto agudo do miocárdio com menos de 12 horas do início dos sintomas e submetidos à terapia de reperfusão com intervenção coronariana percutânea primária. Foi realizada avaliação do *blush* miocárdico, da resolução do supradesnívelamento de segmento ST >50% em 90 e em 180 minutos e do *Thrombolysis in Myocardial Infarction (TIMI) frame count* corrigido <40 quadros. **RESULTADOS:** Foram incluídos 201 pacientes no estudo, sendo 32 diabéticos. Levando em consideração os marcadores de reperfusão miocárdica estudados, indivíduos diabéticos tiveram menor resolução do segmento ST, menor *blush* miocárdico e maior *TIMI frame count* após angioplastia primária quando comparados aos não diabéticos. **CONCLUSÕES:** Diabéticos apresentaram piores índices de reperfusão miocárdica pós-angioplastia primária comparados aos não diabéticos

Descritores: Diabetes mellitus; Angioplastia; Reperfusão miocárdica; Infarto do miocárdio; Microvasos

ABSTRACT

OBJECTIVES: To analyze myocardial reperfusion following primary percutaneous coronary intervention in diabetic and non-diabetic patients. **METHODS:** This is a prospective case-control study, conducted from January 2013 to March 2014, including patients diagnosed with acute myocardial infarction less than 12 hours after the onset of symptoms, and undergoing reperfusion therapy with Primary percutaneous coronary intervention. The myocardial blush, ST-segment elevation >50% resolution in 90 and 180 minutes, and corrected Thrombolysis Myocardial Infarction (TIMI) frame count <40 frames were evaluated. **RESULTS:** A total of 201 patients were included in the study, of which 32 were diabetic. Taking the studied myocardial reperfusion markers into consideration, diabetic patients had lower ST segment resolution, lower myocardial blush, and higher TIMI frame count after primary angioplasty when compared to non-diabetics. **CONCLUSIONS:** Diabetic patients presented worse myocardial reperfusion rates after primary angioplasty when compared to non-diabetic patients.

Keywords: Diabetes Mellitus; Angioplasty; Myocardial reperfusion; Myocardial infarction; Microvessels

INTRODUÇÃO

Quando o miocárdio sofre isquemia, há uma depressão da função do ventrículo esquerdo, e a recanalização da artéria com reperfusão adequada da microcirculação nas 6 primeiras horas pode diminuir o tamanho do infarto agudo do miocárdio (IAM) e a dilatação ventricular.⁽¹⁾ Quanto mais precoce e eficaz a reperfusão, melhores os resultados.

O *diabetes mellitus* (DM) é um preditor independente de mortalidade precoce e tardia no IAM.⁽²⁾ Apesar da melhor evolução dos diabéticos após o advento dos stents, a sobrevida permaneceu reduzida quando comparada aos não diabéticos.⁽³⁾ A presença de diabetes é preditor independente de mortalidade após 6 meses em pacientes submetidos à intervenção coronariana percutânea (ICP) primária. Tal fato é multifatorial, envolvendo peculiaridades como alterações na perfusão da microcirculação miocárdica.⁽⁴⁾ A literatura é ainda precária e pouco elucidativa sobre os mecanismos de hipoperfusão microvascular em diabéticos, mas acredita-se que este grupo de pacientes apre-

1. Hospital do Coração de Sobral, Sobral, CE, Brasil.
2. Universidade Federal do Ceará, Fortaleza, CE, Brasil.
3. Santa Casa de Misericórdia de Sobral, Sobral, CE, Brasil.

Data de submissão: 21/06/2017 – Data de aceite: 10/07/2017

Conflito de interesse: não há.

Fonte de financiamento: não há.

Endereço para correspondência:

Joaquim David Carneiro Neto
Rua Dr. Afonso Magalhães, 166 – Derby
CEP: 62042-210 – Sobral, CE, Brasil
E-mail: davidc.neto@gmail.com

Aprovação pelo comitê de ética em pesquisa: Universidade Federal do Ceará, protocolo número 49/12.

© Sociedade Brasileira de Clínica Médica

sentem déficit na perfusão da microvasculatura após ICP primária, o que pode contribuir para a elevada mortalidade.⁽⁵⁾

O objetivo primário do estudo foi analisar a reperfusão miocárdica após ICP primária em diabéticos e não diabéticos avaliando-se o *blush* miocárdico, a resolução do supradesnivelamento de segmento ST >50% em 90 e em 180 minutos, e o *Thrombolysis in Myocardial Infarction (TIMI) frame count* corrigido (TFCc) <40 quadros. O objetivo secundário foi comparar os eventos cardiovasculares e cerebrovasculares combinados (ECCAM), óbito, acidente vascular cerebral (AVC), IAM e revascularização do vaso-alvo (RVA) de urgência entre diabéticos e não diabéticos durante a fase hospitalar.

MÉTODOS

População e desenho do estudo

Trata-se de um estudo caso controle prospectivo, controlado, realizado no período de janeiro de 2013 a março de 2014, incluindo pacientes com diagnóstico de IAM com menos de 12 horas do início dos sintomas e submetidos à terapia de reperfusão com ICP primária.

Avaliamos, de forma prospectiva, pacientes com IAM com supradesnivelamento do segmento ST submetidos à ICP primária, incluindo indivíduos com dor precordial com persistência de mais de 30 minutos e associada à elevação do segmento ST de pelo menos 0,1mV em duas ou mais derivações eletrocardiográficas contíguas, cuja admissão tivesse ocorrido dentro de 12 horas do início dos sintomas; e pacientes com presença de dor precordial por mais de 30 minutos e novo bloqueio do ramo esquerdo. Foram excluídos pacientes com quadro de choque cardiogênico, infarto em enxertos de ponte de veia safena, vaso culpado do infarto com diâmetro <2,5mm, lesões com extensão >64mm, necessidade de cirurgia de revascularização do miocárdio de urgência⁽⁶⁾ e uso prévio de trombolítico.

Choque cardiogênico na admissão hospitalar foi critério de exclusão pela evolução bem menos satisfatória.

Protocolo do estudo

A ICP primária foi realizada de forma rotineira através das artérias femoral ou radial. Após a canulação da artéria, todos os pacientes receberam heparina não fracionada intravenosa (100UL/kg). Após um cateter-guia 6F ser posicionado no óstio da artéria coronária, a angiografia de base foi realizada.

Todos os pacientes foram tratados com stents coronários e com drogas habitualmente utilizadas na ICP primária, como ácido acetilsalicílico (AAS), clopidogrel ou ticagrelor conforme as recomendações das diretrizes vigentes. O uso ou não de inibidores da glicoproteína IIb/IIIa ficou a critério do cardiologista intervencionista que realizou o procedimento.⁽⁷⁾

Reinfarto após o procedimento foi diagnosticado pelo surgimento de nova onda Q em duas ou mais derivações contíguas ou elevação da creatina quinase fração MB (CK-MB) maior que três vezes o limite superior da normalidade.⁽⁸⁾ Foi definido como sucesso do procedimento estenose residual <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 hospitalização.⁽⁹⁾

A fração de ejeção do ventrículo esquerdo (FEVE) foi calculada pelo delineamento da ventriculografia esquerda, em diástole e sístole, na projeção oblíqua anterior direita.

O *blush* miocárdico foi assim definido: 0, sem *blush* ou densidade de contraste; 1, *blush* miocárdico mínimo ou densidade de contraste; 2, *blush* miocárdico moderado ou presença de contraste, mas não igual à obtida durante a angiografia de uma artéria ipsilateral ou contralateral não infartada; 3, *blush* miocárdico normal.⁽¹⁰⁾

O ponto de corte da resolução do supradesnivelamento do segmento ST foi de 50%.⁽¹¹⁾

O TFC é um índice simples, reprodutível, objetivo e quantitativo de fluxo coronariano, que permite a padronização do grau de fluxo TIMI (*TIMI flow grades*). É um índice categórico e qualitativo, que facilita comparações de desfechos angiográficos entre estudos. Mostra-se capaz de avaliar apenas pacientes com fluxo TIMI 2 ou 3, já que é necessário que haja perfusão para a análise do fluxo de contraste na artéria coronária. Para tanto, são contabilizados os números de *frames* necessários para que o contraste chegue a marcadores padronizados na região distal da artéria comprometida pelo IAM. Quanto maior o TFC, menor o fluxo por esta artéria. Em artérias normais, o TFC da artéria coronária descendente anterior (36,2±2,6 *frames*) é 1,7 vez maior que a média da artéria coronária direita (20,4±3,0 *frames*) e circunflexa (22,2±4,1 *frames*; p<0,001 para ambas vs. descendente anterior). A maior contagem de *frames* na artéria coronária descendente anterior deve ser corrigida dividindo-se o valor obtido por 1,7, para chegar ao TFCc. A média do TFCc nas artérias acometidas pelo IAM 90 minutos após a administração de trombolíticos seguiu distribuição unimodal, com valor médio de 39,2±20,0 *frames*, que melhoraram para 31,7±12,9 *frames* em 18 a 36 horas (p<0,001).⁽¹²⁾ O *no-reflow* é categorizado como TFCc ≥40 quadros nos pacientes com IAM submetidos à ICP primária.

A lesão renal aguda foi definida pelo aumento de pelo menos 0,3mg/dL ou 50% da creatinina basal nas primeiras 48 horas, conforme classificação *Acute Kidney Injury Network (AKIN)*.⁽¹³⁾

Utilizou-se o critério clínico prévio à admissão hospitalar para a caracterização diagnóstica dos pacientes diabéticos.

Sangramento foi definido de acordo com os critérios TIMI como mínimo (qualquer sinal clínico de hemorragia associado à queda da hemoglobina <3g/dL), menor (qualquer sinal clínico de hemorragia associado à queda da hemoglobina de 3g/dL a 5g/dL) e maior (hemorragia intracraniana, sinal de hemorragia clinicamente significativa associada à queda da hemoglobina >5g/dL ou sangramento fatal).⁽¹⁴⁾

O estudo foi realizado sob os princípios da Declaração de Helsinque, com relação à investigação em humanos, tendo sido aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa sob protocolo número 49/12.

O acompanhamento clínico dos pacientes se deu até a alta hospitalar.

Análise estatística

As variáveis contínuas foram expressas como média e desvio padrão, e comparadas por meio do teste *t* para amostras independentes. As variáveis qualitativas foram expressas como números e porcentagens, e comparadas com o teste qui-quadrado ou teste exato de Fisher, quando apropriado. Foi utilizado o programa *Statistical Package for Social Science* (SPSS) for Windows versão 20.0, e valor de $p < 0,05$ foi considerado significativo.

RESULTADOS

No período de janeiro de 2013 a março de 2014, 201 pacientes foram incluídos no estudo, sendo 32 categorizados como diabéticos e 169 como não diabéticos. Os grupos eram semelhantes quanto às médias de idade, que foram de $66,1 \pm 8,4$ anos e $66,8 \pm 12,3$ anos entre diabéticos e não diabéticos, respectivamente. O grupo de diabéticos mostrou-se com maior número de hipertensos e dislipidêmicos. Os diabéticos apresentaram mais insuficiência cardíaca congestiva, história familiar de doença arterial coronariana e maior classe Killip quando comparados aos não diabéticos; apresentaram menor índice de intervenção coronariana percutânea prévia, média de FEVE e intervalo entre o início da dor e a chegada ao hospital (Tabela 1).

Quanto às características angiográficas, ambos os grupos apresentaram a seguinte ordem de prevalência de acometimento coronariano: artéria descendente anterior, coronária direita, circunflexa e tronco da artéria coronária; e mais diabéticos utilizaram inibidores da glicoproteína IIb/IIIa (Tabela 2). Não houve diferença relevante entre o grau de obstrução pré-ICP primária das coronárias acometidas entre diabéticos e não diabéticos avaliados pelo TFC (100 vs. $98,9 \pm 4,87$; $p = 0,237$), respectivamente.

Foram encontrados valores estatisticamente significativos para melhor reperfusão miocárdica em não diabéticos quando analisou-se a resolução do supradesnivelamento de ST em 180

minutos, o TFCc > 40 quadros e *blush* miocárdico igual a 3. Os achados da análise da resolução do supradesnivelamento de ST em 90 minutos mostraram-se também favoráveis à melhor reperfusão entre os não diabéticos, mas não obtiveram significância estatística.

O seguimento hospitalar dos pacientes envolvidos no estudo permitiu a análise dos eventos cardíacos adversos ocorridos e do sucesso do procedimento durante a internação, que não mostrou diferença entre diabéticos e não diabéticos (Tabela 3).

DISCUSSÃO

Entre os fatores de risco não modificáveis para a IAM bem estabelecidos na literatura médica, destacam-se a idade superior a 55 anos, história familiar de doenças cardiovasculares e sexo masculino. Entre os fatores de risco modificáveis estão a dislipidemia, o tabagismo, a hipertensão arterial sistêmica, o sedentarismo, a obesidade, o DM e o estresse psicossocial.⁽¹⁵⁾

A glicemia pode apresentar-se agudamente elevada na evolução do IAM, mesmo em pacientes não diabéticos, o que levaria a falha na divisão dos grupos, por isso utilizamos o diagnóstico prévio de diabetes para caracterizar os grupos.

Dados como a prevalência de indivíduos do sexo masculino ($56,3\%$ vs. $69,2\%$; $p = 0,110$), a faixa etária ($66,1 \pm 8,4$ anos vs. $66,8 \pm 12,3$ anos; $p = 0,753$) e a prevalência de história familiar ($15,6\%$ vs. $11,8\%$; $p = 0,363$) mostraram-se homogêneos entre os grupos de diabéticos e não diabéticos, respectivamente.

A presença de DM, além de ser fator de risco isolado para o desenvolvimento de doenças cardiovasculares, colabora na menor reperfusão miocárdica pós-ICP no IAM. *Slow flow* e *no-reflow* podem estar relacionados a alterações na microcirculação, causadas pela reperfusão ou por vasoespasmos distal.⁽¹⁶⁾

Neste estudo, não houve, entre os grupos, diferença relevante do tempo decorrido desde o início dos sintomas até a realização da

Tabela 1. Características clínicas de base dos grupos estudados

Característica	Diabéticos (n=32)	Não diabéticos (n=169)	Valor de p
Sexo masculino	18 (56,3)	117 (69,2)	0,1107
Idade, anos	$66,1 \pm 8,4$	$66,8 \pm 12,3$	0,753
Tabagismo	6 (18,85)	91 (53,85)	0,000
Dislipidemia	19 (59,38)	56 (33,14)	0,004
HAS	27 (84,4)	47 (27,8)	$< 0,01$
História familiar de DAC	5 (15,6)	20 (11,8)	0,363
ICP prévia	0	6 (3,5)	0,348
Fração de ejeção do VE	$45,3 \pm 6,8$	$46,5 \pm 5,4$	0,290
Fração de ejeção do VE $< 40\%$	16 (50)	79 (46,7)	0,441
Killip 2 ou 3	5 (15,6)	15 (8,9)	0,193
Tempo de sintoma até chegada ao hospital, horas	$5,09 \pm 2,32$	$5,17 \pm 2,59$	0,862
Tempo da chegada ao hospital até angioplastia, horas	$0,83 \pm 0,26$	$0,86 \pm 0,42$	0,745
Tempo de sintomas até angioplastia, horas	$6,23 \pm 3,16$	$5,92 \pm 2,37$	0,599

Resultados expressos por n (%) ou média \pm desvio padrão. HAS: hipertensão arterial sistêmica; DAC: doença arterial coronária; ICP: intervenção coronária percutânea; VE: ventrículo esquerdo.

Tabela 2. Dados angiográficos

Variáveis	Diabéticos (n=32)	Não diabéticos (n=169)	Valor de p
Artéria infartada			
Descendente anterior	12 (37,5)	80 (47,3)	
Coronária direita	17 (53,1)	61 (36,1)	
Coronária circumflexa	3 (9,4)	25 (14,8)	
Tronco da coronária esquerda	0	3 (1,8)	
Utilização do inibidor da glicoproteína IIb/IIIa	5 (15,6)	6 (3,6)	0,017
TIMI <i>frame count</i> pré-ICP primária	100,0	98,9±4,87	0,237

Resultados expressos por n (%), % ou média ± desvio padrão. TIMI: *Thrombolysis in Myocardial Infarction*; ICP: intervenção coronariana percutânea.

Tabela 3. Evolução hospitalar

Variáveis	Diabéticos (n=32)	Não diabéticos (n=169)	Valor de p
Sucesso do procedimento	29 (90,6)	153 (90,5)	0,484
ECAM	3 (9,38)	16 (9,47)	1,000
Óbito	2 (6,3)	15 (8,9)	0,470
Reinfarto	1 (3,1)	7 (4,1)	0,627
Insuficiência renal aguda	4 (12,5)	5 (2,96)	0,037
Acidente vascular encefálico	1 (3,1)	2 (1,2)	0,407
Sangramento maior	1 (3,1)	6 (3,6)	0,691

Resultados expressos por n (%). ECAM: morte de origem cardíaca, infarto do miocárdio e revascularização do vaso-alvo. ECAM: eventos cardíacos adversos maiores.

ICP. Na amostra estudada, o tempo entre o início dos sintomas e a chegada ao hospital foi maior em relação a outros estudos relacionados. Uma justificativa plausível é a grande dimensão da cobertura de assistência do hospital de estudo, que atende uma macrorregião com área geográfica de raio de extensão superior a 150km, o que, conseqüentemente, aumenta o tempo de deslocamento dos pacientes até o hospital (tempo dor-porta). No entanto, este tempo foi homogêneo entre os grupos de diabéticos e não diabéticos (5,09±2,32 horas vs. 5,17±2,59 horas; p=0,86). O tempo entre a chegada ao hospital e a abertura da artéria culpada (tempo porta-balão) foi também homogêneo (0,83±0,26 horas vs. 0,86±0,42 horas; p=0,745) entre diabéticos e não diabéticos, respectivamente. O retardo para implementação de terapia de reperfusão coronária no IAM com supradesnivelamento do segmento ST é tema de ampla discussão para a adoção de políticas de saúde, pois é responsável pelo aumento da mortalidade hospitalar. Assim, o tempo dor-porta mais estendido pode justificar uma mortalidade mais elevada nesta população composta por pacientes com tempo de doença mais tardios.

A reperfusão miocárdica em pacientes diabéticos foi significativamente menor do que nos pacientes não diabéticos quando utilizado o TFC. Um TFC <40 quadros, que significa uma boa reperfusão, foi encontrado em 68,7% dos diabéticos e em 86,4% dos não diabéticos (p=0,017). Reafirma-se, então, que o fluxo sanguíneo nos vasos cardíacos, incluindo na microvasculatura, é mais prejudicado em pacientes diabéticos.

Pode contribuir para esses resultados o fato de que os diabéticos possuem uma maior quantidade de aterosclerose corona-

ria e de comorbidades (como hipertensão e dislipidemia), além de reduzida reserva miocárdica e demora excessiva no aparecimento dos sintomas.⁽⁷⁻¹⁹⁾ O uso de sulfonilureias pode ainda diminuir a capacidade do miocárdio para tolerar isquemia.⁽³⁾ Diabetes associa-se à piora da função endotelial, da reserva de fluxo coronário e do pré-condicionamento isquêmico.⁽²⁰⁻²²⁾

Há algumas hipóteses que tentam justificar esse achado: o diabetes favorece um estado inflamatório que promove a formação de microtrombos, que ocluem a microcirculação coronariana; em pessoas diabéticas, há um estresse oxidativo com liberação de endotelina, que promove um vasoespasmó, dificultando o fluxo coronariano após a ICP primária,^(23,24) e a utilização de vasos colaterais com intuito de minimizar a isquemia também está prejudicada em diabéticos.^(25,26) No entanto, a fisiopatologia dessa alteração precisa ser melhor esclarecida com mais estudos.

Prasad et al.,⁽⁵⁾ em um subestudo do CADILLAC,⁽⁶⁾ avaliaram a perfusão miocárdica após ICP primária pelo *blush* miocárdico⁽²⁷⁾ e resolução precoce do ST.⁽²⁸⁾ Nesse estudo apesar de fluxo TIMI III semelhante e maior que 95% nos dois grupos, o grau de *blush* miocárdico insatisfatório e a ausência na resolução do segmento ST ocorreram mais nos diabéticos. Esse subestudo tinha critério de seleção e definição das variáveis clínicas semelhantes às do presente estudo, com exclusão do choque cardiogênico e definição de diabetes com base na história clínica prévia. No presente estudo, os achados da análise do *blush* miocárdico se mostraram também favoráveis à melhor reperfusão no grupo dos não diabéticos.

Os principais achados do presente estudo foram que os diabéticos, após 180 minutos, tiveram menor *blush* miocárdico (Figura 1), menor resolução do segmento ST (Figura 2) e maior TFC (Figura 3). Isto indica menor reperfusão aos 180 minutos, apesar de não ocorrer o mesmo ainda aos 90 minutos. Essa pior evolução poderia estar relacionada à diminuição da perfusão miocárdica, evidenciada pela falta de resolução precoce do ST, que é um marcador de reperfusão adequada.⁽²⁸⁾

O percentual de tabagistas foi menor entre os diabéticos do que entre os não diabéticos (18,85% vs. 53,85%; $p < 0,01$). Cattelli⁽²⁹⁾ descreve que o tabagismo está associado a um maior risco de doenças cardiovasculares em pessoas de ambos os sexos, mas que este risco se eleva em mulheres acima dos 35 anos em uso de contraceptivo oral. Já em homens jovens cuja associação já foi descrita em alguns estudos prévios,⁽³⁰⁻³²⁾ pode ser decorrente de

alterações do endotélio das coronárias e da aterogênese, decorrentes do uso de cigarro, em uma faixa etária em que os outros fatores de risco são menos prevalentes. O presente estudo mostra que, apesar de os não diabéticos serem mais frequentemente tabagistas, ainda assim seus marcadores de reperfusão miocárdica foram melhores que nos diabéticos.

Levando em consideração os marcadores de reperfusão miocárdica estudados, este estudo evidenciou que indivíduos diabéticos têm menor resolução do segmento ST, menor *blush* miocárdico e maior TFC quando comparados aos não diabéticos. Assim, diabéticos apresentaram piores índices de reperfusão miocárdica pós-angioplastia primária comparados aos não diabéticos. As alterações microvasculares relacionadas ao DM são a principal hipótese para o prejuízo ao fluxo sanguíneo miocárdico após ICP primária nos indivíduos portadores da doença.

Limitações do estudo

O presente estudo incluiu a população atendida em um único centro. O tamanho da amostra é relativamente pequeno, o que inviabilizou o estudo da relação entre diabéticos insulino-dependentes e reperfusão miocárdica. Os dados estudados exibem os resultados somente na fase hospitalar, portanto, não podem nos fornecer conclusões quanto à morbimortalidade a longo prazo da população em questão. Estes achados devem ser confirmados em estudo multicêntricos grandes. Usamos quatro marcadores de reperfusão, porém existem outros métodos não abordados, como ecocardiografia contrastada e tomografia com emissão de pósitrons.

CONCLUSÃO

O retardo na reperfusão coronariana leva a maiores complicações cardiovasculares, principalmente em pacientes diabéticos, que apresentam menor reperfusão aos 180 minutos. Esta pior evolução pode estar relacionada à diminuição da perfusão miocárdica, evidenciada pela falta de resolução precoce do ST.

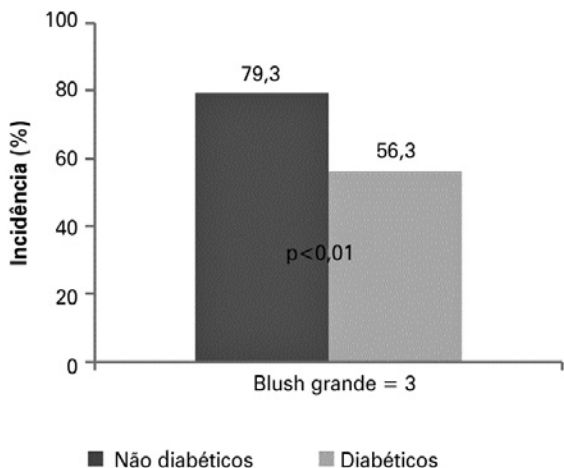


Figura 1. *Blush grade* miocárdico igual a 3 entre diabéticos e não diabéticos.

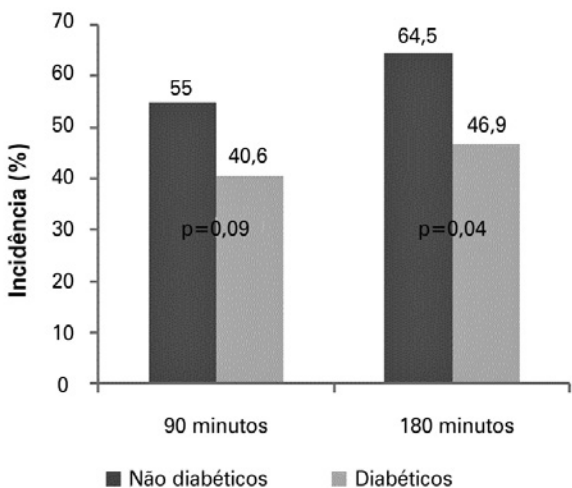


Figura 2. Redução do supradesnivelamento de ST >50% em 90 e 180 minutos pós- intervenção coronariana percutânea primária em pacientes diabéticos e não diabéticos.

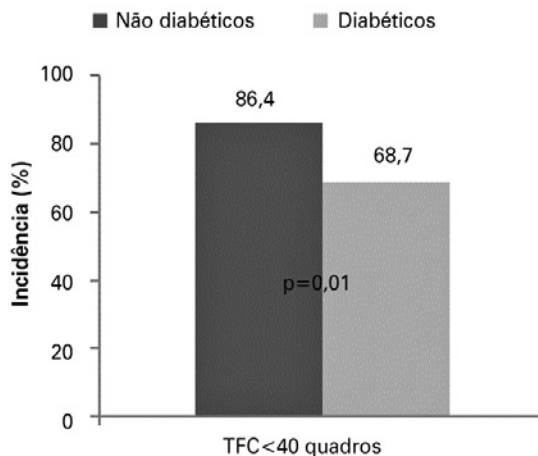


Figura 3. *Thrombolysis in Myocardial Infarction frame count* (TFC) corrigido <40 quadros entre diabéticos e não diabéticos.

REFERÊNCIAS

1. Antman EM, Braunwald E. ST elevation myocardial infarction. In: Libby P, Bonow R, Mann DL, Zipes DP, Braunwald E, eds. Braunwald's heart disease: a textbook of cardiovascular medicine. 8th ed. Philadelphia: Saunders Elsevier; 2008. p. 1207-300.
2. Haffner SM, Lehto S, Ronnema T, Pyörala K, Laakso M. Mortality from coronary heart disease in subjects with diabetes type 2 and in nondiabetic subjects with or without prior myocardial infarction. *N Engl J Med.* 1998;339(4):229-34.
3. Stuckey TD, Stone GW, Cox DA, Tchong JE, Garcia E, Carroll J, Guagliumi G, Rutherford BD, Griffin JJ, Turco M, Lansky AJ, Mehran R, Fahy M, Brodie BR, Grines CL; CADILLAC investigators. Impact of stenting and abciximab in patients with diabetes mellitus undergoing primary angioplasty in acute myocardial infarction (the CADILLAC trial). *Am J Cardiol.* 2005;95(1):1-7.
4. Harjai KJ, Stone GW, Boura J, Mattos L, Chandra H, Cox D, Grines L, O'Neill W, Grines C; Primary Angioplasty in Myocardial Infarction Investigators. Comparison of outcomes of diabetic and nondiabetic patients undergoing primary angioplasty for acute myocardial infarction. *Am J Cardiol.* 2003;91(9):1041-5.
5. 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.
6. Tchong JE, Kandzari DE, Grines CL, Cox DA, Effron MB, Garcia E, Griffin JJ, Guagliumi G, Stuckey T, Turco M, Fahy M, Lansky AJ, Mehran R, Stone GW; CADILLAC Investigators. Benefits and risks of abciximab use in primary angioplasty for acute myocardial infarction: the Controlled Abciximab and Device Investigation to Lower Late Angioplasty Complications (CADILLAC) trial. *Circulation.* 2003;108(11):1316-23.
7. Stone GW, Grines CL, Cox DA, Garcia E, Tchong JE, Griffin JJ, Guagliumi G, Stuckey T, Turco M, Carroll JD, Rutherford BD, Lansky AJ; Controlled Abciximab and Device Investigation to Lower Late Angioplasty Complications (CADILLAC) Investigators. Comparison of angioplasty with stenting, with or without abciximab, in acute myocardial infarction. *N Engl J Med.* 2002;346(13):957-66. *N Engl J Med.* 2002;347(5):367-8.
8. Smith SC Jr, Feldman TE, Hirshfeld JW Jr, Jacobs AK, Kern MJ, King SB 3rd, Morrison DA, O'Neil WW, Schaff HV, Whitlow PL, Williams DO, Antman EM, Adams CD, Anderson JL, Faxon DP, Fuster V, Halperin JL, Hiratzka LF, Hunt SA, Nishimura R, Ornato JP, Page RL, Riegel B; American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines; ACC/AHA/SCAI Writing Committee to Update 2001 Guidelines for Percutaneous Coronary Intervention. 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 2001 Guidelines for Percutaneous Coronary Intervention). *Circulation.* 2006;113(7):e166-286.
9. Levine GN, Bates ER, Blankenship JC, Bailey SR, Bittl JA, Cercek B, Chambers CE, Ellis G, Guyton RA, Hollenberg SM, Khot UN, Lange RA, Mauri L, Mehran R, Moussa ID, Mukherjee D, Nallamothu BK, Ting HH. 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. *Circulation.* 2011;124(23):e574-651. Erratum in: *Circulation.* 2012;125(8):e412. Dosage error in article text.
10. 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.
11. 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.
12. 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.
13. KDIGO clinical practice guideline for acute kidney injury section 2: AKI Definition. *Kidney Int Suppl.* 2012;2:S19-36.
14. Kereiakes DJ, Broderick TM, Whang DD, Anderson L, Fye D. Partial reversal of heparin anticoagulation by intravenous protamine in abciximab-treated patients undergoing percutaneous intervention. *Am J Cardiol.* 1997;80(5):633-4.
15. Silva MA, Sousa AG, Schargodsky H. Fatores de risco para infarto do miocárdio no Brasil: estudo FRICAS. *Arq Bras Cardiol.* 1998;71(5):667-75.
16. Briguori C, Di Mario C, De Gregorio J, Sheiban I, Vagheti M, Colombo A. Administration of protamine after coronary stent deployment. *Am Heart J.* 1999;138(1 Pt 1):64-8.
17. Laskey WK, Selzer F, Vlachos HA, Johnston J, Jacobs A, King SB 3rd, Holmes DR, Douglas J, Block P, Wilensky R, Williams DO, Detre K; Dynamic Registry Investigators. Comparison of in-hospital and one-year outcomes in patients with and without diabetes mellitus undergoing percutaneous catheter intervention (from the National Heart, Lung, and Blood Institute Dynamic Registry). *Am J Cardiol.* 2002;90(10):1062-7.
18. Hasdai D, Granger CB, Srivatsa SS, Criger DA, Ellis SG, Califf RM, et al. Diabetes mellitus and outcome after primary coronary angioplasty for acute myocardial infarction: lessons from the GUSTO-IIb Angioplasty substudy. Global Use of Strategies to Open Occluded Arteries in Acute Coronary Syndromes. *J Am Coll Cardiol.* 2000;35(6):1502-12. Erratum in: *J Am Coll Cardiol.* 2000;36(2):following 659.
19. Moreno R, Zamorano J, Almeria C, et al. Diabetes leads to less contractile reserve after myocardial infarction [Abstract]. *Eur Heart J.* 2002;4 Suppl:316.
20. Antonucci D, Valenti R, Migliorini A, Parodi G, Moschi G, Memisha G, et al. Impact of insulin-requiring diabetes mellitus on effectiveness of reperfusion and outcome of patients undergoing primary percutaneous coronary intervention for acute myocardial infarction. *Am J Cardiol.* 2004;93(9):1170-2.
21. Moscoso I, Garcia LC, Dourado GO, Mauro MF, Caramori P, Coelho W, et al. Influência do diabetes melito nos resultados imediatos do implante de stent coronário: uma análise dos dados da Central Nacional de Intervenções Cardiovasculares (CENIC). *Arq Bras Cardiol.* 2006;86(3):181-90.
22. Grines CL, Cox DA, Stone GW, Garcia E, Mattos LA, Giambartolomei A, et al. Coronary angioplasty with or without stent implantation for acute myocardial infarction. Stent Primary Angioplasty In Myocardial Infarction Study Group. *N Engl J Med.* 1999;341(26):1949-56.
23. Biondi-Zoccai GG, Abbate A, Liuzzo G, Biasucci LM. Atherothrombosis, inflammation, and diabetes. *J Am Coll Cardiol.* 2003;41(7):1071-7.
24. 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.

25. Paneni F, Beckman JA, Creager MA, Cosentino F. Diabetes and vascular disease: pathophysiology, clinical consequences, and medical therapy: part I. *Eur Heart J*. 2013 ;34(31):2436-43.
26. 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.
27. Henriques JP, Zijlstra F, van't Hof AW, de Boer MJ, Dambrink JH, Gosselink M, et al. Angiographic assessment of reperfusion in acute myocardial infarction by myocardial blush grade. *Circulation*. 2003;107(16):2115-9.
28. Santoro GM, Antoniucci D, Valenti R, Bolognese L, Buonamici P, Trapani M, et al. Rapid reduction of ST-segment elevation after successful direct angioplasty in acute myocardial infarction. *Am J Cardiol*. 1997;80(6):685-9.
29. Castelli WP. Cardiovascular disease: pathogenesis, epidemiology, and risk among users of oral contraceptives who smoke. *Am J Obstet Gynecol*. 1999;180(6 Pt2): S349-56.
30. Dai J, Gao R, Chen J, Yao K, Yang Y, Qiao S. [The clinical features of myocardial infarction in patients younger than 35 years and over 45 years of age]. *Zhonghua Nei Ke Za Zhi*. 1999;38(2):104-6. Chinese.
31. Morillas PJ, Cabadés A, Bertomeu V, Echanove I, Colomina F, Cebrián J, Pérez G, Mota A, Sánchez FJ, Sanz JC; Investigadores del PRIMVAC. [Acute myocardial infarction in patients under 45 years]. *Rev Esp Cardiol*. 2002;55(11):1124-31.Spanish.
32. Zieske AW, McMahan CA, McGill HC Jr, Homma S, Takei H, Malcom GT, et al. Smoking is associated with advanced coronary atherosclerosis in youth. *Atherosclerosis*. 2005;180(1):87-92.