

**Universidade Federal do Rio Grande do Sul
Programa de Pós-Graduação em Cardiologia
e Ciências Cardiovasculares**

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

José Klauber Roger Carneiro

**Tese de Doutorado apresentada ao Curso de Pós-
Graduação em Medicina: Cardiologia para obtenção do
título de Doutor em Cardiologia**

Orientador: Prof. Dr. Paulo Ricardo Avancini Caramori

**PORTO ALEGRE
2007**

Esta tese é dedicada à minha amada esposa Regina e aos meus queridos filhos Filipe David e Luzia Júlia, motivação maior do meu entusiasmo e da minha alegria de viver.

AGRADECIMENTOS

Prof. Dr. Paulo Ricardo Avancini Caramori

Pela amizade, dedicação e inteligência dispensadas. Soube com serenidade conduzir-me ao meu melhor.

Sirlei Ferreira Reis

Pela acolhida tranqüila e serena em Porto Alegre. A sua amizade e imensa ajuda foram fatores determinantes para que eu pudesse chegar até aqui. A minha eterna gratidão.

Maria do Carmo Vasconcelos Carneiro

Minha mãe querida, eterna fonte de estímulo.

José Maria Félix Porto e Maria Nancy de Carvalho Porto

Meus estimados sogros, pelo constante apoio aos meus projetos de vida.

Pe. José Edmilson Eugênio Nascimento

Verdadeiro amigo e grande incentivador.

Professor Petrus Johannes van Ool

Pela cuidadosa revisão literária.

Universidade Federal do Rio Grande do Sul

Possibilitou a realização de um grande sonho em minha vida.

Aos Funcionários do Hospital do Coração de Sobral, Ceará

Co-autores deste sonho.

SUMÁRIO

1. REVISÃO DA LITERATURA	07
1.1 FLUXOS CORONARIANOS EPICÁRDICO E MIOCÁRDICO NO INFARTO AGUDO DO MIOCÁRDIO	07
1.1.1 Intervenção Coronária Percutânea Primária.....	07
1.1.2 Normalização dos Fluxos Epicárdico e Miocárdico	13
1.1.3 Implicações Clínicas da Reperusão Tecidual.....	15
1.1.4 Preditores da Não Reperusão Tecidual	16
1.1.5 Avaliação da Perfusão Miocárdica	18
1.1.6 Estratégias de Prevenção e Tratamento do No-reflow.....	26
1.1.7 O Impacto dos Meios de Contraste	28
2. REFERÊNCIAS	32
3. ARTIGO: IMPACTO DOS MEIOS DE CONTRASTE IODIXANOL E IOXAGLATO NA REPERFUSÃO MIOCÁRDICA EM PACIENTES SUBMETIDOS À ANGIOPLASTIA PRIMÁRIA NO INFARTO AGUDO DO MIOCÁRDIO	47
RESUMO	47
ABSTRACT.....	48
INTRODUÇÃO.....	50
MÉTODOS.....	51
RESULTADOS	56
DISCUSSÃO.....	59
LIMITAÇÕES DO ESTUDO	66
CONCLUSÕES.....	66
REFERÊNCIAS	69

LISTA DE ABREVIATURAS

AAS	-	ácido acetil salicílico
AVC	-	acidente vascular cerebral
ARI	-	artéria relacionada ao infarto
CD	-	coronária direita
CK	-	creatina fosfoquinase
CK-MB	-	fração MB da creatina fosfoquinase
CTFC	-	corrected TIMI frame count
CX	-	artéria circunflexa
DA	-	artéria descendente anterior
DAC	-	doença arterial coronariana
ECA	-	enzima de conversão da angiotensina
ECG	-	eletrocardiograma
FEVE	-	fração de ejeção do ventrículo esquerdo
IAM	-	infarto agudo do miocárdio
IC	-	intervalo de confiança
ICC	-	insuficiência cardíaca congestiva
ICP	-	intervenção coronária percutânea
ICPP	-	intervenção coronária percutânea primária
IM	-	infarto do miocárdio
IMC	-	índice de massa corpórea
MBG	-	myocardial blush grade
OR	-	odds ratio
RΣeST	-	índice de resolução da soma da elevação do segmento ST nas derivações relacionadas ao infarto agudo do miocárdio
TCA	-	tempo de coagulação ativado
TCE	-	tronco da coronária esquerda
TIMI	-	Thrombolysis In Myocardial Infarction
TMPG	-	TIMI myocardial perfusion grade

LISTA DE FIGURAS

REVISÃO DA LITERATURA

Figura 1: Alterações ultra-estruturais da microvasculatura observadas no no-reflow	14
Figura 2: Características dos meios de contraste	29

LISTA DE TABELAS

ARTIGO

Tabela 1: Características clínicas dos pacientes.....	66
---	----

Tabela 2: Características angiográficas e fatores relacionados ao procedimento	67
Tabela 3: Desfechos primários e secundários.....	68
Tabela 4: Análise multivariada dos preditores independentes do CTFC \geq 40 quadros.....	69
Tabela 5: Análise multivariada dos preditores independentes da mortalidade hospitalar	69

1. REVISÃO DA LITERATURA

1.1 FLUXOS CORONARIANOS EPICÁRDICO E MIOCÁRDICO NO INFARTO AGUDO DO MIOCÁRDIO

A doença arterial coronariana (DAC) é a principal causa de morte no mundo ocidental, e o infarto agudo do miocárdio (IAM) tem grande representação na casuística desta doença em todo o mundo. Estima-se que no Brasil ocorram cerca de 450.000 infartos a cada ano⁽¹⁾.

De todos os pacientes com IAM, 25% a 35% morrerão antes de qualquer assistência médica, mais freqüentemente por fibrilação ventricular. Para os pacientes que obtêm tratamento, o prognóstico é consideravelmente melhor e tem evoluído substancialmente ao longo dos últimos anos: as taxas de mortalidade hospitalar caíram de 11,2% em 1990 para 9,4% em 1999⁽²⁾. A principal causa desta redução significativa têm sido as estratégias de reperfusão miocárdica, incluindo fibrinólise e intervenção coronária percutânea primária (ICPP). Pelos dados do Registro Americano de Infarto (National Registry of Myocardial Infarction), a taxa de mortalidade hospitalar foi de 5,7% nos pacientes que receberam terapia de reperfusão, contra 14,8% daqueles que tinham indicação para o tratamento, mas não o fizeram⁽³⁾.

1.1.1 Intervenção Coronária Percutânea Primária

A ICPP consiste na angioplastia de urgência com cateter-balão (com ou sem stent), utilizada como terapia primária de reperfusão no IAM com supradesnível do segmento ST. A ICPP restaura o fluxo coronariano angiograficamente normal na artéria previamente ocluída em mais de 90% dos pacientes, enquanto a terapia trombolítica o faz em somente 50% a 60%⁽⁴⁾.

Em comparação ao tratamento conservador, a terapia trombolítica melhora a função ventricular esquerda e a sobrevida em pacientes com IAM com elevação do segmento ST ou bloqueio de ramo esquerdo (BRE). Em uma metanálise envolvendo nove grandes estudos, a taxa de mortes aos 35 dias foi de 9,6% entre os pacientes que receberam terapia trombolítica, contra 11,5% do grupo-controle⁽⁵⁾. Embora a terapia trombolítica intravenosa seja um tratamento amplamente difundido em pacientes com IAM, por sua fácil disponibilidade, manipulação (o início do tratamento pode ser em casa, na ambulância ou na emergência), seu relativo baixo custo, seu comprovado impacto na diminuição da mortalidade e seu uso em mais de um milhão de pacientes na última década, a sua utilização tem importantes limitações de segurança e eficácia^(6,7):

- a) apenas 33% dos pacientes, em média, recebem a terapia trombolítica;
- b) a média de tempo para obtenção da reperfusão é de 45 minutos;
- c) não existem preditores adequados e precisos para confirmar o sucesso da fibrinólise;
- d) na maioria dos pacientes submetidos à terapia trombolítica com sucesso inicial, uma estenose residual grave, potencialmente instável, permanece, aumentando o risco de isquemia recorrente (que ocorre em 15% a 33% durante os primeiros 30 dias) e reinfarto (2,5% a 5% em 30 dias). Estes eventos clínicos resultam em maior mortalidade e dano miocárdico, necessitando de cateterização e procedimentos de revascularização, prolongando a permanência hospitalar e aumentando os custos e a mortalidade;

e) o acidente vascular cerebral com evidência de seqüelas limitantes e definitivas ocorre em 0,5% a 1,5% dos pacientes tratados. Em pacientes com mais de 65 anos de idade, este risco é mais acentuado, atingindo os 3,5%⁽⁸⁾.

Acrescenta-se a estas limitações o fato de a terapia trombolítica não ter eficácia demonstrada em alguns subgrupos de pacientes com IAM associado às seguintes características^(9,10):

- a) apresentação tardia onde se observa rápida perda de eficácia da fibrinólise após as 3 horas do início dos sintomas;
- b) choque cardiogênico, que complica 5% a 12% dos infartos;
- c) cirurgia de revascularização miocárdica prévia;
- d) eletrocardiograma inicial, exibindo apenas infradesnivelamento do segmento ST (infarto não-Q).

Com o propósito de contornar as limitações da trombólise farmacológica, a ICPD foi introduzida como método alternativo para produzir reperfusão arterial no IAM. A abordagem percutânea teve a sua origem no início da década de 80, precisamente em 1982, quando Hartzler, em Kansas City, nos Estados Unidos, introduziu a recanalização mecânica, conseguindo reabertura arterial com normalização do fluxo coronariano e mínima lesão residual. A partir daí, vários estudos começaram a comparar os dois métodos de tratamento.

Os melhores resultados atuais da ICPD são obtidos com o emprego dos stents coronarianos. Comparados ao uso isolado do balão, os stents estão associados a menores taxas de reestenose angiográfica, angina recorrente e repetidos procedimentos de revascularização^(4,11). A eficácia e a segurança do implante dos stents no IAM foram verificadas em estudos randomizados e

prospectivos, envolvendo diversos grupos de pacientes^(12,13). Estes estudos demonstraram menores taxas de isquemia recorrente e, em alguns estudos, menor mortalidade, como verificado em registros nacionais de larga escala⁽¹⁴⁾. Tardiamente, os stents oferecem redução de 50% nas taxas de reestenose e reoclusão coronária e, conseqüentemente, na necessidade de realizar novos procedimentos de revascularização para o vaso-alvo.

Comparados com os stents metálicos convencionais, os stents eluídos com fármacos reduzem significativamente as taxas de reestenose dentro dos 12 meses após a ICPP⁽¹⁵⁻¹⁷⁾. Recentemente, o estudo TYPHOON⁽¹⁶⁾ comparou o stent Cypher (com sirolimus) com o stent convencional em 718 pacientes com IAM com supradesnível do segmento ST. A falência do vaso-alvo foi bem menor no grupo tratado com o stent Cypher em relação ao grupo dos stents convencionais (7,3% versus 14,3%; $p=0,004$). Esta redução foi guiada pela menor taxa de revascularização do vaso-alvo (5,6% versus 13,4%; $p<0,001$). Não houve diferença estatisticamente significativa em relação às taxas de óbito (2,3% e 2,2%; $p=1,0$) e de reinfarto (1,1% e 1,4%; $p=1,0$). A taxa de trombose do stent foi superior àquelas encontradas em estudos prévios; entretanto, não houve diferença entre os grupos (3,4% e 3,6%; $p=1,0$). O estudo PASSION⁽¹⁷⁾, por sua vez, fez a comparação do stent Taxus (com paclitaxel) com o stent convencional em 619 pacientes com IAM com supradesnível do segmento ST e demonstrou uma tendência à menor ocorrência de eventos adversos maiores no grupo tratado com stent Taxus, em relação ao grupo do stent convencional (8,8% versus 12,8%; $p=0,09$). Essa diferença não significativa, favorecendo o stent Taxus, ocorreu também em relação à incidência de óbito ou reinfarto (5,5% versus 7,2%; $p=0,4$) e à taxa de revascularização da lesão-alvo (5,3%

versus 7,8%; $p=0,23$). A taxa de trombose intra-stent foi igual entre os grupos (1,0%). No entanto, ainda não há dados de eficácia e segurança a longo prazo que autorizem o uso rotineiro dos stents eluídos com fármacos no IAM.

Em algumas situações, a angioplastia com balão ainda é o procedimento de escolha para o IAM, a exemplo dos pacientes com contra-indicação para o uso do clopidogrel (por risco de sangramento elevado ou presença de doença coronariana com indicação cirúrgica) ou quando o diâmetro da ARI é inadequado ao implante do stent.

Recente metanálise de 23 estudos randomizados, descrita por Keeley et al⁽¹⁸⁾, comparou ICPP (3.872 pacientes) com terapia trombolítica (3.867 pacientes), envolvendo desta feita o que existe de melhor nas duas estratégias, como o uso de trombolíticos fibrino-específicos e stents combinados com inibidores da glicoproteína IIb/IIIa. A taxa de mortes 4 a 6 semanas após o tratamento foi significativamente menor entre aqueles que se submeteram à ICPP (7% versus 9%, $p=0,0002$). As taxas de reinfarto não fatal (3% versus 7%; $p<0,0001$) e de acidente vascular cerebral (AVC) isquêmico ou hemorrágico (1% versus 2%; $p=0,0004$) foram também substancialmente reduzidas. Uma vantagem adicional da ICPP foi a menor ocorrência de hemorragia intracraniana, comparada com a terapia trombolítica (0,05% versus 1%; $p<0,001$)⁽¹⁸⁾.

É importante a ressalva de que a maioria destes estudos foi realizada em centros com grande experiência, grande volume de intervenções e com pequeno retardo entre a chegada do paciente e a abertura da ARI. Parece-nos evidente que a ICPP é o procedimento mais adequado, desde que seja realizada por centro e operador experientes e, principalmente, no espaço de

tempo adequado. Não sendo possível oferecer a necessária rapidez e eficiência ao atendimento com angioplastia coronária primária, deve-se usar o trombolítico, para que o tratamento seja iniciado o mais rapidamente possível.

Assim, as diretrizes atuais do American College of Cardiology e American Heart Association colocam a ICPP como indicação classe I em pacientes com IAM com elevação do segmento ST, desde que estes possam se submeter ao procedimento nas primeiras 12 horas do início dos sintomas, dentro dos 90 minutos entre o primeiro contato médico e a primeira insuflação do balão ou o implante do stent (tempo porta-balão), por operadores experientes (que realizam mais de 75 procedimentos por ano), em centros que realizem mais de 200 intervenções coronárias ao ano (pelo menos 36 sendo de natureza primária) e que disponham de cirurgia cardíaca como retaguarda⁽¹⁹⁾.

A ICPP é ainda preferível para alguns pacientes, mesmo quando o tempo porta-balão excede os 90 minutos - pacientes com contra-indicação para a terapia trombolítica; pacientes com alto risco de sangramento para esta terapia, incluindo aqueles com idade ≥ 75 anos⁽²⁰⁾; aqueles com evolução clínica complicada⁽²¹⁾ e aqueles com choque cardiogênico⁽²²⁾.

Quanto à segurança, a porcentagem de eventos cardiovasculares graves relacionada à ICPP é pequena. Na era dos stents, as taxas de cirurgia de emergência e mortalidade hospitalar são de 0,4%, e até 1,9%, respectivamente⁽²³⁾. Tais eventos ocorrem mais freqüentemente entre pacientes em que a perfusão coronariana não foi restaurada. Complicações ocasionalmente ocorrem como resultado da ICPP. Complicações de acesso vascular incluem sangramento, hematoma, pseudoaneurisma e fístula arteriovenosa. Estes eventos incidem em 2% a 3% dos pacientes, e destes

cerca de dois terços requerem transfusão sangüínea⁽²⁴⁾. Sangramentos maiores (incluindo sangramentos no local de acesso) incidem em cerca de 7% dos pacientes⁽¹⁸⁾. No entanto, as taxas de sangramento têm declinado, provavelmente em decorrência do uso de menores doses de heparina e de cateteres de menor diâmetro.

Severa nefropatia após ICPP (associada ao uso do contraste) ocorre em cerca de 2% dos casos⁽²⁵⁾, sendo mais frequente naqueles com choque cardiogênico, insuficiência renal pré-procedimento e idade avançada⁽²⁶⁾. Reações anafiláticas ao contraste radiográfico são muito raras⁽²⁷⁾. Taquicardia ou fibrilação ventriculares são reportadas em 4,3% dos pacientes submetidos à ICPP⁽²⁸⁾. Embora estes pacientes permaneçam por mais tempo no hospital, o prognóstico a longo prazo não parece ser comprometido.

1.1.2 Normalização dos Fluxos Epicárdico e Miocárdico

Apesar do excelente desempenho e da segurança da ICPP ao restabelecer-se o fluxo sangüíneo epicárdico normal (fluxo TIMI, grau 3), uma significativa proporção destes pacientes com IAM tem prejuízo na integridade microvascular e na perfusão miocárdica⁽²⁹⁾. A incorporação deste conceito torna a perfusão tecidual essencial para o benefício clínico pleno na reperfusão do infarto agudo do miocárdio. Compreendendo-se este fenômeno, é possível explicar alguns dos resultados do estudo GUSTO 1, como o porquê de o grupo que obteve ampla vantagem em termos de patência arterial não ter apresentado correspondente benefício em termos de sobrevida, ou seja, 65% de vantagem em patência (81% versus 54%; $p < 0,001$) e apenas 14% de vantagem em sobrevida (6,2% versus 7,4%; $p = 0,001$)⁽³⁰⁾.

A patogênese da disfunção microvascular que leva a prejuízo na reperfusão tecidual é complexa e multifatorial. Espasmo microvascular, embolização distal de ateroma e trombo, tampão microvascular de plaquetas e leucócitos, edema endotelial, edema de tecido miocárdico comprimindo a microvasculatura, estresse oxidativo e inflamação estão todos implicados neste processo. É importante a compreensão de que os mecanismos envolvidos podem variar na dependência do cenário clínico. Por exemplo, no caso do IAM, a lesão da microvasculatura e do tecido miocárdico, devido à prolongada isquemia, em adição à injúria de reperfusão, tem papel preponderante, ao passo que nas intervenções em pontes de safena, o ateroembolismo distal é o mecanismo principal⁽³¹⁾.

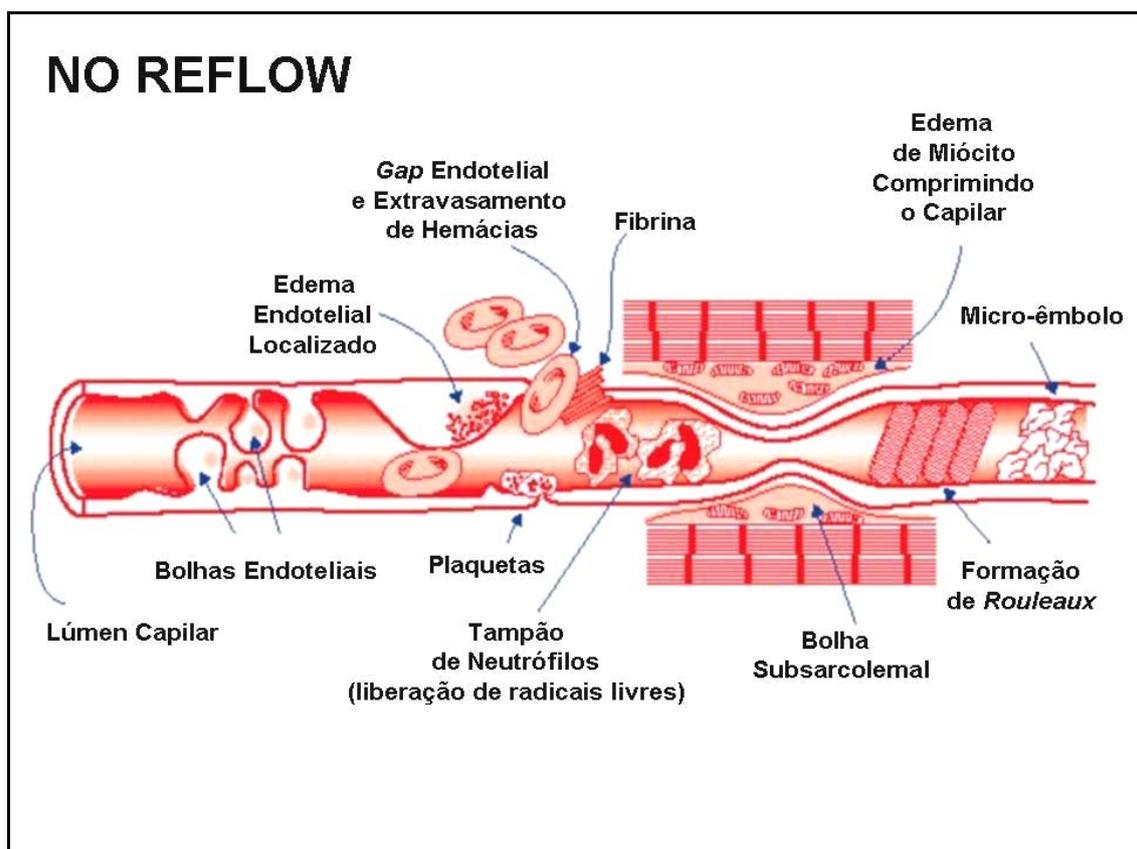


Figura 1: Alterações ultra-estruturais da microvasculatura observadas no no-reflow. Adaptado de Kloner et al, Heart 2002;87:162-168.

1.1.3 Implicações Clínicas da Reperusão Tecidual

O impacto clínico da disfunção microvascular após reperusão epicárdica tem sido avaliado por diversos estudos que usaram diversos marcadores para avaliar o nível de reperusão tecidual^(32,33,). Coletivamente, estes estudos demonstraram menor recuperação da fração de ejeção e progressiva dilatação ventricular esquerda, aumento da insuficiência cardíaca e do risco de morte nos pacientes que tiveram disfunção microvascular após reperusão epicárdica. Outros estudos têm associado o no-reflow a arritmias ventriculares complexas⁽³⁴⁾, insuficiência cardíaca precoce⁽³⁵⁾ e ruptura cardíaca⁽³⁶⁾. Há também evidências de que o no-reflow tem efeito adverso no remodelamento ventricular após o IAM⁽³⁷⁾. Para determinar o prognóstico do no-reflow, Morishima et al⁽³⁸⁾ seguiram 30 pacientes que apresentaram este fenômeno por um período médio de 1,2 ano. Compararam-nos a um grupo-controle de 90 pacientes. O no-reflow foi associado a arritmias malignas, menor fração de ejeção ou maior mortalidade por causas cardíacas.

Recentemente, David Brosh et al⁽³⁹⁾ avaliaram a ocorrência do no-reflow como preditor de resultados em pacientes submetidos à ICPP. Neste estudo, 599 pacientes com IAM foram tratados com stent coronariano, e a maioria com inibidores da glicoprotéina IIb/IIIa. No-reflow foi categorizado como fluxo TIMI < 3 ao final do procedimento e esteve presente em 6,7% dos pacientes. Os pacientes que evoluíram com no-reflow exibiram características clínicas e angiográficas de maior gravidade, comparados com os pacientes que evoluíram com fluxo TIMI 3: eram mais velhos ($p=0,002$), tinham mais insuficiência renal ($p=0,002$), apresentavam-se mais freqüentemente com

classificação Killip \geq II ($p=0,04$) e mais freqüentemente tinham doença multiarterial ($p=0,02$). A mortalidade hospitalar foi maior no grupo com no-reflow, porém não atingiu 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; $p=0,05$; OR 3,4; $p=0,02$, respectivamente), enquanto a obtenção de fluxo TMI grau 3 foi preditor independente de menor ocorrência de eventos cardíacos adversos maiores ($p=0,008$).

A reperfusão tecidual incompleta permanece, portanto, como uma séria complicação da ICPP após a restauração do fluxo na ARI.

1.1.4 Preditores da Não Reperfusão Tecidual

Vários fatores têm sido identificados como preditores da não reperfusão tecidual após o IAM. Dentre as características clínicas, a idade, o sexo masculino, a hiperglicemia admissional e a ausência de angina pré-infarto têm sido as mais fortemente relacionadas ao no-reflow. Quanto às características angiográficas, a presença de placas ulceradas, de trombo visível, de lesões longas e calcificadas e de artérias totalmente ocluídas pré-procedimento tem sido associada à reperfusão miocárdica inadequada^(40,41). Em adição, a presença de insuficiência renal e de fluxo TMI grau 0/1 pré-procedimento tem sido também identificada como preditores independentes de no-reflow⁽³⁹⁾.

A hiperglicemia pode ser observada em pacientes com IAM, independentemente de história prévia de diabetes melito, e freqüentemente está associada a aumento de mortalidade⁽⁴²⁾. Katsuomi et al⁽⁴¹⁾ estudaram a associação da hiperglicemia admissional com no-reflow em 146 pacientes com IAM submetidos à ICPP. Os pacientes que evoluíram com no-reflow avaliado pela ecocardiografia contrastada exibiam maiores níveis glicêmicos na admissão, comparados àqueles com perfusão miocárdica satisfatória, embora apresentassem freqüência de diabetes melito e valores de hemoglobina glicosilada similares. Os pacientes com níveis de glicemia ≥ 160 mg/dl na admissão desenvolveram maior incidência de no-reflow, e este achado foi preditor independente para a ausência de reperfusão miocárdica. Vários mecanismos estão implicados na associação de hiperglicemia ao no-reflow: aumentada formação capilar de tampões leucocitários; aumentada formação de trombo plaquetário e atenuação do efeito protetor do pré-condicionamento isquêmico⁽⁴³⁾.

Em outro estudo, Katsuomi et al⁽⁴⁴⁾ avaliaram os fatores preditores de no-reflow em 199 pacientes com IAM em parede anterior submetidos à ICPP dentro das primeiras 24 horas do início dos sintomas. Na análise multivariada, os autores identificaram como preditores independentes o índice de motilidade da parede miocárdica, o número de ondas Q relacionadas ao infarto no eletrocardiograma pré-procedimento, a ausência de angina pré-infarto e a completa oclusão da artéria relacionada ao infarto pré-ICPP. Estas variáveis traduzem a importância do tamanho da área miocárdica em risco e da severidade do dano miocárdico provocado pelo infarto na ocorrência do no-reflow. Em contraste, a presença de fluxo coronariano residual e do pré-

condicionamento isquêmico se mostraram protetores da integridade microvascular, ao limitarem a progressão da lesão miocárdica.

Características da placa aterosclerótica pelo ultra-som intracoronariano podem estar associadas também à ocorrência de no-reflow. Tetsuya et al⁽⁴⁵⁾, ao avaliarem pacientes com IAM submetidos à ICP, demonstraram ao ultra-som pré-procedimento que a presença de remodelamento positivo e de placas ricas em lipídios na ARI foram preditores de no-reflow com sensibilidade de 43% e especificidade de 60%.

1.1.5 Avaliação da Perfusão Miocárdica

Vários métodos têm sido desenvolvidos com o objetivo de documentar a integridade da microvasculatura e a perfusão tissular miocárdica. Desde que DeWood et al⁽⁴⁶⁾ usaram a angiografia coronariana para demonstrar que a oclusão trombótica da artéria coronária epicárdica era a responsável pelo IAM, a angiografia tem sido uma ferramenta valiosa para a avaliação de pacientes tratados com terapias de reperfusão. Há mais de duas décadas, os investigadores do *Thrombolysis in Myocardial Infarction Study Group* (TIMI) criaram uma escala qualitativa para a avaliação angiográfica do fluxo epicárdico na ARI: grau 0 indica obstrução completa da ARI; grau 1 indica que o contraste penetra além do ponto de obstrução, não opacificando completamente o vaso; grau 2 indica opacificação em todo o vaso, porém com fluxo retardado; grau 3, perfusão plena na ARI, com fluxo normal⁽⁴⁷⁾. Esta ferramenta tem sido de grande valor para comparar resultados angiográficos a seguirem a reperfusão no IAM, e a associação desse método a resultados clínicos (incluindo mortalidade) tem sido bem documentada^(30,48,49,50). No entanto, deve-se usar de extrema cautela quando se extrapolam os resultados

dos estudos de patência angiográfica para estimar potenciais benefícios clínicos. Por exemplo, a associação do fluxo TIMI grau 3 à mortalidade torna-se confusa pelo fato de a maioria dos casos de fluxo TIMI grau 2 ser observada no território da artéria descendente anterior (DA), enquanto a maioria do fluxo TIMI grau 3 é observada na artéria coronária direita (CD). Então, os melhores resultados entre os pacientes com fluxo TIMI grau 3 são explicados, ao menos em parte, pelo fato de o IAM em parede inferior estar associado à menor mortalidade⁽⁴⁹⁾. A magnitude da melhora clínica associada ao fluxo TIMI grau 3 pode ter sido superestimada e pode ser não linear. Maiores benefícios clínicos podem ser observados se uma artéria ocluída (fluxo TIMI grau 0/1) é aberta (fluxo TIMI grau 2), isto é, quando comparados com a magnitude da melhora que poderá ocorrer se uma artéria com fluxo TIMI grau 2 é convertida para fluxo TIMI grau 3⁽⁵¹⁾.

Embora piores fluxos TIMI e piores resultados clínicos estejam claramente associados, a direcionalidade da relação causal entre os dois não tem sido inequivocamente demonstrada. Por exemplo, não está claro se um fluxo sangüíneo mais lento causa maiores infartos ou, alternativamente, se maiores infartos causam mais lento fluxo sangüíneo como resultado de maior lesão da microvasculatura miocárdica. Além disso, a interrupção do fluxo sangüíneo no IAM não explica todas as mortes, já que existem outros mecanismos patofisiológicos pelos quais os pacientes podem morrer no IAM, como AVC isquêmico ou hemorrágico. Finalmente, a restauração com sucesso da patência epicárdica na ausência de perfusão miocárdica adequada pode não conferir benefícios clínicos expressivos.

Embora a classificação do fluxo coronariano epicárdico pelo TIMI tenha sido uma ferramenta valiosa para constatar a eficácia das estratégias de reperfusão e na identificação de pacientes de maior risco de resultados adversos, as suas limitações anteriormente discutidas e a sua natureza subjetiva e categórica impuseram a necessidade de métodos mais acurados para avaliar a perfusão tecidual. Em 1996, Gibson et al⁽⁴⁹⁾ desenvolveram um novo, mais objetivo e mais preciso índice de fluxo coronariano, a que chamaram de *corrected TIMI frame count* (CTFC). A avaliação objetiva do CTFC é realizada através da contagem do número de quadros existentes entre o momento em que o contraste preenche a coronária e o momento em que esse 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 coronária; 2) o contraste toca ambas as bordas da origem da coronária; 3) há fluxo anterógrado de contraste. O estabelecimento do último quadro dar-se-á quando o contraste preencher inicialmente ramos distais, que são utilizados como referência anatômica do completo preenchimento do vaso principal. Cada vaso principal tem o seu ramo específico. No caso da artéria descendente anterior é a bifurcação distal; no da artéria circunflexa é a bifurcação distal do segmento com a maior distância total que inclua a lesão culpada, e na artéria coronária direita é o primeiro ramo da artéria pósterolateral. Em decorrência da maior extensão da artéria descendente anterior, a contagem de quadros na sua avaliação será dividida por 1,7, derivando daí o termo *TIMI frame count* corrigido.

Em contraste com a avaliação pelo fluxo TIMI, o CTFC é mais quantitativo que qualitativo, é mais objetivo que subjetivo, sendo utilizado como uma variável contínua. O CTFC tem demonstrado maior sensibilidade em detectar melhoras no fluxo epicárdico em comparação com a classificação TIMI. O CTFC tem-se mostrado também muito reproduzível, com uma diferença de 1 ou 2 quadros entre diferentes observadores⁽⁴⁹⁾.

Normalmente, 21 quadros são necessários para que o contraste percorra a artéria coronária humana. Apesar das diferenças na extensão das artérias coronárias, da força das injeções, do diâmetro das artérias, da frequência cardíaca, do débito cardíaco e do engajamento do cateter, há somente um desvio-padrão de 3,1 quadros entre pacientes com fluxo normal, e o intervalo de confiança de 95% para fluxo normal estende-se de > 14 quadros a < 28 quadros. Fluxos mais rápidos que o normal ou hiperêmicos são, no entanto, definidos como CTFC < 14 quadros e constituem o que chamamos de fluxo TIMI grau 4⁽⁴⁹⁾.

Vários estudos têm analisado a relação do CTFC com resultados clínicos. Seguindo a administração de trombolíticos, o fluxo na ARI em sobreviventes é significativamente mais rápido do que nos pacientes que morreram (49,5 versus 69,6 quadros; $p=0,0003$). A mortalidade aumenta em 0,7% para cada aumento de 10 quadros no CTFC ($p<0,001$)⁽⁵⁰⁾. Estudos múltiplos têm também documentado uma associação entre o CTFC e resultados clínicos entre pacientes tratados com ICPP. Shinichi Hamada et al⁽⁵²⁾ avaliaram em 104 pacientes consecutivos com primeiro IAM a associação do CTFC com melhores resultados clínicos e funcionais após ICPP. O principal achado deste estudo foi que um menor CTFC na ARI em pacientes com fluxo

TIMI grau 3 imediatamente após a ICPP foi associado a uma maior recuperação funcional do ventrículo esquerdo e menor incidência de complicações no primeiro mês do procedimento, em comparação com aqueles com mais alto CTFC. Além disso, menor CTFC imediatamente após a ICPP foi o mais forte preditor para a melhora na função ventricular esquerda regional, pela análise multivariada. Outros estudos têm também demonstrado que pacientes submetidos à ICPP e que sobreviveram tiveram significativamente menores CTFCs⁽⁵³⁾. Assim poderíamos concluir que o CTFC é uma ferramenta comprovada para a avaliação do fluxo coronariano, que é capaz de prever resultados clínicos e melhora nos índices de desempenho do ventrículo esquerdo em pacientes submetidos à ICPP, associada à vantagem de oferecer uma análise contínua e reproduzível da reperfusão a nível tecidual.

Em 1998, van't Hof et al⁽⁵⁴⁾ introduziram outro parâmetro angiográfico para descrever a efetividade da reperfusão miocárdica: o *myocardial blush grade* (MBG). Este método baseia-se na avaliação visual da densidade de contraste no miocárdio infartado após a terapia de reperfusão. A intensidade do “borramento” miocárdico é quantificada através da seguinte escala: zero-nenhuma densidade de contraste, ou *blush* miocárdico; I- mínima densidade de contraste, ou *blush* miocárdico; II- moderada densidade de contraste, ou *blush* miocárdico, mas com menor intensidade que a obtida durante angiografia de uma artéria não relacionada ao infarto, contralateral ou ipsilateral; III- densidade de contraste, ou *blush* miocárdico normal, com intensidade comparável à obtida durante angiografia de uma artéria não relacionada ao infarto contralateral ou ipsilateral. Para validar o método, os autores estudaram 777 pacientes submetidos à angioplastia primária, correlacionando o

myocardial blush grade com a evolução tardia em 2 anos de acompanhamento. Os pacientes que apresentavam *myocardial blush grade* 0/1 tiveram maior elevação enzimática pela dosagem de DHL (1623 ± 1147), com pior função ventricular (fração de ejeção = $39\% \pm 12$) e maior mortalidade (23%). Quando o *myocardial blush grade* foi II, a elevação enzimática foi menor (1143 ± 879), com melhor função ventricular (fração de ejeção = $46\% \pm 11$) e mortalidade de 6%. Os pacientes com perfusão tecidual adequada, com *myocardial blush grade* de III, apresentavam elevação enzimática ainda menor (757 ± 582), com função ventricular ainda mais preservada (fração de ejeção = $50\% \pm 10$) e mortalidade de apenas 3%. Em todas essas comparações houve significância estatística ($p < 0,0001$). Na análise multivariada, o *myocardial blush grade* foi preditor de mortalidade, independentemente de outras variáveis já sabidamente associadas a resultados tardios após IAM, como idade e classificação Killip.

No ano 2000, Michael Gibson et al⁽³³⁾ descreveram uma classificação semiquantitativa da reperfusão miocárdica a que chamaram de *TIMI myocardial perfusion grade* (TMPG). Diferentemente do método proposto por van't Hof et al⁽⁵⁴⁾, o *myocardial blush grade*, que tem como fundamento maior a análise da intensidade do “tingimento” (blush) miocárdico pelo contraste, o novo método de Gibson et al fundamenta-se sobretudo na duração do *blush*, em vez de na intensidade do seu brilho, ou densidade. Assim, estes autores propuseram uma escala que permite a semiquantificação da penetração de contraste no miocárdio: zero- quando não se observa o borramento de contraste (*blush*) a opacificar o miocárdio; I- quando o contraste opacifica o miocárdio, mas o retardo, ao sair do músculo, é superior a 30 segundos; II- quando o contraste opacifica o miocárdio, mas desaparece mais lentamente (demorando mais de 3

ciclos cardíacos); III- quando o contraste opacifica o miocárdio e desaparece rapidamente, em menos de 3 ciclos cardíacos. No estudo original, Gibson et al examinaram a relação do TPMG com mortalidade aos 30 dias em 762 pacientes submetidos à terapia trombolítica no estudo TIMI10B⁽⁵⁵⁾. Os pacientes que evoluíram com TPMG de 0 tiveram uma maior taxa de mortalidade aos 30 dias (6,2%) que os pacientes com TPMG de I (5,1%), TPMG de II (4,4%) ou TPMG de III (2%). Além disso, quando foram combinados os TPMGs de 2 e 3, a taxa de mortalidade foi significativamente mais baixa do que nos pacientes com TPMG de 0 ou I (2,4% versus 6%; $p=0,03$). Outra contribuição deste estudo foi ter possibilitado a estratificação de risco no subgrupo de pacientes que evoluíram com fluxo TIMI grau 3: a taxa de mortalidade foi de 0,3% entre aqueles com TPMG de 3 versus 4,7% entre todos os outros. Na análise multivariada, o TPMG foi preditor de mortalidade aos 30 dias, independentemente de outras variáveis analisadas, como a classificação TIMI do fluxo coronariano, TFCC, presença de IAM em parede anterior, sexo feminino e idade. Em outro estudo, Gibson et al⁽⁵⁶⁾ demonstraram o TPMG como preditor de mortalidade no IAM com supradesnível do segmento ST após 2 anos de seguimento, independentemente da idade, pressão arterial e frequência cardíaca. Apesar da obtenção de patência epicárdica normal da ARI (fluxo TIMI grau 3), os pacientes que exibiram TPMG de 0/1 tiveram uma mortalidade 7 vezes maior que os que tiveram TPMG de 3. A obtenção de ambos os índices, fluxo TIMI grau 3 e TPMG de 3, associou-se a uma mortalidade abaixo de 1%.

O eletrocardiograma é outro marcador de grande valia da perfusão tecidual miocárdica. Vários estudos têm estabelecido que, quanto maior a

resolução do segmento ST após terapias de reperfusão no IAM, maior a correlação com o fluxo TIMI grau 3, TMPG de 3, infartos menores e melhor sobrevida⁽⁵⁷⁾. Schröder et al^(58,59) foram os primeiros a mostrar que a resolução do segmento ST pode prever acuradamente o risco de morte e ICC em pacientes tratados com terapia fibrinolítica. Avaliando o ECG 180 minutos após o trombolítico, estes autores definiram a resolução do segmento ST através de 3 componentes: completa (resolução da soma do segmento ST $\geq 70\%$), parcial (resolução da soma do segmento ST de 30% a $< 70\%$) e nenhuma (resolução da soma do segmento ST $< 30\%$). Estudos subseqüentes confirmaram a consistente relação entre o grau de resolução do segmento ST e subseqüente mortalidade^(60,61). Investigadores do grupo GISSI, em um estudo com 7.426 pacientes, encontraram que 2/3 dos pacientes tinham resolução do segmento ST $\geq 50\%$ 4 horas após o trombolítico. Estes pacientes tiveram uma mortalidade aos 30 dias de 3,5% versus 7,4% nos pacientes com $< 50\%$ de resolução do segmento ST. Em adição à habilidade em prever mortalidade, o grau de resolução do segmento ST também prediz o desenvolvimento de disfunção ventricular esquerda e ICC clínica. Completa resolução do segmento ST tem sido associada consistentemente com uma menor extensão do infarto e melhor função ventricular esquerda⁽⁶²⁾. Similar à mortalidade, a probabilidade de ICC diminui linearmente quando maior o grau de resolução do segmento ST^(58,59,63). A experiência com a angioplastia primária contribuiu de forma decisiva para a demonstração do valor prognóstico, independentemente da resolução do segmento ST. Após angioplastia primária com sucesso, na qual o fluxo TIMI grau 3 é estabelecido na ARI, uma persistente elevação do segmento ST está associada a uma pobre recuperação da função ventricular

esquerda e aumento de mortalidade⁽⁶⁵⁾. Além disso, pacientes com aumento na elevação do segmento ST após angioplastia primária (reelevação do segmento ST) parecem correr maior risco de morte e ICC, devido à extensão do infarto, embolização distal ou injúria de reperfusão^(65,66,67).

Coletivamente, estes estudos suportam o conceito de que a resolução do segmento ST é um marcador confiável de reperfusão tecidual. Quando completa resolução do segmento ST é documentada 90 minutos após as terapias de reperfusão, sucesso verdadeiro ocorre tanto a nível epicárdico como microvascular, e o prognóstico é excelente. Persistente elevação do segmento ST, por outro lado, parece ser indicador ou de uma ARI ocluída ou de uma artéria patente, porém com falência da reperfusão miocárdica e microvascular.

Outros métodos de avaliação da microvasculatura e da perfusão tecidual também têm sido avaliados com sucesso, como é o caso da ecocardiografia miocárdica contrastada⁽⁶⁸⁾, da tomografia com emissão de pósitrons (PET)⁽⁶⁹⁾, doppler intracoronariano⁽⁷⁰⁾, ressonância magnética⁽⁷¹⁾ e cintilografia miocárdica⁽⁷²⁾, porém as suas aplicações são limitadas pelo custo e/ou pela difícil aplicabilidade.

1.1.6 Estratégias de Prevenção e Tratamento do No-reflow

Os múltiplos mecanismos envolvidos na patogênese do no-reflow tornam improvável que uma única estratégia terapêutica possa ser totalmente efetiva em sua prevenção ou tratamento. Esta variação na patogênese aumenta a possibilidade de que uma estratégia terapêutica com sucesso em um cenário clínico não necessariamente seja efetiva em outros. Por exemplo,

instrumentos de proteção de embolização distal têm mostrado preservar a função microvascular e reduzir a injúria miocárdica durante intervenção coronária percutânea (ICP) em pontes de safena, mas não nos pacientes submetidos à ICP em coronárias nativas⁽⁷³⁾. Em contraste, o uso dos inibidores da glicoproteína IIb/IIIa em pacientes com síndrome coronariana aguda têm mostrado preservar a função microvascular, reduzir a injúria ao miocárdica periprocedimento e melhorar resultados clínicos, enquanto o seu uso em pacientes submetidos à ICP em pontes de safena não tem sido associado a significantes benefícios⁽⁷⁴⁾.

O uso periprocedimento de vários diferentes vasodilatadores para a prevenção ou tratamento do no-reflow tem sido investigado em muitos estudos observacionais e randomizados^(75,76,77). Verapamil⁽⁷⁵⁾ e adenosina^(76,77) têm sido os vasodilatadores mais freqüentemente estudados. Ambos os agentes podem melhorar a perfusão miocárdica pelo alívio do espasmo na microvasculatura, mas também têm efeitos adicionais que podem reduzir a injúria de reperfusão. O verapamil tem mostrado melhorar a hemostasia do cálcio nas células miocárdicas isquêmicas, enquanto a adenosina tem mostrado reduzir a ativação de neutrófilos e a injúria endotelial⁽⁷⁴⁾.

Os estudos investigando o uso do verapamil para tratar o no-reflow angiográfico seguindo a ICP têm sido pequenos e têm sugerido que o uso do verapamil leve a uma melhora do no-reflow, avaliada pelo fluxo grau TIMI e CTFC no vaso tratado⁽⁷⁵⁾. Vários pequenos estudos têm também sugerido que a administração de rotina de verapamil intracoronário no momento da ICP no IAM ou em ponte de safena previna disfunção microvascular. Quase todos os estudos com adenosina têm examinado se a sua administração de rotina reduz

o no-reflow seguindo ICPP. Novamente, pequenos estudos têm sugerido que a adenosina melhore a função microvascular e reduza o tamanho do infarto^(76,77). No entanto, o estudo AMISTAD II⁽⁷⁷⁾, analisando 2118 pacientes com IAM em parede anterior, tratados com trombólise (60%) ou ICPP (40%), randomizados para adenosina (70 g/kg/min e 50 g/kg/min por 3 horas) e placebo, falhou em demonstrar uma redução no desfecho primário composto de morte, nova ICC ou primeira reospitalização para ICC. Houve uma tendência para redução do desfecho secundário, tamanho do infarto, que não atingiu significância estatística.

Então, dada a complexa e variável patogênese do no-reflow e da injúria miocárdica periprocedimento, múltiplos mecanismos necessitam ser atingidos com tratamentos ajustados para cada situação clínica. O tratamento com aspirina, clopidogrel e estatinas⁽⁷⁸⁾ antes da ICP reduz o dano miocárdico periprocedimento e deve ser prescrito, de forma rotineira. O uso dos inibidores da glicoproteína IIb/IIIa na ICP na síndrome coronariana aguda e instrumentos de proteção distal à embolização em ICP em pontes de safena providenciam adicional proteção microvascular e melhora significativa nos resultados clínicos. Não existem evidências atuais robustas e suficientes para recomendar o uso rotineiro da adenosina ou verapamil para prevenir no-reflow em pacientes com síndrome coronariana aguda ou outros grupos submetidos à ICP, embora eles sejam utilizados com frequência na prática clínica.

1.1.7 O Impacto dos Meios de Contraste

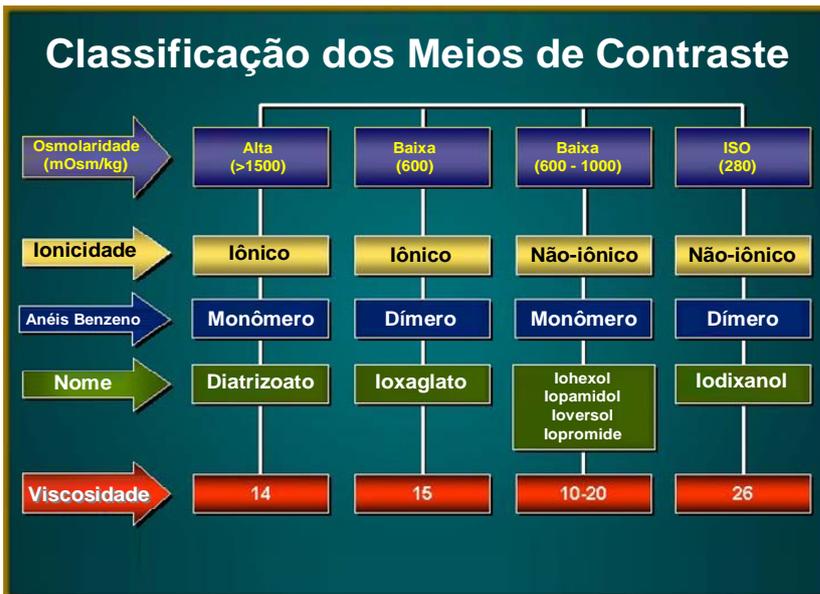


Figura 2: Características dos meios de contraste.

Um aspecto relacionado à perfusão miocárdica incompleta no IAM, ainda em aberto, é a relação dos meios de contraste com a patogênese. Quando Robertson et al⁽⁷⁹⁾ observaram a formação de coágulos nas seringas utilizadas na angiografia que continham sangue e contraste, levantou-se a suspeita da propriedade trombogênica dos meios de contraste⁽⁸⁰⁾. Desde então, vários estudos *in vitro* têm estabelecido os efeitos hematológicos dos meios de contraste nas hemácias, nos leucócitos, no endotélio, nas plaquetas e nos sistemas de coagulação e de fibrinólise⁽⁸¹⁾. Está bem demonstrado que os meios de contraste influenciam na viscosidade do sangue, sobretudo alterando a morfologia e a capacidade de agregação das hemácias (formação de *rouleux*), o que pode contribuir para o fenômeno de no-reflow⁽⁸²⁾. Recentemente, Reinhart et al⁽⁸³⁾ avaliaram a influência de três meios de contraste (iopromida, ioxaglato e gadolínio) na viscosidade do sangue, na morfologia das hemácias e na função plaquetária. Neste estudo ficou demonstrado que, os contrastes analisados exerceram importantes modificações biorreológicas, principalmente alterando a morfologia e a

deformabilidade das hemácias, aumentando a viscosidade do plasma e inibindo a função hemostática primária das plaquetas. Destas alterações a diminuída deformabilidade das hemácias e a aumentada viscosidade do sangue estiveram fortemente relacionadas à dose de contraste utilizada. O gadolínio teve menos efeitos adversos por ser usado em menores volumes, comparado aos meios de contraste contendo iodo. Estas alterações decorrem da interação dos meios de contraste com as membranas celulares, não somente das hemácias, como também dos leucócitos e das células endoteliais, o que vem a culminar em uma variedade de mecanismos celulares, incluindo respostas inflamatórias. Em outro estudo, Galtung et al⁽⁸⁴⁾ avaliaram o volume celular em hemácias humanas após a imersão em 3 diferentes meios de contraste: iohexol (830 mOsm), ioxagato (520 mOsm) e iodixanol (300 mOsm), e demonstraram significativa redução no tamanho das hemácias com subsequente edema; este efeito ocorreu independentemente da osmolaridade dos meios de contraste analisados. Além de interferirem nas hemácias, os meios de contraste têm múltiplos efeitos no sistema de coagulação, ao atuarem diretamente na função plaquetária e no processo de fibrinólise/trombólise. Vários estudos têm demonstrado o impacto destes agentes na degranulação e ativação plaquetárias e sobre a ação negativa na fibrinólise, ao tornarem a fibrina mais resistente à ação da plasmina^(85,86). É possível que estes efeitos tenham importância a nível de microvasculatura miocárdica e venham contribuir para as alterações ultra-estruturais do no-reflow.

Os estudos *in vitro* têm indicado que, enquanto todos os meios de contraste possuem propriedades anticoagulantes, os de constituição não iônica e de baixa osmolaridade conferem menor efeito anticoagulante que os

iônicos⁽⁸⁷⁾. Apesar dos dados *in vitro*, alguns estudos clínicos têm falhado em demonstrar diferenças significativas nas complicações tromboembólicas com o uso de contrastes não iônicos durante procedimentos de angiografia coronária diagnóstica ou ICP^(88,89). No entanto, outros pequenos estudos têm reportado achados que suportam a preocupação quanto ao uso dos agentes não iônicos de baixa osmolaridade.

Em 1996, o primeiro contraste não iônico isosmolar com dois dímeros, o iodixanol, foi aprovado para uso clínico. Os estudos *in vitro* que avaliaram tanto o iodixanol como também agentes iônicos e não iônicos de baixa osmolaridade demonstraram que o iodixanol produz menor degranulação plaquetária que os contrastes iônicos de baixa osmolaridade⁽⁹⁰⁾. Em 2000, Charles Davidson et al⁽⁹¹⁾, ao publicarem o estudo COURT (Contrast Media Utilization in High Risk PTCA), demonstraram que o uso do iodixanol, comparado ao ioxagato (iônico de baixa osmolaridade), estava associado a uma significativa redução nos resultados clínicos adversos, sobretudo oclusão aguda do vaso tratado e infarto não fatal, durante ICP para as síndromes coronarianas agudas. Na alta hospitalar houve uma redução de 45% no desfecho primário composto (cateterismo de urgência ou nova angioplastia, oclusão aguda do vaso tratado, AVC, evento tromboembólico arterial, IM periprocedimento, cirurgia cardíaca de urgência ou morte cardíaca) com o uso de iodixanol. A análise multivariada confirmou estes resultados, demonstrando que o tipo de contraste foi preditor independente para os resultados clínicos. A maioria dos pacientes deste estudo receberam um inibidor da glicoproteína IIb/IIIa (abciximab) como terapia planejada. Nenhuma diferença nos resultados foi observada nos grupos do iodixanol e ioxagato quando o abciximab foi usado. No entanto, entre os que

não receberam abciximab observou-se significativamente menor incidência de eventos adversos no grupo do iodixanol (1,7% versus 8,1%; p=0,009). Estes dados sugerem que o abciximab, um potente agente antiplaquetário, possa neutralizar a ativação e degranulação plaquetárias observadas *in vitro* com o ioxaglato.

Resultados de outros estudos *in vitro* têm sugerido que o grau de osmolaridade dos meios de contraste possa ser o mais importante fator na sua interação com a subsequente degranulação das plaquetas⁽⁹⁰⁾ e que os efeitos da osmolaridade possam ser modulados pela ionicidade. Outros estudos, também *in vitro*, têm mostrado que o contraste iônico causa maior disfunção endotelial que os contrastes não iônicos^(92,93). Assim, a interação dos vários meios de contraste com a anticoagulação, com a ativação plaquetária e com a disfunção endotelial, embora sem a necessária evidência dos estudos clínicos controlados, levanta a possibilidade da interferência destes agentes na perfusão tecidual, por atuarem em mecanismos importantíssimos da patogênese do no-reflow.

Não há estudos clínicos publicados avaliando o impacto dos meios de contraste na perfusão tecidual em pacientes com IAM submetidos à ICPP.

2. REFERÊNCIAS

1. Guimarães HP, Avezum A, Piegas LS. Epidemiologia do infarto agudo do miocárdio. Rev Soc Cardiol Est São Paulo 2006;16:1–7.
2. Rogers WJ, Canto JG, Lambrew CT, et al. Temporal trends in the treatment of over 1.5 million patients with myocardial infarction in the

- U.S. from 1990 through 1999: the National Registry of Myocardial Infarction 1, 2 and 3. *J Am Coll Cardiol* 2000;36:2056–2063.
3. Gibson CM. NRMI and current treatment patterns for ST-elevation myocardial infarction. *Am Heart J* 2004;148:Suppl: S29–S33.
 4. Grines CL, Cox DA, Stone GW, et al. Coronary angioplasty with or without stent implantation for acute myocardial infarction. *N Engl J Med* 1999;341:1949–1956.
 5. Fibrinolytic Therapy Trialists' (FTT) Collaborative Group. Indications for fibrinolytic therapy in suspected acute myocardial infarction: collaborative overview of early mortality and major morbidity results from all randomised trials of more than 1000 patients. *Lancet* 1994;343:311–322.
 6. Gusto Angiographic Investigators. The effect of tissue plasminogen activator, streptokinase, or both on coronary-artery patency, ventricular function, and survival after acute myocardial infarction. *N Engl J Med* 1993;329:1615–1622.
 7. Rogers WJ, Bowlbly LJ, Chandra NC, et al. Treatment of myocardial infarction in the United States (1990 to 1993): observations from the National Registry of Myocardial Infarction. *Circulation* 1994;90:2103–2114.
 8. Ahmed S, Antman ME, Murphy AS, et al. Poor outcomes after fibrinolytic therapy for ST-segment elevation myocardial infarction: impact of age (A meta-analysis of a decade of trials). *J Thromb Thrombolysis* 2006;21:119–129.

9. Randomised trial of intravenous streptokinase, oral aspirin, both or neither among 17,187 cases of suspected acute myocardial infarction: ISIS – 2. ISIS – 2 (Second International Study of Infarct Survival) Collaborative Group. *Lancet* 1988;2:349–360.
10. Chesebro JH, Knatterud G, Roberts R, et al. Thrombolysis in myocardial infarction (TIMI) trial, phase I: A comparison between intravenous tissue plasminogen activator and intravenous streptokinase. *Circulation* 1987;76:76–142.
11. Stone GW, Grines CL, Cox DA, et. Comparison of angioplasty with stenting, with ou without abciximab, in acute myocardial infarction. *N Engl J Med* 2002;346:957–966.
12. Grines CL, Cox DA, Stone GW, et al. Coronary angioplasty with or without stent implantation for acute myocardial infarction. *N Engl J Med* 1999;341:1949–1956.
13. Stone GW. The CADILLAC Study: in-hospital and 6-month results. TCT 2000, Washington D.C., USA, October, 2000.
14. Mattos LAP, Sousa AGMR, Campos Neto C, et al. Tratamento dos enxertos de veia safena ocluídos na vigência do infarto agudo do miocárdio: resultados do registro brasileiro CENIC com o implante de *stents* ou da angioplastia coronariana com balão. *Arq Bras Cardiol* 2001;76:395–407.
15. Valgimigli M, Percoco G, Malagutti P, et al. Tirofiban and sirolimus-eluting stent vs abciximab and bare-metal stent for acute myocardial infarction: a randomized trial. *JAMA* 2005;293:2109–2117.

16. Spaulding C, Henry P, Teiger E, et al. Sirolimus-eluting versus uncoated stents in acute myocardial infarction. *N Engl J Med* 2006;355:1093-104.
17. Laarman GJ, Suttorp Mj, Dirksen MT, et al. Paclitaxel-eluting versus uncoated stents in primary percutaneous coronary intervention. *N Engl J Med* 2006;355:1105–1113.
18. Keeley EC, Boura JA, Grines CL. Primary angioplasty versus intravenous thrombolytic therapy for acute myocardial infarction: a quantitative review of 23 randomized trials. *Lancet* 2003;361:13–20.
19. Antman EM, Anbe DT, Armstrong PW, et al. ACC/AHA guidelines for the management of patients with ST-elevation myocardial infarction – executive summary: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Writing Committee to Revise the 1999 Guidelines for the Management of Patients with Acute Myocardial Infarction). *Circulation* 2004;110:588–636. [Erratum, *Circulation* 2005;111:2013.]
20. Mehta RH, Granger CB, Alexander KP, Bossone E, White HD, Sketch MH, Jr. Reperfusion strategies for acute myocardial infarction in the elderly: benefits and risks. *J Am Coll Cardiol* 2005;45(4):471–478.
21. Thune JJ, Hoefsten DE, Lindholm MG, et al. Simple risk stratification at admission to identify patients with reduced mortality from primary angioplasty. *Circulation* 2005;112:2017–2021.
22. Hochman JS, Sleeper LA, Webb JG, et al. Early revascularization in acute myocardial infarction complicated by cardiogenic shock. *N Engl J Med* 1999;341:625–634.

23. Smith SC, Feldman TE, Hirshfeld JW, et al. ACC/AHA/SCAI 2005 Guideline Update for Percutaneous Coronary Intervention – Summary Article. *J Am Coll Cardiol* 2006;47:e1–e121.
24. Piper WD, Malenka DJ, Ryan TJ Jr, et al. Predicting vascular complications in percutaneous coronary interventions. *Am Heart J* 2003;145:1022–1029.
25. Bartholomew BA, Harjai KJ, Dukkupati S, et al. Impact of nephropathy after percutaneous coronary intervention and a method for risk stratification. *Am J Cardiol* 2004;93:1515–1519.
26. DeGeare VS, Stone GW, Grines L, et al. Angiographic and clinical characteristics associated with increased in-hospital mortality in elderly patients with acute myocardial infarction undergoing percutaneous intervention (a pooled analysis of the primary angioplasty in myocardial infarction trials). *Am J Cardiol* 2000;86:30–34.
27. Goss JE, Chambers CE, Heupler FA Jr. Systemic anaphylactoid reactions to iodinated contrast media during cardiac catheterization procedures: guidelines for prevention, diagnosis, and treatment. *Cathet Cardiovasc Diagn* 1995;34:99–104.
28. Mehta RH, Harjai KJ, Grines L, et al. Sustained ventricular tachycardia or fibrillation in the cardiac catheterization laboratory among patients receiving primary percutaneous coronary intervention: incidence, predictors, and outcomes. *J Am Coll Cardiol* 2004;43:1765–1772.
29. Ito H, Okamura A, Iwakura K, Masuyama T, Hori M, Takiuchi S, Negoro S, Nakatsuchi Y, Taniyama Y, Higashino Y, Fujii K, Minamino T. Myocardial perfusion patterns related to thrombolysis in myocardial

- infarction perfusion grades after coronary angioplasty in patients with acute anterior wall myocardial infarction. *Circulation* 1996;93:1993–1999.
30. The GUSTO Investigators. An international randomized trial comparing four thrombolytic strategies for acute myocardial infarction. *N Engl J Med* 1993;329:673–682.
 31. Herrmann J. Peri-procedural myocardial injury: 2005 update. *Eur Heart J* 2005;26:2493–2519.
 32. Ito H, Maruyama A, Iwakura K, 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;93:223–228.
 33. Gibson M, Cannon CP, Murphy SA, et al. Relationship of TIMI myocardial perfusion grade to mortality after administration of thrombolytic drugs. *Circulation* 2000;101:125–130.
 34. Aiello EA, Jabr RI, Cole WC. Arrhythmia and delayed recovery of cardiac action potential during reperfusion after ischemia: role of oxygen radical-induced no-reflow phenomenon. *Circ Res* 1995; 77: 153–162.
 35. Ito H, Maruyama A, Iwakura K, 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;93:223–228.
 36. Morishima I, Sone T, Mokuno S, 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;130:239–243.

37. Gerber BL, Rochitte CE, Melin JA, et al. Microvascular obstruction and left ventricular remodeling early after acute myocardial infarction. *Circulation* 2000;101:2734–2741.
38. Morishima I, Sone T, Okumura K, 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;36:1202–1209.
39. David B, Abid RA, Aviv M, et al. Effect of no-reflow during primary percutaneous coronary intervention for acute myocardial infarction on six-month mortality. *Am J Cardiol* 2007;99:442–445.
40. Kaul S, Ito H. Microvasculature in acute myocardial ischemia: part II. Evolving concepts in pathophysiology, diagnosis, and treatment. *Circulation* 2004;109:310–315.
41. Iwakura K, Ito H, Ikushima M, et al. Association between hyperglycemia and the no-reflow phenomenon in patients with acute myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol* 2003;41:1–7.
42. Sewdarsen M, Jialal I, Vythilingum S, et al. Stress hyperglycaemia is a predictor of abnormal glucose tolerance in Indian patients with acute myocardial infarction. *Diabetes Res* 1987;6:47–49.
43. Booth TJ, Stalker AM, et al. Elevated ambient glucose induces acute inflammatory events in the microvasculature: effects of insulin. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2001;280:848–856.
44. Iwakura K, Ito H, Ikushima M, 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;38:472–477.

45. Watanabe T, Nanto S, Uematsu M, et al. Prediction of no-reflow phenomenon after successful percutaneous coronary intervention in patients with acute myocardial infarction. *Circ J* 2003;67:667–671.
46. DeWood MA, Spores J, Notske R, et al. Prevalence of total coronary occlusion during the early hours of transmural myocardial infarction. *N Engl J Med* 1980;303:897–902.
47. The TIMI Study Group. The Thrombolysis in Myocardial Infarction (TIMI) trial. Phase I findings. *N Engl J Med* 1985; 312:932–936.
48. Simes RJ, Topol EJ, Holmes DR, et al. Link between the angiographic substudy and mortality outcomes in a large randomized trial of myocardial reperfusion: importance of early and complete infarct artery reperfusion. *Circulation* 1995;91: 1923–1928.
49. Gibson CM, Cannon CP, Daley WL, et al. The TIMI frame count: a quantitative method of assessing coronary artery flow. *Circulation* 1996;93:879–888.
50. Gibson CM, Murphy SA, Rizzo MJ, et al. The relationship between the TIMI frame count and clinical outcomes after thrombolytic administration. *Circulation* 1999;99:1945–1950.
51. Gibson CM, Albert Schömig. Coronary and Myocardial Angiography. Angiographic assessment of both epicardial and myocardial perfusion. *Circulation* 2004;109:3096–3105.
52. Shinichi Hamada, Takashi Nishiue, Seishi Nakamura, et al. TIMI frame count immediately after primary coronary angioplasty as a predictor of functional recovery in patients with TIMI3 reperfused acute myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol* 2001;38:666–671.

53. Gibson CM, Goel M, Cohen DJ, 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. *J Am Coll Cardiol* 1998;32:28–34.
54. van't Hof AW, Liem A, Suryapranata H, et al. Angiographic assessment of myocardial reperfusion in patients treated with primary angioplasty for acute myocardial infarction. *Circulation* 1998;97:2302–2306.
55. Cannon CP, Gibson CM, McCabe CH, Adgey AAJ, Schweiger MJ, Sequeira RF, Grollier G, Giugliano RP, Frey M, Mueller HS, Steingart RM, Fox NL, Weaver WD, Van de Werf F, Braunwald E, for the TIMI 10B Investigators. TNK-tissue plasminogen activator compared with front-loaded alteplase in acute myocardial infarction: results of the TIMI 10B trial. *Circulation* 1998;98:2805–2814.
56. Gibson CM, Cannon CP, Murphy SA, et al. 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;105:1909–1913.
57. Schroder R, Dissmann R, Bruggemann T, 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;24:384–391.
58. Schröder R, Dissmann R, Bruggemann T 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;24:384–391.
59. Schröder R, Wegscheider K, Schroder K, Dissmann R, Meyer-Sabellek W, for the INJECT Trial Group. 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;26:1657–1664.
60. Ito H, Tomooka T, Sakai N, 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;85:1699–1705.
61. Ito H, Maruyama A, Iwakura K, 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;93:223–228.
62. Barbash G, Roth A, Hod H, et al. Rapid resolution of ST elevation and prediction of clinical outcome in patients undergoing thrombolysis with alteplase (recombinant tissue-type plasminogen activator): results of the Israeli study of early intervention in myocardial infarction. *Br Heart J* 1990;64:241–247.
63. Shah A, Wagner GS, Granger CB, et al. Prognostic implications of TIMI flow grade in the infarct related artery compared with continuous 12-lead ST-segment resolution analysis: reexamining the “gold standard” for myocardial reperfusion assessment. *J Am Coll Cardiol* 2000;35:666–672.

64. Somitsu Y, Nakamura M, Degawa T and Yamaguchi T. Prognostic value of slow resolution of ST-segment elevation following successful direct percutaneous transluminal coronary angioplasty for recovery of left ventricular function. *Am J Cardiol* 1997;80:406–410.
65. Claeys MJ, Bosmans J, Veenstra L, Jorens P, De Raedt H and 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;99:1972–1977.
66. Kondo M, Tamura K, Tanio H and Shimono Y. Is ST segment re-elevation associated with reperfusion an indicator of marked myocardial damage after thrombolysis? *J Am Coll Cardiol* 1993;21:62–67.
67. Miida T, Oda H, Toeda T and 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;73:851–855.
68. Porter TR, Li S, Oster R and Deligonul U. The clinical implications of no reflow demonstrated with intravenous perfluorocarbon containing microbubbles following restoration of Thrombolysis In Myocardial Infarction (TIMI) 3 flow in patients with acute myocardial infarction. *Am J Cardiol* 1998;82:1173–1177.
69. Miller TD, Christian TF, Hopfenspirger MR, Hodge DO, Gersh BJ and Gibbons RJ. Infarct size after acute myocardial infarction measured by quantitative tomographic ^{99m}Tc-sestamibi imaging predicts subsequent mortality. *Circulation* 1995;92:334–341.

70. Tsunoda T, Nakamura M, Wakatsuki T, et al. The pattern of alteration in flow velocity in the recanalized artery is related to left ventricular recovery in patients with acute infarction and successful direct balloon angioplasty. *J Am Coll Cardiol* 1998;32:338–344.
71. Wu KC, Zerhouni EA, Judd RM, et al. Prognostic significance of microvascular obstruction by magnetic resonance imaging in patients with acute myocardial infarction. *Circulation* 1998;97:765–772.
72. Gibbons RJ, Miller TD and 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;101:101–108.
73. Gick M, Jander N, Bestehorn HP, 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;112:1462–1469.
74. Eeckhout E, Kern MJ. The coronary no-reflow phenomenon: a review of mechanisms and therapies. *Eur Heart J* 2001;22:729–739.
75. Werner GS, Lang K, Kuehnert H, et al. Intracoronary verapamil for reversal of no-reflow during coronary angioplasty for acute myocardial infarction. *Catheter Cardiovasc Interv* 2002;57:444–451.
76. Assali AR, Sdringola S, Ghani M, 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;51:27–31.

77. Ross AM, Gibbons RJ, Stone GW, et al. 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;45:1775–1780.
78. Katsuomi I, Hiroshi I, Shigeo K, 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. *European Heart Journal* 2006;27:534–539.
79. Robertson HJF. Blood clot formation and angiographic syringes containing non-ionic contrast media. *Radiology* 1987;163:621–622.
80. Chronos NAF, Goodall AH, Wilson DJ, Sigwart U, Buller NP. Profound platelet degranulation is an important side effect of some types of contrast media used in interventional cardiology. *Circulation* 1993;88(pt 1):2035–2044.
81. Bernard R, Chaitman and Michael J. Lim. No reflow and the quest to achieve optimal perfusion during the acute phase of myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol* 2004;44:313–315.
82. Schmid-Schonbein GW. Capillary plugging by granulocytes and the no-reflow phenomenon in the microcirculation. *Fed Proc* 1987;46:2397–2401.
83. Reinhart WH, Pleisch B, Harris LG and Lütolf M. Influence of contrast media (iopromide, ioxaglate, gadolinium-DOTA) on blood viscosity, erythrocyte morphology and platelet function. *Clinical Hemorheology and Microcirculation* 2005;32:227–239.

84. 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;9:878–885.
85. Al Dieri R, Beguin S, Hemker HC. The ionic contrast medium ioxaglate interferes with thrombin-mediated activation of factor V, factor VIII and platelets. *J Thromb Haemost* 2003;1:269–274.
86. Dehmer GJ, Grealfi N, Daly D, Oberhardt B, Tate DA. Impairment of fibrinolysis by streptokinase, urokinase and recombinant tissue-type plasminogen activator in the presence of radiographic contrast agents. *J Am Coll Cardiol* 1995;25:1069–1075.
87. Gabriel DA, Jones MR, Reece NS, Boothroyd E, Bashore T. Platelet and fibrin modification by radiographic contrast media. *Circ Res* 1991;68:881–887.
88. Davidson CJ, Mark DB, Pieper KS, Kisslo KB, Hlatky MA, Gabriel DA, Bashore TM. Thrombotic and cardiovascular complications related to non-ionic contrast media during cardiac catheterization; analysis of 8,517 patients. *Am J Cardiol* 1990;65:1481–1484.
89. Schröder R, Esch I, Ensslen R, Fach WA, Merle H, Scherer D, Sievert H, Spies HF, Zeplin HE. A randomized trial comparing the impact of nonionic (iomeprol) versus an ionic (ioxaglate) low osmolar contrast medium on abrupt vessel closure and ischemic complications after angioplasty. *J Am Coll Cardiol* 1999;33:395–402.
90. Grabowski EF, Jang IV, Gold H, Head C, Benoit SE, Michelson AD. Variability of platelet degranulation by different contrast media. *Acad Radiol* 1996;3:S485–S487.

91. Davidson CJ, Laskey WK, Hermiller JB, et al. Randomized Trial of Contrast Media Utilization in High-Risk PTCA – The COURT Trial. *Circulation* 2000;101:2172–2177.
92. 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;119:315–319.
93. 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;125:71–78.

3. ARTIGO: IMPACTO DOS MEIOS DE CONTRASTE IODIXANOL E IOXAGLATO NA REPERFUSÃO MIOCÁRDICA EM PACIENTES SUBMETIDOS À ANGIOPLASTIA PRIMÁRIA NO INFARTO AGUDO DO MIOCÁRDIO

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 destes 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 neste processo.

Objetivo: Comparar os meios de contraste iodixanol (não-iônico isosmolar) e ioxagato (iônico de baixa osmolaridade) na perfusão miocárdica tecidual em pacientes com IAM submetidos à intervenção coronária percutânea primária (ICPP).

Métodos: Estudo randomizado com uma população de 201 pacientes com IAM com tempo dor-porta \leq 12 horas submetidos à ICPP. O desfecho primário do estudo foi a presença de no-reflow definido como *corrected TIMI frame count* (CTFC) \geq 40 quadros, e o desfecho secundário foi a composição de morte cardíaca, reinfarto e acidente vascular cerebral (AVC) durante a hospitalização.

Resultados: CTFC \geq 40 após ICPP ocorreu em 22,9% dos pacientes no grupo do ioxagato e em 19,8% no grupo do iodixanol; $p=0,611$. Pela análise multivariada foram preditores independentes de no-reflow: diabetes melito (OR=6,06; IC95% 1,6 - 21,7; $p=0,0050$), tempo de isquemia (OR=1,005; IC95%

1,002 – 1,008; $p=0,0008$), infarto em parede anterior (OR=4,07; IC95% 1,24 – 13,29; $p=0,0100$) e o volume de contraste usado no procedimento (OR=1,08; IC95% 1,003 – 1,180; $p=0,0400$). O desfecho secundário ocorreu em 9,5% dos pacientes no grupo do ioxaglato e em 9,4% no grupo do iodixanol; $p=1,000$. Pela análise multivariada, os seguintes fatores foram preditores independentes do desfecho composto: insuficiência cardíaca congestiva (ICC) na admissão (OR=4,56; IC95% 1,16 – 17,92; $p=0,0290$), doença coronariana multiarterial (OR=5,24; IC95% 1,38 – 19,87; $p=0,0140$) e o CTFC pós-ICPP (OR=17,26; IC95% 4,96 – 60,01; $p=0,0001$).

Conclusão: O presente estudo não demonstrou diferenças significativas na incidência de no-reflow entre os meios de contraste ioxaglato e iodixanol nos pacientes com IAM submetidos à ICPP. Também não foram observadas diferenças significativas na incidência dos desfechos clínicos combinados de morte, reinfarto ou AVC.

ABSTRACT

Introduction: 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 myocardial perfusion. It is possible that the contrast media used during the procedure interfere in myocardial perfusion by altering cell mechanisms involved in this process.

Objective: 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 \leq 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) \geq 40 frames and the secondary end point was the composition of cardiac death, reinfarction and cerebral vascular accident (CVA) during hospitalization.

Results: CTFC \geq 40 after primary PCI occurred in 22.9% of patients in the ioxaglate group and 19.8% in the iodixanol group; $p=0.611$. Through multivariate analysis, independent predictors of no-reflow were: diabetes mellitus (OR=6.06; CI95% 1.6 – 21.7; $p=0.0050$), ischemia time (OR=1.005; CI95% 1.002 – 1.008; $p=0.0008$), infarction in anterior wall (OR=4.07; CI95% 1.24 – 13.29; $p=0.0100$) and the contrast volume used in the procedure (OR=1.08; CI95% 1.003 – 1.180; $p=0.0400$). The secondary end point occurred in 9.5% of patients in the ioxaglate group and 9.4% in the iodixanol group; $p=1.000$. Through multivariate analysis, the following factors were independent predictors of the secondary end point: heart failure (HF) on admission (OR=4.56; CI95% 1.16 – 17.92; $p=0.0290$), multiarterial coronary disease (OR=5.24; CI95% 1.38 – 19.87; $p=0.0140$) and CTFC after primary PCI (OR=17.26; CI95% 4.96 – 60.01; $p=0.0001$).

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 clinical outcomes combined with death, reinfarction or CVA.

INTRODUÇÃO

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 ST⁽¹⁾. No entanto, uma de suas limitações é a não obtenção de reperfusão 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 maiores riscos de morbidade e mortalidade durante o procedimento e no seguimento a curto e longo prazos^(2,3). A intensidade deste fenômeno correlaciona-se bem com a extensão do dano miocárdico⁽⁴⁾. Vários estudos têm correlacionado o no-reflow com uma maior liberação de enzimas cardíacas, menor fração de ejeção ventricular esquerda (FEVE), maior infarto com menor salvamento miocárdico e aumentada mortalidade^(2,5).

A prevenção e o tratamento do no-reflow não têm sido claramente estabelecidos, em parte pela diversidade de fatores que influenciam a 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 distal⁽⁶⁻¹²⁾. Apesar disso, ainda não dispomos de uma abordagem única e eficaz para o tratamento dos pacientes com IAM que evoluam negativamente 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 a sua ionicidade e disfunção endotelial⁽¹³⁻¹⁶⁾. No presente estudo avaliaremos a influência de dois meios de contraste: iodixanol (isosmolar e não-iônico) e ioxaglato (iônico e de baixa osmolaridade) na reperfusão tissular após intervenção coronária percutânea no IAM com supradesnível do segmento ST.

MÉTODOS

Desenho do Estudo

Estudo 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 isosmolar (Iodixanol), comparado com contraste iônico de baixa osmolaridade (Ioxaglato) em pacientes com IAM submetidos à ICPP. Os pacientes foram randomizados para usar iodixanol 320 mg/ml (Visipaque[®]) ou ioxaglato 320 mg/ml (Hexabrix[®]) durante a ICPP. A randomização foi realizada através de sorteio de envelopes lacrados imediatamente antes do início do procedimento. 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, reinfarto 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 à ICPP. Foram incluídos os pacientes com dor precordial a persistir por mais de 30 minutos e associada à elevação do segmento ST de pelo menos 0,1 mV em duas ou mais derivações eletrocardiográficas contíguas; admissão dentro de 12 horas do início dos sintomas; presença de dor precordial por mais de 30 minutos e/ou um novo bloqueio do ramo esquerdo.

Foram excluídos os pacientes com contra-indicação ao uso da 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%; os de complicações mecânicas ou grave doença multiarterial; os 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, reinfarto e AVC) foram da mesma forma documentados. Reinfarto 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 infarto cerebral por técnicas de imagem, independentemente da duração dos sintomas⁽¹⁸⁾.

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 a 300s durante a intervenção. Após um cateter-guia 7F ser posicionado no óstio da artéria coronária, a angiografia de base foi realizada. O fluxo coronário da artéria relacionada ao infarto (ARI) antes e depois da ICPP foi graduado visualmente de acordo com a classificação do fluxo TIMI⁽¹⁹⁾, 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 de todo o leito coronariano distal; TIMI grau 2, a passagem do contraste pela obstrução, com opacificação de todo o leito distal, porém de forma lenta; TIMI grau 3, a completa perfusão coronariana, 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 *blush* miocárdico; 1 - mínima densidade de contraste, ou *blush* miocárdico; 2 - moderada densidade de contraste, ou *blush* miocárdico, mas com menor intensidade que a obtida durante angiografia de uma artéria não relacionada ao infarto, contralateral ou ipsilateral; 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 stent intracoronariano e com drogas costumeiramente utilizadas na ICP, como 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 hospitalização⁽¹⁸⁾.

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

Análise do *TIMI Frame Count*

A avaliação objetiva do *Corrected TIMI frame count* (CTFC) foi realizada conforme a descrição de Gibson et al⁽¹⁷⁾, através da contagem do número de quadros existentes entre o momento em que o contraste preenche a coronária até o momento em que esse 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 coronária; 2) o contraste toca ambas as bordas da origem da 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 µg) 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

Um 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 (ΣeST) foi medida manualmente 20 ms após o final do complexo QRS nas derivações que exploravam a área do infarto. A resolução da ΣeST ($R\Sigma eST$) após a ICPP foi quantificada como uma porcentagem do valor obtido do ECG de base. Uma redução $\geq 70\%$ do valor inicial foi considerada como resolução completa da ΣeST , uma redução de 30% a $< 70\%$ foi considerada como resolução parcial da ΣeST , e uma redução $< 30\%$ foi considerada como ausência de resolução da ΣeST ^(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 o teste exato de Fisher e o 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, o composto de morte/reinfarto/AVC e morte, isoladamente. As variáveis quantitativas foram descritas através 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 Student e 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 \geq 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 ioxaglato (Hexabrix[®]) ou iodixanol (Visipaque[®]). As características clínicas dos pacientes são demonstradas na tabela 1. À exceção do maior uso prévio de inibidores da ECA no grupo do iodixanol (41,7% versus 26,7% no grupo do ioxaglato; $p=0,026$) e da tendência de maior incidência a angina prévia no grupo do ioxaglato (36,2% versus 25,0% 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 larga maioria dos pacientes em ambos os grupos (87,6% para o grupo do ioxaglato versus 90,6% para o grupo do iodixanol; $p=0,652$) foi tratada com um tempo porta-balão ≤ 90 minutos.

A tabela 2 exibe as características angiográficas. Observa-se no grupo dos pacientes tratados com iodixanol uma tendência para a maior presença de trombo angiograficamente visível (49,0% versus 35,2%; $p=0,063$), para um menor diâmetro luminal mínimo pré-ICPP ($0,06 \pm 0,14$ versus $0,10 \pm 0,17$; $p=0,088$) e para uma maior FEVE ($47 \pm 5,6\%$ versus $45,6 \pm 5,8\%$; $p=0,069$). A quantidade de pacientes com doença multiarterial foi similar nos dois grupos.

A presença de reperfusão miocárdica inadequada ou no-reflow, definida como CTFC ≥ 40 quadros foi similar nos dois grupos (22,9% no grupo do ioxaglato 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 ioxaglato versus $29,1 \pm 12,9$ no grupo do iodixanol; $p=0,908$) (tabela 3).

Outros marcadores de reperfusão miocárdica foram também analisados, e não houve diferenças estatisticamente significativas entre os meios de contraste quanto à presença de fluxo TIMI grau 0/1/2 (13,3% no grupo do ioxaglato versus 11,5% no grupo do iodixanol; $p=0,831$), *blush* 0/1 (18,1% no grupo do ioxaglato versus 14,6% no grupo do iodixanol; $p=0,570$) e incompleta resolução da elevação do segmento ST no ECG aos 90 minutos do procedimento (27,6% no grupo do ioxaglato versus 30,2% no grupo do

iodixanol; $p=0,756$). A quantidade de pacientes com todos os marcadores de reperfusão simultaneamente indicando reperfusão 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 influenciaram 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 o 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 o 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; $p=1,000$). Pela análise multivariada, os seguintes fatores foram preditores independentes do desfecho secundário: insuficiência cardíaca congestiva (ICC) na admissão (OR=4,56; IC95% 1,16 – 17,92; $p=0,0290$), doença coronariana multiarterial (OR=5,24; IC95% 1,38 – 19,87; $p=0,0140$) e o CTFC pós-ICPP (OR=17,26; IC95% 4,96 – 60,01; $p=0,0001$).

A análise isolada dos eventos maiores não evidencia 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; $p=1,000$), 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; $p=1,000$). Pela análise multivariada foram identificados como fatores de risco independentes para a mortalidade por causas cardíacas: o tempo de isquemia, ICC na admissão, doença coronariana multiarterial e a resolução da elevação do segmento ST no ECG aos 90 minutos do procedimento (tabela 5).

Não houve diferenças significativas nas taxas de sucesso do procedimento (79% para o grupo do ioxaglato versus 81,3% para o grupo do iodixanol; $p=0,727$) e de complicações hemorrágicas (1,9% para o grupo do ioxaglato versus 5,2% para o grupo do iodixanol; $p=0,262$). A quantidade de pacientes que fizeram uso de inibidor da glicoproteína IIb/IIIa não diferiu de forma significativa entre os grupos. Nenhum paciente do estudo foi submetido à 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 ioxaglato versus 5,3% para o grupo do iodixanol; $p=1,000$).

DISCUSSÃO

Este é o primeiro estudo randomizado a comparar os meios de contraste iodixanol e ioxaglato quanto à reperfusão miocárdica em pacientes com IAM tratados com ICPP. O principal achado desta investigação é o seguinte: não houve diferença significativa entre os meios de contraste iodixanol e ioxaglato 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 equipamentos, técnicas, instrumentais e medicamentos, o fenômeno de no-reflow ainda persiste em 0,6% a 3,1% dos casos de intervenção coronária percutânea (ICP). Estas taxas aumentam substancialmente nos pacientes com IAM, e destes, até 25% podem evoluir negativamente com esta complicação^(3,23).

No presente estudo constatamos no-reflow em 21,4% do total de pacientes analisados através do CTFC (≥ 40 quadros), com similar distribuição nos dois meios de contraste. Diante destes dados, as diferenças *in vitro* entre o iodixanol e o ioxaglato parecem insignificantes sobre a expressão clínica da não perfusão miocárdica. Talvez, pela natureza multifatorial da patogênese do no-reflow, alterações específicas provocadas por determinado meio de contraste não sejam suficientemente capazes de modificar a sua manifestação. Sobretudo no IAM, quando outros fatores de comprovada interferência na microvasculatura estão presentes, como a injúria de reperfusão e o edema tecidual na zona de infarto, alterações preponderantemente biorrelógicas 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 reperfusão miocárdica. Vários estudos *in vitro* têm estabelecido as alterações provocadas pelos meios de contraste na viscosidade do sangue, na degranulação e ativação plaquetárias e na capacidade de gerar fibrinólise⁽³⁷⁻⁴⁰⁾.

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 dos seus efeitos na patogênese do no-reflow. Recentemente, Reinhart et al⁽⁴¹⁾, ao avaliarem a influência de três meios de contraste (iopromida, ioxaglato e gadolínio) na viscosidade do sangue, na morfologia das hemácias e na função plaquetária, demonstraram que algumas das alterações provocadas por estes 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 a sua menor taxa de efeitos adversos. Estes dados indicam que a quantidade dos agentes de contraste administrada durante a ICPP 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 ioxaglato, estava associado a uma significativa redução nos resultados clínicos adversos, sobretudo oclusão aguda do vaso tratado e infarto não fatal durante ICP para as síndromes coronarianas agudas. Ao contrário destes resultados, o nosso estudo indica que os dois meios de contraste, ioxaglato 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 influenciarem resultados clínicos em pacientes com IAM submetidos à ICPP.

A identificação de características clínicas ou relacionadas ao procedimento que possam estar associadas ao no-reflow é de fundamental

importância na prevenção e abordagem terapêutica deste fenômeno. Estudos prévios têm identificado a idade, a hiperglicemia, a ausência de angina pré-infarto, placas ulceradas, trombo visível na angiografia, vasos calcificados e lesões longas como fatores de risco para a não reperfusão miocárdica⁽²⁹⁻³⁴⁾. 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 com disfunção endotelial, diminuída reserva de fluxo coronariano e prejudicado pré-condicionamento isquêmico; todos estes fatores podem contribuir para perfusão miocárdica anormal⁽³⁵⁻³⁷⁾. Abhiram Prasad et al⁽³⁸⁾, ao avaliarem o impacto do diabetes melito na perfusão miocárdica após ICPP, demonstraram que, apesar de similares taxas de fluxo TIMI grau 3 após ICPP em pacientes com e sem diabetes melito, os pacientes diabéticos mais freqüentemente tiveram perfusão miocárdica anormal avaliada pela incompleta resolução do segmento ST e reduzido MBG. Apesar da restauração de fluxo TIMI grau 3 em mais de 95% dos pacientes diabéticos, somente 50% obtiveram completa resolução do segmento 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 um estado pró-trombótico e inflamatório; o acúmulo de leucócitos e de micro-êmbolos nos capilares de pacientes diabéticos pode levar à obstrução microvascular coronariana^(39,40); 2) disfunção endotelial coronariana e de células musculares lisas devido ao estresse oxidativo, acompanhado de reduzida disponibilidade de óxido nítrico, e aumentada liberação de endotelina podem levar a espasmo microvascular e reduzida perfusão miocárdica após ICP em pacientes diabéticos⁽⁴⁰⁾; 3) o

recrutamento agudo de vasos colaterais coronarianos parece estar comprometido em pacientes diabéticos comparados a não diabéticos⁽⁴¹⁾.

Outro achado do estudo de Abhiram Prasad et al⁽³⁸⁾ que coincide com os 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 estes dois últimos fatores se associem ao no-reflow por contribuírem fortemente para a maior extensão da área de necrose.

O no-reflow constitui um marcador de maior dano tecidual miocárdico e está associado a uma pior recuperação funcional do ventrículo esquerdo, a uma aumentada frequência de ICC e a maiores taxas de mortalidade a curto e longo prazos⁽²³⁾. Recentemente, Brosh et al⁽²⁹⁾ avaliaram a ocorrência do no-reflow como preditor de resultados em pacientes submetidos à ICPD em 599 pacientes com IAM tratados com stent coronariano 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 uma 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; OR 3,4; p= 0,02, respectivamente), enquanto a obtenção de fluxo TMI grau 3,

por sua vez, 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 reperfusão miocárdica ótima.

Para o desfecho composto de morte, reinfarto e AVC identificamos como fatores de risco independentes a ICC na admissão, a doença coronariana 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 deste estudo foi que um menor CTFC na ARI em pacientes com fluxo TIMI grau 3 imediatamente após a ICPP estava associado a uma maior recuperação funcional do ventrículo esquerdo e menor incidência de complicações no primeiro mês do procedimento, em comparação com aqueles com mais alto CTFC. Além disso, menor CTFC imediatamente após a ICPP foi o mais forte preditor para a melhora na função ventricular esquerda regional pela análise multivariada. Outros estudos têm também demonstrado que pacientes submetidos à ICPP e que sobreviveram tiveram significativamente menores CTFCs⁽⁴³⁾.

Ao analisar a mortalidade por causas cardíacas, o presente estudo estabeleceu como fatores de risco independentes para este evento o tempo de isquemia, a ICC na admissão, a doença coronariana multiarterial e a resolução da elevação do segmento ST no ECG aos 90 minutos do procedimento. Outros estudos têm confirmado a consistente relação entre o grau de resolução do

segmento ST e conseqüente mortalidade após terapias de reperfusão no IAM^(23,44). Mesmo após ICPP com fluxo TIMI grau 3 já estabelecido, persistente elevação do segmento ST está associada à pobre recuperação da função ventricular esquerda e ao aumento de mortalidade⁽⁴⁵⁾. Além disso, pacientes com aumento na elevação do segmento ST após angioplastia primária (reelevação do segmento ST) parecem correr maior risco de morte e ICC, devido à extensão do infarto, embolização distal ou injúria de reperfusão^(46,47). Haager et al⁽⁴⁸⁾, ao avaliarem o valor preditivo do MBG, do CTFC e da resolução do segmento ST na mortalidade a curto e longo prazos em pacientes com IAM de alto risco e submetidos a ICPP, também demonstraram que, diferentemente da resolução do segmento ST, o CTFC não persistiu como preditor independente de mortalidade, embora este índice tenha sido significativamente maior nos pacientes que evoluíram negativamente com este desfecho.

A originalidade deste estudo evidencia-se ao demonstrar pela primeira vez que, embora os meios de contraste ioxaglato e iodixanol possam ter propriedades *in vitro* que teoricamente os diferenciem na estrutura patobiológica da perfusão miocárdica no IAM, estes agentes 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

O presente estudo apresenta limitações devido aos seguintes fatores: 1) realizado em um único centro; 2) embora o CTFC seja um marcador de reperfusão 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 reperfusão 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 ioxaglato e iodixanol não exibem diferenças significativas quanto à incidência de no-reflow categorizado como CTFC ≥ 40 quadros nos pacientes com IAM submetidos à ICPP. Também não foram observadas diferenças significativas na incidência dos desfechos clínicos combinados de morte, reinfarto ou AVC nos dois agentes de contraste analisados.

Tabela 1. Características Clínicas dos Pacientes.

	ioxaglato (n = 105)	Iodixanol (n = 96)	p
Idade (anos)	65 \pm 12	68 \pm 11	0,310
Sexo masculino	70 (66,7%)	65 (67,7%)	0,882
IMC (Kg/m ²)	26,7 \pm 2,9	26,8 \pm 3,7	0,869
Fatores de risco para DAC			
Diabete 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%)	1,000
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%)	1,000
Tempo médio de isquemia (min)*	370 \pm 172	367 \pm 148	0,796
Tempo dor-porta (min)**	304 \pm 147	311 \pm 145	0,698
Tempo porta-balão (min)***	66 \pm 83	56 \pm 20	0,343
Tempo porta-balão > 90 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 \pm 146	298 \pm 94	0,112
Medicação em uso prévio			
Inibidor da ECA	28 (26,7%)	40 (41,7%)	0,026
Beta-bloqueador	0 (0,0%)	3 (3,1%)	1,000
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
<i>Hipoglicemiante oral</i>	12 (11,4%)	12 (12,5%)	0,831

* Intervalo de tempo entre o início dos sintomas e a primeira insuflação do balão.

** Intervalo de tempo entre o início dos sintomas e o primeiro atendimento hospitalar.

*** Intervalo de tempo entre o primeiro atendimento hospitalar e a primeira insuflação do balão.

IMC = índice de massa corpórea; DAC = doença arterial coronariana; IM = infarto do miocárdio; AVC = acidente vascular cerebral; ICP = intervenção coronária percutânea; IAM = infarto agudo do miocárdio; CK = creatina fosfoquinase; ECA = enzima de conversão da angiotensina; AAS = ácido acetil salicílico.

Tabela 2. Características Angiográficas e Fatores Relacionados ao Procedimento.

	loxaglato	Iodixanol	P
	(n = 105)	(n = 96)	

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 ± 0,32	3,08 ± 0,24	0,897
Diâmetro luminal mínimo pré-ICPP (mm)	0,10 ± 0,17	0,06 ± 0,14	0,088
CTFC	99,0 ± 4,2	99,3 ± 4,8	0,129
FEVE (%)	45,6 ± 5,8	47,0 ± 5,6	0,069
Diâmetro luminal mínimo pós-ICPP (mm)	3,10 ± 0,30	3,08 ± 0,22	0,520
Ganho agudo	3,00 ± 0,37	3,02 ± 0,26	0,888
Volume de contraste (ml)	137,4 ± 8,1	137,0 ± 7,4	0,729
<i>Inibidor da glicoproteína IIb/IIIa</i>	5 (4,8%)	6 (6,3%)	0,760

ICPP = intervenção coronária percutânea primária; CTFC = corrected TIMI frame count; FEVE = fração de ejeção do ventrículo esquerdo.

Tabela 3. Desfechos Primários e Secundários.

	loxaglato	lodixanol	p
	(n = 105)	(n = 96)	
Marcadores de Reperusão			
CTFC ≥ 40	24 (22,9%)	19 (19,8%)	0,611
CTFC	31,0 ± 14,9	29,1 ± 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
RΣeST ≥ 70%	76 (72,4%)	67 (69,8%)	0,756
RΣeST < 70%	29 (27,6%)	29 (30,2%)	0,756
Morte cardíaca	9 (8,6%)	8 (8,3%)	1,000
Reinfarto	3 (2,9%)	5 (5,2%)	0,483
AVC	2 (1,9%)	1 (1%)	1,000
Morte/Reinfarto/AVC	10 (9,5%)	9 (9,4%)	1,000
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%) 1,000

CTFC = corrected TIMI frame count; TIMI = Thrombolysis In Myocardial Infarction; MBG = myocardial blush grade; RΣeST = índice de resolução da soma da elevação do segmento ST nas derivações relacionadas ao infarto agudo do miocárdio; AVC = acidente vascular cerebral.

Tabela 4. Análise Multivariada dos Preditores Independentes do CTFC ≥ 40 quadros.

	OR	IC 95%	p
Diabete 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
<i>Volume de contraste (ml)</i>	1,080	1,003 - 1,180	0,04

OR = odds ratio; IC = intervalo de confiança; IAM = infarto agudo do miocárdio.

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
<i>Resolução da elevação do segmento ST aos 90 minutos do procedimento (mm)</i>	0,950	0,9300 - 0,9800	0,0004

OR = odds ratio; IC = intervalo de confiança; ICC = insuficiência cardíaca congestiva.

REFERÊNCIAS

1. Keeley EC, Boura JA, Grines CL. Primary angioplasty versus intravenous thrombolytic therapy for acute myocardial infarction: a quantitative review of 23 randomized trials. *Lancet* 2003;361:13–20.
2. Morishima, Sone T, Okumura K, Tsuboi H, Kondo J, Mukawa H, Matsui H, Toki Y, Ito T and Hayakawa T. 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;36:1202–1209.
3. Abbo KM, Dooris M, Glazier S, O'Neill WW, Byrd D, Grines CL and Safian RD. Features and outcome of no-reflow after percutaneous coronary intervention. *Am J Cardiol* 1995;75:778–782.
 4. Morishima, Sone T, Mokuno S, Taga S, Shimauchi A, Oki Y, Kondo J, Tsuboi H and Sassa H. Clinical significance of no-reflow phenomenon observed on angiography after successful treatment of acute myocardial infarction with percutaneous transluminal coronary angioplasty. *Am Heart* 1995;130:239–243.
 5. Anderson, Karagounis LA, Becker LC, Sorensen SG and 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;87:1829–1839.
 6. Gick M, Jander N, Bestehorn HP, 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;112:1462–1469.
 7. Eeckhout E, Kern MJ. The coronary no-reflow phenomenon: a review of mechanisms and therapies. *Eur Heart J* 2001;22:729–739.

8. Werner GS, Lang K, Kuehnert H, et al. Intracoronary verapamil for reversal of no-reflow during coronary angioplasty for acute myocardial infarction. *Catheter Cardiovasc Interv* 2002;57:444–451.
9. Taniyama Y, Ito H, Iwakura K, et al. Beneficial effect of intracoronary verapamil on microvascular and myocardial salvage in patients with acute myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol* 1997;30:1193–1199.
10. Assali AR, Sdringola S, Ghani M, 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;51:27–31.
11. Ross AM, Gibbons RJ, Stone GW, et al. 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;45:1775–80.
12. Katsuomi I, Hiroshi I, Shigeo K, 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. *European Heart Journal* 2006;27:534–539.
13. Grabowski EF, Jang IV, Gold H, Head C, Benoit SE, Michelson AD. Variability of platelet degranulation by different contrast media. *Acad Radiol* 1996;3:S485–S487.
14. Davidson CJ, Laskey WK, Hermiller JB, et al. Randomized Trial of Contrast Media Utilization in High-Risk PTCA – The COURT Trial. *Circulation* 2000;101:2172–2177.

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;119:315–319.
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;125:71–78.
17. Gibson CM, Cannon CP, Daley WL, et al. The TIMI frame count: a quantitative method of assessing coronary artery flow. *Circulation* 1996;93:879–888.
18. Smith SC, Feldman TE, Hirshfeld JW, et al. ACC/AHA/SCAI 2005 Guideline Update for Percutaneous Coronary Intervention – Summary Article. *J Am Coll Cardiol* 2006;47:e1–e121.
19. The TIMI Study Group. The Thrombolysis in Myocardial Infarction (TIMI) trial. Phase I findings. *N Engl J Med* 1985; 312:932–936.
20. van't Hof AW, Liem A, Suryapranata H, et al. Angiographic assessment of myocardial reperfusion in patients treated with primary angioplasty for acute myocardial infarction. *Circulation* 1998;97:2302–2306.
21. Schröder R, Dissmann R, Bruggemann T 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;24:384–391.
22. Schröder R, Wegscheider K, Schroder K, Dissmann R, Meyer-Sabellek W, for the INJECT Trial Group. 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;26:1657–64.
23. Ito H, Maruyama A, Iwakura K, 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;93:223–228.
24. Bernard R, Chaitman and Michael J. Lim. No reflow and the quest to achieve optimal perfusion during the acute phase of myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol* 2004;44:313–315.
25. Schmid-Schonbein GW. Capillary plugging by granulocytes and the no-reflow phenomenon in the microcirculation. *Fed Proc* 1987;46:2397–2401.
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;9:878–885.
27. Al Dieri R, Beguin S, Hemker HC. The ionic contrast medium ioxaglate interferes with thrombin-mediated activation of factor V, factor VIII and platelets. *J Thromb Haemost* 2003;1:269–274.
28. Reinhart WH, Pleisch B, Harris LG and Lütolf M. Influence of contrast media (iopromide, ioxaglate, gadolinium-DOTA) on blood viscosity, erythrocyte morphology and platelet function. *Clinical Hemorheology and Microcirculation* 2005;32:227–239.

29. David B, Abid RA, Aviv M, et al. Effect of no-reflow during primary percutaneous coronary intervention for acute myocardial infarction on six-month mortality. *Am J Cardiol* 2007;99:442–445.
30. Kaul S, Ito H. Microvasculature in acute myocardial ischemia: part II. Evolving concepts in pathophysiology, diagnosis, and treatment. *Circulation* 2004;109:310–315.
31. Iwakura K, Ito H, Ikushima M, et al. Association between hyperglycemia and the no-reflow phenomenon in patients with acute myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol* 2003;41:1–7.
32. Sewdarsen M, Jialal I, Vythilingum S, et al. Stress hyperglycaemia is a predictor of abnormal glucose tolerance in Indian patients with acute myocardial infarction. *Diabetes Res* 1987;6:47–49.
33. Booth TJ, Stalker AM, et al. Elevated ambient glucose induces acute inflammatory events in the microvasculature: effects of insulin. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2001;280:848–856.
34. Iwakura K, Ito H, Ikushima M, 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;38:472–477.
35. Nitenberg A, Valensi P, Sachs R, Dali M, Aptekar E and 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;42:1017–1025.

36. Nahser PJ, Brown RE, Oskarsson H, Winniford MD and Rossen JD. Maximal coronary flow reserve and metabolic coronary vasodilation in patients with diabetes mellitus. *Circulation* 1995;91:635–640.
37. Ishihara M, Inoue I and Kawagoe T et al. Diabetes mellitus prevents ischemic preconditioning in patients with a first acute anterior wall myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol* 2001;38: 1007–1011.
38. Prasad A, Stone GW, Stuckey TD et al. Impact of diabetes mellitus on myocardial perfusion after primary angioplasty in patients with acute myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol* 2005;45:508–514.
39. Biondi-Zoccai GG, Abbate A, Liuzzo G and Biasucci LM. Atherothrombosis, inflammation, and diabetes. *J Am Coll Cardiol* 2003; 41:1071–1077.
40. Creager MA, Luscher TF, Cosentino F and Beckman JA. Diabetes and vascular disease: pathophysiology, clinical consequences, and medical therapy. *Circulation* 2003;108:1527–1532.
41. Werner GS, Richartz BM, Heinke S, Ferrari M and Figulla HR. Impaired acute collateral recruitment as a possible mechanism for increased cardiac adverse events in patients with diabetes mellitus. *Eur Heart J* 2003;24:1134–1142.
42. Shinichi Hamada, Takashi Nishiue, Seishi Nakamura, et al. TIMI frame count immediately after primary coronary angioplasty as a predictor of functional recovery in patients with TIMI3 reperfused acute myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol* 2001;38:666–71.
43. Gibson CM, Goel M, Cohen DJ, 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. *J Am Coll Cardiol* 1998;32:28–34.
44. Ito H, Tomooka T, Sakai N, 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;85:1699–1705.
45. Claeys MJ, Bosmans J, Veenstra L, Jorens P, De Raedt H and 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;99:1972–1977.
46. Kondo M, Tamura K, Tanio H and Shimono Y. Is ST segment re-elevation associated with reperfusion an indicator of marked myocardial damage after thrombolysis? *J Am Coll Cardiol* 1993;21:62–67.
47. Miida T, Oda H, Toeda T and 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;73:851–855.
48. Haager PK, Christott P, Heussen N, Lepper W, Hanrath P and Hoffmann R. Prediction of clinical outcome after mechanical revascularization in acute myocardial infarction by markers of myocardial reperfusion. *J Am Coll Cardiol* 2003;41:532–538.

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

Introduction: 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 myocardial perfusion. It is possible that the contrast media used during the procedure interfere in myocardial perfusion by altering cell mechanisms involved in this process.

Objective: 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 \leq 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) \geq 40 frames and the secondary end point was the composition of cardiac death, reinfarction and cerebral vascular accident (CVA) during hospitalization.

Results: CTFC \geq 40 after primary PCI occurred in 22.9% of patients in the ioxaglate group and 19.8% in the iodixanol group; $p=0.611$. Through multivariate analysis, independent predictors of no-reflow were: diabetes mellitus (OR=6.06; CI95% 1.6 – 21.7; $p=0.0050$), ischemia time (OR=1.005; CI95% 1.002 – 1.008; $p=0.0008$), infarction in anterior wall (OR=4.07; CI95% 1.24 – 13.29; $p=0.0100$) and the contrast volume used in the procedure

(OR=1.08; CI95% 1.003 – 1.180; p=0.0400). The secondary end point occurred in 9.5% of patients in the ioxaglate group and 9.4% in the iodixanol group; p=1.000. Through multivariate analysis, the following factors were independent predictors of the secondary end point: heart failure (HF) on admission (OR=4.56; CI95% 1.16 – 17.92; p=0.0290), multiarterial coronary disease (OR=5.24; CI95% 1.38 – 19.87; p=0.0140) and CTFC after primary PCI (OR=17.26; CI95% 4.96 – 60.01; p=0.0001).

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 clinical outcomes combined with death, reinfarction or CVA.

INTRODUCTION

The primary percutaneous coronary intervention (primary PCI) has been confirmed as a safe and efficient strategy in the treatment of ST-elevation myocardial infarction (STEMI)⁽¹⁾. Nevertheless, one of its limitations is not obtaining tissue reperfusion, even in the absence of stenosis in the artery related to the infarction, a phenomenon which we call no-reflow. Previous studies have demonstrated the strong association of no-reflow presence to greater risks of morbidity and mortality during procedure and in the long and short term follow-up^(2,3). The intensity of this phenomenon correlates well with the extent of myocardial damage⁽⁴⁾. Several studies have correlated no-reflow with a greater liberation of cardiac enzymes, a lower left ventricular ejection

fraction (LVEF), greater infarction with less myocardial salvage and increased mortality^(2,5).

Prevention and treatment of no-reflow have not been clearly established, partly through the diversity of factors that influence its pathogenesis, demanding different approaches according to the base clinical scenario. It is probable that a set of these actions are necessary so that the several causal factors are attacked and the result of treatment improved. A true therapeutical arsenal has been analyzed in recent years, including vasodilators, glycoprotein IIb/IIIa inhibitors, statins and distal embolization protection devices⁽⁶⁻¹²⁾. Despite this, we do not yet have a single and efficient approach for the treatment of patients with AMI that might develop with no-reflow during primary PCI.

Recent studies draw attention to the influence of contrast media on mechanisms involved in the pathogenesis of no-reflow. *In vitro* studies have established an association between the osmolality level of contrast media and platelet alterations and their ionicity and endothelial dysfunction⁽¹³⁻¹⁶⁾. In the current study we will evaluate the influence of two contrast media: iodixanol (isosmolar and non-ionic) and ioxaglate (ionic and low osmolality) in tissue reperfusion after percutaneous coronary intervention in STEMI.

METHODS

Study Design

A randomized study, carried out in the period from January 2004 to November 2006 in the Hemodynamics and Interventionist Cardiology Service at the Heart Hospital in Sobral, Ceará State, Brazil, designed to evaluate the effect on tissue myocardial perfusion of non-ionic isosmolar contrast medium

(Iodixanol), compared with ionic contrast of low osmolality (ioxaglate) in patients with AMI submitted to primary PCI. The patients were randomized to use iodixanol 320 mgI/ml (Visipaque[®]) or ioxaglate 320 mgI/ml (Hexabrix[®]) during primary PCI. Randomization was carried out by picking out sealed envelopes immediately before starting the procedure. The primary end point of the study was the presence of no-reflow defined as corrected TIMI frame count (CTFC) \geq 40 frames and the secondary end point was the composition of cardiac death, reinfarction and cerebral vascular accident (CVA) in hospitalization. All patients who participated in study survey signed the terms of clarified agreement, and the study protocol was approved by the local Ethics Committee.

Patients

A population of patients with STEMI subjected to primary PCI participated in the study. Patients were included with precordial pain persisting for more than 30 minutes and associated with ST-segment elevation for at least 0.1 mV in two or more contiguous electrocardiographic deviations; admission within 12 hours of symptoms starting; presence of precordial pain for more than 30 minutes and/or a new left bundle-branch block.

Patients with contra-indication for the use of herapin, aspirin, thienopyridines or iodated contrasts; sufferers of thrombocytopenia and/or hemorrhagic diathesis; patients who in cardiac catheterization exhibited stenosis in left main coronary artery (LMCA) superior or equal to 50%, mechanical complications or serious multiarterial disease; with cardiogenic shock and AMI through occlusion in saphenous vein bypasses were excluded. For each patient, demographic, clinical, angiographic and data related to procedure were prospectively collected and stored in a database. The major

adverse cardiac events during the hospital phase (cardiac death, reinfarction and CVA) were documented in the same manner. Reinfarction was defined as the return of precordial pain with a duration greater than 30 minutes, despite therapy with nitrate, and with new electrocardiographical changes and recurring elevation of cardiac enzymes. CVA was defined as loss of neurological function with a duration superior to 24 hours or through the presence of a new area of cerebral infarction through image techniques, independent of the duration of symptoms⁽¹⁸⁾.

Primary PCI Procedure

Primary PCI was carried out in a routine manner through the femoral artery. After cannulating the artery, all patients received non-fractionated intravenous heparin (100 UI/Kg) and adjusted to reach activated coagulation time (ACT) from 225 to 300s during intervention. After a catheter-guide 7F is positioned in the coronary artery ostium, basic angiography was carried out. The coronary flow of the artery related to infarction (ARI) before and after primary PCI was graded visually according to TIMI flow classification⁽¹⁹⁾, which defines as flow: TIMI grade 0, no antegrade flow beyond the occlusion point; TIMI grade 1, the passage of contrast medium beyond the obstruction location, however without opacification of all the distal coronary bed; TIMI grade 2, the passage of contrast medium through the obstruction, with opacification of the whole distal bed, but in a slow manner; TIMI grade 3, complete coronary perfusion, with antegrade flow in the distal bed occurring readily as in the proximal coronary bed. The angiographic evaluation of myocardial blush, myocardial blush grade (MBG), was also carried out before and after procedure, according to a description from van't Hof et al⁽²⁰⁾: zero – no density of contrast

medium, or myocardial blush; 1 – minimal contrast density, or myocardial blush; 2 – moderate contrast density, or myocardial blush, but with less intensity than that obtained during angiography of an artery not related to the infarction, contralateral or ipsilateral; 3 – contrast density, or normal myocardial blush, with an intensity comparable to that obtained during angiography of an artery not related to the contralateral or ipsilateral infarction. Based on MBG, microvasculature was classified as occluded if MBG is of 0 or 1, or open if MBG 2 or 3.

All the patients were treated with an intracoronary stent and with drugs customarily used in primary PCI, such as AAS, clopidogrel or ticlopidine. The use or not of glycoprotein IIb/IIIa inhibitors became the criteria of the interventionist cardiologist who carried out the procedure.

Defined as a success of the procedure was a residual stenosis lower than 20% in the presence of TIMI grade 3 flow, without the presence of major cardiac events (death, reinfarction or emergency cardiac surgery) or reocclusion of the culprit vessel during hospitalization⁽¹⁸⁾.

LVEF was calculated through the delineation of left ventriculography, in diastole and systole, in oblique projection of the right anterior.

TIMI Frame Count Analysis

Objective evaluation of the corrected TIMI frame count (CTFC) was carried out according to the description from Gibson et al⁽¹⁷⁾, through counting the number of existing frames between the moment when the contrast medium fills the coronary artery until the moment when this reaches specific locations in each vessel. The first frame used for CTFC counting will be that where the contrast completely fills the artery, and this occurs when three criteria are

reached: 1) a column of total contrast or almost totally concentrated extends along the whole coronary artery origin; 2) the contrast touches both edges of the coronary artery origin; 3) when there is antegrade flow of contrast medium. Establishment of the last frame happens when the contrast initially fills the principal distal branches. Each vessel will have its specific branch. In the case of the left anterior descending artery it will be the distal bifurcation; in the circumflex artery it will be the distal bifurcation of the segment with the longest total distance that includes the culprit lesion, and in the right coronary artery it will be the first branch of the posterolateral artery. Due to greater extension of the left anterior descending artery, the frame counting in its evaluation was divided by 1.7. The angiographic acquisitions were carried out with a speed of 30 frames a second. The lens intensifier of the image selected for acquisition was 9 inches (23 cm), to permit a broad acquisition of ARI. In proportion to the frames for CTFC evaluation in ARI it was carried out before and after primary PCI, after an intracoronary nitroglycerin infusion (100 µg) to guarantee maximal vasodilatation. CTFC was evaluated in the left anterior descending and circumflex arteries in the left or right anterior oblique projections with caudal angulation, and the right coronary artery in left anterior oblique projection with cranial angulation. In the occluded arteries, CTFC was considered with a value of 100.

Electrocardiogram Analysis

An electrocardiogram (ECG) with 12 deviations was registered immediately before and at 90 minutes after primary PCI. The analysis was made by two observers who did not know the corresponding clinical and angiographic results. The ST-segment elevation total (ΣeST) was measured

manually 20 ms after the end of the QRS-complex in the deviations that explored the infarction area. The (ΣeST) resolution ($R\Sigma eST$) after primary PCI was quantified as a percentage of value obtained from the base ECG. A reduction $\geq 70\%$ from the initial value was considered as complete resolution of ΣeST , a reduction of 30% to $< 70\%$ was considered as partial resolution of ΣeST , and a reduction of $< 30\%$ was considered as an absence of resolution of ΣeST ^(21,22).

Statistical Analysis

The values of continuous variables were presented as mean \pm standard deviation. To check the association between categorized variables we used the exact tests of Fisher and the Chi-square of Pearson. The estimate of odds ratio (OR) was carried out for the factors that were associated with the significance level of 5% with CTFC, the composition death/reinfarction/CVA and death separately. The tests of Shapiro-Wilk and Levene were used to check the distribution normality of quantitative variables and the equality of variances, respectively. The T Student and Mann-Whitney tests were used for comparison of two averages. Through logistic regression, by the Stepwise Backward method and using Wald statistics, risk factor analysis was carried out for the CTFC outcomes ≥ 40 frames, death/reinfarction/CVA and death separately.

RESULTS

Between January 2004 and November 2006, 201 patients with STEMI were randomized and treated with primary PCI for contrast media ioxaglate (Hexabrix[®]) or iodixanol (Visipaque[®]). Clinical characteristics of the patients are demonstrated in table 1. The exception of major prior use of ACE inhibitors in the iodixanol group (41.7% versus 26.7% in the ioxaglate group; $p=0.026$) and the tendency of greater incidence of previous angina in the ioxaglate group (36.2% versus 25.0% in the iodixanol group; $p=0.095$), the two groups analyzed exhibited similar clinical characteristics. The proportion of patients with AMI in the anterior wall was not significantly different among the groups. In the same manner, the ischemia time (pain-balloon), pain-door and door-balloon did not differentiate in a significant form. The great majority of patients in both groups (87.6% for the ioxaglate group versus 90.6% for the iodixanol group; $p=0.652$) was treated as a door-balloon time ≤ 90 minutes.

Table 2 exhibits the angiographic characteristics. It is observed in the group of patients treated with iodixanol a tendency for greater presence of angiographically visible thrombus (49.0% versus 35.2%; $p=0.063$), for a smaller minimal luminal diameter pre-primary PCI (0.06 ± 0.14 versus 0.10 ± 0.17 ; $p=0.088$) and for a greater LVEF ($47 \pm 5.6\%$ versus $45.6 \pm 5.8\%$; $p=0.069$). The proportion of patients with multiarterial disease was similar in the two groups.

The presence of inadequate myocardial reperfusion or no-reflow, defined as CTFC ≥ 40 frames was similar in the two groups (22.9% in the ioxaglate group versus 19.8% in the iodixanol group; $p=0.611$). When CTFC was evaluated as a continuous variable, also no significant difference between the

groups was observed (31.0 ± 14.9 in the ioxaglate group versus 29.1 ± 12.9 in the iodixanol group; $p=0.908$) (table 3).

Other myocardial reperfusion markers were also analyzed and there was no statistically significant differences between the contrast media regarding the presence of TIMI grade 0/1/2 flow (13.3% in the ioxaglate group versus 11.5% in the iodixanol group; $p=0.831$), blush 0/1 (18.1% in the ioxaglate group versus 14.6% in the iodixanol group; $p=0.570$) and incomplete resolution of ST-segment elevation in the ECG at 90 minutes of procedure (27.6% in the ioxaglate group versus 30.2% in the iodixanol group; $p=0.756$). The proportion of patients with all the reperfusion markers simultaneously indicating inadequate tissue reperfusion also did not differ significantly between the groups (27.6% in the ioxaglate group versus 31.2% in the iodixanol group; $p=0.643$).

Univariate analysis showed that the following factors influenced in the primary end point: diabetes mellitus, creatinine on admission ≥ 1.5 mg/dl, infarction in the anterior wall, cardiac frequency, Killip \geq II on admission, ischemia time, pain-door time, door-balloon time > 90 minutes, CK-MB peak, FEVE and the volume of contrast medium used in the procedure. Through multivariate analysis, the following factors were independent predictors of CTFC ≥ 40 frames: diabetes mellitus, ischemia time, infarction in the anterior wall and the volume of contrast medium used in the procedure (table 4).

The rate of major adverse combined events (death/reinfarction/CVA), defined as a secondary end point of the study, did not present significant difference between the groups (9.5% in the ioxaglate group versus 9.4% in the iodixanol group; $p=1.000$). Through multivariate analysis, the following factors were independent predictors of secondary end point: heart failure on admission

(OR=4.56; CI95% 1.16 – 17.92; p=0.0290), multiarterial coronary disease (OR=5.24; CI95% 1.38 – 19.87; p=0.0140) and CTFC post-primary PCI (OR=17.26; CI95% 4.96 – 60.01; p=0.0001).

The isolated analysis of major events does not indicate significant differences in the hospital rates of death through cardiac cause (8.6% for the ioxaglate group versus 8.3% for the iodixanol group; p=1.000), of reinfarction (2.9% for the ioxaglate group versus 5.2% for the iodixanol group; p=0.483) and CVA (1.9% for the ioxaglate group versus 1% for the iodixanol group; p=1.000). Through multivariate analysis were identified as independent risk factors for mortality due to cardiac causes: ischemia time, HF on admission, multiarterial coronary disease and resolution of ST-segment elevation in the ECG at 90 minutes of procedure (table 5).

There were no significant differences in the procedure success rates (79% for the ioxaglate group versus 81.3% for the iodixanol group; p=0.727) and hemorrhagic complications (1.9% for the ioxaglate group versus 5.2% for the iodixanol group; p=0.262). The proportion of patients who used the glycoprotein IIb/IIIa inhibitor did not differ in a significant way among the groups. No patient from the study was subjected to emergency cardiac surgery.

As for deterioration in the post-procedure renal function, defined as the elevation incidence of creatinine levels > 0.5 mg/dl, the two groups had similar rates (5.8% for the ioxaglate group versus 5.3% for the iodixanol group; p=1.000).

DISCUSSION

This is the first randomized study to compare the contrast media iodixanol and ioxaglate regarding myocardial reperfusion in patients with AMI treated with primary PCI. The main finding of this investigation is the following: there was no significant difference between the contrast media iodixanol and ioxaglate concerning the presence of no-reflow (CTFC \geq 40 frames) after primary PCI in AMI. In the same way, there was no significant difference in major adverse events (death/reinfarction/CVA) during the hospital phase between the two contrast media.

Despite intense advances in Interventionist Cardiology in recent years, involving equipment, techniques, instruments and medications, the no-reflow phenomenon still persists in 0.6% to 3.1% of percutaneous coronary intervention cases. These rates increase substantially in patients with AMI, and of these, up to 25% may evolve with this complication^(3,23).

In the current study we establish no-reflow in 21.4% of the total number of patients analyzed through CTFC (\geq 40 frames), with similar distribution in the two contrast media. Facing these data the differences *in vitro* between iodixanol and ioxaglate seem insignificant over the clinical expression of myocardial non perfusion. Perhaps, through the multifactorial nature of no-reflow pathogenesis specific alterations caused by a determined contrast medium may not be sufficiently capable of modifying its manifestation. Above all in AMI, when other factors of proven interference in microvasculature are present, such as reperfusion injury and tissue edema in the infarction zone, preponderantly biorrheological alterations do not have the necessary strength to modify the complex no-reflow scenario by themselves.

A new finding in the current study is identification of the volume of contrast medium used in the procedure as an independent predictor of myocardial non reperfusion. Several studies *in vitro* have established the alterations caused by contrast media in blood viscosity, in degranulation and platelet activation and in the capacity to generate fibrinolysis⁽³⁷⁻⁴⁰⁾. It is possible that there may be a strong relationship between the quantity of contrast that interacts with the elements of blood and/or reaches the microcirculation and the intensity of its effects in the no-reflow pathogenesis. Recently, Reinhart et al⁽⁴¹⁾ on analyzing the influence of three contrast media (iopromide, ioxaglate and gadolinium-DOTA) on blood viscosity, in the morphology of red blood cells and on platelet function, demonstrated that some of the alterations caused by these agents, such as the reduced deformability of red blood cells and increased blood viscosity, were strongly related to the dosage of contrast used. The need for smaller volumes in using gadolinium, compared to contrast media containing iodine, contributed to lower rate of adverse effects. These data indicate that the quantity of contrast agents administered during primary PCI has an influence on cell mechanisms involved in the no-reflow.

Davidson et al⁽¹⁴⁾, in publishing the COURT study (Contrast Media Utilization in High Risk PTCA), observed that the use of iodixanol, compared to ioxaglate, was associated with a significant reduction in adverse clinical results, above all acute occlusion of the treated vessel and non-fatal infarction, during PCI for the acute coronary syndromes. Contrary to these results, our study indicates that the two contrast media, ioxaglate and iodixanol, exert the same impact on the combined clinical outcomes of death, reinfarction or CVA. More probably, the specific biochemical properties of contrast media are not

sufficiently strong to influence clinical results in patients with AMI subjected to primary PCI.

The identification of clinical characteristics or related to the procedure that may be associated with no-reflow is of fundamental importance in the prevention and therapeutical approach of this phenomenon. Previous studies have identified age, hyperglycemia, absence of prior pre-infarction angina, ulcerated plaques, visible thrombus in angiography, calcified vessels and long lesions as risk factors for myocardial non reperfusion⁽²⁹⁻³⁴⁾. We identify as variable independent predictors of no-reflow diabetes mellitus, ischemia time, infarction in anterior wall and volume of contrast medium used in the procedure. Diabetes mellitus has been associated with endothelial dysfunction, reduced reserve of coronary flow and damaged ischemic pre-conditioning; all these factors can contribute to abnormal myocardial perfusion⁽³⁵⁻³⁷⁾. Abhiram Prasad et al⁽³⁸⁾, on evaluating the impact of diabetes mellitus in myocardial perfusion after primary PCI, demonstrated that, despite similar rates of TIMI grade 3 flow after primary PCI in patients with and without diabetes mellitus, diabetic patients more frequently had abnormal myocardial perfusion evaluated through incomplete resolution of ST-segment and reduced MBG. Despite restoration of TIMI grade 3 flow in more than 95% of diabetic patients, only 50% obtained complete resolution of ST-segment and normal MBG. Several pathophysiological mechanisms have been postulated in the attempt to explain the association of diabetes mellitus with microvascular injury: 1) diabetes is associated with a pro-thrombotic and inflammatory state; the accumulation of leukocytes and micro-embolus in the capillaries of diabetic patients may lead to coronary microvascular obstruction^(39,40); 2) coronary endothelial dysfunction

and smooth muscle cells due to oxidative stress, accompanied by reduced availability of nitric oxide, and increased liberation of endothelin can lead to microvascular spasm and reduced myocardial perfusion after PCI in diabetic patients⁽⁴⁰⁾; 3) the acute recruitment of collateral coronary vessels seems to be compromised in diabetic patients compared to non diabetics⁽⁴¹⁾.

Another finding of the Abhiram Prasad et al⁽³⁸⁾ study that coincides with our results and that, together with the presence of diabetes mellitus, the infarction in anterior wall and ischemia time were also independent predictors of no-reflow. It is possible that these last two factors may be associated with no-reflow by strongly contributing to a greater extension of the necrosis area.

No-reflow constitutes a marker of major myocardial tissue damage and is associated with a worse functional recuperation of the left ventricle, to an increased HF frequency and higher mortality rates in the short and long term⁽²³⁾. Recently, Brosh et al⁽²⁹⁾ evaluated the occurrence of no-reflow as result predictor in patients subjected to primary PCI in 599 patients with AMI treated with a coronary stent and glycoprotein IIb/IIIa inhibitors. No-reflow was categorized as TIMI grade < 3 flow at the end of procedure and was present in 6.7% of patients. Patients who evolved with no-reflow had greater hospital mortality, but not reaching statistical significance, compared to that of patients with TIMI grade 3 flow (5% versus 1.1%; p=0.1). Nevertheless, at 30 days follow-up, the group with no-reflow exhibited a difference in statistically significant mortality (10% versus 2.5%; p=0.03) and was maintained as such in the 6 month follow-up (12.5% versus 4.3%; p=0.04). Through multivariate analysis, adjusted to risk factors, the occurrence of no-reflow was an independent predictor of mortality in the short and long term (OR 3.3; p=0.05;

OR 3.4; $p= 0.02$, respectively), while obtaining TIMI grade 3 flow, in turn, was an independent predictor for lower incidence of major adverse cardiac events ($p=0.008$). In the current study, the mortality and reinfarction rates among the patients that evolved with no-reflow were significantly higher when compared to those of patients who obtained optimal myocardial reperfusion.

For the combined end point of death, reinfarction or CVA we identify as independent risk factors to HF on admission, multiarterial coronary disease and CTFC post-primary PCI. Several studies have analyzed the relationship of CTFC with clinical results. Hamada et al⁽⁴²⁾ evaluated in 104 consecutive patients with first AMI the association of CTFC with better clinical and functional results after primary PCI. The principal finding of this study was that a lower CTFC in ARI in patients with TIMI grade 3 flow immediately after primary PCI was associated with a greater functional recuperation of the left ventricle and lower incidence of complications in the first month of procedure, in comparison with those who had higher CTFC. As well as this, lower CTFC immediately after primary PCI was the strongest predictor for improvement in the regional left ventricular function through multivariate analysis. Other studies have also demonstrated that patients submitted to primary PCI and that survived had significantly lower CTFCs⁽⁴³⁾.

In analyzing mortality through cardiac causes, the current study established as independent risk factors for this event ischemia time, HF on admission, multiarterial coronary disease and resolution of ST-segment elevation in ECG at 90 minutes of procedure. Other studies have confirmed the consistent relationship between the resolution grade of ST-segment and subsequent mortality after reperfusion therapies in AMI^(23,44). Even after primary

PCI with TIMI grade 3 flow already established, persistent ST-segment elevation is linked to poor recuperation of the left ventricular function and an increase in mortality⁽⁴⁵⁾. In addition, patients with an increase in the ST-segment elevation after primary angioplasty (ST-segment re-elevation) seem to run a greater risk of death and HF, due to infarction extension, distal embolization or reperfusion injury^(46,47). Haager et al⁽⁴⁸⁾, in evaluating the predictive value of MBG, CTFC and ST-segment resolution in mortality in the short and long term for patients with high-risk AMI and subjected to primary PCI, also demonstrated that, in a different way from ST-segment resolution, CTFC did not persist as an independent mortality predictor, although this rate has been significantly higher in patients who evolved with this end point.

The originality of this study becomes evident on demonstrating for the first time that, although the contrast media ioxaglate and iodixanol may have properties *in vitro* that theoretically may differentiate them in the pathobiological structure of myocardial perfusion in AMI, these agents do not exhibit significant differences regarding the incidence of no-reflow nor interfere in the safety and efficiency results of primary PCI after AMI. The association between the contrast volume and no-reflow development deserves additional investigation.

STUDY LIMITATIONS

The current study presents limitations due to the following factors: 1) carried out in one single center; 2) although CTFC is a myocardial reperfusion marker of a continuous nature, it was used as a cut-off point (≥ 40 frames) to compare the contrast media. There is a lack of studies comparing the cut-off point employed with diagnostic findings of tissue reperfusion in other evaluation

methods; 3) the size of the sample is relatively small to demonstrate possible subtle differences in the clinical outcomes between the two contrast types.

CONCLUSIONS

The contrast media ioxaglate and iodixanol do not exhibit significant differences concerning the incidence of no-reflow categorized as CTFC \geq 40 frames in patients with AMI subjected to primary PCI. In addition no significant differences were observed in the incidence of combined clinical outcomes of death, reinfarction or CVA in the two contrast agents analyzed.

Table 1. Clinical Characteristics of Patients.

	ioxaglate (n = 105)	Iodixanol (n = 96)	p
Age (years)	65 \pm 12	68 \pm 11	0.310
Male sex	70 (66.7%)	65 (67.7%)	0.882
BMI (Kg/m ²)	26.7 \pm 2.9	26.8 \pm 3.7	0.869
Risk Factors for CAD			
Diabetes Mellitus	15 (14.3%)	18 (18.8%)	0.448
Dyslipidemia	41 (39%)	34 (35.4%)	0.662
Systemic arterial hypertension	60 (57.1%)	65 (67.7%)	0.146
Smoking	53 (50.5%)	44 (45.8%)	0.573
Family history of CAD	16 (15.2%)	9 (9.4%)	0.285
Previous angina	38 (36.2%)	24 (25%)	0.095
Previous MI	2 (1.9%)	5 (5.2%)	0.262
Previous CVA	4 (3.8%)	3 (3.1%)	1.000
Previous revascularization surgery	6 (5.7%)	4 (4.2%)	0.750
Previous PCI	2 (1.9%)	4 (4.2%)	0.428
Creatinine \geq 1.5 mg/dl	3 (2.9%)	2 (2.1%)	1.000
Average ischemic time (min)*	370 \pm 172	367 \pm 148	0.796
Pain-door time (min)**	304 \pm 147	311 \pm 145	0.698

Door-balloon time (min) ^{***}	66 ± 83	56 ± 20	0.343
Door-balloon time > 90 min	13 (12.4%)	9 (9.4%)	0.652
Killip ≥ II on admission	15 (14.3%)	11 (11.5%)	0.675
Anterior AMI	52 (49.5%)	44 (45.8%)	0.672
CK-MB Peak (IU)	327 ± 146	298 ± 94	0.112
Previous use of medication			
ACE inhibitor	28 (26.7%)	40 (41.7%)	0.026
Beta-blocker	0 (0.0%)	3 (3.1%)	1.000
Statin	10 (9.5%)	15 (15.6%)	0.206
AAS	17 (16.2%)	21 (21.9%)	0.368
Insulin	2 (1.9%)	6 (6.3%)	0.155
Oral hypoglycemic	12 (11.4%)	12 (12.5%)	0.831

* Time interval between the start of symptoms and the first balloon insufflation.

** Time interval between the start of symptoms and the first hospital assistance.

*** Time interval between the first hospital assistance and the first balloon insufflation.

BMI = body mass index; CAD = coronary arterial disease; MI = myocardial infarction; CVA = cerebral vascular accident; PCI = percutaneous coronary intervention; AMI = acute myocardial infarction; CK = creatine phosphokinase; ACE = angiotensin conversion enzyme; AAS = acetylsalicylic acid.

Table 2. Angiographic Characteristics and Factors Related to Procedure.

	loxaglate	Iodixanol	p
	(n = 105)	(n = 96)	
Artery involved in infarction			
Anterior descending	51 (48.6%)	44 (45.8%)	0.778
Circumflex	10 (9.5%)	18 (18.8%)	0.068
Right coronary	44 (41.9%)	34 (35.4%)	0.778
Multiarterial coronary disease	59 (56.2%)	45 (47.4%)	0.257
Visible Thrombus	37 (35.2%)	47 (49%)	0.063
Reference diameter of vessel (mm)	3.10 ± 0.32	3.08 ± 0.24	0.897
Minimum luminal diameter pre-primary PCI (mm)	0.10 ± 0.17	0.06 ± 0.14	0.088
CTFC	99.0 ± 4.2	99.3 ± 4.8	0.129
LVEF (%)	45.6 ± 5.8	47.0 ± 5.6	0.069
Minimum luminal diameter post-primary PCI (mm)	3.10 ± 0.30	3.08 ± 0.22	0.520

Acute gain	3.00 ± 0.37	3.02 ± 0.26	0.888
Contrast medium volume (ml)	137.4 ± 8.1	137.0 ± 7.4	0.729
<i>Glycoprotein IIb/IIIa inhibitor</i>	5 (4.8%)	6 (6.3%)	0.760

PCI = percutaneous coronary intervention; CTFC = corrected TIMI frame count;
LVEF = Left ventricular ejection fraction.

Table 3. Primary and secondary end points.

	loxaglate (n = 105)	Iodixanol (n = 96)	p
Reperfusion Markers			
CTFC ≥ 40	24 (22.9%)	19 (19.8%)	0.611
CTFC	31.0 ± 14.9	29.1 ± 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
RΣeST ≥ 70%	76 (72.4%)	67 (69.8%)	0.756
RΣeST < 70%	29 (27.6%)	29 (30.2%)	0.756
Cardiac death	9 (8.6%)	8 (8.3%)	1.000
Reinfarction	3 (2.9%)	5 (5.2%)	0.483
CVA	2 (1.9%)	1 (1%)	1.000
Death/Reinfarction/CVA	10 (9.5%)	9 (9.4%)	1.000
Procedure success	83 (79%)	78 (81.3%)	0.727
Hemorrhagic complications	2 (1.9%)	5 (5.2%)	0.262
<i>Creatinine increase > 0.5 mg/dl</i>	6 (5.8%)	5 (5.3%)	1.000

CTFC = corrected TIMI frame count; TIMI = thrombolysis in myocardial infarction; MBG = myocardial blush grade; RΣeST = resolution rate of ST-segment elevation total in the derivations related to acute myocardial infarction; CVA = cerebral vascular accident.

Table 4. Multivariate Analysis of Independent Predictors of CTFC \geq 40 frames.

	OR	CI 95%	p
Diabetes Mellitus	6.060	1.600 – 21.700	0,005
Ischemia time (min)	1.005	1.002 – 1.008	0,0008
Anterior AMI	4.070	1.240 – 13.90	0.01
<i>Contrast volume (ml)</i>	1.080	1.003 – 1.180	0.04

OR = odds ratio; CI = confidence interval; AMI = acute myocardial infarction.

Table 5. Multivariate Analysis of Independent Predictor of Hospital Mortality.

	OR	CI 95%	p
Ischemia time (min)	1.003	1.0008 – 1.0071	0.014
HF on admission	5.740	1.2900 – 25.5000	0.021
Multiarterial coronary disease	6.120	1.2100 – 30.8500	0.020
<i>Resolution of ST-segment elevation at 90 minutes of procedure (mm)</i>	0.950	0.9300 – 0.9800	0.0004

OR = odds ratio; CI = confidence interval; HF = heart failure.

REFERENCES

1. Keeley EC, Boura JA, Grines CL. Primary angioplasty versus intravenous thrombolytic therapy for acute myocardial infarction: a quantitative review of 23 randomized trials. *Lancet* 2003;361:13–20.
2. Morishima, Sone T, Okumura K, Tsuboi H, Kondo J, Mukawa H, Matsui H, Toki Y, Ito T and Hayakawa T. 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;36:1202–1209.

3. Abbo KM, Dooris M, Glazier S, O'Neill WW, Byrd D, Grines CL and Safian RD. Features and outcome of no-reflow after percutaneous coronary intervention. *Am J Cardiol* 1995;75:778–782.
4. Morishima, Sone T, Mokuno S, Taga S, Shimauchi A, Oki Y, Kondo J, Tsuboi H and Sassa H. Clinical significance of no-reflow phenomenon observed on angiography after successful treatment of acute myocardial infarction with percutaneous transluminal coronary angioplasty. *Am Heart* 1995;130:239–243.
5. Anderson, Karagounis LA, Becker LC, Sorensen SG and 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;87:1829–1839.
6. Gick M, Jander N, Bestehorn HP, 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;112:1462–1469.
7. Eeckhout E, Kern MJ. The coronary no-reflow phenomenon: a review of mechanisms and therapies. *Eur Heart J* 2001;22:729–739.
8. Werner GS, Lang K, Kuehnert H, et al. Intracoronary verapamil for reversal of no-reflow during coronary angioplasty for acute myocardial infarction. *Catheter Cardiovasc Interv* 2002;57:444–451.

9. Taniyama Y, Ito H, Iwakura K, et al. Beneficial effect of intracoronary verapamil on microvascular and myocardial salvage in patients with acute myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol* 1997;30:1193–1199.
10. Assali AR, Sdringola S, Ghani M, 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;51:27–31.
11. Ross AM, Gibbons RJ, Stone GW, et al. 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;45:1775–80.
12. Katsuomi I, Hiroshi I, Shigeo K, 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. *European Heart Journal* 2006;27:534–539.
13. Grabowski EF, Jang IV, Gold H, Head C, Benoit SE, Michelson AD. Variability of platelet degranulation by different contrast media. *Acad Radiol* 1996;3:S485–S487.
14. Davidson CJ, Laskey WK, Hermiller JB, et al. Randomized Trial of Contrast Media Utilization in High-Risk PTCA – The COURT Trial. *Circulation* 2000;101:2172–2177.
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;119:315–319.

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;125:71–78.
17. Gibson CM, Cannon CP, Daley WL, et al. The TIMI frame count: a quantitative method of assessing coronary artery flow. *Circulation* 1996;93:879–888.
18. Smith SC, Feldman TE, Hirshfeld JW, et al. ACC/AHA/SCAI 2005 Guideline Update for Percutaneous Coronary Intervention – Summary Article. *J Am Coll Cardiol* 2006;47:e1–e121.
19. The TIMI Study Group. The Thrombolysis in Myocardial Infarction (TIMI) trial. Phase I findings. *N Engl J Med* 1985; 312:932–936.
20. van't Hof AW, Liem A, Suryapranata H, et al. Angiographic assessment of myocardial reperfusion in patients treated with primary angioplasty for acute myocardial infarction. *Circulation* 1998;97:2302–2306.
21. Schröder R, Dissmann R, Bruggemann T 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;24:384–391.
22. Schröder R, Wegscheider K, Schroder K, Dissmann R, Meyer-Sabellek W, for the INJECT Trial Group. 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;26:1657–64.

23. Ito H, Maruyama A, Iwakura K, 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;93:223–228.
24. Bernard R, Chaitman and Michael J. Lim. No reflow and the quest to achieve optimal perfusion during the acute phase of myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol* 2004;44:313–315.
25. Schmid-Schonbein GW. Capillary plugging by granulocytes and the no-reflow phenomenon in the microcirculation. *Fed Proc* 1987;46:2397–2401.
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;9:878–885.
27. Al Dieri R, Beguin S, Hemker HC. The ionic contrast medium ioxaglate interferes with thrombin-mediated activation of factor V, factor VIII and platelets. *J Thromb Haemost* 2003;1:269–274.
28. Reinhart WH, Pleisch B, Harris LG and Lütolf M. Influence of contrast media (iopromide, ioxaglate, gadolinium-DOTA) on blood viscosity, erythrocyte morphology and platelet function. *Clinical Hemorheology and Microcirculation* 2005;32:227–239.
29. David B, Abid RA, Aviv M, et al. Effect of no-reflow during primary percutaneous coronary intervention for acute myocardial infarction on six-month mortality. *Am J Cardiol* 2007;99:442–445.

30. Kaul S, Ito H. Microvasculature in acute myocardial ischemia: part II. Evolving concepts in pathophysiology, diagnosis, and treatment. *Circulation* 2004;109:310–315.
31. Iwakura K, Ito H, Ikushima M, et al. Association between hyperglycemia and the no-reflow phenomenon in patients with acute myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol* 2003;41:1–7.
32. Sewdarsen M, Jialal I, Vythilingum S, et al. Stress hyperglycaemia is a predictor of abnormal glucose tolerance in Indian patients with acute myocardial infarction. *Diabetes Res* 1987;6:47–49.
33. Booth TJ, Stalker AM, et al. Elevated ambient glucose induces acute inflammatory events in the microvasculature: effects of insulin. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2001;280:848–856.
34. Iwakura K, Ito H, Ikushima M, 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;38:472–477.
35. Nitenberg A, Valensi P, Sachs R, Dali M, Aptekar E and 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;42:1017–1025.
36. Nahser PJ, Brown RE, Oskarsson H, Winniford MD and Rossen JD. Maximal coronary flow reserve and metabolic coronary vasodilation in patients with diabetes mellitus. *Circulation* 1995;91:635–640.

37. Ishihara M, Inoue I and Kawagoe T et al. Diabetes mellitus prevents ischemic preconditioning in patients with a first acute anterior wall myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol* 2001;38: 1007–1011.
38. Prasad A, Stone GW, Stuckey TD et al. Impact of diabetes mellitus on myocardial perfusion after primary angioplasty in patients with acute myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol* 2005;45:508–514.
39. Biondi-Zoccai GG, Abbate A, Liuzzo G and Biasucci LM. Atherothrombosis, inflammation, and diabetes. *J Am Coll Cardiol* 2003; 41:1071–1077.
40. Creager MA, Luscher TF, Cosentino F and Beckman JA. Diabetes and vascular disease: pathophysiology, clinical consequences, and medical therapy. *Circulation* 2003;108:1527–1532.
41. Werner GS, Richartz BM, Heinke S, Ferrari M and Figulla HR. Impaired acute collateral recruitment as a possible mechanism for increased cardiac adverse events in patients with diabetes mellitus. *Eur Heart J* 2003;24:1134–1142.
42. Shinichi Hamada, Takashi Nishiue, Seishi Nakamura, et al. TIMI frame count immediately after primary coronary angioplasty as a predictor of functional recovery in patients with TIMI3 reperfused acute myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol* 2001;38:666–71.
43. Gibson CM, Goel M, Cohen DJ, 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. *J Am Coll Cardiol* 1998;32:28–34.

44. Ito H, Tomooka T, Sakai N, 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;85:1699–1705.
45. Claeys MJ, Bosmans J, Veenstra L, Jorens P, De Raedt H and 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;99:1972–1977.
46. Kondo M, Tamura K, Tanio H and Shimono Y. Is ST segment re-elevation associated with reperfusion an indicator of marked myocardial damage after thrombolysis? *J Am Coll Cardiol* 1993;21:62–67.
47. Miida T, Oda H, Toeda T and 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;73:851–855.
48. Haager PK, Christott P, Heussen N, Lepper W, Hanrath P and Hoffmann R. Prediction of clinical outcome after mechanical revascularization in acute myocardial infarction by markers of myocardial reperfusion. *J Am Coll Cardiol* 2003;41:532–538.