

Uso de Tirofibana em Laboratório pode Reduzir Ocorrência de não Reperusão Durante Intervenção Coronariana Percutânea Primária. Um Estudo Piloto Randomizado

In-Lab Upfront Use of Tirofiban May Reduce the Occurrence of No-Reflow During Primary Percutaneous Coronary Intervention. A Pilot Randomized Study

Igor Matos Lago,¹ Gustavo Caires Novaes,¹ André Vannucchi Badran,¹ Rafael Brolio Pavão,¹ Ricardo Barbosa,² Geraldo Luiz de Figueiredo,¹ Moyses de Oliveira Lima Filho,¹ Jorge Luiz Haddad,¹ André Schmidt,¹ José Antônio Marin Neto¹

Divisão de Cardiologia, Departamento de Clínica Médica, Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto - Universidade de São Paulo,¹ São Paulo, SP; Hospital São Joaquim,² Franca, SP - Brasil

Resumo

Fundamento: Mesmo com abertura da artéria coronária culpada bem sucedida, a reperusão miocárdica nem sempre sucede a intervenção coronariana percutânea primária (ICPP). Inibidores da glicoproteína IIb/IIIa são usados no tratamento do fenômeno de não reperusão (NR), mas seu papel para preveni-lo não está comprovado.

Objetivo: Avaliar o efeito da administração, em laboratório, de tirofibana sobre a incidência de NR em infarto agudo do miocárdio com supra do segmento ST (IAMCSST) tratado com ICPP.

Métodos: Pacientes com IAMCSST tratados com ICPP foram randomizados (24 tirofibana e 34 placebo) neste estudo duplo-cego para avaliar o impacto de tirofibana intravenosa sobre a incidência de NR após ICPP de acordo com métodos angiográficos e eletrocardiográfico. Os desfechos do estudo foram: fluxo epicárdico TIMI (grau), grau de fluxo miocárdico (MBG), resolução da elevação do segmento ST < 70% (RST < 70%) aos 90 minutos e 24 horas após ICPP.

Resultados: Características antropométricas, clínicas e angiográficas basais eram equilibradas entre os grupos. A ocorrência de fluxo TIMI < 3 não foi significativamente diferente entre os grupos tirofibana (25%) e placebo (35,3%). MBG ≤ 2 não ocorreu no grupo tirofibana, e foi detectado em 11,7% dos pacientes do grupo placebo (p=0,13). RST < 70% ocorreu em 41,6% x 55,8% (p=0,42) aos 90 minutos, e em 29% x 55,9% (p=0,06) em 24 horas nos grupos tirofibana e placebo, respectivamente. NR grave (RST ≤ 30%) ocorreu em 0% x 26,5% (p=0,01) aos 90 minutos, e em 4,2% x 23,5% (p=0,06) em 24 horas nos grupos tirofibana e placebo, respectivamente.

Conclusão: Este estudo piloto mostrou uma tendência de redução de NR associada ao uso, em laboratório, de tirofibana em pacientes com IAMCSST tratados com ICPP, e abre caminho para um estudo em escala real que teste essa hipótese. (Arq Bras Cardiol. 2016; 107(5):403-410)

Palavras-chave: Doença Arterial Coronariana; Infarto do Miocárdio; Intervenção Coronária Percutânea; Complexo Glicoproteico GPIIb IIIa de Plaquetas; Angioplastia.

Abstract

Background: Despite successful opening of culprit coronary artery, myocardial reperfusion does not always follows primary percutaneous coronary intervention (PPCI). Glycoprotein IIb/IIIa inhibitors are used in the treatment of no-reflow (NR), but their role to prevent it is unproven.

Objective: To evaluate the effect of in-lab administration of tirofiban on the incidence of NR in ST-elevation myocardial infarction (STEMI) treated with PPCI.

Methods: STEMI patients treated with PPCI were randomized (24 tirofiban and 34 placebo) in this double-blinded study to assess the impact of intravenous tirofiban on the incidence of NR after PPCI according to angiographic and electrocardiographic methods. End-points of the study were: TIMI-epicardial flow grade; myocardial blush grade (MBG); resolution of ST-elevation < 70% (RST < 70%) at 90min and 24h after PPCI.

Results: Baseline anthropometric, clinical and angiographic characteristics were balanced between the groups. The occurrence of TIMI flow < 3 was not significantly different between the tirofiban (25%) and placebo (35.3%) groups. MBG ≤ 2 did not occur in the tirofiban group, and was seen in 11.7% of patients in the placebo group (p=0.13). RST < 70% occurred in 41.6% x 55.8% (p=0.42) at 90min and in 29% x 55.9% (p=0.06) at 24h in tirofiban and placebo groups, respectively. Severe NR (RST ≤ 30%) was detected in 0% x 26.5% (p=0.01) at 90 min, and in 4.2% x 23.5% (p=0.06) at 24h in tirofiban and placebo groups, respectively.

Conclusion: This pilot study showed a trend toward reduction of NR associated with in-lab upfront use of tirofiban in STEMI patients treated with PPCI and paves the way for a full-scale study testing this hypothesis. (Arq Bras Cardiol. 2016; 107(5):403-410)

Keywords: Coronary Artery Disease; Myocardial Infarction; Percutaneous Coronary Intervention; Platelet Glycoprotein GPIIb-IIIa Complex; Angioplasty. Full texts in English - <http://www.arquivosonline.com.br>

Correspondência: José Antônio Marin Neto •

Rua Dr. João Gomes Rocha, 880 - Apto.201, Edifício Victoria Hill. CEP 14.020-550, Jardim Irajá, Ribeirão Preto, SP - Brasil

E-mail: jamarin@cardiol.br, marin_net@yahoo.com

Artigo recebido em 19/01/16; revisado em 18/02/16; aceito em 10/06/16.

DOI: 10.5935/abc.20160149

Introdução

Depois de morte súbita, o infarto agudo do miocárdio com supra do segmento ST (IAMCSST) é a segunda apresentação clínica mais grave de doença arterial coronariana (DAC) nos EUA e na Europa.^{1,2} Por mais de uma década, a intervenção coronariana percutânea primária (ICPP) foi considerada o tratamento mais apropriado para restaurar o fluxo sanguíneo do miocárdio e, conseqüentemente, ter um impacto favorável na sobrevida.³ Apesar de o fluxo coronariano epicárdico ser estabelecido na artéria culpada, em uma proporção considerável de pacientes, não ocorre a reperfusão adequada do miocárdio, fato conhecido como fenômeno de não reperfusão (FNR).⁴ O FNR exerce uma influência negativa sobre a ICPP;⁵ dada à sua associação com uma área de necrose miocárdica mais extensa e disfunção sistólica do ventrículo esquerdo irreversível mais intensa, os quais são preditores independentes de mortalidade.⁶ Várias medidas terapêuticas, incluindo abordagens farmacológicas e aparelhos mecânicos foram utilizados no manejo dos dois principais mecanismos que levam ao FNR, o espasmo microvascular e a embolia distal por fragmentação de placa e coágulos.⁷ No entanto, o papel de cada um desses recursos terapêuticos, incluindo o uso dos inibidores da glicoproteína (IGP) IIb/IIIa, ainda é inconcluso, especialmente para a prevenção de FNR. Assim, considerando o atual manejo terapêutico de pacientes com IAMCSST, que inclui terapia antiplaquetária dupla e agentes antitrombóticos, seria apropriada uma investigação sobre o uso em laboratório de um IGP convencionais para diminuir a ocorrência de FNR, especialmente quando stents são implantados, como ocorre na maioria dos países em desenvolvimento. Esse foi o escopo deste estudo piloto randomizado, que comparou a incidência de FNR em pacientes com IAMCSST, tratados com ICPP e tirofibrina ou placebo.

Métodos

De agosto de 2011 a janeiro de 2014, 64 pacientes com IAMCSST, encaminhados pelo sistema de saúde de emergência, foram recrutados em dois hospitais terciários, um em Ribeirão Preto e um em Franca, no estado de São Paulo, Brasil. Os pacientes ou responsáveis assinaram termos de consentimento informado, aprovados pelo Comitê de Ética do Hospital das Clínicas de Ribeirão Preto da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, responsável pelos dois hospitais participantes no estudo (Processo 2495/2010).

Usando um sistema centralizado de randomização simples, 58 pacientes foram randomizados para receberem infusões intravenosas de tirofibrina (n=24), ou placebo (n=34), de forma duplo-cega. Os critérios de inclusão consistiram em: idade \geq 18 anos, dor torácica típica com duração \geq 20 minutos e $<$ 12 horas, elevação do segmento ST \geq 1mm em duas derivações contíguas ou provável bloqueio novo do ramo esquerdo. Seis dos pacientes encaminhados foram excluídos com base nos seguintes critérios de exclusão: choque cardiogênico, infarto do miocárdio prévio na mesma parede ventricular como o evento coronário atual, diátese hemorrágica, coma, disfunção hepática grave ou insuficiência renal grave (creatinina $>$ 3,0 mg/dL), contra-indicações para o uso de ácido acetilsalicílico, clopidogrel ou heparina,

expectativa de vida $<$ 1 ano, grande cirurgia há menos de 3 meses, acidente vascular cerebral há menos de 30 dias, aneurisma intracraniano prévio ou malformação arteriovenosa, trauma grave há menos de 6 semanas, uso de anticoagulante, incapacidade para dar consentimento informado por escrito.

Imediatamente após a randomização dos pacientes, um enfermeiro preparou as soluções de infusão, as quais não foram identificadas aos demais investigadores. Logo que os pacientes chegaram ao laboratório de cateterismo, placebo ou tirofibrina (25mcg/kg) foi administrado por via endovenosa, em *bolus* de 10 mL por 3 minutos. Nos dois tratamentos, volumes iguais foram infundidos por 12 horas, de modo que a tirofibrina foi administrada na dose de 0,15mcg/Kg/min. Heparina não fracionada foi administrada em *bolus* na dose de 70U/Kg para os pacientes do grupo da tirofibrina, e na dose de 100U/Kg no grupo placebo, pelo mesmo enfermeiro que preparou as soluções. Todos os outros procedimentos clínicos e laboratoriais relacionados à ICPP, tais como medicações, uso de cateter de aspiração de trombo e exames laboratoriais ficaram a critério do intervencionista. O procedimento terapêutico limitou-se à artéria culpada relacionada ao infarto. O FNR foi diagnosticado por avaliação angiográfica do fluxo epicárdico TIMI e fluxo miocárdico (*myocardial blush grade*, MBG), pelo médico responsável durante a ICPP, para avaliar a necessidade de outros medicamentos, incluindo a administração intracoronária de nitroglicerina, adenosina ou verapamil. Após a ICPP, foi realizada uma reavaliação angiográfica a cegas do grau do fluxo epicárdico e de MBG, com consenso de dois intervencionistas experientes. Eles também avaliaram, a cegas, a ocorrência de NR pela análise da resolução da elevação do segmento ST no eletrocardiograma 90 minutos e 24 horas após a ICPP. Em caso de discordância, uma terceira opinião era convocada a fim de se atingir um consenso. Os intervalos de tempo avaliados no estudo incluíram o tempo decorrido do início da dor torácica até a chegada à sala de emergência, tempo desde a dor inicial até a chegada ao laboratório de cateterismo, e duração dos procedimentos diagnósticos e terapêuticos. Complicações clínicas e duração da hospitalização também foram registradas.

O tamanho da amostra foi calculado pressupondo-se uma incidência de FNR de 70% no grupo placebo, com base em uma resolução do segmento ST $>$ 70% (sem resolução) aos 90 minutos após a ICPP. A hipótese do estudo foi que, utilizando esse critério, a incidência de NR seria reduzida em 50% no grupo tirofibrina, *i.e.*, uma incidência esperada de aproximadamente 35%, com poder de 80% e alfa bicaudal de 0,05. O cálculo resultou em um total de 56 pacientes, com 28 em cada grupo.⁸ A análise estatística foi realizada usando o programa STATA.⁹ A distribuição normal de cada variável foi analisada pelo teste Shapiro-Wilk; as variáveis com distribuição normal foram descritas em média e desvio padrão (DP), e as variáveis categóricas em valores absolutos e frequência (n) e porcentagem (%). As variáveis contínuas com e sem distribuição normal foram analisadas pelo teste paramétrico teste *t* de Student e teste Mann-Whitney, respectivamente. O teste qui-quadrado e o teste exato de Fisher foram usados para variáveis categóricas. Análise multivariada por regressão logística foi realizada para identificar preditores independentes de resolução do ST pós-ICPP, com as seguintes variáveis

Artigo Original

dicotômicas: uso de tirofiban/placebo; tempo de início da ICPP, tempo decorrido desde o início da dor torácica; fluxo TIMI (*Thrombolysis In Myocardial Infarction*), administração intracoronária de nitrato e adenosina; uso de cateteres para aspiração mecânica de trombos; pós-dilatação do stent durante ICPP. Nível de significância de 0,05 foi usado para todas as comparações.

Resultados

Dos 64 pacientes incluídos, 6 foram excluídos após randomização – 3 por violações do protocolo, 1 por ausência de lesão culpada, e 1 por choque cardiogênico subsequente. Dos 58 pacientes remanescentes, 34 foram alocados para o grupo placebo e 24 para o grupo tirofiban. As principais características clínicas basais, incluindo uso prévio de medicamentos, foram similares entre os grupos (Tabela 1). Em relação aos 3 pacientes com eventos coronarianos, todos pertenciam ao grupo tirofiban e se submeteram à ICPP prévia ($p=0,06$). O uso de cocaína foi identificado em um paciente do grupo placebo ($p=0,01$). A maioria dos pacientes de ambos os grupos chegou ao laboratório de cateterismo em menos de 6 horas do início dos sintomas (83,3% no grupo tirofiban e 77,6% no grupo placebo), e a maioria foram classificados como classe Killip-Kimball I ou II.

A tabela 2 apresenta aspectos técnicos do procedimento de cateterismo cardíaco pela artéria radial direita em 23 (95,8%) dos pacientes que receberam tirofiban e em 31 (91,2%) dos pacientes que receberam placebo ($p=1,00$). Em 57 pacientes (98,3%), foi introduzido um cateter guia de 6F. Pelo protocolo, todos os pacientes de ambos os grupos

foram tratados com ASA 200 mg e clopidogrel 300 mg antes do início do cateterismo cardíaco. Ventriculografia esquerda com contraste foi realizada no final do procedimento em 44 (75,6%) pacientes, 19 (79,2%) do grupo tirofiban e 25 (73,5%) do grupo placebo. Insuficiência moderada da função sistólica global do ventrículo esquerdo (VE) ocorreu em 15 (60%) pacientes do grupo placebo, contra 5 (26,3%) do grupo tirofiban ($p=0,03$). Não foram observadas outras diferenças angiográficas ao comparar os dois grupos (Tabela 2), incluindo a duração do procedimento de diagnóstico, com média de 16,7 ($\pm 11,2$) minutos no grupo tirofiban e 13,7 ($\pm 9,8$) minutos no grupo placebo ($p=0,11$).

As principais características do procedimento terapêutico são apresentadas na tabela 3. Todos os pacientes submeteram-se às mesmas abordagens arteriais, com os mesmos introdutores utilizados nos procedimentos diagnósticos. Em todos os procedimentos, foram utilizados somente stents metálicos convencionais, com uma taxa similar em ambos os grupos, 1,37 stent/paciente no grupo tirofiban, e 1,29 stent/paciente no grupo placebo ($p=0,75$). ICPP somente com balão foi usado em um paciente apenas, alocado no grupo tirofiban. Uma tendência de maior ocorrência de pós-dilatação do stent foi observada no grupo placebo ($p=0,06$). O tempo decorrido desde a chegada dos pacientes no laboratório de cateterismo até o início da administração intravenosa de tirofiban ou placebo foi similar entre os grupos, 6,26 ($\pm 3,1$) minutos no grupo tirofiban e 8,52 ($\pm 6,4$) minutos no grupo placebo. A frequência de complicações clínicas foi similar entre os grupos: pressão arterial sistólica < 90 mmHg em 5 (20,8%) pacientes do grupo tirofiban, em 5 (14,7%) pacientes do

Tabela 1 - Características basais

	Tirofiban (%) [†]	Placebo (%) ^Ω	p
Pacientes	24 (41,4%)	34 (58,6%)	
Idade	59,5 ($\pm 10,5$)	58,3 ($\pm 11,9$)	(=0,70) [‡]
Homens	19 (79,2%)	30 (88,2%)	(=0,46) ^f
Caucasianos	22 (91,6%)	27 (79,4%)	(=0,28) ^f
IMC ≥ 30	5 (20,8%)	7 (20,6%)	(=1,00) ^f
Hipertensão	16 (66,6%)	23 (67,6%)	(=0,84) ^x
Fumantes	13 (54,2%)	16 (47,1%)	(=0,79) ^x
Dislipidemia	10 (41,6%)	11 (32,4%)	(=0,58) ^x
História familiar de DAC	5 (20,8%)	12 (35,3%)	(=0,26) ^f
Diabetes	3 (12,5%)	7 (20,6%)	(=0,49) ^f
IECA/BRA	10 (41,6%)	15 (44,1%)	(=1,00) ^f
Hipoglicemiante oral	3 (12,5%)	8 (23,5%)	(=0,33) ^f
Estatinas	6 (25%)	3 (8,8%)	(=0,14) ^f
AAS	2 (8,3%)	4 (11,7%)	(=1,00) ^f
Diuréticos	1 (4,2%)	5 (14,7%)	(=0,38) ^f

IMC: índice de massa corporal; DAC: doença arterial coronariana; IECA: inibidor da enzima conversora de angiotensina; BRA: bloqueador do receptor da angiotensina; AAS: ácido acetilsalicílico; p: valor-p; f: valor-p calculado pelo teste exato de Fisher; ‡: valor-p calculado pelo teste t de Student (CI 95% 4,86-7,26); X: valor-p calculado pelo teste qui-quadrado; †: Porcentagem do grupo tirofiban; Ω: porcentagem do grupo placebo.

Tabela 2 – Características do cateterismo diagnóstico

VE/FE	(19 Tirofibana) [†] (%) ∪	(25 Placebo) [‡] (%) ∪	p
< 30%	4 (21,1%)	2 (8%)	(=0,34) ^f
31-40%	5 (26,3%)	15 (60%)	(=0,03) ^f
41-50%	6 (31,5%)	6 (24%)	(=0,73) ^f
Sem Ventriculografia	5 (26,3%)	9 (36%)	(=0,53) ^f
Padrão e grau de obstrução luminal da DAC			
UNIARTERIAL	14 (58,3%)	21 (61,7%)	(=1,00) ^f
BIARTERIAL	7 (29,2%)	8 (23,5%)	(=0,76) ^f
TRIARTERIAL	3 (12,5%)	5 (14,7%)	(=1,00) ^f
100 %	19 (79,2%)	29 (85,3%)	(=0,73) ^f
71 - 99 %	5 (20,8%)	4 (11,7%)	(=0,46) ^f
51 - 70 %	0 (0%)	1 (2,9%)	(=1,00) ^f

VE: ventriculografia esquerda; FE: fração de ejeção; p: valor-p; f: valor-p calculado pelo teste exato de Fisher; ∪: somente para pacientes submetidos à VE; †: porcentagem do grupo tirofibana; ‡: porcentagem do grupo placebo.

grupo placebo (p=0,73); frequência cardíaca > 100bpm em 4 (16,6%) pacientes do grupo tirofibana e em 2 (5,8%) pacientes do grupo placebo (p=0,22); bradiarritmia em 4 (16,6%) pacientes do grupo tirofibana e em 1 (2,9%) do grupo placebo (p=0,15). Um (1,7%) paciente do grupo tirofibana teve parada cardíaca com ressuscitação bem sucedida (p=0,41); hipotensão grave ou choque esteve presente em 3 (12,5%) pacientes do grupo tirofibana e em 2 (5,8%) do grupo placebo (p=0,6); pequeno hematoma no local do acesso venoso, segundo classificação do TIMI, esteve presente em 4 (16,6%) pacientes do grupo tirofibana, e 3 (8,8%) do grupo placebo (p=0,43); AVC hemorrágico ocorreu em 1 paciente do grupo placebo 3 dias após ICPP (p=1,00). A duração do procedimento terapêutico foi similar em ambos os grupos, 31,8 (± 20,2) minutos no grupo tirofibana e 35,41 (± 22,7) minutos no grupo placebo (p=0,47). Aspiração manual de trombo durante o procedimento terapêutico e o uso de outras medicações foram similares em ambos os grupos (Tabela 3).

De acordo com os critérios angiográficos do fluxo sanguíneo epicárdico (fluxo TIMI) < 3, a incidência de NR no final da ICPP não foi diferente entre os grupos: 6 pacientes do grupo tirofibana (25%) e 12 (35,3%) do grupo placebo. Pelos critérios angiográficos do MBG < 2 no final da ICPP, FNR não ocorreu em nenhum paciente do grupo tirofibana, mas foi detectado em 4 pacientes do grupo placebo (11,7%), sem diferença estatisticamente significativa. Pelos critérios do ECG de STR < 70%, o FNR ocorreu em 10 pacientes (41,6%) no grupo tirofibana e 19 pacientes (56%) no grupo placebo aos 90 minutos após a ICPP (p=0,42). Ainda, 7 (29%) dos pacientes do grupo tirofibana e 19 (55,8%) do grupo placebo atingiram o critério para NR em 24 horas (p=0,06). Quando o critério para FNR grave (STR < 30%) foi usado, nenhum paciente do grupo tirofibana e 9 (26,5%) do grupo placebo atingiram esse critério aos 90 minutos, e 1 (4,2%) do grupo tirofibana e 8 (23,5%) do grupo placebo apresentaram FNR grave em 24 horas (p=0,06).

Nenhuma variável, incluindo tratamento com tirofiban e pós-dilatação do stent durante ICPP, teve valor preditivo para a ocorrência de NR.

Discussão

Apesar da pequena amostra do estudo, a randomização assegurou a homogeneidade entre os dois grupos experimentais para todas as características basais, tais como idade, gênero, obesidade ou sobrepeso, fatores de risco para DAC, uso prévio de medicamentos anti-iscêmicos e antiateroscleróticos. Além disso, o tempo decorrido entre o início dos sintomas e a ida ao laboratório de cateterismo, o grau de disfunção do VE, e outras características que possam influenciar os resultados da ICPP (p.ex. gravidade da DAC, extensão e duração dos procedimentos) foram comparáveis entre os grupos. Somente depressão da fração de ejeção do VE foi mais marcante no grupo placebo, que pode ser reflexo de uma pior condição basal, ou resultado de uma ICPP menos efetiva.

Como esperado, o grau de fluxo coronariano epicárdico pré-ICPP e o grau de fluxo do miocárdio, expressos como TIMI-0 e MBG-0, foram predominantes em ambos os grupos. Em um pequeno número de casos, observamos que a recanalização espontânea da artéria culpada já havia sido iniciada no momento da angiografia diagnóstica.

Considerando o critério angiográfico, o FNR foi diagnosticado em 32,8% dos pacientes, 25% do grupo tirofibana e 38,3% do grupo placebo (fluxo TIMI < 3). Essa incidência de NR é mais alta que a predita na literatura.^{5,6} Por outro lado, pelo critério angiográfico de reperfusão do miocárdio (MBG < 2), FNR foi detectado em apenas 7,8% dos pacientes (todos do grupo placebo), incidência similar à relatada em estudos prévios^{10,11} Apesar de essas diferenças entre grupos não terem atingido significância estatística, elas mostram uma tendência para um melhor resultado da ICPP no grupo tratado com tirofiban, o que difere de achados prévios.¹² Ainda, esses resultados confirmam que

Tabela 3 – Características do procedimento terapêutico

ICPP	Tirofibana (%) [¶]	Placebo (%) ^Ω	p
Stent direto	7 (29,2%)	14 (41,2%)	(=0,41) ^f
Pré-dilatação	17 (70,8%)	20 (58,8%)	(=0,41) ^f
Pós-dilatação	1 (4,2%)	8 (23,5%)	(=0,06) ^f
Pressão máxima no stent	13,4 ±2,1 u	13,8±2,4	(=0,10) ^Σ
≤ 12	16 (20,%) u	10 (12,9%)u	(=0,03) ^f
13 a 15	11 (37,9%) u	22 (52,4%)u	(=0,18) ^f
≥16	6 (7,8%) u	12 (15,6%)u	(=0,42) ^f
Terapia do nr			
Nitroglicerina	7 (29,2%)	13 (38,2%)	(=0,58) ^f
Adenosina	3 (12,5%)	10 (29,4%)	(=0,21) ^f
Aspiração manual do trombo	4 (16,6%)	7 (20,6%)	(=1,00) ^f

ICPP: intervenção coronariana percutânea primária; NR: não reperfunção; p: valor-p; Σ: valor-p calculado pelo teste Mann-Whitney; f: valor-p calculado pelo teste exato de Fisher; u: número de valores enviados somente para pacientes submetidos à VE; ¶: porcentagem de pacientes do grupo tirofibana; Ω: porcentagem de pacientes do grupo placebo.

análises angiográficas são capazes de detectar apenas em parte a ocorrência de FNR. Quando o critério eletrocardiográfico para FNR (STR < 70%) foi usado, a primeira análise aos 90 minutos levou ao diagnóstico de FNR em 29 (50%) pacientes, 10 (41,6%) no grupo tirofibana, e 10 (55,8%) no grupo placebo; e a segunda análise em 24 horas levou ao diagnóstico de FNR em 26 pacientes (45%), 7 (29,2%) no grupo tirofibana, e 19 (56%) no grupo placebo. As diferenças entre os grupos não foram estatisticamente significativas, mas houve uma tendência à redução da incidência de NR no grupo tirofibana (p=0,06). Quando a gravidade do FNR foi avaliada considerando um STR < 30%, FNR grave não foi detectado no grupo tirofibana aos 90 minutos, mas ocorreu em 9 (26,5%) pacientes do grupo placebo aos 90 minutos (p=0,01). Além disso, em 24 horas, FNR grave esteve presente em 1 (4,2%) paciente que recebeu tirofibana e em 8 (23,5%) pacientes que receberam placebo (p=0,06). Esses achados também corroboram uma possível redução de FNR quando a tirofibana é administrada precocemente durante a ICPP para pacientes com IAMCSST nas primeiras 12 horas de início dos sintomas.

Além disso, as diferenças na incidência de NR entre os grupos não estavam relacionadas a aspectos técnicos do procedimento de ICPP, tais como características dos instrumentos (balões, stents, e outros), ou estratégias e duração da terapia,^{12,13} que podem afetar a ocorrência de NR por embolia distal, uma vez que esses parâmetros não foram diferentes entre os grupos. Aspiração manual de trombo foi realizada com mais frequência no grupo placebo; esse fato, no entanto, pode indicar apenas que o procedimento tenha sido realizado a critério do operador (que desconhecia a solução de infusão), uma vez que a execução desse procedimento não estava estabelecida no protocolo.

Nossa amostra foi calculada com base em um ensaio clínico e uma metanálise, que relataram que somente 35% dos pacientes com IAMCSST tratados com ICPP alcançariam ótima perfusão do epicárdio e do miocárdio, i.e., fluxo TIMI 3, MBG 2 ou 3 e STR > 70%, quando os critérios angiográficos

e eletrocardiográficos são considerados em conjunto. Nossos achados corroboram a necessidade do uso mais integrado e complementar de todos os critérios diagnósticos para NR.^{7,14,15} De fato, as diferenças de STR entre as análises no tempo 90 minutos e 24 horas demonstram que o NR exibe um comportamento temporal dinâmico, com possível piora do quadro em um momento mais tardio, como ocorrido com um dos pacientes do grupo tirofibana.

A menor incidência de NR em nossa amostra em comparação com os estudos em que nossa hipótese foi baseada pode ser devido ao fato de a terapia antiplaquetária dupla não ser ainda uma prática clínica amplamente realizada. Nossos resultados são consistentes com os achados de outros estudos que mostraram que a terapia antiplaquetária dupla como um manejo pré-ICPP de rotina foi superior isolado ao AAS na prevenção de desfechos clínicos graves em pacientes com IAMCSST.^{16,17}

Os resultados do presente estudo estão também de acordo com os do registro norte americano de mais de 300.000 pacientes com IAMCSST tratados com ICPP, relatando uma frequência de NR de somente 2,3% de acordo com o critério angiográfico TIMI. Importante destacar que o IGP foi usado em mais de 70% desses pacientes.¹⁸ Por outro lado, estudos com abciximab que mostraram um benefício na mortalidade e reinfarto em comparação a placebo foram realizados quando a terapia antiplaquetária dupla ainda não havia sido adotada na rotina,^{19,20} e estudos mais recentes usando IGP de baixo peso molecular relataram resultados similares.¹²

A variabilidade da incidência e gravidade de NR relatada em vários estudos pode ser devido também ao uso de apenas um dos dois critérios angiográficos existentes. Além disso, há discordâncias entre critérios angiográficos e eletrocardiográficos, como encontramos no presente estudo.¹¹ Para a avaliação da reperfunção miocárdica após a ICPP, STR inadequado pode ser considerado um critério mais confiável que o angiográfico, por carregar informação prognóstica

Tabela 4 - Avaliação da reperfusão alcançada pela ICPP

GRAUS TIMI/MBG	Tirofibaná (%) [†]	Placebo (%) ^Ω	p
TIMI PRÉ-ICPP			0-2 x 3
0	22 (91,6%)	29 (85,3%)	(=1,00) ^f
1	0(0%)	1 (2,9%)	
2	2 (8,3%)	2(5,8%)	
3	0(0%)	2 (5,8%)	
TIMI PÓS-ICPP			0-2 x 3
0	0(0%)	0(0%)	(=0,40) ^f
1	0(0%)	1 (2,9%)	
2	6 (25%)	12 (35,3%)	
3	18 (75%)	21 (61,7%)	
MBG PRÉ-ICPP			0-1 x 2-3
0	22 (91,6%)	29 (85,3%)	(=1,00) ^f
1	0 (0%)	2 (5,8%)	
2	2 (8,3%)	0 (0%)	
3	0 (0%)	3 (8,8%)	
MBG POST-PPCI			0-1 x 2-3
0	0 (0%)	0 (0%)	(=0,13) ^f
1	0(0%)	4 (11,7%)	
2	11 (45,8%)	10 (29,4%)	
3	13 (54,2%)	20 (58,8%)	
ECG/STR	90 min	90 min	
No STR (≤30%)	0(0%)	9(26,5%)	(=0,01) ^f
STR (71-100%)	14 (58,3%)	15 (44,1%)	(=0,42) ^f
ECG/STR	24h	24h	
No STR (≤30%)	1(4,2%)	8 (23,5%)	(=0,06) ^f
STR (71-100%)	17 (71%)	15 (44,1%)	(=0,06) ^f

TIMI: trombólise no infarto do miocárdio (*Thrombolysis in myocardial infarction*) segundo o grupo de estudo TIMI (1985); MBG: grau de opacificação do miocárdio segundo o grupo de estudo Zwolle Myocardial Infarction Study Group (VAN'T HOF AW,1998); ICPP: Intervenção coronariana percutânea primária; ECG: eletrocardiograma; RST: resolução da elevação do segmento ST; No STR: número da resolução da elevação do segmento ST; f: comparação TIMI 0 e 1 versus TIMI 2 e 3, MBG 0 e 1 versus MBG 2 e 3, e pacientes com e sem RST aos 90 minutos e em 24 horas pelo teste exato de Fisher; T_p: valor-p calculado pelo teste t de Student (IC 95%,0,32-31,28); †: porcentagem de pacientes do grupo Tirofibaná; Ω: porcentagem de pacientes do grupo placebo.

inerente.²¹ Apesar de que na maioria dos estudos que avaliaram NR com critério STR, somente uma análise tenha sido realizada após 1 hora pós-tratamento,^{22,23} nós também analisamos STR em 24 horas, considerando que NR é um fenômeno dinâmico em uma proporção considerável de pacientes. É importante enfatizar que as análises de FNR foram realizadas praticamente sem custo adicional, diversamente dos exames de ressonância magnética, cintilografia miocárdica, e ecocardiografia com doppler para avaliar reperfusão do miocárdio na área infartada.

Em conclusão, os resultados deste estudo piloto sugerem que o uso em laboratório de tirofibaná em pacientes com IAMCSST antes da ICPP pode reduzir a ocorrência e gravidade de NR. Além disso, fornecem dados para um estudo que avalie o papel de ICPs na prevenção de NR e redução de desfechos

clínicos graves. O papel dos inibidores IIb/IIIa precisa ainda ser esclarecido em pacientes tratados com novos antagonistas do receptor P2Y12, tais como prasugrel e ticagrelor, possivelmente em administração em bolus para reduzir o risco de sangramento e reduzir o risco trombótico durante a baixa efetividade inicial dos regimes antiplaquetários. Cangrelor, um inibidor recentemente aprovado, poder ser uma opção valiosa nesse contexto, devido ao pronto início e rápida depuração de seu efeito antiplaquetário.²⁴

Limitações

Reconhecemos que o estudo possui várias limitações, a exemplo do pequeno tamanho amostral. Por esse motivo, mesmo com a randomização simples, um grupo (placebo)

resultou maior que o outro grupo (intervenção). Além disso, deixamos a critério do operador o uso de recursos como a aspiração manual de trombo, realizada em 11 pacientes. Segundo, nós não medimos enzimas cardíacas séricas para avaliar a ocorrência de necrose miocárdica. Terceiro, apesar de stents farmacológicos serem considerados a primeira escolha em ICPP, somente stents metálicos não-farmacológicos eram disponíveis em nossas instituições, embora não haja evidências de que comprometam os resultados a curto prazo. Finalmente, não avaliamos os dados clínicos dos pacientes após alta hospitalar, uma vez que tal acompanhamento foi realizado pelos médicos que os encaminharam às instituições.

Contribuição dos autores

Concepção e desenho da pesquisa: Lago IM, Figueiredo GL, Lima Filho MO, Marin Neto JA; Obtenção de dados: Lago IM, Novaes GC, Badran AV, Pavão RB, Barbosa R, Figueiredo GL, Lima Filho MO, Haddad JL, Marin Neto JA; Análise e interpretação dos dados: Lago IM, Novaes

GC, Figueiredo GL, Lima Filho MO, Marin Neto JA; Análise estatística: Lago IM, Lima Filho MO, Schmidt A, Marin Neto JA; Redação do manuscrito e Revisão crítica do manuscrito quanto ao conteúdo intelectual importante: Lago IM, Lima Filho MO, Marin Neto JA; Obtenção de financiamento: Lago IM, Barbosa R, Lima Filho MO, Marin Neto JA.

Potencial conflito de interesse

Declaro não haver conflito de interesses pertinentes.

Fontes de financiamento

O presente estudo não teve fontes de financiamento externas.

Vinculação acadêmica

Este artigo é parte da tese de Doutorado de Igor Matos Lago pelo Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto – Universidade de São Paulo.

Referências

1. Lloyd-Jones D, Adams R, Carnethon M, De Simone G, Ferguson TB, Flegal K, et al; American Heart Association Statistics Committee and Stroke Statistics Subcommittee. Heart disease and stroke statistics—2009 update: a report from the American Heart Association Statistics Committee and Stroke Statistics Subcommittee. *Circulation*. 2009;119(3):480-6.
2. Widimsky P, Wijns W, Fajadet J, De Belder, Knot J, Aaberge L, et al; European Association for Percutaneous Cardiovascular Interventions. Reperfusion therapy for ST elevation acute myocardial infarction in Europe: description of the current situation in 30 countries. *Eur Heart J*. 2010;31(8):943-57.
3. Keeley EC, Boura JA, Grines CI. Primary angioplasty versus intravenous thrombolytic therapy for acute myocardial infarction: a quantitative review of 23 randomised trials. *Lancet*. 2003;361(9351):13-20.
4. Rezkalla SH, Kloner RA. Coronary no-reflow phenomenon: from the experimental laboratory to the cardiac catheterization laboratory. *Cath Cardiovasc Interv*. 2008;72(7):950-7.
5. Brosh D, Assali AR, Mager A, Porter A, Hasdai D, Teplitsky I. Effect of no reflow during primary percutaneous coronary intervention for acute myocardial infarction on six-month mortality. *Am J Cardiol*. 2007;99(4):442-5.
6. Ndrepepa G, Tiroch K, Keta D, Fusaro M, Seyfarth M, Pache J, et al. Predictive factors and impact of no-reflow after primary percutaneous coronary intervention in patients with acute myocardial infarction. *Circ Cardiovasc Intervent*. 2010;3(1):27-33.
7. Nicoli G, Burzotta F, Galiuto L, Crea F. Myocardial no-reflow in humans. *J Am Coll Cardiol*. 2009;54(4):281-92.
8. Pocock ST. *Clinical trials: a practical approach*. Chichester: John Wiley and Sons; 1983. p. 129-30.
9. STATA CORP. *Stata. Release 13 Statistical Software*. College Station TX: Stata Corp LP; 2013.
10. Van't Hof AW, Liem A, Surypranata H, Hoorntje JCA, Jan De Boer M, Zijlstra F. Zwolle Myocardial Infarction Study Group. Angiographic assessment of myocardial reperfusion in patients treated with primary angioplasty for acute myocardial infarction: myocardial blush grade. *Circulation*. 1998;97(23):2302-6.
11. Giugliano RP, Sabatine MS, Gibson CM, Roe MT, Harrington RA, Murphy SA. Combined assessment of thrombolysis in myocardial infarction flow grade, myocardial perfusion grade, and ST-segment resolution to evaluate epicardial and myocardial reperfusion. *Am J Cardiol*. 2004;93(11):1362-7.
12. De Luca G, Ucci G, Cassetti E, Marino P. Benefits From Small Molecule Administration as Compared With Abciximab Among Patients With ST-Segment Elevation Myocardial Infarction Treated With Primary Angioplasty. A Meta-Analysis. *J Am Coll Cardiol*. 2009; 53(18):1668-73.
13. Skyschally A, Leineweber K, Gres P, Haude M, Erbel R, Heusch G. Coronary microembolization. *Basic Res Cardiol*. 2006;101(5):373-82.
14. Burzotta F, Testa L, Giannico F, Biondi-Zoccai GGL, Trani C, Romagnoli E, et al. Adjunctive devices in primary or rescue PCI: a meta-analysis of randomized trials. *Int J Cardiol*. 2008;123(3):313-21.
15. McLaughlin MG, Stone GW, Aymong E, Gardner G, Mehran R, Lansky AJ, et al. Controlled Abciximab and Device Investigation to Lower Late Angioplasty Complications trial. Prognostic utility of comparative methods for assessment of ST-segment resolution after primary angioplasty for acute myocardial infarction: the Controlled Abciximab and Device Investigation to Lower Late Angioplasty Complications (CADILLAC) trial. *J Am Coll Cardiol*. 2004;44(6):1215-23.
16. Chen ZM, Jiang LX, Chen YP, Xie JX, Pan HC, Peto R, et al; COMMIT (Clopidogrel and Metoprolol in Myocardial Infarction Trial) Collaborative Group. Addition of clopidogrel to aspirin in 45852 patients with acute myocardial infarction: randomised placebo-controlled trial. *Lancet*. 2005;366(9497):1607-21.
17. Sabatine MS, Cannon CP, Gibson CM, López-Sendon JL, Montalescot G, Theroux P, et al. Clopidogrel as Adjunctive Reperfusion Therapy (CLARITY)-Thrombolysis in Myocardial Infarction (TIMI) 28 Investigators. Effect of clopidogrel pretreatment before percutaneous coronary intervention in patients with ST-elevation myocardial infarction treated with fibrinolytics: the PCI-CLARITY study. *JAMA*. 2005;294(10):1224-32.
18. Harrison RW, Aggarwal A, Fang-Shu O, Lloyd WK, Klein LW, Rumsfeld JS. Incidence and Outcomes of No-Reflow Phenomenon During Percutaneous Coronary Intervention Among Patients With Acute Myocardial Infarction. *Am J Cardiol*. 2013;111(2):178-84.

19. De Luca G, Suryapranata H, Stone GW, Antoniucci D, Tcheng JE, Neumann FJ, et al. Abciximab as adjunctive therapy to reperfusion in acute ST-segment elevation myocardial infarction: a meta-analysis of randomized trials. *JAMA*. 2005;293(14):1759-65.
20. Montalescot G, Antoniucci D, Kastrati A, Neumann FJ, Borentain M, Migliorini A, et al. Abciximab in primary coronary stenting of ST-elevation myocardial infarction: a European meta-analysis on individual patient's data with long-term follow-up. *Eur Heart J*. 2007;28(4):443-9.
21. De Lemos JA, Braunwald E. ST segment resolution as a tool for assessing the efficacy of reperfusion therapy. *J Am Coll Cardiol*. 2001;38(5):1283-94.
22. Schroder R. Prognostic impact of early ST-segment resolution in acute ST-elevation myocardial infarction. *Circulation*. 2004;110(21):e506-10.
23. Sorajja P, Gersh BJ, Costantini C, MacLaughlin MG, Zimetbaum P, Cox DA, et al. Combined prognostic utility of ST-segment recovery and myocardial blush after primary percutaneous coronary intervention in acute myocardial infarction. *Eur Heart J*. 2005;26(7):667-74.
24. Steg PG, Bhatt DL, Hamm CW, Stone GW, Gibson CM, Mahaffey KW, et al; CHAMPION Investigators. Effect of cangrelor on periprocedural outcomes in percutaneous coronary interventions: a pooled analysis of patient-level data. *Lancet*. 2013;382(9909):1981-92.