

COMENTÁRIO A ARTIGO CIENTÍFICO



julho 2022

Comparison of Intracoronary Epinephrine and Adenosine for No-Reflow in Normotensive Patients With Acute Coronary Syndrome (COAR Trial)



Autor do Comentário a Artigo Científico:

Gustavo Pires de Moraes, MD

Unidade de Diagnóstico e Intervenção Cardiovascular, no Serviço de Cardiologia, do Centro Hospitalar de Vila Nova de Gaia/Espinho

Autores do Artigo Original:

Kamran Ahmed Khan, Nadeem Qamar, Tahir Saghir, Jawaid Akbar Sial, Dileep Kumar, Rajesh Kumar, Danish Qayyum, Umamah Yasin, Javed Jalbani, Musa Karim.

Localização do artigo (DOI): doi.org/10.1161/CIRCINTERVENTIONS.121.011408

Data e revista de publicação: Fevereiro de 2022; Circulation: Cardiovascular Interventions

Objetivo dos investigadores:

Comparar o efeito da administração de adrenalina com adenosina (intracoronária) no fenómeno de *no-reflow* após intervenção coronária percutânea em síndromes coronárias agudas, em doentes normotensos. Os *endpoints* primários foram a obtenção de fluxo TIMI (*Thrombolysis in Myocardial Infarction*) 3, bem como a medição final de cTFC (*corrected TIMI frame count*), e *blush* miocárdico final grau III. Os *endpoints* secundários foram mortalidade intra-hospitalar e a aos 30 dias, e efeitos adversos cardíacos major (MACE), incluindo arritmias, recorrência de enfarte, revascularização, acidente vascular cerebral e insuficiência cardíaca. Foi também documentada a fração de ejeção por Simpson biplanar aos 30 dias.

Mensagem-chave:

A utilização de adrenalina intracoronária é segura e eficaz; além disso, poderá ser relativamente mais eficaz que o uso de adenosina, apesar de *outcomes* intra-hospitalares e a curto-prazo globalmente equivalentes



População:

- Doentes com pressão arterial sistólica igual ou superior a 100mmHg, com o diagnóstico estabelecido de no-reflow durante angioplastia no contexto de síndrome coronário agudo. O fenómeno de no-reflow foi definido como fluxo TIMI pós-stenting de grau ≤ 2 .
- Estudo randomizado, open-label, efectuado num centro único em Karachi, no Paquistão.
- Amostra total: 201 doentes. Seguimento: alta hospitalar e aos 30 dias.
- Idade média: 56.82 \pm 11.91 (braço adrenalina); 57.49 \pm 10.88 (braço adenosina).

Principais critérios de inclusão	Principais critérios de exclusão
Doentes com idade maior ou igual a 18 anos com pressão arterial sistólica igual ou superior a 100mmHg.	Pressão arterial sistólica <100 mmHg, alergia a adrenalina ou adenosina, contraindicação para o uso de aspirina ou clopidogrel.
No-reflow durante angioplastia no contexto de síndrome coronário agudo.	Doença valvular ou congénita, cardiomiopatias, pericardite, miocardite, e recusa em dar consentimento.

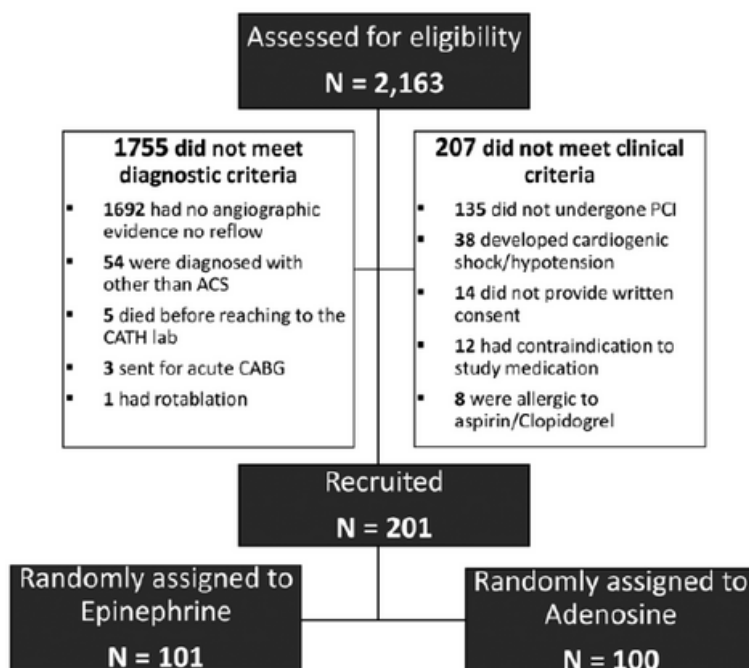
Intervenção:

- Administração de adrenalina (n=101);
- 100 a 600 μ g, com ou sem nitratos IC

Comparação:

- Administração de adenosina (n=100);
- 60 a 1000 μ g, com ou sem nitratos IC

Fluxograma do Estudo:





Principais Resultados:

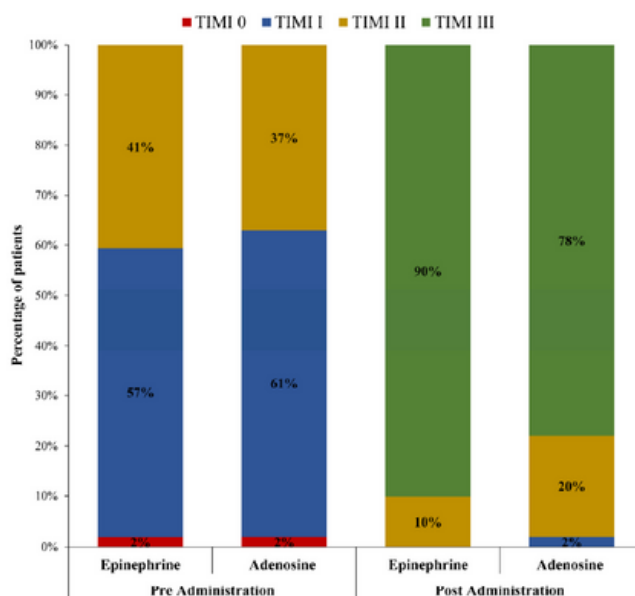


Figura do artigo: comparação do fluxo TIMI antes e pós-administração de fármacos para os grupos de intervenção (adrenalina) e de controlo (adenosina); Resolução de fluxo TIMI 3: 90.1% versus 78% (P=0.019).

Comentário aos Principais Resultados:

- Alcançar reperfusão atempada e completa do miocárdio é um desafio nos síndromes coronárias agudas, particularmente no cenário de supradesnivelamento do segmento-ST (EAMCST). O fenómeno de *no-reflow* é sobretudo frequente nessa apresentação (11.5%), mas também na angioplastia de pontagens de safena (4%) e na utilização de aterectomia rotacional (3%)⁽¹⁾.
- A adrenalina foi usada com sucesso no tratamento de *no-reflow* em doentes com síndrome coronária aguda: a) num estudo de 2002, Skelding et al⁽²⁾ usaram adrenalina em 29 doentes, com melhoria significativa do fluxo coronário e sem ocorrência de fibrilhação ventricular e b) Aksu et al⁽³⁾ mostraram, em 2015 e para uma população de 12 doentes, recuperação de fluxo TIMI 3 em 75% dos casos, com bom perfil de segurança. No estudo observacional RESTORE de Navarese et al⁽⁴⁾, foi mostrada eficácia e segurança do uso de adrenalina intracoronária versus tratamento convencional numa população de 30 doentes, com melhoria do fluxo coronário e menos MACE aos 30 dias.



- Dados objetivos na literatura a comparar a eficácia relativa entre a adrenalina e adenosina por via intracoronária (IC) são muito limitados. Por isso mesmo, o COAR é bem-vindo: os autores compararam o uso de adrenalina com adenosina em doente com síndrome coronário agudo, cerca de 94% dos quais em angioplastia primária por EAMCST, na maior população estudada, até à data, na literatura. A escolha de indivíduos normotensos teve a intenção de eliminar viés de seleção por limitações iniciais (bradicardia ou hipotensão).
- Foi alcançado fluxo TIMI 3 em 90% dos doentes tratados com adrenalina IC versus 78% dos doentes tratados com adenosina ($P = 0.02$). Os achados mostraram também um cTFC menor com a adrenalina (cTFC 24 ± 8.43 versus cTFC 26.6 ± 9.22 , $P=0.04$); porém, a redução média do cTFC não foi significativa, e não houve diferença no grau de *blush* miocárdico final, sugerindo eficácias comparáveis entre os dois fármacos.
- O perfil global foi seguro: nenhum doente experienciou fibrilhação ventricular ou morte (na mesa). Em 3.9% ocorreu elevação auto-limitada da pressão arterial sistólica acima dos 200mmHg, e menos de 2% dos doentes desenvolveu taquicardia ventricular (um doente reverteu espontaneamente, e dois necessitaram de cardioversão elétrica).
- Os achados ecocardiográficos aos 30 dias mostraram melhor função ventricular esquerda no grupo da adrenalina, com fração de ejeção ventricular por Simpson biplano $\geq 40\%$ em 40.9% versus 22.9%. Apesar deste achado, não houve diferença significativa na mortalidade ou MACE intra-hospitalar ou aos 30 dias.
- O COAR, apesar de ser um estudo modesto, vem trazer evidência adicional útil à nossa prática do dia a dia, mostrando que a adrenalina intracoronária é segura e eficaz no tratamento do *no-reflow* anatómico numa população de EAMCST, e globalmente comparável à adenosina. Podemos extrapolar o uso deste fármaco para doentes bradicárdicos e hipotensos, para os quais o uso típico da adenosina (ou outros fármacos, como verapamil ou nitroprussiato) fica muito limitado.
- A avaliação do fluxo coronário por angiografia é uma forma anatómica, visual, limitada para estimar a integridade da rede microvascular: a avaliação de fluxo TIMI não deixa de ter variabilidade interobservador, e é uma medida indireta de perfusão miocárdica; o cTFC e o *blushing* miocárdico poderão ser medidas melhores. Convém lembrar, ao revisitarmos este estudo que, apesar de fluxo epicárdico visualmente normal, podem persistir múltiplas zonas de *no-reflow*. Ito e colaboradores mostraram que, com o uso de ecocardiografia de contraste miocárdico, mesmo como fluxo TIMI 3, 16% dos doentes persistiam com *no-reflow*, e que a recuperação significativa da função acontecia sobretudo nos que atingiam reperfusão documentada por aquela técnica de imagem⁽⁵⁾.
- No mundo ideal, o estudo deveria ser seguido de ecocardiografia de contraste ou de avaliação do volume de realce tardio por ressonância magnética. Teremos de aguardar mais evidência, adiante.



Referências Bibliográficas:

1. Piana RN, Paik GY, Moscucci M, et al. Incidence and treatment of 'no-reflow' after percutaneous coronary intervention. *Circulation* 1994;89:2514–18. <https://doi.org/10.1161/01.CIR.89.6.2514>
2. Skelding KA, Goldstein JA, Mehta L, Pica MC, O'Neill WW. Resolution of refractory no-reflow with intracoronary epinephrine. *Catheter Cardiovasc Interv.* 2002;57(3):305-309. <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/ccd.10303>
3. Aksu T, Guler TE, Colak A, et al. Intracoronary epinephrine in the treatment of refractory no-reflow after primary percutaneous coronary intervention: a retrospective study. *BMC Cardiovasc Disord.* 2015;15:10. <https://bmccardiovascdisord.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12872-015-0004-6>
4. Navarese EP, Frediani L, Kandzari DE, et al. Efficacy and safety of intracoronary epinephrine versus conventional treatments alone in STEMI patients with refractory coronary no-reflow during primary PCI: The RESTORE observational study. *Catheter Cardiovasc Interv.* 2021;97(4):602-611. <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/ccd.29113>:1145–54.
5. Ito H, Okamura A, Iwakura K, et al. Myocardial perfusion patterns related to thrombolysis in myocardial infarction perfusion grades after coronary angioplasty in patients with acute anterior wall myocardial infarction. *Circulation* 1996;93:1993–9. <https://doi.org/10.1161/01.CIR.93.11.1993>