

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

**Redução do Fluxo Coronariano Após Injeções Sucessivas de Contraste
Radiológico na Angiografia Coronariana**

Autora: Ana Maria Krepsky

Orientador: Prof. Dr. Paulo Caramori

Dissertação de Mestrado

Porto Alegre, Setembro de 2010.

FICHA CATALOGRÁFICA

Krepsky, Ana Maria Rocha
Redução do Fluxo Coronariano Após Injeções
Sucessivas de Contraste Radiológico na Angiografia
Coronariana / Ana Maria Rocha Krepsky. -- 2010.
89 f.

Orientador: Paulo Ricardo Caramori.

Dissertação (Mestrado) -- Universidade Federal do
Rio Grande do Sul, Faculdade de Medicina, Programa
de Pós-Graduação em Ciências da Saúde: Cardiologia e
Ciências Cardiovasculares, Porto Alegre, BR-RS, 2010.

1. Circulação coronária. 2. Meios de contraste. 3.
Angiografia coronária. I. Caramori, Paulo Ricardo,
orient. II. Título.

À Lina Barbosa Cassol (*in memoriam*), pelo exemplo e amizade enquanto convivíamos e por teres mudado meu modo de viver ao partires, que teu brilho nos ilumine para sempre...

AGRADECIMENTOS

Às Professoras Maria Marques e Wânia Partata do Departamento de Fisiologia/ICBS, da UFRGS, que me alfabetizaram na arte de produzir conhecimento e me encantaram com sua paixão pela pesquisa, a minha eterna admiração e gratidão.

Ao Professor Carlos Antônio Gottschall e ao Dr. Rogério Sarmento Leite, do Instituto de Cardiologia-FUC pelos anos de orientação na Iniciação Científica na área da Cardiologia Intervencionista e pelo início de uma trajetória que chega- mas não termina aqui. Muito obrigada por tudo, especialmente por fazer crescer, a cada dia, minha vontade de chegar lá.

À FAPERGS e ao CNPq por terem patrocinado a minha Iniciação Científica.

À Universidade Federal do Rio Grande do Sul e ao Hospital de Clínicas de Porto Alegre, centros de excelência de ensino e pesquisa, aos quais devo a base de minha formação. Agradeço a todos que cruzaram meu caminho por todo aprendizado e pelo convívio.

Ao Pós-Graduação em Ciências da Saúde:Cardiologia e Ciências Cardiovasculares pela oportunidade e pela tolerância e compreensão durante a realização deste trabalho, especialmente ao Prof. Dr. Luis Rohde e a Professora Dra. Nadine Clausell.

Ao meu orientador, Prof. Dr. Paulo Caramori, por todo ensinamento durante minha formação em Cardiologia Intervencionista e pelo incentivo e orientação na realização deste trabalho.

Aos pacientes do Hospital São Lucas da PUCRS que aceitaram participar do estudo e permitiram que este trabalho fosse realizado.

Ao Dr. Marcelo Emílio Arndt, pela amizade, convívio e pela parceria na realização deste trabalho.

Aos funcionários do Serviço de Hemodinâmica e do Laboratório de Hematologia do Hospital São Lucas da PUCRS pela ajuda na realização deste trabalho, especialmente a Profa. Teresinha Paz Munhoz.

À minha família-que foi, que é, e que ainda está por vir, por me transformar em tudo que sou hoje.

ÍNDICE

1. Resumo Geral.....	7
2. Marco Teórico.....	9
2.1. TIMIfc - Definições.....	10
2.2.. TIMIfc - Aspectos Técnicos.....	11
2.3..TIMIfc- Pacientes com Cardiopatias.....	13
2.4..TIMIfc - Subgrupos de Pacientes.....	17
2.5 TIMIfc e Outros Métodos Diagnósticos.....	20
2.6 TIMIfc - Aplicabilidade Clínica.....	21
2.7 Conclusão.....	23
3. Justificativa do Estudo.....	25
4. Objetivos.....	26
5. Referências.....	27
6. Artigo Original.....	35
6.1 Resumo.....	36
6.2 Introdução.....	38
6.3 Métodos.....	39
6.4 Resultados.....	41
6.5 Discussão.....	43
6.6 Conclusão.....	48
6.7 Legenda das Figuras.....	49
6.8 Tabelas e Figuras.....	50
6.9 Referências.....	57
7. Artigo Original em Inglês.....	62
8. Anexo.....	88

Abreviaturas em Português

cTIMIfc TIMI frame count corrigido

DAE Descendente Anterior Esquerda

FFR Reserva Fracionada de Fluxo

IVUS Ultrassom Intracoronário

TIMI *Thrombolysis in Myocardial Infarction*

TIMIfc TIMI frame count

VCM Volume corpuscular médio

Abreviaturas em Inglês

cTIMIfc Corrected TIMI Frame Count

FFR Fractional Flow Reserve

IVUS Intracoronary Ultrasound

LAD Left Anterior Descendent

MCV Mean Corpuscular Volume

TIMI *Thrombolysis in Myocardial Infarction*

TIMIfc TIMI frame count

1. Resumo Geral

O escore de *Thrombolysis in Myocardial Infarction* é amplamente utilizado através da angiografia para a avaliação semi-quantitativa do fluxo coronariano, especialmente após intervenções percutâneas. O *TIMI frame count* (TIMIfc) utiliza a contagem do número de quadros necessários para o preenchimento do vaso por contraste, fornecendo uma medida quantitativa e objetiva do fluxo coronariano epicárdico.

Há variáveis que não afetam os valores do TIMIfc, tais como tamanho do cateter, velocidade de injeção e de aquisição das imagens. Por outro lado, frequência cardíaca, uso de nitrato intracoronariano e o momento do ciclo cardíaco na qual é realizada a injeção podem alterar o TIMIfc.

Pacientes com doenças cardíacas, tais como pontes de safena, coronárias não culpadas em vigência de infarto do miocárdico, ectasias coronarianas, ponte miocárdica, estenose aórtica e miocardiopatia hipertrófica apresentam TIMIfc elevados quando comparados com controles sem a doença. Pacientes com síndrome metabólica, tabagistas, usuários de cocaína, doença renal terminal e transplantados cardíacos também apresentam TIMIfc maiores do que a população em geral, mesmo na ausência de estenoses coronarianas significativas.

A correlação com outros métodos diagnósticos como ultrassom intravascular e reserva fracionada de fluxo faz do escore uma alternativa por ser menos invasivo e ter menor custo, servindo também como preditor de função ventricular e reestenose após angioplastia.

Considerando que o TIMIfc vem servindo de parâmetro para avaliação de drogas e dispositivos lançados em cardiologia intervencionista, e diante da possibilidade de ampliação do seu uso na rotina das intervenções, devemos valorizar essas diferenças para estabelecermos um padrão de aferição, pois estudos que comparam valores de TIMIfc devem levar isso em consideração.

2. Marco Teórico

O escore de *Thrombolysis in Myocardial Infarction (TIMI) Flow* é uma ferramenta semi-quantitativa frequentemente utilizada para avaliação do fluxo coronariano epicárdico tanto na presença quanto na ausência de infarto agudo do miocárdio, mas apresenta limitações. O escore consiste em classificar o fluxo coronariano de 0 a 3 através de estimativa visual, onde [0] ausência de fluxo, [1] penetração de contraste sem perfusão, [2] perfusão parcial e [3] perfusão completa. (1)

Sua aplicação apresenta significativa variabilidade relacionada ao observador, sendo a concordância maior quando a artéria está aberta e com fluxo normal, ou quando está totalmente fechada e sem fluxo coronariano. Quando avaliado por dois laboratórios diferentes, a taxa de concordância para fluxo TIMI 2 ou 3 é de 84% e ao ser avaliado por um terceiro laboratório esta taxa cai para 71%. (2) Outra limitação desse escore é fornecer dados semi-quantitativos ou categóricos, reduzindo seu poder estatístico para uso em ensaios clínicos. A falta de vasos de referência para comparação, como no caso de lesões na coronária direita ou oclusão total do vaso de referência também é outra dificuldade encontrada para aplicação do método. Para tentar contornar essas limitações, foi proposto o escore de *TIMI frame count (TIMIfc)* por Gibson e colaboradores nos anos 90.(3) O TIMIfc fornece uma medida quantitativa, simples, objetiva e reproduzível do fluxo coronariano, avaliado através de angiografia coronariana. Atualmente é a ferramenta mais utilizada para avaliação do fluxo coronariano epicárdico em estudos clínicos.

2.1 TIMI frame count – Definições

O escore consiste na contagem do número de quadros necessários para o contraste opacificar pontos de referência distais na coronária avaliada. O primeiro quadro da contagem do escore é aquele em que a coluna de contraste em movimento anterógrado ocupa mais de 70% do lúmen arterial e o contraste deve atingir ambas as bordas do vaso. O último quadro da contagem é aquele em que o contraste atinge, mas não necessariamente preenche todo o ponto de referência distal. O ponto de referência da coronária direita é o primeiro ramo póstero-lateral e o da coronária circunflexa é a bifurcação distal do ramo marginal mais distante do óstio. Na coronária descendente anterior esquerda o ponto de referência é a bifurcação distal, também conhecida como bigode ou cauda de baleia. A projeção utilizada para aplicação do escore é a oblíqua anterior direita caudal para a descendente anterior esquerda e para a circunflexa e a oblíqua anterior esquerda cranial para a coronária direita.(3)

A medida do TIMIfc da coronária descendente anterior esquerda é sistematicamente maior do que as demais coronárias devido a maior distância do óstio ao ponto de referência distal. Para comparação com as demais coronárias, as medidas do TIMIfc da coronária descendente anterior devem ser corrigidas, dividindo-se os valores obtidos por 1,7, conforme fator derivado de uma análise de 78 pacientes com fluxo coronariano normal.(3)

Os valores de TIMIfc considerados normais são de $20,4 \pm 3$ quadros para a coronária direita, $22,2 \pm 4,1$ quadros para a coronária circunflexa e $36,2 \pm 2,6$ quadros para descendente anterior esquerda. O valor estabelecido do TIMIfc

corrigido para a coronária descendente anterior esquerda foi de $21,1 \pm 1,5$ quadros.(3)

2.2 TIMI frame count - Aspectos Técnicos

Reprodutibilidade do escore de TIMI frame count

O escore de TIMIfc apresenta resultados com alta reprodutibilidade e com variabilidades intra e interobservadores muito baixas.(3) As diferenças interobservadores são menos de 0,75 quadros e a correlação entre observadores é de 0,97-0,99.(4)

Diversos aspectos que poderiam influenciar o TIMIfc têm sido avaliados. O impacto do tamanho do catéter angiográfico no escore foi estudado em 25 pacientes utilizando catéteres Judkins 8F e 6F, não tendo sido encontrada nenhuma diferença significativa entre duas medidas consecutivas de TIMIfc. Outro estudo comparou o resultado do TIMIfc com o uso de catéteres diagnóstico 6F com 5F, 6F com 7F e 6F diagnóstico com 7F guia, não tendo sido encontradas diferenças significativas nos valores do TIMIfc com os diferentes tipos de catéteres.(5)

Com relação ao momento da injeção, a injeção de contraste no início da diástole diminuiu o valor do TIMIfc encontrado comparado com pacientes que tiveram sua injeção no início da sístole. Essa diferença pode ser relevante, sendo menos pronunciada na coronária direita (3 quadros), do que na esquerda (6 quadros).(5)

A frequência cardíaca também afeta a medida angiográfica do fluxo coronariano. Em um estudo com 25 pacientes, um aumento de 20 batimentos

por minuto na frequência cardíaca por estimulação com marcapasso diminuiu em 5 quadros o valor do TIMIfc encontrado entre as duas injeções.(6)

O uso de nitratos reduz o TIMIfc. Em um estudo com 25 pacientes houve um aumento médio de 6 quadros no TIMIfc após a administração de 300mcg de nitroglicerina intracoronária, mesmo após correção para as alterações na frequência cardíaca.(5) O impacto do uso de nitratos ocorre independentemente da presença de lesão coronariana obstrutiva significativa.(7)

TIMI frame count e Injeção de Contraste

A medida do TIMIfc é obrigatoriamente dependente do uso de contraste radiológico. Entretanto, o efeito do tipo de contraste sobre o TIMIfc não foi diretamente avaliado. Dados obtidos a partir de sub-análise do estudo TIMI14, em pacientes submetidos à angiografia coronariana após uso de trombolíticos no infarto agudo do miocárdio, indicaram que não houve diferença entre o tipo de contraste utilizado (iônico ou não iônico) e a incidência de TIMI3 ou TIMIfc abaixo de 40. Entretanto o uso de contraste iônico foi associado à pobre resolução do segmento ST (41,5% vs. 50,8%, $P=0,04$), maior duração da dor precordial ($2,8\pm 4,1$ horas, $n=255$, vs. $1,7\pm 3,6$, $n=550$; $P=0,0003$) e pior fração de ejeção ($56,2\pm 16,5$, $n=122$, vs. $59,8\pm 14,4$, $n=322$, $P=0,02$), talvez como consequência de disfunção microvascular.(8)

O impacto da taxa de injeção de contraste no TIMIfc foi avaliado com o uso de uma injetora mecânica. O TIMIfc corrigido tende a diminuir em 1,9 quadros para cada aumento de 1 ml/s na taxa de injeção, como demonstrado por análise multivariada.(6,9-10)

Injeções manuais com intervalo de 90 segundos realizadas em 50 coronárias em pacientes submetidos à angiografia eletiva pelo mesmo operador ou por dois operadores diferentes não resultaram em variações estatisticamente significativas no TIMIfc, sendo somente 0,4 quadros em ambos os casos.(11)

TIMI frame count e Velocidade de Aquisição

O escore de TIMIfc tem sido validado com angiografia realizada a 30 quadros por segundo. Com o passar dos anos desde a sua criação, novos equipamentos foram surgindo e atualmente são utilizadas taxas de aquisição mais baixas nos equipamentos digitais. Quando o TIMIfc é avaliado em angiografias coronárias filmadas em 12,5 e 25 quadros por segundo deve-se utilizar um fator de correção, multiplicando-se o valor obtido por 2,4 e 1,2, respectivamente. As taxas de erro intra e interobservador são pequenas e a reprodutibilidade é boa.(11) Entretanto, ainda recomenda-se a medida do TIMIfc em cineangiocoronariografias obtidas a 30 quadros por segundo.

2.3 TIMI frame count - Pacientes com Cardiopatias

TIMI frame count em Coronárias Angiograficamente Normais

Pacientes com angina por disfunção microvascular foram estudados durante teste de provocação com acetilcolina e medida da produção de lactato. Os valores encontrados para o TIMIfc corrigido na coronária descendente anterior foram significativamente mais altos nos pacientes com disfunção microvascular do que nos demais. Também houve correlação com os valores

encontrados para coronária circunflexa, sugerindo disfunção difusa da microcirculação miocárdica.(12)

O achado de infarto agudo do miocárdio em pacientes com coronárias angiograficamente normais tem sido relatado há muitos anos. Pacientes com história de infarto e coronárias angiograficamente normais apresentaram valores de TIMIfc maiores, ou fluxo coronariano reduzido, quando comparados com pacientes sem infarto para as três coronárias estudadas.(13)

TIMI frame count na Artéria não Culpada pelo Infarto

Gibson relatou um aumento do TIMIfc de até 45% na artéria não culpada em pacientes em vigência de infarto agudo do miocárdio.(14) Neste contexto, a intervenção percutânea no infarto não melhora somente o fluxo na artéria culpada pelo infarto, mas também em toda circulação coronariana. Pacientes incluídos nos estudos INTEGRITI, ENTIRE e FASTER apresentaram uma melhora de $3,4 \pm 13,4$ quadros nas artérias não culpadas pelo infarto após intervenção percutânea.(15) Há evidências da repercussão clínica desses achados, pois a melhora do fluxo na artéria culpada também melhoraria o fluxo nas artérias não culpadas, diminuindo o risco de eventos adversos.(16-18)

TIMIfc em Coronárias Ectásicas

O fluxo coronariano em pacientes com coronárias ectásicas é significativamente lentificado, com valores de TIMIfc maiores comparados a pacientes com coronárias angiograficamente normais. Em pacientes com ectasia na coronária direita, definida como dilatação luminal de 1,5 vezes ou mais do diâmetro luminal de referência do segmento adjacente, o TIMIfc foi significativamente maior do que no grupo controle ou do que o TIMIfc nas

demais coronárias do mesmo paciente. Dessa forma, o TIMIfc pode ser utilizado como índice de gravidade de disfunção do fluxo coronariano em pacientes com ectasias coronarianas.(19)

TIMI frame count em Ponte Miocárdica

Ponte miocárdica é uma anomalia congênita das coronárias caracterizada por compressão sistólica de um segmento de um vaso epicárdico por miocárdio subjacente e sua repercussão clínica permanece controversa. O escore de TIMIfc pode ser utilizado para avaliar o comportamento do fluxo coronário nestes pacientes. Pacientes com pontes miocárdicas localizadas na artéria descendente anterior esquerda apresentam valores de TIMIfc significativamente maiores do que nos controles, independente do grau de constrição sistólica. Os valores do TIMIfc nas outras duas coronárias são semelhantes em ambos os grupos, sugerindo que o fluxo coronariano encontra-se diminuído nos pacientes com ponte miocárdica no vaso afetado.(20)

TIMI frame count em Pontes de Safena

Para avaliação do fluxo sanguíneo em pontes de safena podemos utilizar o escore de TIMIfc. A quantidade de quadros necessários para opacificar do óstio do enxerto até a anastomose distal foi estudada e foram encontrados valores de $19,2 \pm 5,7$ quadros e do óstio do enxerto até os pontos de referência distais no leito nativo de $33,8 \pm 8$ quadros. Utilizando-se um fator de correção de 1,6, o valor médio encontrado foi de $21,1 \pm 4,9$ quadros, com intervalo de confiança de 95% de 11-31 quadros.(21) Os valores para enxerto

de artéria mamária ainda não estão estabelecidos. Entretanto, em ambas situações o TIMIfc será altamente dependente da extensão do enxerto.

TIMI frame count em Estenose Aórtica

Pacientes com estenose valvular aórtica e coronárias angiograficamente normais podem apresentar angina atribuída a uma provável redução da perfusão subendocárdica por hipertrofia miocárdica grave com aumento da resistência vascular. Além disso, uma redução da reserva de fluxo coronariano já foi demonstrada em pacientes com estenose aórtica grave. Quando o fluxo coronariano é avaliado pelo TIMIfc nesses pacientes, observam-se valores significativamente maiores do que os controles, indicando uma redução do fluxo coronariano.(22)

TIMI frame count em Miocardiopatia Hipertrófica

Pacientes com miocardiopatia hipertrófica também apresentam disfunção microvascular, apesar de coronárias angiograficamente normais. Uma avaliação através do escore de TIMIfc em pacientes com gradiente intraventricular maior que 30mmHg comparados com controles demonstrou valores de TIMIfc corrigidos para artéria descendente anterior esquerda significativamente maiores do que nos controles. O mesmo não ocorreu para as medidas na coronária direita e circunflexa, que foram semelhantes em ambos os grupos. Houve ainda correlação positiva significativa com os valores de TIMIfc corrigido da descendente anterior esquerda com a espessura septal e com a relação septo/parede posterior, avaliada através de ecocardiograma. Esses achados sugerem a presença de disfunção regional associada ao grau

de hipertrofia miocárdica restrita ao território da coronária descendente anterior esquerda.(23)

TIMI frame count após Transplante Cardíaco

Um estudo com pacientes após transplante cardíaco observou o papel do TIMIfc como preditor de mortalidade. Houve um aumento significativo nos valores de TIMIfc, que foi associado com aumento de mortalidade um ano após o transplante.(24) O achado de fluxo TIMIfc mais lento em angiografia de controle também foi associado a maiores taxas de rejeição.(25)

2.4 TIMI frame count – Subgrupos de Pacientes

Pacientes diabéticos com coronárias angiograficamente normais apresentaram TIMIfc nas três coronárias principais semelhantes a controles não-diabéticos.(26) Por outro lado, pacientes com síndrome metabólica e coronárias angiograficamente normais apresentaram escores de TIMIfc maiores nas três coronárias quando comparados com controles sem a síndrome. Além disso, há correlação positiva e independente do escore de TIMIfc com índice de massa corporal, circunferência da cintura e valores de triglicérides.(27) Já foi sugerido que valores elevados de TIMIfc podem refletir disfunção microvascular e, desta forma, estes achados podem ser o resultado de disfunção microvascular.(28)

Pacientes tabagistas de longa data sem lesões obstrutivas significativas na angiografia coronária apresentam valores de TIMIfc significativamente maiores do que não-tabagistas. Esses achados indicam que o TIMIfc pode

servir de índice de dano do tabagismo na circulação coronária, independente dos mecanismos envolvidos.(29) O aumento do TIMIfc é observado em pacientes tabagistas que não possuem infarto prévio. Porém, na presença de infarto prévio não há diferença no TIMIfc associado ao tabagismo.(13)

Os efeitos da cocaína sobre a resistência da microcirculação coronariana foi avaliada através do escore de TIMIfc em pacientes estáveis e sem espasmo ou obstrução coronariana significativa. Os valores encontrados nos usuários de cocaína foram 26 a 54% mais altos, podendo indicar aumento da resistência da microcirculação coronariana e trazer implicações terapêuticas.(30)

Pacientes com doença renal em diálise apresentam disfunção endotelial bem conhecida. Os valores do TIMIfc destes pacientes são mais elevados, independente da presença de estenose coronariana significativa.(31)

O efeito de múltiplas variáveis demográficas, clínicas, angiográficas e hemodinâmicas nos valores de TIMIfc foi estudado em 200 pacientes e 534 coronárias. Dentre as variáveis avaliadas estavam sexo, idade, raça, superfície corporal, ritmo cardíaco, medicações em uso, diabetes, hipertensão, dislipidemia, tabagismo, hipertrofia ventricular esquerda, fração de ejeção, alteração de motilidade segmentar, percentual de estenose coronariana, presença de circulação colateral, pressão arterial sistólica e diastólica na aorta e pressão diastólica final do ventrículo esquerdo. Houve pequena associação da variação do TIMIfc com pressão sistólica e diastólica na aorta, com um aumento de 1 mmHg na pressão sistólica diminuindo em 0,12 a 0,19 quadros e para cada aumento de 1 mmHg na pressão diastólica um aumento de 0,23 a 0,25 quadros. Para cada aumento de 0,1 m² de superfície corporal houve um aumento de 1 quadro no TIMIfc. Para cada ano de aumento na idade houve

aumento de 0,2 quadros no TIMIfc na descendente anterior esquerda e na coronária direita. Mulheres tiveram TIMIfc 3,4 quadros menores na descendente anterior esquerda quando comparadas a homens, mesmo após correção para superfície corporal.(32)

Os achados quanto ao impacto do gênero não são consistentes, havendo relatos de TIMIfc similares entre homens e mulheres submetidos a angiografia eletiva, apesar de uma diferença no diâmetro luminal coronariano observado.(11) Também não foi observado impacto da reposição hormonal em mulheres após a menopausa sobre o TIMIfc.(33)

A função endotelial foi estudada em pacientes com fluxo coronariano lento e em controles com fluxo normal. A média do TIMIfc foi forte e inversamente relacionada com o percentual de dilatação fluxo mediada na artéria braquial, sugerindo que o escore se correlaciona bem com disfunção endotelial.(34)

Outro estudo investigou o papel da atividade adrenérgica e sua correlação com o escore de TIMIfc em pacientes com fluxo coronariano lento. Pacientes com valores de TIMIfc acima do percentil 75 tiveram níveis de adrenalina e noradrenalina mais altos quando comparados com pacientes no percentil 25-50 e abaixo. Esses achados sugerem que o aumento da atividade adrenérgica possa ser associado a fluxo coronariano lento avaliado pelo TIMIfc.(35)

2.5 TIMI frame count e Outros Métodos Diagnósticos

Correlação com Ultrassom Intracoronário

A relação entre o TIMIfc corrigido com área de secção transversa do lúmen coronário e o percentual de área de estenose medida pelo ultrassom intravascular (IVUS) foi estudada por Ozdemir e colaboradores em pacientes com síndrome coronariana aguda ou angina estável, avaliados antes e depois do implante de stents. Observou-se que o TIMIfc corrigido apresenta boa correlação negativa com a área luminal mínima e com o percentual de área de estenose. O ganho luminal agudo da lesão alvo devido ao implante de stent demonstrou uma modesta, mas significativa correlação com a redução do TIMIfc corrigido após o procedimento.(36)

Correlação com Reserva Fracionada de Fluxo

A reserva fracionada de fluxo (FFR) é uma medida do fluxo coronariano visando estimar o quanto uma obstrução anatômica causa isquemia miocárdica significativa. Os valores encontrados são a razão do gradiente de pressão proximal e distal a uma estenose durante hiperemia máxima, onde 1 indica ausência de gradiente e valores abaixo de 0,75 indicam isquemia significativa.(37)

Além de avaliar o grau de estenose epicárdica, a FFR é utilizada como critério para avaliar o implante adequado dos stents. A correlação da melhora no TIMIfc com uma melhora na FFR foi testada em 41 pacientes com infarto agudo do miocárdio recente e foi observada uma melhora na FFR proporcional a uma diminuição no TIMIfc.(38)

Correlação com *Doppler Flow Wire*

Manginas e colaboradores propuseram um novo método para avaliação da reserva de fluxo coronariano utilizando a medida de TIMIfc na situação basal e de hiperemia, com boa correlação entre o ganho líquido no TIMIfc com a reserva de fluxo calculada por *Doppler flow wire*.(39) Uma forte correlação entre reserva de fluxo coronário com o TIMIfc também foi demonstrada em um estudo com 38 pacientes avaliando a coronária descendente anterior esquerda e a circunflexa.(40)

2.6 TIMI frame count - Aplicabilidade Clínica

O escore de TIMIfc tem sido amplamente utilizado na avaliação da eficácia da reperfusão no infarto agudo do miocárdio em pacientes submetidos a trombólise tanto farmacológica quanto mecânica por angioplastia primária. Por ser sistematicamente associado a desfechos duros, o fluxo coronariano epicárdico medido pelo TIMIfc é um desfecho substituto fundamental na pesquisa clínica e um importante preditor de eventos clínicos, especialmente na vigência de infarto agudo do miocárdio.

Valores de TIMIfc menores estão relacionados com melhores desfechos clínicos intra-hospitalares e em 30 dias após uso de trombolíticos. Nos estudos TIMI4, 10A e 10B o fluxo na artéria culpada pelo infarto entre os sobreviventes foi significativamente mais rápido do que nos que evoluíram para óbito, sendo que um aumento de 10 quadros no TIMIfc aumentou a mortalidade em 0,7%. O achado de baixo escore de TIMIfc após angioplastia primária foi o preditor mais importante para melhora da função ventricular por análise

multivariada.(41,42) Os valores de TIMIfc encontrados em 3 semanas após o infarto agudo do miocárdio são preditores independentes de sobrevida em 5 anos.(4)

O escore de TIMIfc também é preditor de reestenose angiográfica e de necessidade de nova revascularização após intervenção percutânea. Pacientes foram avaliados com ultrassom intracoronário e pelo TIMIfc e foi criado um índice TIMIfc pós-angioplastia/diâmetro luminal mínimo. Os pontos de corte para este índice foram 7,88 para reestenose angiográfica e 7,94 para reestenose clínica, sendo um método confiável, objetivo e barato para prever reestenose.(43) No estudo RESTORE, o TIMIfc após intervenções coronárias percutâneas foi preditor independente de perda luminal tardia e do diâmetro luminal mínimo no seguimento de 6 meses. A razão TIMIfc/diâmetro luminal mínimo após a intervenção foi preditor de morte e infarto em 30 dias.(44)

O TIMIfc também tem sido utilizado para comparar o impacto no fluxo coronariano do uso de stents comparados com angioplastia com balão. Na angioplastia primária, os valores de TIMIfc corrigidos (cTIMIfc) são menores com uso de stents.(45) O implante direto de stents resultou em escores de TIMIfc ainda menores quando comparados com pré-dilatação, provavelmente por diminuição de embolização distal.(46-48) Achados semelhantes foram encontrados em pacientes estáveis após implante de stents em procedimentos eletivos.(49)

2.7 Conclusão

O escore de TIMIfc foi inicialmente validado em pacientes com síndromes coronarianas agudas, mas seu uso tem se expandido para avaliação do fluxo coronariano epicárdico em diversas situações clínicas.

A avaliação do TIMIfc é independente do tamanho do catéter utilizado e da velocidade de aquisição das imagens. Por outro lado, a frequência cardíaca do paciente, o uso de nitrato intracoronariano, o momento do ciclo cardíaco na qual é realizada a injeção de contraste e a velocidade de injeção de contraste podem alterar os resultados da contagem do TIMIfc.

Pacientes com doenças cardíacas, tais como revascularização miocárdica, infarto do miocárdico, ectasia coronariana, ponte miocárdica, estenose aórtica e miocardiopatia hipertrófica apresentam valores de TIMIfc elevados e merecem considerações especiais na aplicação do escore. Pacientes com síndrome metabólica, tabagistas, usuários de cocaína, doença renal em diálise e transplantados cardíacos também apresentaram valores de TIMIfc maiores do que a população em geral.

A correlação com outros métodos de avaliação de fluxo tais como IVUS, FFR e Doppler intracoronário faz com que o TIMIfc se torne uma alternativa atraente por ser um método de fácil aplicabilidade, menos invasivo e de menor custo. Além disso, o escore serve também como preditor de função ventricular na angioplastia primária e de reestenose após angioplastia coronariana eletiva.

Considerando a importância da medida do TIMIfc na Cardiologia é fundamental que os fatores que afetam com o TIMIfc sejam conhecidos e

controlados. Como a aplicação do escore obrigatoriamente utiliza o meio de contraste, seu impacto sobre o fluxo coronariano precisa ser estabelecido.

3. Justificativa do Estudo

O escore de TIMIfc é amplamente utilizado como ferramenta de quantificação do fluxo coronariano em diversos ensaios clínicos para avaliação de drogas e dispositivos e como preditor de desfechos.(50) Vários fatores e características clínicas afetam o TIMIfc. No entanto, o impacto de injeções sucessivas de contraste sobre o fluxo coronariano em humanos é incerto.

Idealmente os efeitos dos meios de contraste iodados sobre o sangue e endotélio deveriam ser mínimos. Entretanto, os meios de contraste afetam hemácias, leucócitos, endotélio, plaquetas, sistema de coagulação e fibrinólise. Estes efeitos são causados pela conformação química, carga elétrica, viscosidade, osmolaridade e pelo pH da solução nas quais os meios de contraste são administrados.(51)

Os efeitos dos meios de contraste sobre as hemácias podem ser identificados na morfologia, agregação e reologia-propriedades do fluxo sanguíneo.

Em um modelo experimental em cães observou-se diminuição do fluxo coronariano após a injeção de contraste.(52,53) Na circulação periférica humana, injeção intra-arterial de contraste diminui o fluxo sanguíneo nos capilares do leito ungueal de pacientes com doença arterial coronariana.(54,55)

O impacto de injeções sucessivas de contraste no fluxo coronariano nas angiografias de rotina ainda não está estabelecido. O eventual efeito dos meios de contraste no TIMIfc tem repercussão direta no uso do escore como ferramenta de quantificação do fluxo coronariano em estudos clínicos. Além disso, pode haver uma possível contribuição nos mecanismos de redução de

fluxo coronariano durante os procedimentos diagnósticos e intervenções coronárias percutâneas.

4. Objetivos

Objetivo Principal

Avaliar o impacto de injeções sucessivas de contraste sobre o fluxo coronariano, aferido através do escore de TIMIfc em pacientes submetidos à angiografia coronariana diagnóstica eletiva.

Objetivos Secundários

Observar alterações na morfologia das hemácias e no volume corpuscular médio (VCM) antes e depois da administração de meio de contraste e correlacioná-las com as eventuais alterações no fluxo coronariano.

5. Referências

1. TIMI Study Group. The Thrombolysis in Myocardial Infarction (TIMI) trial. Phase I findings. *N Engl J Med* 1985;312(14): 932-6.
2. Ross A, Neuhaus K, Ellis S. Frequent lack of correspondence among core laboratories in assessing TIMI flow grade after reperfusion therapy. *Circulation* 1995;92(Suppl 1): I-345.
3. Gibson CM, Cannon CP, Daley WL, et al. TIMI frame count: a quantitative method of assessing coronary artery flow. *Circulation* 1996; **93**(5): 879-88.
4. French JK, Hyde TA, Straznicky IT, et al. Relationship between corrected TIMI frame counts at three weeks and late survival after myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol* 2000;35(6): 1516-24.
5. Abaci A, Oguzhan A, Eryol NK, et al. Effect of potential confounding factors on the thrombolysis in myocardial infarction (TIMI) trial frame count and its reproducibility. *Circulation* 1999;100(22): 2219-23.
6. Bassan M, Ganz W, Marcus HS, et al. The effect of intracoronary injection of contrast medium upon coronary blood flow. *Circulation* 1975;51(3): 442-5.
7. Vijayalakshmi K, Kunadian B, Whittaker VJ, et al. Impact of catheter sizes and intracoronary glyceryl trinitrate on the TIMI frame count when digital angiograms are acquired at lower frame rates during elective angiography and PCI. *Acute Card Care* 2007;9(4): 231-8.
8. Gibson CM, Kirtane AJ, Murphy SA, et al. Impact of contrast agent type (ionic versus nonionic) used for coronary angiography on angiographic, electrocardiographic, and clinical outcomes following thrombolytic

administration in acute myocardial infarction. *Catheter Cardiovasc Interv* 2001;53(1): 6-11.

9.Dodge JT, Rizzo M, Nykiel M, et al. Impact of injection rate on the Thrombolysis in Myocardial Infarction (TIMI) trial frame count. *Am J Cardiol* 1998;81(10): 1268-70.

10.Dodge JT, Nykiel M, Altmann J, et al. Coronary artery injection technique: a quantitative in vivo investigation using modern catheters. *Cathet Cardiovasc Diagn* 1998;44(1): 34-9.

11.Vijayalakshmi K, Ashton VJ, Wright RA, et al. Corrected TIMI frame count: applicability in modern digital catheter laboratories when different frame acquisition rates are used. *Catheter Cardiovasc Interv* 2004;63(4): 426-32.

12.Sun H, Fukumoto Y, Ito A, et al. Coronary microvascular dysfunction in patients with microvascular angina: analysis by TIMI frame count. *J Cardiovasc Pharmacol* 2005;46(5): 622-6.

13.Yetkin E, Turhan H, Erbay AR, et al. Increased thrombolysis in myocardial infarction frame count in patients with myocardial infarction and normal coronary arteriogram: a possible link between slow coronary flow and myocardial infarction. *Atherosclerosis* 2005;181(1): 193-9.

14.Gibson CM, Ryan KA, Murphy SA, et al. Impaired coronary blood flow in nonculprit arteries in the setting of acute myocardial infarction. The TIMI Study Group. Thrombolysis in myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol* 1999;34(4): 974-82.

15.Gardner GS, Frisch DR, Murphy SA, et al. Effect of rescue or adjunctive percutaneous coronary intervention of the culprit artery after fibrinolytic

administration on epicardial flow in nonculprit arteries. *Am J Cardiol* 2004;94(2): 178-81

16. Gibson CM, Goel M, Murphy SA, et al. Global impairment of coronary blood flow in the setting of acute coronary syndromes (a RESTORE substudy). Randomized Efficacy Study of Tirofiban for Outcomes and Restenosis. *Am J Cardiol* 2000;86(12): 1375-7, A5.

17. Gibson CM, Chen M, Angeja BG, et al. Precordial ST-segment depression in inferior myocardial infarction is associated with slow flow in the non-culprit left anterior descending artery. *J Thromb Thrombolysis* 2002;13(1): 9-12.

18. Murphy SA, Chen C, Gourlay SG, et al. Impairment of myocardial perfusion in both culprit and nonculprit arteries in acute myocardial infarction: a LIMIT AMI substudy. *Am J Cardiol* 2003;91(3): 325-8.

19. Senen K, Yetkin E, Turhan H, et al. Increased thrombolysis in myocardial infarction frame counts in patients with isolated coronary artery ectasia. *Heart Vessels* 2004;19(1): 23-6.

20. Barutcu IA, Sezgin T, Gullu H, et al. Assessing coronary blood flow with TIMI frame count method in isolated myocardial bridging. *Angiology* 2007;58(3): 283-8.

21. Al-Mousa EN, Dodge JT, Rizzo M, et al. Thrombolysis in Myocardial Infarction frame count in saphenous vein grafts. *Am Heart J* 1998;135(2 Pt 1): 323-8.

22. Barutcu I, Turkmen M, Sezgin AT, et al. Increased thrombolysis in myocardial infarction (TIMI) frame count in patients with aortic stenosis but normal coronary arteries. *Heart Vessels* 2005;20(3): 108-11.

- 23.Yasar AS,Turhan H, Erbay AR, et al. Assessment of coronary blood flow in hypertrophic cardiomyopathy using thrombolysis in myocardial infarction frame count method. *J Invasive Cardiol* 2005;17(2): 73-6.
- 24.Baris N, Sipahi I, Kapadia SR, et al. Coronary angiography for follow-up of heart transplant recipients: insights from TIMI frame count and TIMI myocardial perfusion grade. *J Heart Lung Transplant* 2007;26(6):593-7.
- 25.Fang JC, Kinlay S, Wexberg P, et al. Use of the thrombolysis in myocardial infarction frame count for the quantitative assessment of transplant-associated arteriosclerosis. *Am J Cardiol* 2000;86(8):890-2.
- 26.Turkoglu S, Ozdemir M, Tacoy G, et al. Corrected thrombolysis in myocardial infarction frame counts in diabetic patients with angiographically normal coronary arteries. *Saudi Med J* 2008;29(8): 1164-7.
- 27.Turhan H, Erbay AR, Yasar AS, et al. Impaired coronary blood flow in patients with metabolic syndrome: documented by Thrombolysis in Myocardial Infarction (TIMI) frame count method. *Am Heart J* 2004;148(5):789-94.
- 28.Epstein SE, Cannon RO, Talbot TL, et al. Hemodynamic principles in the control of coronary blood flow. *Am J Cardiol*1985;56(9): 4E-10E.
- 29.Erbay AR, Turhan H, Senen K, et al. Documentation of slow coronary flow by the thrombolysis in myocardial infarction frame count in habitual smokers with angiographically normal coronary arteries. *Heart Vessels* 2004;19(6): 271-4.
- 30.Kelly RF, Sompalli V, Sattar P, et al. Increased TIMI frame counts in cocaine users: a case for increased microvascular resistance in the absence of epicardial coronary disease or spasm. *Clin Cardiol* 2003;26(7):319-22.

- 31.Sobkowicz B, Tomaszuk-Kazberuk A, Malyszko J, et al. Coronary blood flow in patients with end-stage renal disease assessed by thrombolysis in myocardial infarction frame count method. *Nephrol Dial Transplant* 2010;25(3): 926-30.
- 32.Faile BA, Guzzo JA, Tate DA, et al. Effect of sex, hemodynamics, body size, and other clinical variables on the corrected thrombolysis in myocardial infarction frame count used as an assessment of coronary blood flow. *Am Heart J* 2000;140(2):308-14.
- 33.Guzzo JA, Nanda K, Faile BA, et al. Effect of estrogen replacement therapy on corrected thrombolysis in myocardial infarction frame count. *Am J Cardiol* 1999;83(8):1284-5, A9-10.
- 34.Sezgin AT, Sigirci A, Barutcu I, et al. Vascular endothelial function in patients with slow coronary flow. *Coron Artery Dis* 2003;14(2):155-61.
- 35.Yazici M, Demircan S, Durna K, et al. The role of adrenergic activity in slow coronary flow and its relationship to TIMI frame count. *Angiology* 2007;58(4):393-400.
- 36.Ozdemir N, Kaymaz C, Kirma C, et al. Intravascular ultrasound correlates of corrected TIMI frame count. *Jpn Heart J* 2003;44(2):213-24.
- 37.Fearon WF, Tonino PA, De Bruyne B, et al. Rationale and design of the Fractional Flow Reserve versus Angiography for Multivessel Evaluation (FAME) study. *Am Heart J* 2007;154(4):632-6.
- 38.Umman B, Nisanci Y, Sezer M, et al. The relationship between corrected TIMI frame count and myocardial fractional flow reserve. *J Invasive Cardiol* 2002;14(3):125-8.

39. Manginas A, Gatzov P, Chasikidis C, et al. Estimation of coronary flow reserve using the Thrombolysis In Myocardial Infarction (TIMI) frame count method. *Am J Cardiol* 1999;83(11):1562-5, A7.
40. Stoel MG, Zijlstra F, Visser CA, et al. Frame count reserve. *Circulation* 2003;107(24):3034-9.
41. Gibson CM, Murphy SA, Rizzo MJ, et al. Relationship between TIMI frame count and clinical outcomes after thrombolytic administration. Thrombolysis In Myocardial Infarction (TIMI) Study Group. *Circulation* 1999;99(15): 1945-50.
42. Hamada S, Nishiue T, Nakamura S, et al. TIMI frame count immediately after primary coronary angioplasty as a predictor of functional recovery in patients with TIMI 3 reperfused acute myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol* 2001;38(3):666-71.
43. Stankovic G, Manginas A, Voudris V, et al. Prediction of restenosis after coronary angioplasty by use of a new index: TIMI frame count/minimal luminal diameter ratio. *Circulation* 2000;101(9):962-8.
44. Gibson CM, Dotani MI, Murphy SA, et al. Correlates of coronary blood flow before and after percutaneous coronary intervention and their relationship to angiographic and clinical outcomes in the RESTORE trial. Randomized Efficacy Study of Tirofiban for Outcomes and REstenosis. *Am Heart J* 2002;144(1):130-5.
45. Edep ME, Guarneri EM, Teirstein OS, et al. Differences in TIMI frame count following successful reperfusion with stenting or percutaneous transluminal coronary angioplasty for acute myocardial infarction. *Am J Cardiol* 1999;83(9): 1326-9.

- 46.Ozdemir R, Sezgin AT, Barutcu I, et al. Comparison of direct stenting versus conventional stent implantation on blood flow in patients with ST-segment elevation myocardial infarction. *Angiology* 2006;57(4):453-8.
- 47.Capozzolo C, Piscione F, De Luca G, et al. Direct coronary stenting: effect on coronary blood flow, immediate and late clinical results. *Catheter Cardiovasc Interv* 2001;53(4):464-73.
- 48.Loubeyre C, Morice MC, Lefevre T, et al. A randomized comparison of direct stenting with conventional stent implantation in selected patients with acute myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol* 2002;39(1):15-21.
- 49.Vijayalakshmi K, Kunadian B, Whittaker VJ, et al. The impact of chronically diseased coronary arteries and stenting on the corrected TIMI frame count in elective coronary angiography and percutaneous coronary intervention procedures. *Catheter Cardiovasc Interv* 2007;70(5):691-700.
- 50.Gibson CM, Anshelevich M, Murphy S, et al. Impact of injections during diagnostic coronary arteriography on coronary patency in the setting of acute myocardial infarction from the TIMI trials. *Thrombolysis In Myocardial Infarction. Am J Cardiol* 2000;86(12): 1378-9, A5.
- 51.Hardeman MR, Goedhart P, Koen IY, et al. The effect of low-osmolar ionic and nonionic contrast media on human blood viscosity, erythrocyte morphology, and aggregation behavior. *Invest Radiol* 1991;26(9): 810-9.
- 52.Friedman HZ, DeBoe SF, McGillem MJ, et al. The immediate effects of iohexol on coronary blood flow and myocardial function in vivo. *Circulation* 1986;74(6):1416-23.
- 53.Friedman HZ, DeBoe SF, McGillem MJ, et al. Immediate effects of graded ionic and nonionic contrast injections on coronary blood flow and myocardial

function. Implications for digital coronary angiography. *Invest Radiol* 1987;22(9):722-7.

54. Bach R, Jung F, Scheller B, et al. Influence of a non-ionic radiography contrast medium on the microcirculation. *Acta Radiol* 1996;37(2):214-7.

55. Bach R, Gerk U, Mrowietz C, et al. Influence of a new monomeric nonionic radiographic contrast medium (iobitridol-350 versus NaCl) on cutaneous microcirculation: single-center, prospective, randomized, double-blind phase IV study in parallel group design. *Microvasc Res* 2000;60(3):193-200.

6. Artigo Original

Redução do Fluxo Coronariano Após Injeções Sucessivas de Contraste Radiológico na Angiografia Coronariana.

Ana Maria Krepsky, Marcelo Arndt, e Paulo Caramori

**Programa de Pós Graduação em Ciências da Saúde: Cardiologia e
Ciências Cardiovasculares, Faculdade de Medicina,
Universidade Federal do Rio Grande do Sul e
Serviço de Hemodinâmica do Hospital São Lucas-PUCRS, Porto Alegre-
RS, Brasil.**

Endereço para Correspondência:

Ana Maria Krepsky

Rua Matias José Bins, 308

Porto Alegre–RS, Brasil

91330-020

6.1 Resumo

Introdução: O escore de TIMIfc é amplamente utilizado para avaliação do fluxo coronariano na prática médica e em ensaios clínicos, e sua aplicação requer contraste radiológico. Há vários estudos demonstrando alterações pelo uso de contraste nas hemácias, leucócitos, plaquetas e no sistema de coagulação. O impacto de injeções sucessivas de contraste sobre o fluxo coronariano ainda não está estabelecido.

Objetivo: Observar alterações no fluxo coronariano e nas hemácias após o uso de contraste durante angiografia coronariana.

Métodos: O fluxo coronariano foi avaliado pelo TIMIfc na coronária descendente anterior esquerda e na circunflexa, em pacientes submetidos a angiografia coronariana eletiva. A variação do volume corpuscular médio (VCM) e da morfologia das hemácias foi avaliada através de microscopia óptica.

Resultados: Amostra de 24 pacientes, com idade média de $61,9 \pm 12$ anos. Em 45 coronárias a média do TIMIfc inicial foi $19,4 \pm 3,46$ e o final foi $24,3 \pm 3,2$ quadros ($p=0,001$), com aumento médio de $4,92 \pm 0,25$ quadros (variação de 0 a 10 quadros), evidenciando uma redução significativa do fluxo coronariano. O percentual de hemácias crenadas por campo aumentou $4,3 \pm 3,4\%$ ($p=0,001$). A variação do VCM foi de $86,6 \pm 4,7$ fL para $86,3 \pm 4,6$ fL ($p=0,011$). Não houve associação entre o aumento do TIMIfc com as alterações no percentual de hemácias crenadas por campo, ($p=NS$) ou no VCM ($p=NS$).

Conclusão: Houve redução expressiva do fluxo coronariano após injeções sucessivas de contraste durante angiografia coronariana eletiva. Esses achados indicam que o TIMIfc é afetado pelo momento de aferição durante a angiografia coronariana, com repercussão no desenho de ensaios clínicos e no uso do TIMIfc como desfecho substituto. Além disso, a diminuição do fluxo coronariano associado ao contraste pode ter implicações nos mecanismos de fluxo lento observados durante intervenções coronárias percutâneas.

Descritores: contraste radiológico, fluxo coronariano, hemácias, angiografia coronariana

6.2 Introdução

O escore de TIMIfc é amplamente utilizado na prática médica e em ensaios clínicos, fornecendo uma medida quantitativa, simples e reprodutível do fluxo coronariano através da angiografia coronariana.(1) Apesar de universalmente utilizado, o impacto de injeções sucessivas de contraste no fluxo coronariano durante a angiografia ainda não está estabelecido.

Há vários estudos indicando que os meios de contraste podem afetar as hemácias, leucócitos, endotélio, plaquetas e o sistema de coagulação e fibrinólise. Esses efeitos podem estar relacionados a conformação química, carga elétrica, viscosidade e osmolaridade do contraste e pelo pH da solução nas quais os meios de contraste são administrados, podendo potencialmente prejudicar o fluxo sanguíneo.(2)

Quando o contraste entra em contato com as hemácias, ocorre diminuição do tamanho e alteração na sua morfologia discóide.(3-5) O efeito combinado dessas alterações resulta em prejuízo da plasticidade das hemácias, que é essencial para seu trânsito adequado através dos capilares.(6,7) O contraste também leva ao aumento da agregabilidade das hemácias, podendo causar estase pré-capilar.(8-14) Num modelo experimental em cães observou-se diminuição do fluxo coronariano após a injeção de contraste. (15,16). Além disso, injeções de contraste na artéria braquial de pacientes com doença arterial coronariana diminui o fluxo sanguíneo nos capilares do leito ungueal. (17,18)

O impacto de injeções sucessivas de contraste sobre o fluxo coronariano em humanos ainda não está estabelecido. Este estudo avaliou a presença de

alterações no fluxo coronariano após o uso de contraste em pacientes estáveis submetidos à angiografia coronariana eletiva. Também foram observadas alterações na morfologia das hemácias e no volume corpuscular médio (VCM)

6.3 Métodos

Pacientes estáveis de 18 a 75 anos, submetidos à angiografia coronariana eletiva foram convidados a participar do estudo. O estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Instituição e todos os pacientes assinaram o Termo de Consentimento Informado.

Pacientes que apresentaram óstios de coronárias descendente anterior esquerda e circunflexa separados, estenose maior que 30% no tronco da coronária esquerda, descendente anterior ou circunflexa, história de alergia a contraste, doença cardíaca estrutural ou valvulopatia, infarto agudo do miocárdio ou revascularização miocárdica foram excluídos do estudo. Pacientes com insuficiência hepática ou renal ou alguma doença terminal também foram excluídos do estudo.

A angiografia coronariana foi realizada conforme rotina utilizando técnica padrão e pelo mesmo hemodinamicista em todos os pacientes, com injeção manual de contraste através de catéter diagnóstico Judkins coronária esquerda 6F. O contraste utilizado foi ioxitalamato de meglumina e de sódio (Telebrix 35, Guerbet, Rio de Janeiro-RJ, Brasil). O fluxo coronariano foi avaliado através do score de TIMIfc na injeção basal do estudo, realizada imediatamente antes da primeira angiografia diagnóstica da coronária esquerda, e na injeção final do estudo, realizada após o término do exame diagnóstico da coronária

esquerda.(1) Foi administrada nitroglicerina intracoronariana (200µg) antes da injeção basal do estudo e antes da final se esta ocorreu 15 minutos após a dose inicial. A lente do intensificador de imagens utilizada foi a de 9 polegadas (23cm), com aquisição de imagens a 30 quadros por segundo. As angiografias do estudo foram realizadas em projeção oblíqua anterior direita caudal (20°/20°) para avaliação da coronária circunflexa e da coronária descendente anterior esquerda. O TIMIfc foi avaliado *off line*, por dois cardiologistas intervencionistas cegos para a ordem de injeção. Em caso de discordância, uma contagem de consenso era realizada. Alterações no fluxo coronariano foram definidas como a diferença de TIMIfc entre a injeção basal e a final (delta TIMIfc= TIMIfc Final – TIMIfc Inicial). Foi realizada angiografia quantitativa *off line* (Siemens, AcomPC 5.02) para avaliação da variação do diâmetro luminal mínimo coronariano entre as mesmas injeções utilizadas para aferição do fluxo coronariano.

Foram coletadas amostras de sangue da raiz da aorta, através do catéter de coronária esquerda imediatamente antes da injeção inicial e após o término das injeções na coronária de esquerda. As amostras de sangue foram analisadas por microscopia óptica (Sysmex SE 9500 ou Sysmex XT 2000i TOA Medical Electronics, Kobe, Japan). A avaliação do percentual de hemácias crenadas por campo foi realizada através da observação de lâminas coradas com May-Grunwald-Giemsa, onde $\text{delta \%hemácias crenadas} = \text{\%hemácias crenadas Final} - \text{\%hemácias crenadas Inicial}$. Alterações no VCM foram avaliadas como $\text{delta VCM} = \text{VCM Final} - \text{VCM Inicial}$. Todas as avaliações foram realizadas por hematologista cego para os resultados de TIMIfc e para ordem das amostras.

Análise Estatística

Os dados demográficos e do procedimento foram apresentados como percentuais, média e desvio padrão. As diferenças entre as medidas iniciais e finais com relação às variáveis contínuas foram comparadas pelo teste t de Student para amostras pareadas, sendo considerados significativos àqueles valores com $p \leq 0,05$. A correlação entre as variações no percentual de hemácias crenadas por campo e no diâmetro luminal mínimo com a variação do escore de TIMIfc foi avaliada através do coeficiente de correlação de *Spearman*. Alterações no TIMIfc da coronária circunflexa e da descendente anterior esquerda foram avaliadas através de estimativas de equações generalizadas- teste Wald.

Conforme achados prévios, o cálculo do tamanho da amostra indicou que seriam necessários 17 medidas de TIMIfc para demonstrarmos uma alteração de 4 quadros no TIMIfc, considerando um desvio padrão de 3,9 quadros com poder de 90% e um p de 5% de significância.(1)

6.4 Resultados

Foram incluídos no estudo 24 pacientes e 45 artérias, 24 circunflexas e 21 descendentes anteriores esquerdas (DAE). Três coronárias descendentes anteriores esquerdas foram excluídas por estenose >30%. As características clínicas e demográficas dos pacientes estão descritas na Tabela 1. A média de idade foi $61,9 \pm 12$ anos, sendo 13 pacientes (52%) do sexo masculino. Dentre os pacientes incluídos, aproximadamente 21% apresentavam diabetes, 71% hipertensão arterial sistêmica e 50% utilizavam estatinas.

O volume médio de contraste utilizado durante toda a angiografia coronariana foi de $68,2 \pm 19$ ml e o intervalo entre as duas injeções do estudo foi de $5,8 \pm 0,7$ minutos. A frequência cardíaca basal foi em média $75,9 \pm 10,4$ e final $76,25 \pm 10,2$ batimentos por minuto ($p=0,44$). Não ocorreram efeitos adversos ou complicações durante o estudo em nenhum paciente.

A média do TIMIfc inicial foi de $19,4 \pm 3,46$ e a final $24,3 \pm 3,20$ quadros ($p=0,001$). Entre a injeção de contraste inicial e a final houve redução significativa do fluxo coronariano, com aumento médio de $4,92 \pm 0,25$ quadros no TIMIfc, com uma variação de 0 a 10 quadros.(Figura 1)(Tabela 2) Em nenhum paciente houve diminuição do TIMIfc.

A administração de contraste também esteve associada a alterações na morfologia das hemácias e no VCM.(Tabela 2) O VCM variou de $86,6 \pm 4,7$ fL para $86,8 \pm 4,6$ fL($\Delta=0,25 \pm 0,4$ fL, $p=0,011$). O percentual de hemácias crenadas por campo aumentou de $0,25 \pm 0,6\%$ para $4,5 \pm 3,6\%$ ($p=0,001$). Contudo, não houve correlação entre variações no TIMIfc da circunflexa ou no cTIMIfc da DAE e no percentual de hemácias crenadas ($r_s=-0,174$, $p=0,41$; $r_s=0,268$, $p=0,24$; respectivamente).(Figuras 2 e 3) Comparando pacientes sem alteração no VCM com aqueles que apresentaram aumento de uma unidade, não foi observada variação significativa no TIMIfc da coronária circunflexa e da DAE ($5,5 \pm 1,9$ vs $5,6 \pm 3,4$ quadros, $p=0,92$; $4 \pm 1,5$ vs $4,6 \pm 1,5$ quadros, $p=0,44$, respectivamente).

A angiografia quantitativa demonstrou um diâmetro luminal mínimo inicial da circunflexa de $2,70 \pm 0,30$ mm e final de $2,69 \pm 0,34$ mm ($p=0,80$). Na descendente anterior esquerda os valores encontrados foram inicial de $3,03 \pm 0,17$ mm e final de $3,01 \pm 0,19$ mm ($p=0,07$). Não houve correlação entre a

variação do diâmetro luminal mínimo inicial e final com a variação do TIMIfc na circunflexa ou com cTIMIfc na DAE ($rs=-0.128$, $p=0.55$; $rs=-0.222$, $p=0.33$, respectivamente).(Figuras 4 e 5)

6.5 Discussão

No nosso conhecimento este é o primeiro estudo a avaliar especificamente a variação do fluxo coronariano epicárdico durante a angiografia coronariana em pacientes estáveis, sem estenose significativa e que não foram submetidos à intervenção coronária percutânea. Nós observamos que o fluxo coronariano diminui após injeções sucessivas de contraste. Este achado não foi relacionado com as alterações induzidas pelo contraste na morfologia das hemácias ou no VCM.

Efeitos do meio de contraste sobre o sangue e endotélio

Os efeitos dos meios de contraste sobre a reologia, hemácias e agregação plaquetária têm sido demonstrados por vários investigadores utilizando diversos tipos de contraste.(19-22) Num estudo *in vitro*, iopromide, ioxaglato e gadolínio-DOTA aumentaram a viscosidade do sangue em altas taxas de cisalhamento de modo dose-dependente. Além disso, eles diminuíram o VCM e diminuíram a agregação plaquetária. O iopromide induziu transformação equinocítica nas hemácias. O iopromide e o ioxaglato causaram uma queda do hematócrito *ex vivo* e, conseqüentemente, uma diminuição da viscosidade do sangue.(23) As alterações descritas na morfologia das células sanguíneas associadas ao contraste podem gerar embolizações para a microcirculação, prejudicando o fluxo sanguíneo. (24-26)

Um estudo em 60 pacientes submetidos a cateterismo cardíaco, randomizados para quatro tipos de contraste demonstrou uma queda significativa no hematócrito, na viscosidade do plasma, na agregação das hemácias e no índice de reatividade plaquetária em todos os pacientes e agentes testados.(27)

Fatores que alteram a viscosidade do plasma podem apresentar conseqüências importantes durante a angiografia. O efeito de várias concentrações de cinco tipos diferentes de contraste nas características de viscosidade de suspensões de plasma-hemácias foram testadas sobre várias taxas de cisalhamento. As alterações da viscosidade diferiram marcadamente entre os diversos tipos de contraste, tanto em altas com em baixas taxas de cisalhamento. Os contrastes iônicos de alta osmolaridade tradicionais causaram os principais distúrbios à viscosidade sanguínea. O ioxagato foi o que menos alterou a viscosidade do sangue e os monômeros não-iônicos apresentaram propriedades intermediárias.(14)

Os meios de contraste também podem influenciar o endotélio. Iomeprol e iodixanol determinaram alterações morfológicas nas células endoteliais umbilicais humanas com aumento da circunferência, número de contatos celulares dissolvidos e aumento de áreas de matriz subendotelial desnudadas.(28) Em outro estudo, iohexol e iodixanol não afetaram a espessura das células endoteliais após breve incubação, enquanto que na incubação com iopromide e iomeprol houve aumento da espessura endotelial.(29)

Ainda não está bem estabelecida qual a duração das alterações descritas. A reversibilidade das alterações equinocíticas das hemácias após o

contato com o contraste parece ser tipo e concentração-dependente. Um estudo com iodixanol, iohexol, iomeprol e iopromide observou reversão das alterações nas hemácias após ressuspensão em plasma autólogo por 5 minutos.(30)

Nosso estudo observou um aumento no VCM e no percentual de hemácias crenadas, sugerindo uma reação ao contato com o de contraste conforme dados da literatura já indicavam, embora de pequena magnitude clínica e sem associação com alterações no TIMI_{fc}.(22) O uso de contraste tem sido associado a vasoconstrição coronária e alterações no diâmetro coronariano após injeção de contraste podem alterar a avaliação do TIMI_{fc}.(35) No presente estudo foi administrada nitroglicerina intracoronariana antes da angiografia inicial. A alteração não-significativa no diâmetro luminal mínimo durante a administração de contraste não foi correlacionada com alterações no TIMI_{fc}.

Efeitos do Meio de Contraste no Fluxo Coronariano

É plausível que os efeitos adversos dos meios de contraste nas células sanguíneas e na reologia tenham potencial para determinar deterioração no fluxo sanguíneo coronariano. Um estudo realizado em cães observou uma diminuição do fluxo coronariano diretamente relacionado à dose e à taxa de infusão intracoronariana de contraste.(15) Uma injeção de contraste intracoronária em cães causou uma diminuição no fluxo de 45%, observada após 1.9 segundos.(31) Medidas angiográficas realizadas nos primeiros segundos após a injeção devem levar essas características em consideração.

Em humanos, a influência de administração intra-arterial direta de contraste na perfusão capilar foi avaliada com iodixanol, iso-osmolar, não-iônico e iopentol, baixa osmolaridade, não-iônico. A perfusão do leito ungueal da mão direita foi monitorado antes e depois da administração de 20ml de contraste na artéria axilar direita e houve uma diminuição de 60,8% na velocidade das hemácias com iodixanol- observada apenas 10 segundos após a administração e mantida até o final da observação em 6 minutos. A alteração de fluxo arterial não foi significativa com a administração de iopentol.(32,33)

No estudo TIMI 14, os desfechos clínicos e angiográficos dos procedimentos diagnósticos e intervencionistas foram avaliados após uso de contraste, 90 minutos após administração de trombolíticos. Não houve correlação entre o tipo de contraste e taxa de patência global, taxa de TIMI3 e valores de cTIMIfc comparando contrastes iônicos com não-iônicos. Enquanto não houve diferença com relação ao fluxo epicárdico, o uso de contraste iônico foi associado à pobre resolução do segmento ST, maior duração da dor precordial e menor fração de ejeção, talvez como resultado de disfunção microvascular..(34)

Estudos prévios não consideraram o impacto de injeções sucessivas de contraste na avaliação do fluxo coronariano. Uma avaliação de 85 pares de injeções consecutivas, com intervalo de 1-2 minutos na artéria culpada pelo infarto após trombólise demonstrou uma diferença de $4,7 \pm 3,9$ quadros.(1) Não foram levados em consideração a carga trombótica e o estado da microcirculação que podem ter tido uma importante contribuição nestes pacientes, sendo desconhecida a maneira com que esses achados devem ser

considerados para aplicabilidade em pacientes que não foram submetidos a trombólise farmacológica no infarto agudo do miocárdio.

Variabilidade do TIMIfc

Estudos prévios observaram que o tamanho do cateter, gênero, taxa de injeção do contraste e velocidade de aquisição de imagens da angiografia não alteraram significativamente a medida de TIMIfc.(35) Por outro lado, a variabilidade intraobservador, o grau de cateterização seletiva, a variabilidade da frequência cardíaca, a fase do ciclo cardíaco injetada e administração de nitrato intracoronariano foram associados a alterações nos valores de TIMIfc encontrados. Um aumento de 20 batimentos por minuto na frequência cardíaca foi associado a uma diminuição de 5 quadros no TIMIfc.(36) A injeção de contraste durante a diástole reduz o TIMIfc em 3 quadros na coronária direita e em 6 quadros na esquerda, quando comparados a injeção na sístole. Comparado com a situação basal, a administração de nitrato intracoronariano aumenta o TIMIfc em 4 quadros.(36) O desvio padrão do TIMIfc em coronárias normais, nas situações ideais dos estudos clínicos é $\pm 3,1$ quadros.(37)

Limitações do Estudo

Este estudo apresenta limitações que devem ser consideradas. Nós avaliamos o efeito de injeções sucessivas de contraste numa pequena amostra de pacientes estáveis. É incerto se esses achados se reproduzem em cenários clínicos distintos. Embora todos os meios de contraste estejam associados a efeitos indesejáveis, o comportamento do fluxo coronariano com outros tipos de

contraste é desconhecido.(38) Finalmente, a duração das alterações observadas no fluxo coronariano não foram avaliadas.

6.6 Conclusão

Nosso principal achado foi a diminuição do fluxo coronariano associado a injeções sucessivas de contraste. O contato com o contraste determinou um aumento do dismorfismo das hemácias e no VCM, porém estas alterações não foram associadas a alterações no TIMIfc.

Este trabalho traz uma importante contribuição, uma vez que o escore de TIMIfc tem uma ampla utilização e importância na interpretação dos diversos estudos publicados na área da intervenção percutânea. Esses achados indicam que o TIMIfc é afetado pelo momento da aferição durante a angiografia coronariana, com implicações no desenho de ensaios clínicos e no uso do TIMIfc como desfecho substituto.

Além disso, as alterações no fluxo coronariano associadas ao uso de contraste podem ter implicações nos mecanismos de fluxo lento ou *no reflow* durante intervenções coronárias percutâneas. Os achados aqui apresentados merecem estudos adicionais.

6.7 Legendas das figuras

Figura 1- TIMIfc da Circunflexa e cTIMIfc da Descendente Anterior Esquerda nas 45 artérias inicial e final.

Figura 2- Correlação da variação do percentual de hemácias crenadas por campo com a variação do TIMIfc da circunflexa inicial e final.

Figura 3- Correlação da variação do percentual de hemácias crenadas por campo com a variação do cTIMIfc da descendente anterior esquerda inicial e final.

Figura 4- Correlação da variação do diâmetro luminal com a variação do TIMIfc da circunflexa inicial e final.

Figura 5- Correlação da variação do diâmetro luminal com a variação do cTIMIfc da descendente anterior esquerda inicial e final.

6.8 Tabelas e Figuras

Tabela 1 - Características Clínicas dos 24 Pacientes*

	N= 24
Idade (anos)	61,9 ±12
Sexo masculino	13 (54,2%)
Creatinina (mg/dl)	1,00 ±0,2
Glicemia jejum (g/dl)	99,2±25
Fatores de Risco	
Tabagismo	7 (29,7%)
Diabetes	5 (20,8%)
Dislipidemia	9 (37,5%)
Hipertensão Arterial Sistêmica	17 (70,8%)
História Familiar de Cardiopatia	3 (12,5%)
Medicações em uso	
Ácido acetilsalicílico	19 (79,2%)
Estatinas	12 (50%)
Beta-bloqueadores	14 (58,3%)
Tienopirídínicos	10 (41,7%)
Diuréticos	5 (20,8%)

* Dados apresentados como média ± desvio-padrão ou número (%).

Tabela 2 – TIMIfc, diâmetro luminal e hemácias na angiografia coronariana inicial e na final.

	Inicial	Final	Valor P
TIMIfc Agrupado (quadros)	19,4±3,46	24,3±3,2	p=0,001†
TIMIfc Circunflexa (quadros)	18,5±4,2	24±4,2	p=0,001*
cTIMIfc DAE (quadros)	20,4±1,9	24,6±1,8	p=0,001*
Diâmetro Luminal DAE (mm)	3,03±0,17	3,01±0,19	p=0,07*
Diâmetro Luminal Circunflexa (mm)	2,7±0,3	2,69±0,3	p=0,08*
VCM (fL)	86,6±4,7	86,8±4,6	p=0,011*
Hematócrito (%)	38,6±3,1	36,6±3	p=0,001*
Hemácias crenadas por campo (%)	0,25±0,58	4,56±3,57	p=0,001*

†P value for Wald test, *P value for t test

Figura 1

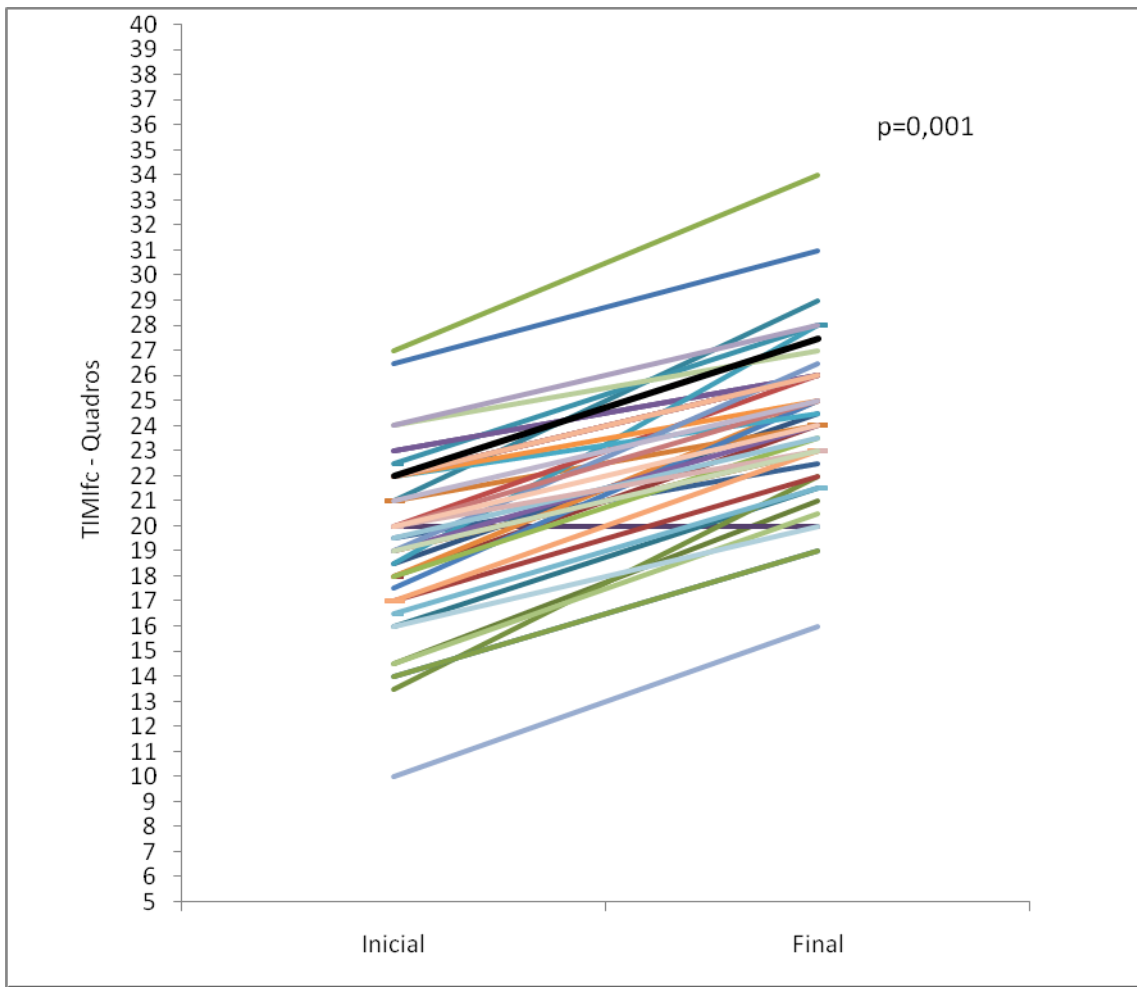


Figura 2

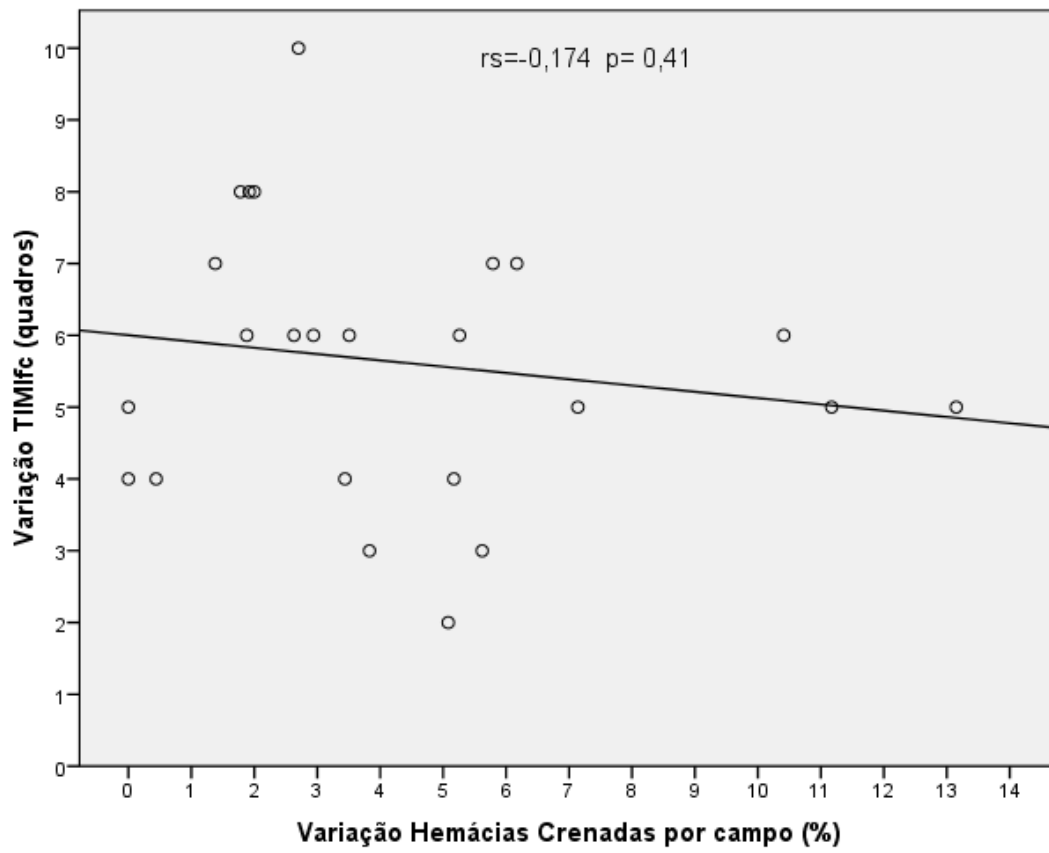


Figura 3

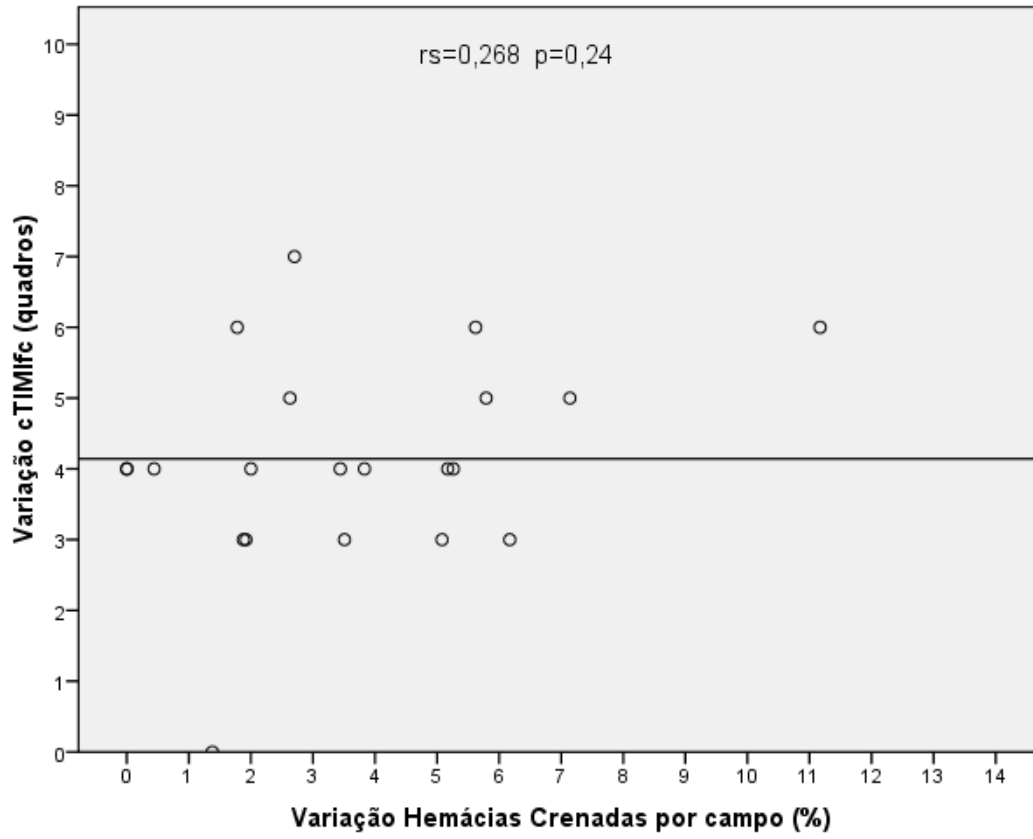


Figura 4

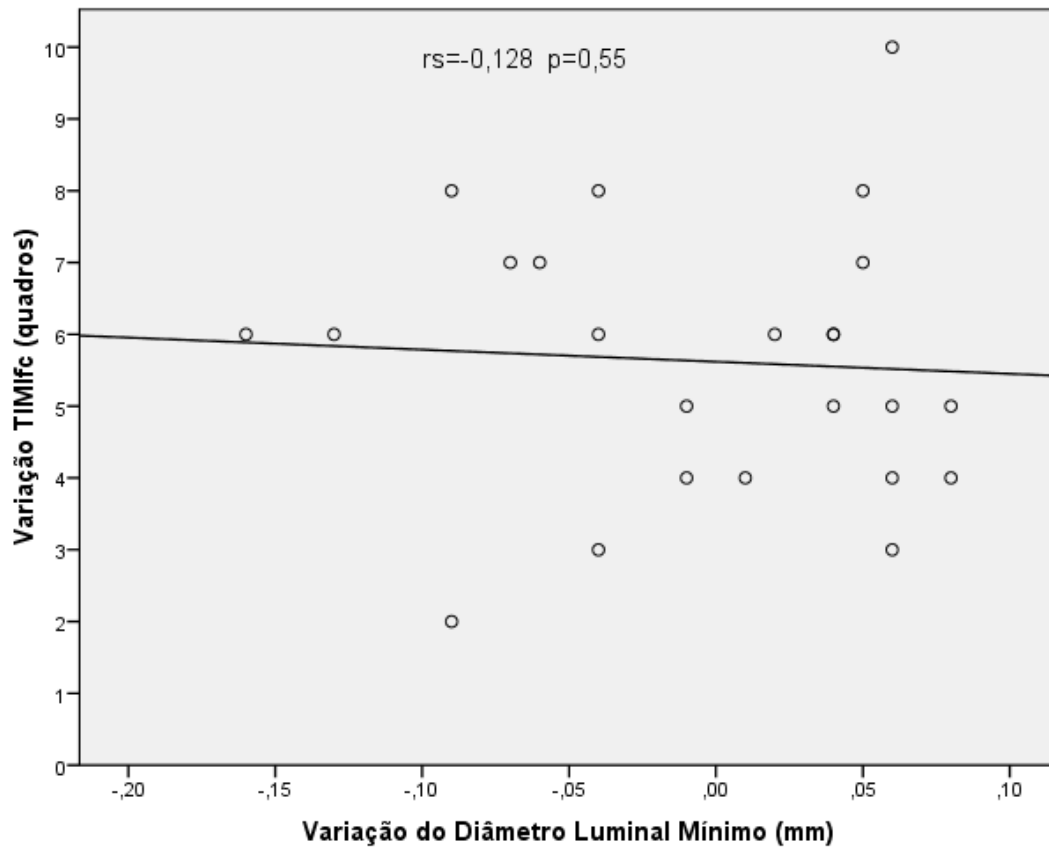
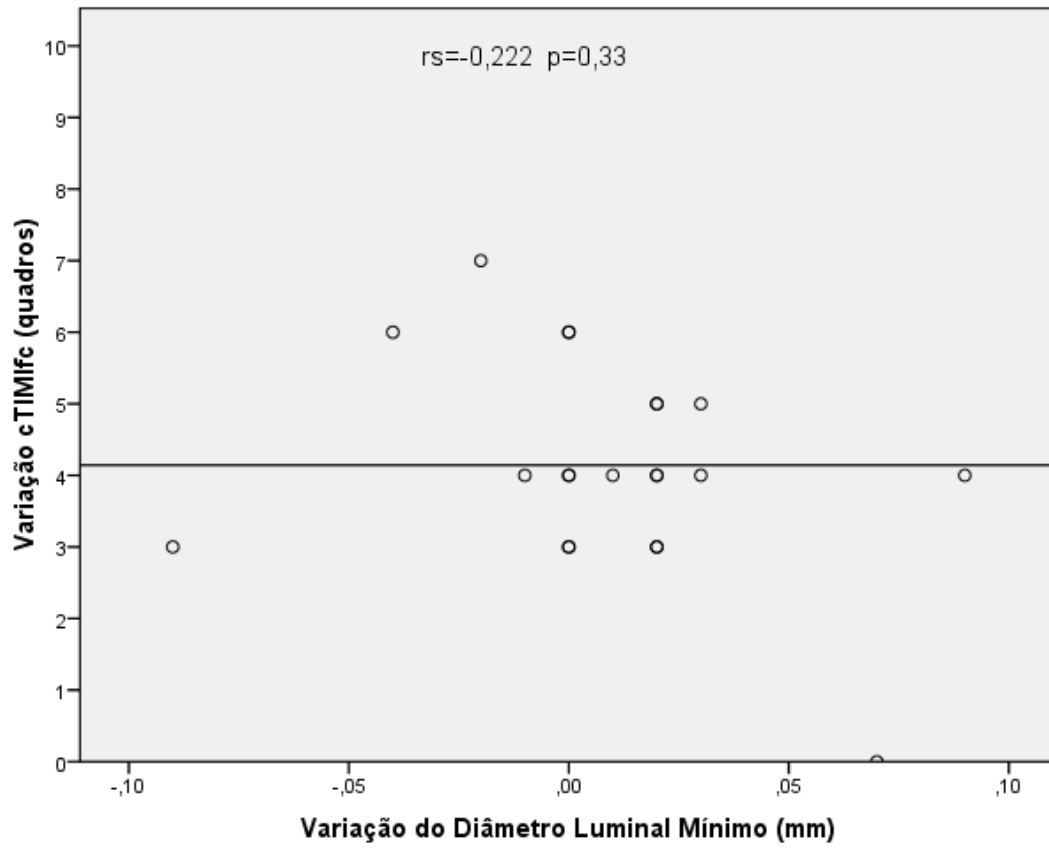


Figura 5



6.9 Referências

1. Gibson CM, Cannon CP, Daley WL, et al. TIMI frame count: a quantitative method of assessing coronary artery flow. *Circulation* 1996;93(5):879-88.
2. Hardeman MR, Goedhart P, Koen IY, et al. The effect of low-osmolar ionic and nonionic contrast media on human blood viscosity, erythrocyte morphology, and aggregation behavior. *Invest Radiol* 1991;26(9):810-9.
3. Aspelin P and Schmid-Schonbein H. Effect of ionic and non-ionic contrast media on red cell aggregation in vitro. *Acta Radiol Diagn (Stockh)* 1978;19(5):766-84.
4. Aspelin P, Birk A, Almen T, et al. Effect of iohexol on human erythrocytes. II. Red cell aggregation in vitro. *Acta Radiol Suppl* 1980;362:123-6.
5. Aspelin P, Stohr-Liessen M, Almen T, et al. Effect of iohexol on human erythrocytes. I. Changes of red cell morphology in vitro. *Acta Radiol Suppl* 1980;362:117-22.
6. Grabowski EF. Effects of contrast media on erythrocyte and platelet interactions with endothelial cell monolayers exposed to flowing blood. *Invest Radiol* 1988;23 Suppl 2: S351-8.
7. Miyazawa T, Murayama C, Yamanaka T, et al. Cerebral embolization in rats induced by red blood cells treated with hypertonic X-ray contrast medium. *Invest Radiol* 1993;28(9):831-7.
8. Higashi S, Yasukochi H, Ishioka K, et al. [The effects of angiographic contrast media on the aggregation and morphology of red cells in vitro]. *Nippon Igaku Hoshasen Gakkai Zasshi* 1989;49(6):748-57.

9. Aspelin P and Schmid-Schonbein H. Effect of ionic and non-ionic contrast media on blood rheology. *Bibl Anat* 1977;(16 Pt 2):517-21.
10. Aspelin P, Nilsson PE, Schmid-Schonbein H, et al. Effect of four non-ionic contrast media on red blood cells in vitro. I. Morphology. *Acta Radiol Suppl* 1987;370:79-83.
11. Aspelin P, Nilsson PE, Schmid-Schonbein H, et al. Effect of four non-ionic contrast media on red blood cells in vitro. II. Aggregation. *Acta Radiol Suppl* 1987;370:85-7.
12. Aspelin P, Nilsson PE, Schmid-Schonbein H, et al. Effect of four non-ionic contrast media on red blood cells in vitro. III. Deformability. *Acta Radiol Suppl* 1987;370:89-91.
13. Aspelin, P. Effect of ionic and non-ionic contrast media on red cell deformability in vitro. *Acta Radiol Diagn (Stockh)* 1979;20(1):1-12.
14. Strickland NH, Rampling MW, Dawson P, et al. Contrast media-induced effects on blood rheology and their importance in angiography. *Clin Radiol* 1992;45(4):240-2.
15. Friedman HZ, DeBoe SF, McGillem MJ, et al. The immediate effects of iohexol on coronary blood flow and myocardial function in vivo. *Circulation* 1986;74(6):1416-23.
16. Friedman HZ, DeBoe SF, McGillem MJ, et al. Immediate effects of graded ionic and nonionic contrast injections on coronary blood flow and myocardial function. Implications for digital coronary angiography. *Invest Radiol* 1987;22(9):722-7.
17. Bach R, Jung F, Mrowietz C, et al. Influence of a non-ionic radiography contrast medium on the microcirculation. *Acta Radiol* 1996;37(2):214-7.

18. Bach R, Gerk U, Scheller B, et al. Influence of a new monomeric nonionic radiographic contrast medium (iobitridol-350 versus NaCl) on cutaneous microcirculation: single-center, prospective, randomized, double-blind phase IV study in parallel group design. *Microvasc Res* 2000;60(3):193-200.
19. Aspelin P, Stacul F, Thomsen HS, et al. Effects of iodinated contrast media on blood and endothelium. *Eur Radiol* 2006;16(5):1041-9.
20. Galtung HK, Sorlundsengen V, Sakariassen KS, et al. Effect of radiologic contrast media on cell volume regulatory mechanisms in human red blood cells. *Acad Radiol* 2002;9(8):878-85.
21. Bucherer C, Lacombe C, Lelievre JC, et al. Effects of two low-osmolar contrast media, ioxaglate and iopamidol, on erythrocyte membrane elasticity. *Invest Radiol* 1994;29(12):1026-30.
22. Aspelin P. Effect of ionic and non-ionic contrast media on whole blood viscosity, plasma viscosity and hematocrit in vitro. *Acta Radiol Diagn (Stockh)* 1978;19(6):977-89.
23. Reinhart WH, Pleisch B, Harris LG, et al. Influence of contrast media (iopromide, ioxaglate, gadolinium-DOTA) on blood viscosity, erythrocyte morphology and platelet function. *Clin Hemorheol Microcirc* 2005;32(3):227-39.
24. Schmid-Schonbein GW. Capillary plugging by granulocytes and the no-reflow phenomenon in the microcirculation. *Fed Proc* 1987;46(7): 2397-401.
25. Liu S, Connor J, Peterson S, et al. Direct visualization of trapped erythrocytes in rat brain after focal ischemia and reperfusion. *J Cereb Blood Flow Metab* 2002;22(10):1222-30.

26. Nygren A, Hellberg O, Hansell P, et al. Red-cell trapping in the rat renal microcirculation induced by low-osmolar contrast media and mannitol. *Invest Radiol* 1993;28(11):1033-8.
27. Scheller B, Hennen B, Thunenkotter T, et al. Effect of X-ray contrast media on blood flow properties after coronary angiography. *Thromb Res* 1999;96(4):253-60.
28. Franke RP, Fuhrmann R, Park JW, et al. The effect of radiographic contrast media on the morphology of human venous endothelial cells. *Clin Hemorheol Microcirc* 2007;37(4):329-38.
29. Franke RP, Fuhrmann R, Hiebl B, et al. Influence of various radiographic contrast media on the buckling of endothelial cells. *Microvasc Res* 2008;76(2):110-3.
30. Mrowietz C, Hiebl B, Franke RP, et al. Reversibility of echinocyte formation after contact of erythrocytes with various radiographic contrast media. *Clin Hemorheol Microcirc* 2008;39(1-4):281-6.
31. Hodgson JM, Mancini GB, Legrand V, et al. Characterization of changes in coronary blood flow during the first six seconds after intracoronary contrast injection. *Invest Radiol* 1985;20(3):246-52.
32. Jung F, Spitzer S, Mrowietz C, et al. Influence of radiographic contrast media (Iomeprol 350 versus Iopentol 350) on cutaneous microcirculation: single-center prospective randomized double-blind phase iv study in parallel-group design. *J Invasive Cardiol* 1999;11(1): 2-8.
33. Spitzer S, Munster W, Sternitzky R, et al. Influence of Iodixanol-270 and Iopentol-150 on the microcirculation in man: influence of viscosity on capillary perfusion. *Clin Hemorheol Microcirc* 1999;20(1):49-55.

34. Gibson CM, Kirtane AJ, Murphy SA, et al. Impact of contrast agent type (ionic versus nonionic) used for coronary angiography on angiographic, electrocardiographic, and clinical outcomes following thrombolytic administration in acute myocardial infarction. *Catheter Cardiovasc Interv* 2001;53(1):6-11.
35. Vijayalakshmi K, Ashton VJ, Wright RA, et al. Corrected TIMI frame count: applicability in modern digital catheter laboratories when different frame acquisition rates are used. *Catheter Cardiovasc Interv* 2004;63(4):426-32.
36. Abaci A, Oguzhan A, Eryol NK, et al. Effect of potential confounding factors on the thrombolysis in myocardial infarction (TIMI) trial frame count and its reproducibility. *Circulation* 1999;100(22):2219-23.
37. Kunadian V, Harrigan C, Zorkun C, et al. Use of the TIMI frame count in the assessment of coronary artery blood flow and microvascular function over the past 15 years. *J Thromb Thrombolysis* 2009;27(3):316-28.
38. Kelly RV, Gillespie MJ, Cohen MG, et al. The contrast media iohexol causes vasoconstriction of the proximal left anterior descending coronary artery: implications for appropriate stent sizing. *Angiology* 2008;59(5):574-80.

7. Artigo Original em Inglês

“Decrease in coronary flow after consecutive injections of contrast media during coronary angiography”

Summary

Background: TIMI frame count score (TIMIfc) is widely used in medical practice and clinical trials to assess coronary flow during coronary angiography. There are studies showing contrast effects on blood cells, platelets and coagulation system. The impact of the contrast media on coronary flow has not been established.

Objective: To assess changes in coronary flow and in red blood cells following to contrast use during coronary angiography.

Methods: Coronary flow was evaluated by TIMIfc in the left descending anterior and circumflex coronary arteries of patients undergoing elective angiography. Changes in red blood cells morphology and in mean corpuscular volume (MCV) were evaluated by optic microscopy.

Results: Twenty-four patients were enrolled in the study, with mean age of 61.9 ± 12 years. In 45 coronary arteries the mean baseline corrected TIMIfc was 19.4 ± 3.46 and the final was 24.3 ± 3.2 frames ($p=0.001$), with mean increase of 4.92 ± 0.25 frames (range from 0 to 10 frames), indicating significant impair in coronary flow. The percentage of crenated red cells per camp increased by $4.3 \pm 3.4\%$ ($p=0.001$). MCV changed from 86.6 ± 4.7 fL to 86.8 ± 4.6 fL ($p=0.011$). There was no association between TIMIfc increase with either crenated red cells ($p=NS$) or MCV changes ($p=NS$).

Conclusion: There was significant impair in coronary artery blood flow following to contrast injections during routine coronary angiography. These findings indicate that TIMIfc is affected by timing of assessment during a

coronary angiography, with implications in clinical trials design and in TIMI use as a surrogate endpoint. In addition, contrast media associated impairment in coronary flow, may have implications on slow-flow observed during coronary interventions.

Key Words: contrast media, coronary flow, red cells, coronary angiography

Introduction

TIMI frame count (TIMI_{fc}) score is widely used in medical practice and clinical trials, providing a quantitative, simple and reproducible assessment of coronary blood flow during coronary angiography. (1) Despite its widespread use, the impact of successive injections of contrast media during an angiographic procedure on coronary flow has not been established.

There are several studies indicating that contrast media can affect blood red cells, white cells, endothelium, platelets, coagulation, and fibrinolysis system. These effects may be related to contrast media chemical formula, electric charge, viscosity, osmolality, and solution pH and may potentially impair blood flow. (2)

When in contact with contrast media, red cells change their discoid shape and shrink. (3-5) These effects on morphology lead to decrease in red cells plasticity, which may impact normal capillary flow. (6,7) Contrast media also increase red cells aggregability, that may lead to capillary stasis. (8-14) In an experimental study in dogs, decrease in coronary flow after contrast media injection was observed.(15,16) In addition, contrast media injections in the brachial artery of patients with coronary artery disease decreased capillary flow in the nailfold.(17,18)

The impact of consecutive contrast media injections upon coronary artery flow in humans has not been established. We assessed coronary flow changes following to contrast media use in stable patients undergoing elective coronary angiography. We also observed the changes in red cells morphology and in MCV.

Methods

Stable patients with age between 18 and 75 years referred for elective coronary angiography were invited to participate in the study. The study protocol was approved by the local Research Ethics Committee and informed consent was obtained for all patients

Patients who presented with separated ostium for left anterior descending and circumflex coronary arteries, more than 30% of stenosis in the left main stem, left anterior descending or circumflex artery, previous history of contrast allergy, cardiac structural disease or valvulopathy, myocardial infarction or coronary bypass surgery were excluded from the study. Patients with renal or hepatic failure or any terminal disease were also excluded.

Coronary angiography was performed using standard techniques by the same interventional cardiologist in all patients, with manual contrast media injection through a 6F left coronary Judkins diagnostic catheter. Contrast media was ioxitalamate of meglumin and sodium (Telebrix 35, Guerbet, Rio de Janeiro, Brazil). Coronary flow was evaluated by TIMIfc score in the baseline study injection, carried out immediately before the first diagnostic left coronary angiography, and in the final study injection, carried out after completion of the left coronary angiography.(1) Intracoronary nitroglycerin (200µg) was administrated before the baseline study angiography and before the final if that was performed more than 15 minutes later. The lens used was 9 inch (23cm) with image acquisition rate of 30 frames/s. The study angiographies were performed in caudal right anterior oblique view (20°/20°) to evaluate both the

circumflex and the left descending coronary artery. TIMIfc was assessed *off line*, by two interventional cardiologists, blinded for injection order. In case of disagreement, a consensus counting was performed. Changes in coronary artery flow were defined as the TIMIfc difference between the final and baseline injections ($\text{delta TIMIfc} = \text{final TIMIfc} - \text{baseline TIMIfc}$). *Off line* quantitative coronary angiography (Siemens, AcomPC 5.02) was performed to assess changes in coronary artery luminal diameter between the same study injections used to assess coronary flow.

Blood samples were withdrawn from the aortic root through the left coronary catheter in baseline and after all the left coronary angiograms were carried out. Blood samples were evaluated by optic microscopy (Sysmex SE 9500 ou Sysmex XT 2000i TOA Medical Electronics, Kobe, Japan). Red cells morphologic changes were assessed by the percentual of crenated red cells per camp evaluated in glass slides stained with May-Grünwald-Giemsa, as $\text{delta \%crenated red cells} = \text{final \%crenated red cells} - \text{baseline \%crenated red cells}$. Changes in MCV were evaluated as $\text{delta MCV} = \text{final MCV} - \text{baseline MCV}$. All evaluations were performed by an experienced hematologist blinded for TIMIfc results and for sample order.

Statistical Analysis

The demographic and procedure variables are presented as percentage and $\text{mean} \pm \text{SD}$. Continuous variables were compared using Student's t-test for paired samples. A bicaudal p value <0.05 was accepted as statistically significant. The correlation between TIMIfc and the percentage of crenated red

cells and between TIMIfc and luminal diameter changes were assessed using *Spermann's correlation test*. Circumflex and left descending coronary artery changes in TIMIfc were assessed by generalized estimating equations – Wald test.

According with previous findings, **sample size calculations indicated that 17 coronary TIMIfc assessments would be needed** to demonstrate a change in TIMIfc of 4 frames, assuming that the standard deviation of 3.9 frames with 90% power and p of 5% significance.(1)

Results

A total of 24 patients and 45 arteries were included in this study, 24 circumflex and 21 left anterior descendent coronary arteries (LAD). Three LAD were excluded because of >30% stenosis. Baseline characteristics are presented in Table 1. The mean age was 61.9 ± 12 years and 13 patients (54.2%) were male. Among the patients, 21% presented diabetes, 71% hypertension and 50% were on statins. The mean contrast media volume used during the whole diagnostic coronary angiogram was 68.2 ± 19 ml. The mean length of time between the two study injections was 5.8 ± 0.7 minutes. The mean baseline cardiac frequency was 75.9 ± 10.4 and final was 76.25 ± 10.2 beats per minute ($p=0.44$). There were no adverse reactions or complications in any patient.

The mean baseline TIMIfc was 19.4 ± 3.46 and the final was 24.3 ± 3.20 frames ($p=0.001$). Between the baseline and the final contrast injection there was significant impair in coronary flow with mean TIMIfc increase of 4.9 ± 0.25

frames, with a range of 0 to 10 frames.(Figure 1 and Table 2) No patient presented TIMIfc reduction from the baseline to the final contrast injection.

Contrast media administration was also associated with changes in red cells morphology and MCV.(Table 2). The MCV changed from $86.6\pm 4.7\text{fL}$ to $86.8\pm 4.6\text{fL}$ ($\text{delta}=0.25\pm 0.4\text{fL}$, $p=0.011$). The percentual of crenated red cells per camp raised from $0.25\pm 0.6\%$ to $4.5\pm 3.6\%$ ($p=0.001$). However, there was no correlation between changes in the circumflex TIMIfc or in the LAD corrected TIMIfc and the percentual of crenated red cells ($r_s=-0.174$, $p=0.41$; $r_s=0.268$, $p=0.24$; respectively).(Figures 2 and 3) Comparing patients with no MCV changes to those with one unit increase in MCV, no significant circumflex TIMIfc or LAD corrected TIMIfc variation was observed (5.5 ± 1.9 vs. 5.6 ± 3.4 frames, $p=0.92$; 4 ± 1.5 vs. 4.6 ± 1.5 frames, $p=0.44$; respectively).

Quantitative coronary angiography showed minor non-significant reduction in coronary luminal diameter. Proximal circumflex coronary artery baseline luminal diameter was $2.70\pm 0.30\text{mm}$ and final was $2.69\pm 0.34\text{mm}$ ($p=0.08$). The left anterior descending coronary artery showed a baseline luminal diameter of $3.03\pm 0.17\text{mm}$ and final of $3.01\pm 0.19\text{mm}$ ($p=0.07$). There were no correlation between the changes in circumflex TIMIfc or LAD corrected TIMIfc and minimal luminal diameter ($r_s=-0.128$, $p=0.55$; $r_s=-0.222$, $p=0.33$; respectively). (Figures 4 and 5)

Discussion

To our knowledge this is the first study that specifically evaluated changes in coronary artery blood flow during coronary angiography in stable patients, with no significant coronary artery stenosis and not undergoing percutaneous coronary intervention. We found that coronary artery flow decreases after successive contrast media injections. This finding was not related to contrast induced changes in red blood cells morphology or in MCV.

Contrast media effects on blood cells and endothelium

Contrast media effects upon blood rheology, erythrocytes, and platelet aggregation have been demonstrated by several investigators using a myriad of contrast agents.(19-22) In an *in vitro* study, iopromide, ioxaglate and gadolinium-DOTA increased blood viscosity at high shear rate in a dose dependent manner. In addition, they decreased the mean erythrocytic volume and decreased platelet aggregation. Iopromide induced echinocytic shape transformation of erythrocytes. Iopromide and ioxaglate caused *ex vivo* a decrease in hematocrit and a consecutively decrease in whole blood viscosity. (23) It has been reported that changes in blood cells morphology associated to contrast media exposition can cause embolizations to the microvasculature impairing blood flow. (24-26)

In sixty patients undergoing coronary angiography, four different contrast media caused a significant decrease in hematocrit, erythrocyte aggregation, platelet reactivity index and plasma viscosity. (27)

Factors which alter viscosity may have important consequences during angiography. The differential effects of various concentrations of five different contrast media on the viscosity characteristics of erythrocyte-plasma suspensions were tested over a range of applied shear rates. The viscosity changes differed markedly among the various types of contrast media both at high and low shear rates. The conventional high osmolar ionic monomers caused most disturbances to blood viscosity. The ionic dimer ioxaglate was least disturbing to the viscometric characteristics of blood, and the non-ionic monomers were intermediate in their effects.(14)

Contrast media can also affect endothelial cells. Iomeprol and iodixanol determined morphologic changes in human umbilical vein endothelial cells with increase in cell circumference length, number of dissolved cell contacts, and number of denuded subendothelial matrix areas.(28) In another study, Iohexol and Iodixanol did not affect endothelial cells height after short term incubation, whereas after incubation in Iopromide and Iomeprol there was strong buckling and increased endothelial height. (29)

It is not well established for how long these changes last. The reversibility of echinocytes red cells found after contrast media contact apparently is kind and concentration dependent. One study with iodixanol, Iohexol, Iomeprol and Iopromide observed red cells changes reversal after resuspension in autologous plasma for 5 minutes.(30)

We observed an increase in MCV and in crenated red cells percentage indicating contrast effect as previous studies reported, although of small clinical magnitude and not associated to TIMI₁fc changes.(22) Contrast use has been associated to coronary vasoconstriction and changes in coronary diameter after

contrast injection could mislead TIMI flow evaluation.(35) In the present study, intracoronary nitroglycerin was given before the baseline angiogram. The non-significant change in luminal diameter during contrast administration was not correlated with TIMI flow changes.

Contrast media effect on coronary flow

It's conceivable that contrast media side effects on blood cells and rheology have potential to impair coronary flow. Intracoronary contrast injection effect in flow had already been studied in a dog model and a decrease in coronary flow closely related to contrast dose and infusion rate was observed.(15) Intracoronary contrast injection in dogs caused a 45% decrease in flow noticed after 1.9 seconds.(31) Angiographic measures taken in the first seconds after injection should take these characteristics into account.

In humans, the influence of direct intra-arterial contrast media administration on capillary perfusion was evaluated with iodixanol, iso-osmolar, non-ionic and iopentol, low-osmolar, non-ionic. Right hand nailfold perfusion was monitored before and after 20ml injection of contrast media in the right axillary artery. There was a 60.8% decrease in red cells velocity with iodixanol, observed 10 seconds after infusion that lasted until the end of the observation period in 6 minutes. Arterial blood flow change was not significant with the same volume and infusion rate of iopentol.(32,33)

In the TIMI 14 trial, clinical and angiographic outcomes in diagnostic and interventional procedures have been studied after contrast media use, 90 minutes following thrombolytic administration. There was no relationship between contrast agent type and overall patency, rate of TIMI grade 3 flow or

corrected TIMI frame counts comparing ionic and non-ionic contrast media. While there was no difference in epicardial blood flow, ionic contrast agent use was associated with poorer ST segment resolution, longer chest pain duration, and poorer ejection fractions, perhaps as a result of microvascular dysfunction.(34)

Previous studies did not take into account the impact of several consecutive contrast media injections upon coronary flow evaluation. Gibson *et al* reported in two consecutive hand coronary injections, with 1-2 minutes interval a mean absolute difference of 4.7 ± 3.9 frames in the acute myocardial infarction culprit artery after thrombolysis.(1) Thrombotic burden and microvasculature status might have had an important contribution in that setting and it was uncertain how those findings would translate in non-acute myocardial infarction patients .

TIMI_{fc} Variability

Previous studies observed that catheter size, gender, contrast infusion rate and image acquisition rate did not influence TIMI_{fc}.(35) Conversely, intraobserver variability, degree of selective catheterization, heart rate variability, phase of cardiac cycle injected and intracoronary nitrate use have been reported to impact TIMI_{fc}. An increase in heart rate of 20 beats/min was associated to a 5 frames decrease in TIMI_{fc}.(36) Contrast injection during diastole reduces TIMI_{fc} in 3 frames in right coronary artery and in 6 frames in left coronary artery when compared to systole injections. Intracoronary nitrate infusion caused a 4 frames increase in TIMI_{fc} compared to basal status.(36)

TIMI1c standard deviation for normal coronary arteries under optimal study conditions remained at ± 3.1 frames.(37)

Study Limitations

This study has limitations that deserve consideration. We assessed the effect of successive contrast injections on a small sample of stable patients. It is uncertain whether these findings apply to different clinical settings. Although all contrast media are associated to some degree of untoward effects, it is unknown if our findings will replicate with other contrast agents.(38) Finally, we did not study the duration of the observed changes in coronary flow.

Conclusion

The main finding of this study was a decrease in coronary flow associated with consecutive contrast media injections. Contrast media administration increased crenated red cells per camp percentage and MCV, but these changes were not correlated with TIMI1c changes.

This study brings an important contribution, considering the importance of coronary flow evaluation in the clinical setting and the frequent use of TIMI1c score in clinical trials. These findings indicate that TIMI1c is affected by timing of assessment during a coronary angiographic procedure with implications in clinical trials design and in TIMI1c use as a surrogate endpoint. In addition, contrast media associated impair in coronary flow, may have implications on slow-flow and no-reflow mechanisms during coronary interventions. The findings presented herein deserve further studies.

Figure Legends

Figure 1- Circumflex TIMI frame count and Left Anterior Descending corrected TIMI frame count in 45 arteries in baseline and after contrast media exposure.

Figure 2- Correlation between changes in the percentage of crenated red blood cells and changes in circumflex coronary artery TIMI frame count from baseline to after contrast media exposure.

Figure 3- Correlation between changes in the percentage of crenated red blood cells and left anterior descending coronary artery corrected TIMI frame count from baseline to after contrast media exposure.

Figure 4- Correlation between changes in circumflex coronary artery luminal diameter and changes in TIMI frame count from baseline to after contrast media exposure.

Figure 5- Correlation between changes in left anterior descending coronary artery luminal diameter and changes in corrected TIMI frame count from baseline to after contrast media exposure.

Table 1. Baseline characteristics of the study patients.

	N= 24
Age (years)	61.9 ±12
Male gender	13 (54.2%)
Creatinine (mg/dl)	1.00±0.2
Glucose level (g/dl)	99.2±25
Risk Factors	
Current smoking	7 (29.7%)
Diabetes mellitus	5 (20.8%)
Hypercholesterolemia	9 (37.5%)
Hypertension	17 (70.8%)
Family history of heart disease	3 (12.5%)
Medications	
Aspirin	19 (79.2%)
Statins	12 (50%)
Beta-blockers	14 (58.3%)
Thienopiridines	10 (41.7%)
Diuretics	5 (20.8%)

Data presented as mean±SD or number (%).

Table 2. TIMIfc, luminal diameter and red blood cells in the baseline and in the final study angiograms.

	Baseline	Final	P value
Coupled TIMIfc (frames)	19.4±3.46	24.3±3.2	ρ=0.001†
Circumflex TIMIfc (frames)	18.5±4.2	24±4.2	ρ=0.001*
Left Descending Anterior cTIMIfc (frames)	20.4±1.9	24.6±1.8	ρ=0.001*
Circumflex Luminal Diameter (mm)	2.7±0.3	2.69±0.3	ρ=0.08*
Left Anterior Luminal Diameter (mm)	3.03±0.17	3.01±0.19	ρ=0.07*
Mean Corpuscular Volume (fL)	86.6±4.7	86.8±4.6	ρ=0.011*
Hematocrit (%)	38.6±3.1	36.6±3	ρ=0.001*
Crenated red cells per camp (%)	0.25±0.58	4.56±3.57	ρ=0.001*

†P value for Wald test; *P value for t test

Figure 1

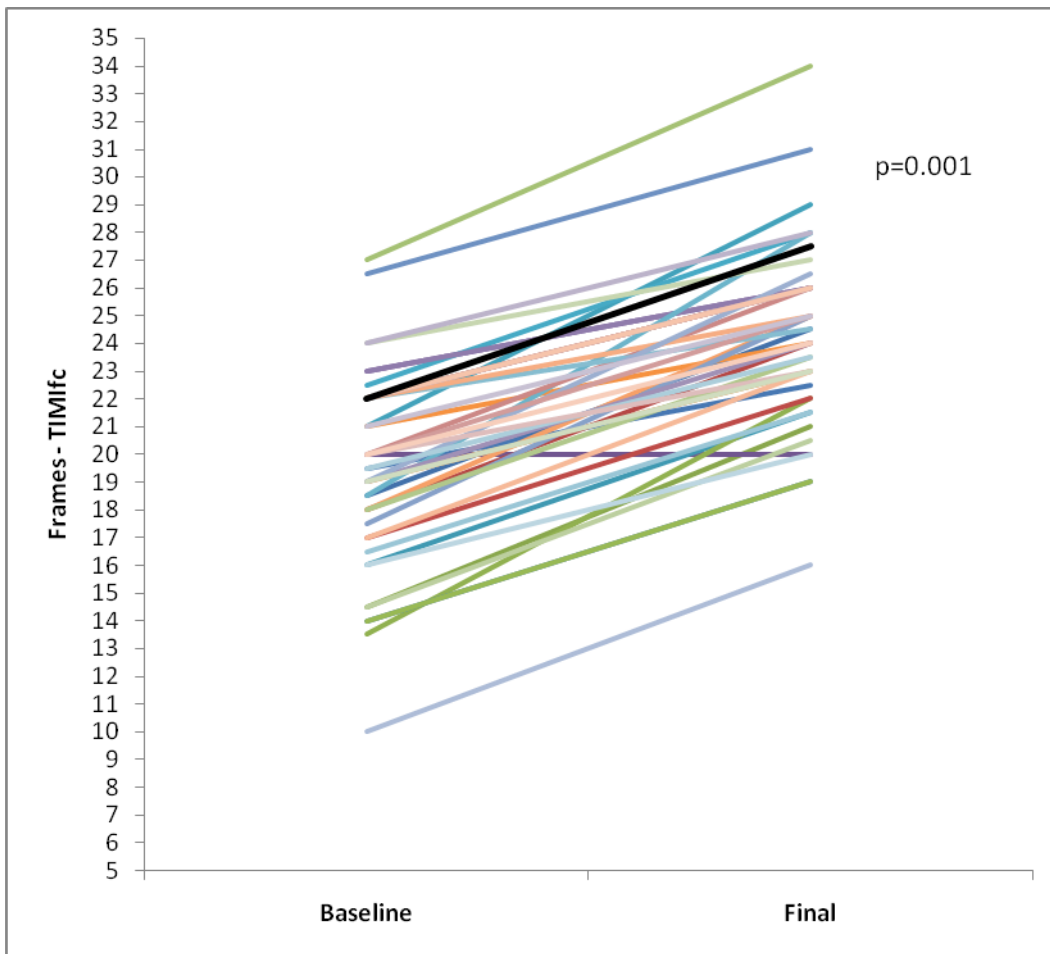


Figure 2

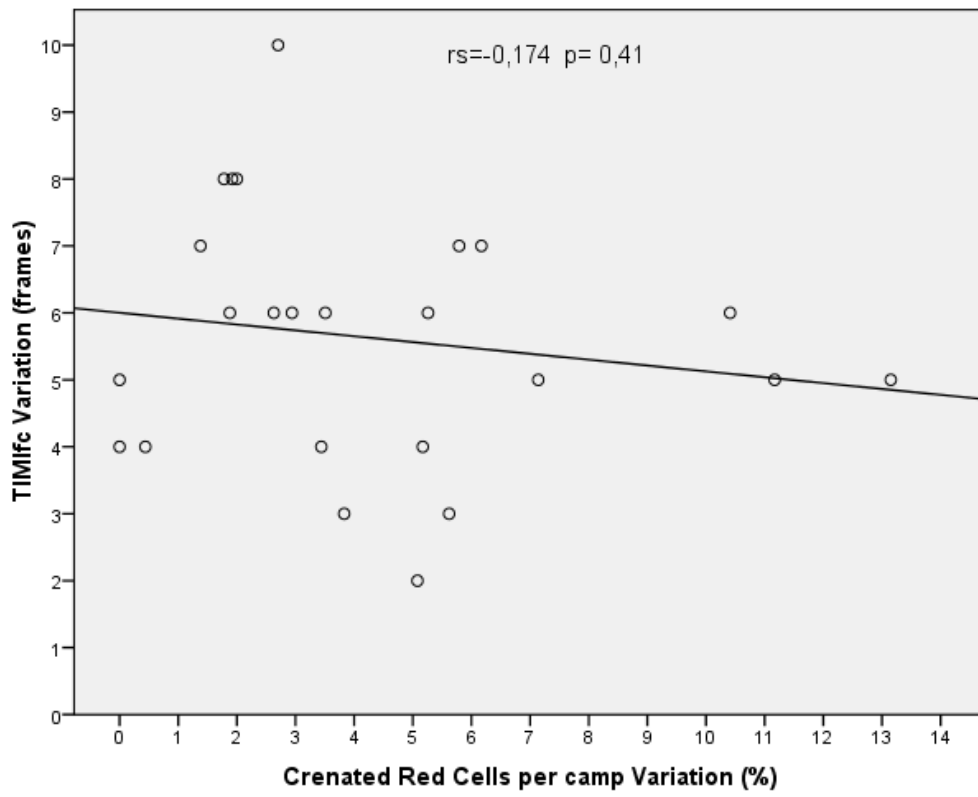


Figure 3

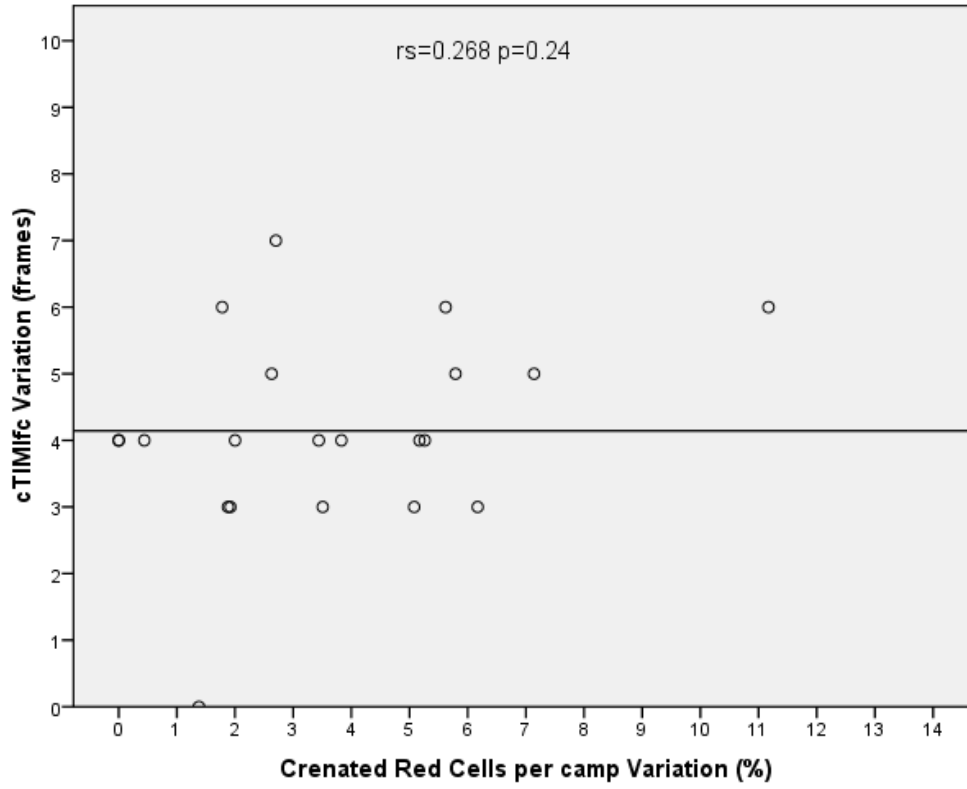


Figure 4

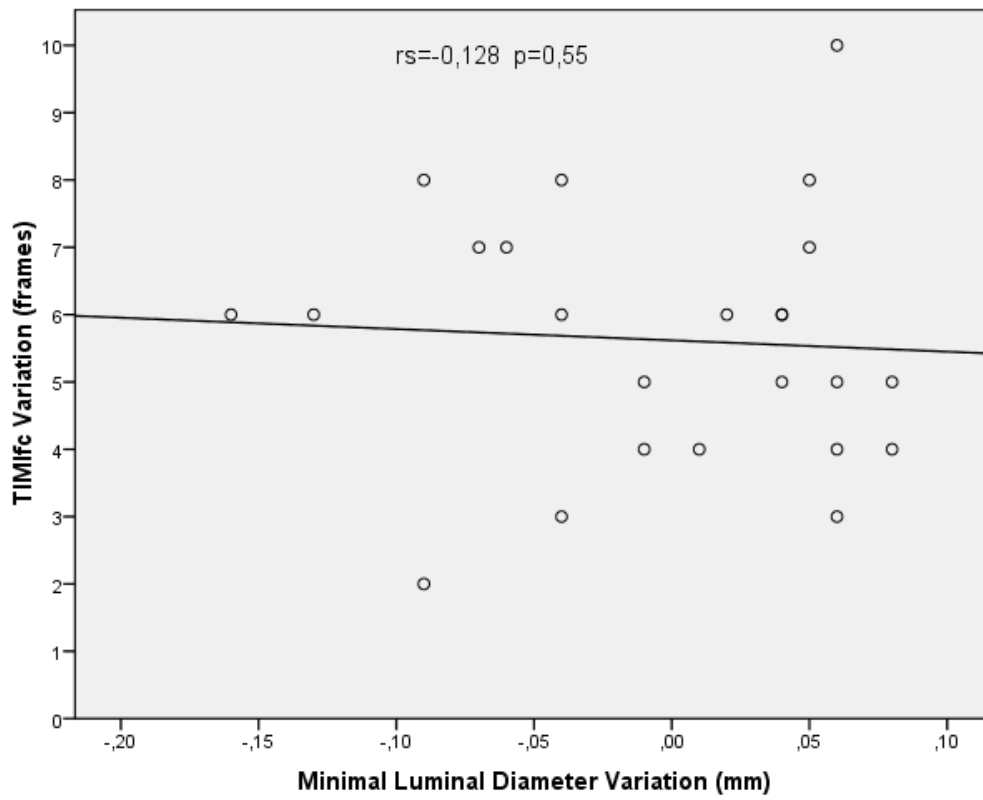
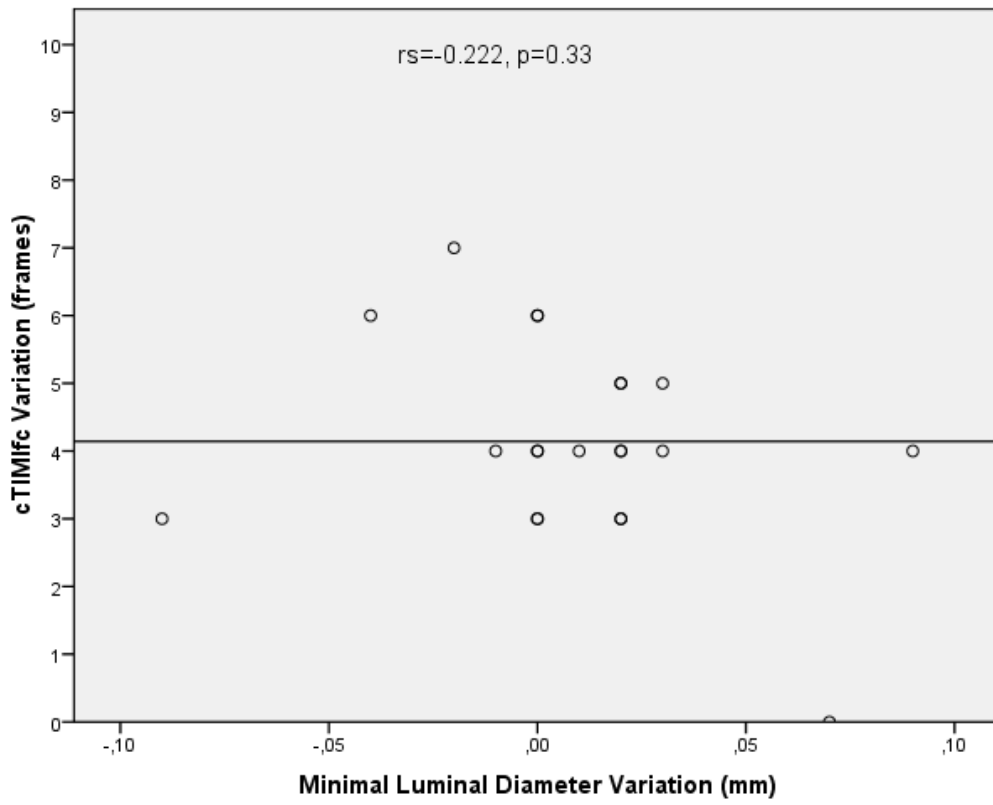


Figure 5



References

1. Gibson CM, Cannon CP, Daley WL, et al. TIMI frame count: a quantitative method of assessing coronary artery flow. *Circulation* 1996;93(5):879-88.
2. Hardeman MR, Goedhart P, Koen IY, et al. The effect of low-osmolar ionic and nonionic contrast media on human blood viscosity, erythrocyte morphology, and aggregation behavior. *Invest Radiol* 1991;26(9):810-9.
3. Aspelin P and Schmid-Schonbein H. Effect of ionic and non-ionic contrast media on red cell aggregation in vitro. *Acta Radiol Diagn (Stockh)* 1978;19(5):766-84.
4. Aspelin P, Birk A, Almen T, et al. Effect of iohexol on human erythrocytes. II. Red cell aggregation in vitro. *Acta Radiol Suppl* 1980;362:123-6.
5. Aspelin P, Stohr-Liessen M, Almen T, et al. Effect of iohexol on human erythrocytes. I. Changes of red cell morphology in vitro. *Acta Radiol Suppl* 1980;362:117-22.
6. Grabowski EF. Effects of contrast media on erythrocyte and platelet interactions with endothelial cell monolayers exposed to flowing blood. *Invest Radiol* 1988;23 Suppl 2: S351-8.
7. Miyazawa T, Murayama C, Yamanaka T, et al. Cerebral embolization in rats induced by red blood cells treated with hypertonic X-ray contrast medium. *Invest Radiol* 1993;28(9):831-7.
8. Higashi S, Yasukochi H, Ishioka K, et al. [The effects of angiographic contrast media on the aggregation and morphology of red cells in vitro]. *Nippon Igaku Hoshasen Gakkai Zasshi* 1989;49(6):748-57.

9. Aspelin P and Schmid-Schonbein H. Effect of ionic and non-ionic contrast media on blood rheology. *Bibl Anat* 1977;(16 Pt 2):517-21.
10. Aspelin P, Nilsson PE, Schmid-Schonbein H, et al. Effect of four non-ionic contrast media on red blood cells in vitro. I. Morphology. *Acta Radiol Suppl* 1987;370:79-83.
11. Aspelin P, Nilsson PE, Schmid-Schonbein H, et al. Effect of four non-ionic contrast media on red blood cells in vitro. II. Aggregation. *Acta Radiol Suppl* 1987;370:85-7.
12. Aspelin P, Nilsson PE, Schmid-Schonbein H, et al. Effect of four non-ionic contrast media on red blood cells in vitro. III. Deformability. *Acta Radiol Suppl* 1987;370:89-91.
13. Aspelin, P. Effect of ionic and non-ionic contrast media on red cell deformability in vitro. *Acta Radiol Diagn (Stockh)* 1979;20(1):1-12.
14. Strickland NH, Rampling MW, Dawson P, et al. Contrast media-induced effects on blood rheology and their importance in angiography. *Clin Radiol* 1992;45(4):240-2.
15. Friedman HZ, DeBoe SF, McGillem MJ, et al. The immediate effects of iohexol on coronary blood flow and myocardial function in vivo. *Circulation* 1986;74(6):1416-23.
16. Friedman HZ, DeBoe SF, McGillem MJ, et al. Immediate effects of graded ionic and nonionic contrast injections on coronary blood flow and myocardial function. Implications for digital coronary angiography. *Invest Radiol* 1987;22(9):722-7.
17. Bach R, Jung F, Mrowietz C, et al. Influence of a non-ionic radiography contrast medium on the microcirculation. *Acta Radiol* 1996;37(2):214-7.

18. Bach R, Gerk U, Scheller B, et al. Influence of a new monomeric nonionic radiographic contrast medium (iobitridol-350 versus NaCl) on cutaneous microcirculation: single-center, prospective, randomized, double-blind phase IV study in parallel group design. *Microvasc Res* 2000;60(3):193-200.
19. Aspelin P, Stacul F, Thomsen HS, et al. Effects of iodinated contrast media on blood and endothelium. *Eur Radiol* 2006;16(5):1041-9.
20. Galtung HK, Sorlundsengen V, Sakariassen KS, et al. Effect of radiologic contrast media on cell volume regulatory mechanisms in human red blood cells. *Acad Radiol* 2002;9(8):878-85.
21. Bucherer C, Lacombe C, Lelievre JC, et al. Effects of two low-osmolar contrast media, ioxaglate and iopamidol, on erythrocyte membrane elasticity. *Invest Radiol* 1994;29(12):1026-30.
22. Aspelin P. Effect of ionic and non-ionic contrast media on whole blood viscosity, plasma viscosity and hematocrit in vitro. *Acta Radiol Diagn (Stockh)* 1978;19(6):977-89.
23. Reinhart WH, Pleisch B, Harris LG, et al. Influence of contrast media (iopromide, ioxaglate, gadolinium-DOTA) on blood viscosity, erythrocyte morphology and platelet function. *Clin Hemorheol Microcirc* 2005;32(3):227-39.
24. Schmid-Schonbein GW. Capillary plugging by granulocytes and the no-reflow phenomenon in the microcirculation. *Fed Proc* 1987;46(7): 2397-401.
25. Liu S, Connor J, Peterson S, et al. Direct visualization of trapped erythrocytes in rat brain after focal ischemia and reperfusion. *J Cereb Blood Flow Metab* 2002;22(10):1222-30.

26. Nygren A, Hellberg O, Hansell P, et al. Red-cell trapping in the rat renal microcirculation induced by low-osmolar contrast media and mannitol. *Invest Radiol* 1993;28(11):1033-8.
27. Scheller B, Hennen B, Thunenkotter T, et al. Effect of X-ray contrast media on blood flow properties after coronary angiography. *Thromb Res* 1999;96(4):253-60.
28. Franke RP, Fuhrmann R, Park JW, et al. The effect of radiographic contrast media on the morphology of human venous endothelial cells. *Clin Hemorheol Microcirc* 2007;37(4):329-38.
29. Franke RP, Fuhrmann R, Hiebl B, et al. Influence of various radiographic contrast media on the buckling of endothelial cells. *Microvasc Res* 2008;76(2):110-3.
30. Mrowietz C, Hiebl B, Franke RP, et al. Reversibility of echinocyte formation after contact of erythrocytes with various radiographic contrast media. *Clin Hemorheol Microcirc* 2008;39(1-4):281-6.
31. Hodgson JM, Mancini GB, Legrand V, et al. Characterization of changes in coronary blood flow during the first six seconds after intracoronary contrast injection. *Invest Radiol* 1985;20(3):246-52.
32. Jung F, Spitzer S, Mrowietz C, et al. Influence of radiographic contrast media (Iomeprol 350 versus Iopentol 350) on cutaneous microcirculation: single-center prospective randomized double-blind phase iv study in parallel-group design. *J Invasive Cardiol* 1999;11(1): 2-8.
33. Spitzer S, Munster W, Sternitzky R, et al. Influence of Iodixanol-270 and Iopentol-150 on the microcirculation in man: influence of viscosity on capillary perfusion. *Clin Hemorheol Microcirc* 1999;20(1):49-55.

34. Gibson CM, Kirtane AJ, Murphy SA, et al. Impact of contrast agent type (ionic versus nonionic) used for coronary angiography on angiographic, electrocardiographic, and clinical outcomes following thrombolytic administration in acute myocardial infarction. *Catheter Cardiovasc Interv* 2001;53(1):6-11.
35. Vijayalakshmi K, Ashton VJ, Wright RA, et al. Corrected TIMI frame count: applicability in modern digital catheter laboratories when different frame acquisition rates are used. *Catheter Cardiovasc Interv* 2004;63(4):426-32.
36. Abaci A, Oguzhan A, Eryol NK, et al. Effect of potential confounding factors on the thrombolysis in myocardial infarction (TIMI) trial frame count and its reproducibility. *Circulation* 1999;100(22):2219-23.
37. Kunadian V, Harrigan C, Zorkun C, et al. Use of the TIMI frame count in the assessment of coronary artery blood flow and microvascular function over the past 15 years. *J Thromb Thrombolysis* 2009;27(3):316-28.
38. Kelly RV, Gillespie MJ, Cohen MG, et al. The contrast media iohexol causes vasoconstriction of the proximal left anterior descending coronary artery: implications for appropriate stent sizing. *Angiology* 2008;59(5):574-80.

8. Anexo

TERMO DE CONSENTIMENTO

Projeto de Pesquisa: EFEITO DO CONTRASTE RADIOLÓGICO NAS HEMÁCIAS EM PACIENTES SUBMETIDOS A CATETERISMO CARDÍACO .

O Sr(a) está sendo convidado a participar deste estudo experimental. A participação neste projeto é totalmente voluntária. O Sr(a). foi selecionado como um possível participante pois será submetido a um cateterismo cardíaco. Este exame é realizado com sucesso em grandes hospitais por todo o mundo.

Estamos realizando um trabalho que vai analisar a reação das hemácias (células vermelhas do sangue) quando em contato com os contrastes (líquido injetado no vaso do coração para enxergar o local do entupimento) e ver se as alterações encontradas têm relação com fluxo de sangue nos vasos do coração.

O exame seguirá o padrão do médico assistente e da rotina do Serviço. Caberá ao paciente concordar que seja retirada uma amostra de sangue no começo do exame e outra no final, pelo cateter (tubo plástico) utilizado para realização do cateterismo, colocado pela pele através do vaso da perna ou braço. Estas coletas causam mínima demora no exame e trazem mínimo risco para o paciente além do procedimento normalmente realizado. Este sangue será observado no microscópio e as células vermelhas serão comparadas antes e depois do exame e através das imagens coletadas durante o cateterismo será avaliado o fluxo de sangue pelo coração.

Este trabalho será realizado apenas com recursos dos pesquisadores sem dinheiro de nenhuma empresa ou fabricante de contrastes. Este trabalho pretende trazer mais conhecimento e dados que possam dar um melhor tratamento a todos que são submetidos à exames com contrastes e adicionar medidas que possam ajudar a restabelecer o fluxo de sangue normal nos vasos do coração.

Pelo presente Termo de Consentimento Livre e Esclarecido, declaro que autorizo a minha participação neste projeto de pesquisa, pois fui

informado, de forma clara e detalhada, livre de qualquer constrangimento e ameaça, dos objetivos, da justificativa, dos procedimentos que serei submetido, dos riscos, desconfortos e benefícios aos quais poderia ser submetido, todos acima listados.

Fui, igualmente informado:

-da garantia de receber resposta a qualquer pergunta ou esclarecimento a cerca dos procedimentos, riscos, benefícios e outros assuntos relacionados com a pesquisa;

-da liberdade de retirar meu consentimento, a qualquer momento, sem que isto traga prejuízo á continuação do meu cuidado e tratamento;

-da garantia que não serei identificado quando da divulgação dos resultados e que as informações obtidas serão utilizadas apenas para fins científicos vinculados ao presente projeto de pesquisa.

Os Pesquisadores Responsáveis por este Projeto de Pesquisa são Dr. Paulo Caramori e Dra. Ana Maria Rocha Krepsky (Fone 33203494 e 99813791), tendo este documento sido revisado e aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa desta Instituição em Abril de 2007.

Data _____/_____/_____

Nome do Paciente

Assinatura do Paciente: _____

Nome do Responsável

Assinatura do Responsável: _____

Nome do Pesquisador: Ana Maria Rocha Krepsky

Assinatura do Pesquisador: _____