

Rafael Diniz Abrantes

**Comportamento da proteína C reativa ultrasensível na
revascularização do miocárdio com e sem circulação extracorpórea**

Tese apresentada à Faculdade de Medicina da
Universidade de São Paulo para a obtenção do
título de Doutor em Ciências

Programa de Cirurgia Torácica e Cardiovascular

Orientador: Prof. Dr. Fábio Biscegli Jatene
Coorientador: Dr. Alexandre Ciappina Hueb

São Paulo

2018

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação (CIP)

Preparada pela Biblioteca da
Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo

©reprodução autorizada pelo autor

Abrantes, Rafael Diniz

Comportamento da proteína C reativa ultrasensível na revascularização do miocárdio com e sem circulação extracorpórea / Rafael Diniz Abrantes. -- São Paulo, 2018.

Tese (doutorado) -- Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo.

Programa de Cirurgia Torácica e Cardiovascular.

Orientador: Fábio Biscegli Jatene.

Coorientador: Alexandre Ciappina Hueb.

Descritores: 1. Proteína C-reativa 2. Aterosclerose
3. Revascularização miocárdica 4. Inflamação
5. Circulação extracorpórea 6. Doença da artéria coronariana 7. Ponte de artéria coronária sem circulação extracorpórea 8. Ponte cardiopulmonar 9. Cirurgia torácica

USP/FM/DBD-162/18

Responsável: Kátia Maria Bruno Ferreira - CRB-8/6008

Dedicatória

*A Deus, meu rochedo perene, minha essência, meu respirar.
Tu És a água viva que me motiva a levar a alegria, o bom humor,
a esperança e a boa nova aos pacientes todos os dias.
Somente o amor pelos doentes pode formar um médico!*

*À Virgem Maria, o meu porto seguro, caminho certo a seguir.
Tu que abres portas e portões, sempre estive à frente como luz em
meus caminhos! Confio plenamente a Ti os meus planos e o meu
futuro, pois sei que não serei confundido.*

*À Ana Cristina, minha esposa, meu eterno amor,
companheira de jornada. Seu carinho e apoio aumentaram
as minhas esperanças de chegar ao fim desta jornada.*

*Aos meus amados filhos que nasceram ao longo dessa jornada!
À minha filha querida, Laura Maria (Babai), dádiva de Deus!
Com você entendi que o amor não possui medidas,
arestas e nem peso.
Ao meu amado filho Gabriel, tão desejado e amado!
Você chegou para deixar ainda mais forte o alicerce de nossa família.
Esse esforço e dedicação é também por você filhão!*

*Aos meus pais, José e Tânia, meus amores!
Agradeço todo o esforço que tiveram em minha educação
como filho e médico. Não foi fácil... Mas sou grato por terem
lutado por mim. Se ontem fui filho, hoje sou pai e sei como é importante
a educação e o amor da família. Amo vocês!*

*Ao Gustavo, meu único irmão.
Você sempre foi para mim um grande exemplo de caráter,
perseverança e família. Você merece todas as suas conquistas.*

*Luciana (cunhada) e João (meu afilhado querido),
vocês moram em meu coração!*

Agradecimientos

*Ao Professor Doutor Fábio Biscegli Jatene pela oportunidade
e apoio para a concretização desta tese.*

*Ao Doutor Alexandre Ciappina Hueb pelos ensinamentos,
dedicação e palavras ao longo do caminho.*

*Ao Professor Doutor Whady Hueb, por ter
contribuído de forma tão especial com os dados deste trabalho.*

*Aos pacientes que aceitaram participar deste estudo
e assim contribuíram diretamente nesta conquista.*

*A toda a equipe de cirurgia cardiovascular
do Hospital das Clínicas Samuel Libânio.
Parceria em todas as batalhas travadas pela VIDA!*

*A Creuza Dalbó, por sua agilidade e competência.
Obrigado por me ajudar a enxergar a realidade dos fatos
através de números, fórmulas e gráficos.*

*À Academia Pouso-alegrense de Letras (APL),
em especial à acadêmica Maria Eunice, por estar sempre disposta
a ajudar seus colegas acadêmicos.*

*À Professora Maria Grafira, que aceitou prontamente
ajudar-me na etapa final deste importante trabalho.*

*À Professora Michelle Lebowe, por contribuir
com os seus conhecimentos.*

Epígrafe

“Dê-me, Senhor, agudeza para entender, capacidade para reter,
método e faculdade para aprender, sutileza para interpretar,
graça e abundância para falar. Dê-me, Senhor,
acerto ao começar, direção ao progredir
e perfeição ao concluir.”

São Tomás de Aquino

Normatização adotada

Esta tese está de acordo com as seguintes normas, em vigor no momento de sua publicação:

Referências: adaptado de International Committee of Medical Journals Editors (Vancouver).

Universidade de São Paulo. Faculdade de Medicina. Divisão de Biblioteca e Documentação. Guia de apresentação de dissertações, teses e monografias. Elaborado por Anneliese Carneiro da Cunha, Maria Julia de A. L. Freddi, Maria F. Crestana, Marinalva de Souza Aragão, Suely Campos Cardoso, Valéria Vilhena. 3ª ed. São Paulo: Divisão de Biblioteca e Documentação; 2011.

Abreviatura dos títulos e periódicos de acordo com List of Journals Indexed in Index Medicus.

Sumário

LISTA DE SIGLAS E ABREVIATURAS**LISTA DE SÍMBOLOS****LISTA DE FIGURAS****LISTA DE TABELAS****RESUMO*****ABSTRACT***

1. INTRODUÇÃO	1
2. OBJETIVOS	6
3. REVISÃO DA LITERATURA	8
3.1 Inflamação e seu papel na aterosclerose	9
3.2 Proteína C reativa (PCR): introdução e breve histórico.....	9
3.2.1 Estrutura e funções biológicas da molécula	11
3.2.2 Aplicações clínicas da PCR.....	14
3.2.3 Proteína C-reativa ultrasensível (PCRus).....	15
3.3 PCRus na prevenção primária dos eventos cardiovasculares (ECVs).....	15
3.4 PCRus na prevenção secundária dos eventos cardiovasculares (ECVs)....	16
3.5 Atualizações: A PCRus na síndrome coronariana aguda (SCA).....	17
4. METODOLOGIA	19
4.1 Aprovação pelo comitê de ética.....	20
4.2 Pacientes estudados.....	20
4.3 Critérios para inclusão	21
4.4 Critérios para não inclusão e exclusão	21
4.5 Grupos constituídos	21
4.6 Anestesia e técnica operatória.....	23
4.7 Variáveis estudadas	25
4.8 Análise estatística	27
5. RESULTADOS.....	29
5.1 Casuística e comparação dos grupos com e sem CEC.....	30

5.2 PCRus ao longo das avaliações	32
5.3 Variáveis biológicas	33
5.3.1 Idade	34
5.3.2 Tabagismo (TAB)	34
5.3.3 Lesão em tronco de coronária esquerda (TCE)	35
5.3.4 Infarto agudo do miocárdio prévio (IAM prévio)	36
5.3.5 Índice de massa corpórea (IMC)	37
5.3.6 Diabetes mellitus (DM)	38
5.3.7 Fibrose miocárdica no pré-operatório (F1) e no pós- operatório (F2) detectada pela ressonância magnética cardíaca (RMC).....	39
5.4 Variáveis laboratoriais	41
5.4.1 Glicose	41
5.4.2 Creatinina	43
5.4.3 Colesterol total (CT)	44
5.4.4 Colesterol <i>high density lipoprotein</i> (HDL)	45
5.4.5 Colesterol <i>low density lipoprotein</i> (LDL)	46
5.4.6 Triglicérides (TG).....	47
5.4.7 Creatinofosfoquinase (CPK).....	48
5.4.8 Troponina I (TnI) e creatinofosfoquinase MB (CKMB).....	49
6. DISCUSSÃO	53
7. CONCLUSÕES	62
8. ANEXOS	64
9. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	77

LISTAS

AFCaps/TexCaps	Air Force/Texas Coronary Atherosclerosis Prevention Study
ATIE	Artéria Torácica Interna Esquerda
AVE	Acidente Vascular Encefálico
CABG	Coronary-artery bypass grafting
CANTOS	Canakinumab Antiinflammatory Thrombosis Outcome Study
CAPPesq	Centro de Apoio a Pesquisa
CCS	Canadian Cardiovascular Society
CD	Artéria Coronariana Direita
CEC	Circulação Extracorpórea
CKMB	Creatinofosfoquinase MB
CORONARY	CABG Off or On Pump Revascularization Study
CPK	Creatinofosfoquinase
CT	Colesterol total
Cx	Artéria Coronária Circunflexa
DA	Artéria Coronária Descendente Anterior
DAC	Doença Arterial Coronariana
DAOP	Doença Arterial Obstrutiva Periférica
DOORS	Danish On-pump Versus Off-pump Randomization Study
EVCs	Eventos Cardiovasculares
ECG	Eletrocardiograma
FEVE	Fração de Ejeção Ventricular Esquerda
F1	Fibrose pré-operatória detectada pela ressonância magnética
F2	Fibrose pós-operatória detectada pela ressonância magnética
FNTα	Fator de Necrose Tumoral α
G1	Grupo de revascularização do Miocárdio com CEC
G2	Grupo de revascularização do Miocárdio sem CEC
GOPCABE	German Off-Pump Coronary Artery Bypass Grafting in Elderly Patients
HC/FMUSP	Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo

HDL	High Density Lipoprotein
IAM	Infarto Agudo do Miocárdio
IAMCSST	Infarto Agudo do Miocárdio com supradesnivelamento do segmento ST
IAM-prévio	Infarto Agudo do Miocárdio prévio a revascularização do Miocárdio
IAMSSST	Infarto Agudo do Miocárdio sem supradesnivelamento do segmento ST
IL	Interleucina
IL-1	Interleucina-1
IL-1β	Interleucina-1 β
IL-6	Interleucina-6
IMC	Índice de Massa Corpórea
InCor	Instituto do Coração
IFN-γ	Interferon- gama
IR	Insuficiência Renal
IRA	Insuficiência Renal Aguda
IRC	Insuficiência Renal Crônica
JUPITER	<i>Justification for the Use of Statins in Primary Prevention: An Intervention Trial Evaluating Rosuvastatin</i>
LDL	<i>Low density lipoprotein</i>
MASS- III	<i>The Medicine, Angioplasty or Surgery Study III</i>
MASS- V	<i>The Medicine, Angioplasty or Surgery Study V</i>
MCP-1	Proteína Quimiotática de Monócitos 1
MESA	<i>Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis</i>
MONICA	<i>Multinational Monitoring of Trends and Determinants in Cardiovascular Disease</i>
MPPs	Metaloproteinases
MRFIT	<i>Multiple Risk Factor Interventional Trial</i>

NO	Óxido Nítrico
PAI	Pressão Arterial Invasiva
PA-1	Protease Reguladora da Fibrinólise
PCR	Proteína C Reativa
PCRas	Proteína C Reativa de alta sensibilidade
PCRus	Proteína C Reativa Ultrassensível
PDGF	Fator de Crescimento Derivado das Plaquetas
PFA	Proteína de Fase Aguda
PRINCE	<i>Pravastatin Inflammation/CRP Evaluation</i>
PVC	Pressão Venosa Central
RM	Revascularização do miocárdio
RMC	Ressonância Magnética Cardíaca
REVERSAL	<i>Reversing Atherosclerosis with Aggressive Lipid Lowering</i>
ROOBY trial	<i>Randomized On/Off Bypass trial</i>
SCA	Síndrome Coronariana Aguda
SCC	Sociedade Canadense de Cardiologia
SIRS	Síndrome da Resposta Inflamatória Sistêmica
TAB	Tabagismo
TCE	Lesão em Tronco de Coronária Esquerda
TE	Teste de Esforço
TG	Triglicérides
TEP	Tromboembolismo Pulmonar
TnI	Troponina I
TVP	Trombose Venosa Profunda
VCI	Veia Cava Inferior
VSM	Veia Safena Magna

°C	graus Celsius
Da	Dalton
mg/Kg	miligramas por quilograma
mg/dL	miligramas por decilitros
mg/L	miligramas por litro
mg/L*h	miligramas por litro por hora
ml/Kg	mililitros por quilograma
%	porcentagem
h	hora
X	eixo das abscissas
Y	eixo das ordenadas
>	maior que
<	menor que
≤	menor ou igual que
±	mais ou menos

Figura 1– A PCR e sua estrutura pentamérica.....	12
Figura 2 – Papel da PCRus na patogênese da placa aterosclerótica	14
Figura 3- Diagrama dos participantes do <i>MASS-V Trial</i>	23
Figura 4 - Canulação da aorta ascendente	24
Figura 5- Cânula de duplo estágio introduzida no átrio direito (AD).....	24
Figura 6- Estabilizador de tecidos na cirurgia de revascularização sem CEC	25
Figura 7- Momentos das coletas de amostras das variáveis laboratoriais e protocolo da Fibrose miocárdica detectada pela Ressonância magnética cardíaca (RMC)	26
Figura 8 - Comportamento da PCRus ao longo dos momentos avaliados nos grupos estudados com e sem CEC.....	32
Figura 9 - Representação gráfica da associação da área sob a curva da PCRus nos grupos estudados	33
Figura 10 - Associação entre a área sob a curva da PCRus e a idade nos grupos estudados	34
Figura 11- Associação entre a área sob a curva da PCRus e o tabagismo (TAB) nos subgrupos A (fumantes), B (ex-fumantes) e C (nunca fumaram) estudados	35
Figura 12- Associação entre a área sob a curva da PCRus e TCE nos grupos estudados	36
Figura 13- Associação entre a área sob a curva da PCRus e o IAM prévio nos grupos estudados	37
Figura 14- Correlação entre a área sob a curva da PCRus e o IMC no grupo com CEC.....	37
Figura 15- Correlação entre a área sob a curva da PCRus e o IMC no grupo sem CEC.....	38
Figura 16- Associação entre a área sob a curva da PCRus e o DM nos grupos estudados	38

Figura 17- Correlação entre a área sob a curva da PCRus e a fibrose no pré-operatório no grupo com CEC39

Figura 18- Correlação entre a área sob a curva da PCRus e a fibrose no pré-operatório no grupo sem CEC40

Figura 19- Correlação entre a área sob a curva da PCRus e a fibrose no pós-operatório no grupo com CEC40

Figura 20- Correlação entre a área sob a curva da PCRus e a fibrose no pós-operatório no grupo sem CEC41

Figura 21- Correlação entre a área sob a curva da PCRus e a glicose no grupo com CEC42

Figura 22- Correlação entre a área sob a curva da PCRus e a glicose no grupo sem CEC.....42

Figura 23- Correlação entre a área sob a curva da PCRus e a creatinina no grupo com CEC.....43

Figura 24- Correlação entre a área sob a curva da PCRus e a creatinina no grupo sem CEC.....43

Figura 25- Correlação entre a área sob a curva da PCRus e o CT no grupo com CEC44

Figura 26- Correlação entre a área sob a curva da PCRus e o CT no grupo sem CEC44

Figura 27- Correlação entre a área sob a curva da PCRus e o HDL no grupo com CEC45

Figura 28- Correlação entre a área sob a curva da PCRus e o HDL no grupo sem CEC45

Figura 29- Correlação entre a área sob a curva da PCRus e o LDL no grupo com CEC	46
Figura 30- Correlação entre a área sob a curva da PCRus e o LDL no grupo sem CEC	46
Figura 31- Correlação entre a área sob a curva da PCRus e o TG no grupo com CEC.....	47
Figura 32- Correlação entre a área sob a curva da PCRus e o TG no sem CEC	47
Figura 33- Correlação entre a área sob a curva da PCRus e a área do CPK no grupo com CEC	48
Figura 34- Correlação entre a área sob a curva da PCRus e a área do CPK no grupo sem CEC	49
Figura 35- Correlação entre a área sob a curva da PCRus e a Tn pico no grupo com CEC	50
Figura 36- Correlação entre a área sob a curva da PCRus e a Tn pico no grupo sem CEC	50
Figura 37- Correlação entre a área sob a curva da PCRus e a MB pico no grupo com CEC.....	51
Figura 38- Correlação entre a área sob a curva da PCRus e a MB pico no grupo sem CEC	51
Figura 39- Correlação entre a área sob a curva da PCRus e a área de CKMB no grupo com CEC	52
Figura 40- Correlação entre a área sob a curva da PCRus e a área de CKMB no grupo sem CEC	52
Figura 41- Associação entre a glicose e o tratamento aplicado nos grupos estudados	70

Figura42- Associação entre a creatinina e o tratamento aplicado nos grupos estudados	71
Figura43- Associação entre o CT e o tratamento aplicado nos grupos estudados ..	71
Figura 44- Associação entre o HDL e o tratamento aplicado nos grupos estudados	72
Figura 45- Associação entre o LDL e o tratamento aplicado nos grupos estudados	72
Figura 46- Associação entre o TG e o tratamento aplicado nos grupos estudados .	73
Figura 47- Associação entre o IMC e o tratamento aplicado nos grupos estudados	73
Figura 48- Padrão coronariano em relação ao tratamento aplicado	74
Figura 49- Avaliação da DA em relação ao tratamento aplicado.....	74
Figura 50- Avaliação da CD em relação ao tratamento aplicado	75
Figura 51 - Avaliação da Cx em relação ao tratamento aplicado	75
Figura 52- Exemplo da obtenção da área sob a curva da PCRus de um paciente a partir dos momentos avaliados	76
Figura 53- Exemplo da obtenção da área sob a curva da PCRus de um paciente a partir dos momentos avaliados	76

Tabela 1	Características e funções da PCR.....	13
Tabela 2	Valores descritivos das amostras avaliadas.....	22
Tabela 3	Valores descritivos das variáveis avaliadas, segundo o grupo estudado	31
Tabela 4	Idade x tratamento.....	65
Tabela 5	Gênero x tratamento.....	66
Tabela 6	Peso x tratamento.....	67
Tabela 7	Influência da altura x tratamento.....	67
Tabela 8	Frequência de lesão em TCE x tratamento.....	68
Tabela 9	Número de vasos revascularizados x tratamento.....	68
Tabela 10	DA x tratamento.....	69
Tabela 11	Cx x tratamento.....	69
Tabela 12	CD x tratamento.....	69
Tabela 13	Estudo da PCRus ao longo das avaliações.....	70

Resumo

Abrantes RD. *Comportamento da proteína C reativa ultrasensível na revascularização do miocárdio com e sem circulação extracorpórea* [tese]. São Paulo: Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo; 2018.

INTRODUÇÃO: A inflamação atua diretamente na gênese, progressão e manutenção da aterosclerose. A proteína C reativa ultrasensível (PCRus) é um biomarcador inflamatório preditor de eventos cardiovasculares (ECVs). **OBJETIVOS:** Analisar o comportamento da PCRus na revascularização do miocárdio (RM) com e sem circulação extracorpórea (CEC) nos períodos pré e pós-operatório e correlacioná-los com as variáveis biológicas e laboratoriais. **MÉTODOS:** Estudo clínico prospectivo não-randomizado, com 136 pacientes pertencentes ao *The Medicine, Angioplasty or Surgery Study V (MASS-V Trial)* sendo 93 do sexo masculino e 43 do sexo feminino. Foram elencados 69 pacientes para Grupo 1 (G1= RM com CEC) com média de idade de 61,7 anos e 67 pacientes foram elencados para o Grupo 2 (G2= RM sem CEC) com média de idade de 62,6 anos. Todos os participantes do estudo tiveram amostras de sangue coletadas para análise de glicose, triglicérides (TG), creatinina, colesterol total (CT), *high density lipoprotein* (HDL), *low density lipoprotein* (LDL) e creatinofosfoquinase (CPK) no pré-operatório. A coleta das amostras de creatinofosfoquinase MB (CKMB), troponina I (TnI) e proteína C-reativa ultrasensível (PCRus), foi realizada no pré-operatório e após 6h, 12h, 24h, 36h, 48h e 72h do ato cirúrgico. Também foram obtidas no pré-operatório as variáveis biológicas de cada paciente (idade, tabagismo, diabetes mellitus (DM), lesão de tronco em coronária esquerda (TCE), índice de massa corpórea (IMC), infarto do miocárdio prévio (IAM prévio), fibrose do miocárdio). A presença de fibrose miocárdica foi analisada através de ressonância magnética cardíaca (RMC) 2 dias antes da cirurgia (F1= fibrose pré-operatória) e com 6 dias após a cirurgia (F2= fibrose pós-operatória). A PCRus foi analisada de maneira uni e bivariada com as variáveis laboratoriais e biológicas elencadas para este estudo. Foram incluídos todos os pacientes angiograficamente documentados com estenose multiarterial proximal > 70% e isquemia documentada por teste de esforço (TE) ou classificação de angina estável (Classe II ou III) pela *Canadian Cardiovascular Society* (CCS). Não foram incluídos neste estudo reoperações, cirurgias combinadas, infarto agudo do miocárdio (IAM) recente (≤ 6 meses), doença inflamatória recente, trombose venosa profunda (TVP) ou tromboembolismo pulmonar recente (TEP), insuficiência renal aguda (IRA) ou insuficiência renal crônica (IRC). **RESULTADOS:** Os grupos foram considerados comparáveis em função das variáveis biológicas e laboratoriais analisadas, exceto pela maior ocorrência de HAS no G1 e de IAM no G2. Observou-se que houve aumento dos valores da PCRus obtidos no pós em relação ao pré-operatório ($p < 0,001$). Essa alteração foi significativa em relação às técnicas de RM empregadas. Uma análise bivariada correlacionou a área sob a curva da PCRus e as demais variáveis analisadas e não foi observada significância estatística ($p > 0,05$) com exceção da área sob a curva encontrada da creatinofosfoquinase (CPK) que resultou em uma correlação positiva no G1 ($p = 0,015$). **CONCLUSÕES:** Houve aumento da PCRus no pós em relação ao pré-operatório. Este aumento ocorreu em todos os momentos avaliados do pós-operatório. Não houve diferença de comporta-

mento da PCRus entre as duas técnicas de revascularização do miocárdio empregadas.

Descritores: proteína C reativa; aterosclerose; revascularização miocárdica; inflamação; circulação extracorpórea; doença da artéria coronariana; ponte de artéria coronária sem circulação extracorpórea; ponte cardiopulmonar; cirurgia torácica.

Abstract

Abrantes RD. *Behavior of ultrasensitive C reactive protein in myocardial revascularization with and without extracorporeal circulation* [thesis]. São Paulo: "Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo"; 2018.

INTRODUCTION: The inflammation acts directly on atherosclerosis' genesis, progression and maintenance. Ultrasensitive C-reactive protein (usCRP) is an inflammatory biomarker that predicts cardiovascular events (CVEs). **OBJECTIVES:** To analyze the behavior of the usPCR in the MR (myocardial revascularization) with and without extracorporeal circulation (ECC) in the pre and postoperative periods and correlate them with the biological and laboratory variables. **METHODS:** A prospective non-randomized clinical study with 136 patients belonging to *The Medicine, Angioplasty or Surgery Study V (MASS-V Trial)*, 93 males and 43 females. Sixty-nine patients were enrolled for Group 1 (G1 = MR with ECC) with a mean age of 61.7 years and 67 patients were assigned to Group 2 (G2 = MR without ECC) with a mean age of 62.6 years. All participants in the study had blood samples collected to analyse of glucose, triglycerides (TG), creatinine, total cholesterol (TC), high density lipoprotein (HDL), low density lipoprotein (LDL) and creatinephosphokinase (CPK) in the preoperative. The samples of creatinephosphokinase MB (CKMB), Troponin I (ITn) and usCRP were collected in the preoperative and after 6, 12, 24, 36, 48, and 72 hours from the surgery. The laboratory analysis provided the usCRP that was analyzed in a univariate and bivariate way. We also analyzed in the preoperative biological variables of each patient (age, smoking, diabetes mellitus (DM), left coronary trunk lesion (LCT), body mass index (BMI), previous myocardial infarction (previous AMI), myocardial fibrosis). The presence of myocardial fibrosis was analyzed by cardiac magnetic resonance imaging (CMR) 2 days before surgery (F1 = preoperative fibrosis) and 6 days after surgery (F2 = postoperative fibrosis). The usCRP was analyzed in a univariate and bivariate way using with the laboratory and biological variables listed for this study. All angiographically documented patients with >70% proximal multiarterial stenosis and ischemia, documented by stress test (ST) or classification of stable angina (Class II or III), according to the Canadian Cardiovascular Society (CCS), were included. Reoperations, combined surgeries, recent acute myocardial infarction (AMI) (≤ 6 months), recent inflammatory disease, deep venous thrombosis (DVT) or recent pulmonary thromboembolism (PTE), acute renal failure (ARF), or chronic renal failure (CRF), were not included. **RESULTS:** The groups were considered comparable according to the biological and laboratory variables analyzed, except for the greater occurrence of SAH in G1 and AMI in G2. It was observed that there was an increase in the usCRP values obtained in the postoperative period in relation to the preoperative period ($p < 0.001$). This change was significant in relation to the MR techniques employed. A bivariate analysis correlated the area under the usCRP curve and the other variables analyzed and no statistical significance was observed ($p > 0.05$) except for the area under the creatine phosphokinase (CPK) curve that resulted in a positive correlation in G1 ($p=0.015$). **CONCLUSIONS:** There was an increase in usCRP in the postoperative period compared to the preoperative period. This increase occurred in all moments assessed postoperatively. There was no difference in the usCRP behavior between the two myocardial revascularization techniques employed.

Descriptors: C reactive protein; atherosclerosis; myocardial revascularization; inflammation; extracorporeal circulation; coronary artery disease; coronary artery bypass, off pump; cardiopulmonary by-pass thoracic surgery.

1. INTRODUÇÃO

1 INTRODUÇÃO

A revascularização do miocárdio (RM) é um procedimento eficaz ao reverter a isquemia do músculo cardíaco, melhorando a qualidade e expectativa de vida dos pacientes. Muito se trabalhou na segurança desse procedimento garantindo as baixas taxas de mortalidade conquistadas atualmente¹.

A RM convencional é uma técnica minuciosa que exige um alto grau de precisão por parte do cirurgião. Para tanto, conta com um campo exangue proporcionado pela circulação extracorpórea (CEC) e uma parada cardíaca induzida pelo pinçamento aórtico e solução cardioplégica, garantindo proteção miocárdica satisfatória e segurança na confecção das anastomoses².

Mesmo com todo o avanço conquistado na cirurgia cardiovascular o circuito de tubos utilizados pela CEC ainda acarreta transtornos no per e pós-operatório sendo os mais comuns a síndrome da resposta inflamatória sistêmica (SIRS) e os distúrbios da coagulação^{1,2}.

O contato do sangue com as superfícies não endotelizadas ativa uma complexa cascata que induz a produção das interleucinas (IL) pró-inflamatórias (IL-1, IL-6), a proteína quimiotática de monócitos 1 (MCP-1) e o fator de necrose tumoral- α (FNT- α), provocando distúrbios em múltiplos órgãos e também na microcirculação^{3,4}.

As injúrias deflagradas pela CEC durante o ato cirúrgico, motivaram alguns estudos e também aos cirurgiões em relação a não utilização da CEC na RM, pioneiramente realizada por Vasilii Kolessov⁵, em 1964. Seguindo a corrente hipotética da retirada da CEC para minimizar os riscos do ato cirúrgico⁶, foram publicadas algumas séries iniciais de pacientes submetidos a RM sem CEC com destaque para Buffolo *et al.*⁷⁻⁹ no Brasil e Benetti *et al.*¹⁰ na Argentina.

A despeito dos efeitos colaterais da utilização da CEC na RM, os bons resultados desta técnica estão bem sedimentados na literatura e a proposta na mudança de um paradigma envolvendo duas técnicas cirúrgicas exige tempo, desfechos positivos e estudos randomizados com um grande número de pacientes¹¹.

Os estudos biomoleculares se aprofundaram cada vez mais, nas últimas décadas, revelando mais detalhes da fisiopatologia inflamatória causada ao organismo humano pela CEC¹². Isto se tornou oportuno para alguns na tentativa de mostrar, intuitivamente, que a RM sem CEC tem maiores benefícios para os pacientes.

A COCHRANE database¹³ em contraste com esta nova corrente de pensamento, divulgou seus dados evidenciando maior mortalidade a longo prazo da RM sem CEC, após realização de uma sistemática revisão. Com resultados semelhantes o *ROOBY trial*¹⁴ (*Follow up 5 anos*) divulgou seus resultados apontando para uma maior mortalidade na RM sem CEC. Mas seus dados finais sofreram grandes críticas em relação à inexperiência dos cirurgiões para esta técnica, permitindo este grande viés no resultado final.

Com os novos estudos e resultados muitas vezes contraditórios em relação à melhor técnica para revascularização do miocárdio, os marcadores biológicos se tornaram cada vez mais importantes na tentativa de explicar o impacto inflamatório causado por uma ou outra técnica cirúrgica. A magnitude inflamatória desencadeada no per e pós-operatório tem impacto direto na ruptura das placas coronarianas¹⁵.

Os grandes *trials* como *MASS-III*¹⁶, *ROOBY*¹⁴, *DOORS*¹⁷, *GOPCABE*¹⁸ e *CORONARY*¹⁹⁻²², que avaliaram os resultados comparativos entre as técnicas com e sem CEC, tiveram como desfechos primários a mortalidade, infarto agudo do miocárdio (IAM) não fatal, acidente vascular encefálico (AVE) não fatal e insuficiência renal (IR) com necessidade de diálise. Mas ainda não há relatos na literatura comparando o perfil inflamatório desencadeado pelas duas técnicas em julgamento.

Na tentativa de preencher essa lacuna científica surgiu o desenho deste estudo em questão, com a proposta de avaliar a magnitude inflamatória desencadeada na RM ao ser realizada com ou sem CEC. Para tal investigação optou-se pela proteína C reativa ultrasensível (PCRus), um marcador inflamatório de fase aguda sintetizada principalmente em tecidos intracardíacos e placas ateroscleróticas e atualmente tornou-se um marcador prognóstico independente para eventos cardiovasculares (ECVs) futuros²³.

Foi através de imunoensaios, em meados da década de 90, que essa proteína de estrutura pentamérica, ganhou notável interesse mundial ao ser publicado o seu envolvimento prognóstico para ECVs futuros²⁴. Logo a PCR se tornou o biomarcador mais estudado em todo o mundo por ter grande estabilidade plasmática e viabilidade econômica na sua obtenção em ensaios de alta sensibilidade^{25,26}.

Os recentes estudos mostraram o papel central da inflamação na doença arterial coronariana (DAC)²⁷. A aterogênese é modulada dentre muitos fatores pela PCRus, que facilita a infiltração de monócitos dentro da parede do vaso, induz a ativação do complemento, aumenta a absorção e a oxidação de LDL, inibe a produção de óxido nítrico (NO), induz a produção de fator de tecidos, *Up regulate* na expressão de moléculas de adesão, inibe a fibrinólise, aumentando a expressão de PA-1 e também influencia na instabilidade das placas coronarianas causando ECVs agudos^{28,29}.

Zairis *et al.*³⁰ mostraram que o número de placas está relacionado com a concentração plasmática de PCRus. Hong *et al.*¹⁵ enfatizaram uma correlação positiva entre a concentração plasmática da PCRus e o rompimento de placas vulneráveis, já que os macrófagos, durante o processo inflamatório, degradam a matriz extracelular enfraquecendo o tampão fibroso³¹. E corroborando essa informação os grandes estudos MONICA³², JUPITER^{33,34}, MESA³⁵, REVERSAL³⁶, CANTOS³⁷, mostraram o grande fator preditivo da PCRus para a DAC e suas futuras complicações aterotrombóticas.

Kaptoge *et al.*³⁸, publicaram uma grande meta-análise envolvendo mais de cinquenta estudos, a qual associou fortemente as concentrações de PCR com mortalidade de origem vascular.

Em uma *Cohort* prospectiva de mulheres, uma análise univariada mostrou que a PCRus apresenta maior poder preditivo para ECVs, quando comparada com outros marcadores como a lipoproteína A, homocisteína, colesterol total, *low density lipoprotein* (LDL) colesterol, razão colesterol total / *high density lipoprotein* (HDL)³⁹.

Diante das características e da grande estabilidade da molécula PCRus, este estudo foi realizado para avaliar o seu comportamento na RM com e sem CEC.

2. OBJETIVOS

2 OBJETIVOS

Analisar o comportamento da PCRus do pré em relação aos diferentes momentos do pós-operatório em duas técnicas diferentes de revascularização cirúrgica do miocárdio.

Analisar a correlação de variáveis laboratoriais e biológicas no comportamento da PCRus nestas situações.

3. REVISÃO DA LITERATURA

3 REVISÃO DA LITERATURA

3.1 Inflamação e seu papel na aterosclerose

A biologia molecular se desenvolveu muito nas duas últimas décadas. Muitas informações sobre a aterosclerose foram obtidas em relação aos seus gatilhos e a sua complexa evolução⁴⁰.

A aterosclerose basicamente ocorre em áreas de fluxo onde em resposta ao fator de crescimento derivado das plaquetas (PDGF) favorece precocemente o acúmulo de células de músculo liso e de macrófagos⁴⁰⁻⁴². Com a inibição das metaloproteinases-2 e 9 (MPPs), cuja função é promover a estabilidade da placa aterogênica, o crescimento da placa aterosclerótica ocorre através do acúmulo de lípidos e células migratórias. O endotélio vascular sintetiza citocinas pró-inflamatórias como as MPPs-12,13 e 14 e as catepsinas que enfraquecem a capa fibrosa propiciando ECVs agudos⁴³.

O Interferon- γ (IFN- γ) secretado pelas células musculares lisas também inibe fortemente a produção do colágeno acarretando no enfraquecimento da placa⁴⁴.

3.2 Proteína C Reativa: Introdução e breve histórico

Os novos estudos mostram que a inflamação vascular tem um importante papel na patogênese da placa aterosclerótica, acarretando na formação desde as

primitivas estrias lipídicas até a sua instabilização e ruptura com liberação de material trombogênico, culminando nas síndromes coronarianas agudas⁴⁵⁻⁴⁸.

Nas últimas décadas muitos estudos epidemiológicos demonstraram através de seus resultados a importante ligação entre a PCR e aumento do risco de ECVs⁴⁹.

Atualmente os biomarcadores inflamatórios são vistos como uma importante ferramenta prognóstica na evolução das doenças cardiovasculares, permitindo estimar o efeito terapêutico aplicado.

Neste contexto, a PCRus determinada por métodos laboratoriais de alta sensibilidade⁵⁰⁻⁵² tornou-se o biomarcador mais extensamente estudado no mundo⁵³.

Os resultados relativos à associação entre PCRus e risco de ECVs são consistentes e, para tal afirmação, muitas décadas de pesquisas foram necessárias. A seguir um breve histórico desde a descoberta deste importante biomarcador de fase aguda até os mais modernos estudos sobre o assunto:

Em 1930 William S. Tillet e Thomas Francis, descobriram ocasionalmente a proteína C reativa (PCR) pesquisando soro de pacientes contaminados por *Streptococcus pneumoniae*⁵⁴⁻⁵⁶.

Oswald T. Avery e Theodore J. Abernethy⁵⁵, em 1941, atribuíram o nome de proteína “C” reativa ou PCR à substância sérica descoberta por Tillet e Francis .

Em 1943, apenas dois anos mais tarde, surgiram as primeiras pistas da possível ligação entre PCR e eventos aterotrombóticos descritas por Lofstrom G.⁵⁷ e mais tarde por Kroop I.⁵⁸ em meados de 1950.

Durante 20 anos, compreendendo as décadas de 70 a 90, os estudos mostraram que a PCR aumentava a sua concentração diante de um estímulo inflamatório. Suas elevadas concentrações séricas foram detectadas em muitas doenças e até mesmo em estímulos inflamatórios variados como atividade física intensa e estresse.^{56,59}

A partir dos anos 90 foram criados métodos laboratoriais de alta sensibilidade como a nefelometria e a turbidimetria que permitiram mensurar variações e concentrações de PCR muito baixas. A estas pequenas concentrações séricas de-

nominou-se PCR de alta sensibilidade (PCRas) ou PCR ultrasensível (PCRus)⁵⁰.

Pioneiramente em 1996, Beck *et al.*⁶⁰ correlacionaram a doença periodontal e a DAC.

Em 1999, Russel Ross⁶¹ publicou afirmou pela primeira vez que a doença aterosclerótica era uma doença intrinsecamente inflamatória.

A partir dos anos 2000, surge um grande interesse em aprofundar os estudos na PCRus devido ao seu possível papel na patogênese inflamatória das doenças cardiovasculares^{46, 50-52}.

Apenas em 2003 com os estudos de Ishikawa *et al.*⁶², foi possível comprovar a presença de PCRus no interior da placa aterosclerótica. Em 2005, os resultados de Inoue *et al.*⁶³ demonstraram a produção da PCRus na placa aterosclerótica através de um gradiente deste biomarcador existente entre as porções distal e proximal da placa ateromatosa.

Em 2009, a *National Academy of Clinical Biochemistry Laboratory* e a Sociedade Canadense de Cardiologia (SCC) publicaram as primeiras orientações sobre a utilização dos biomarcadores inflamatórios na prevenção das doenças cardiovasculares. Neste mesmo ano a SCC recomendou a PCRus na estratificação dos riscos cardiovasculares^{64,65}.

Mais recentemente, as recomendações da National Lipid Association para o manejo centrado no paciente com dislipidemia incluíram a PCRus > 2 mg/L como um indicador de risco para ECVs quando em associação com os outros fatores de risco cardiovasculares.^{66,67}

3.2.1 Estrutura e funções biológicas da molécula PCR

A molécula PCR é uma proteína de fase aguda (PFA)⁶⁸, pertencente à família das pentraxinas por apresentar em sua estrutura geométrica cinco subunidades

(protômeros) semelhantes. Cada protômero é formado por 206 aminoácidos com peso molecular de 23.000 daltons (Da) e todas as cinco subunidades se encontram simetricamente ao redor de um orifício de localização central^{59,69,70}. (Figura 1)

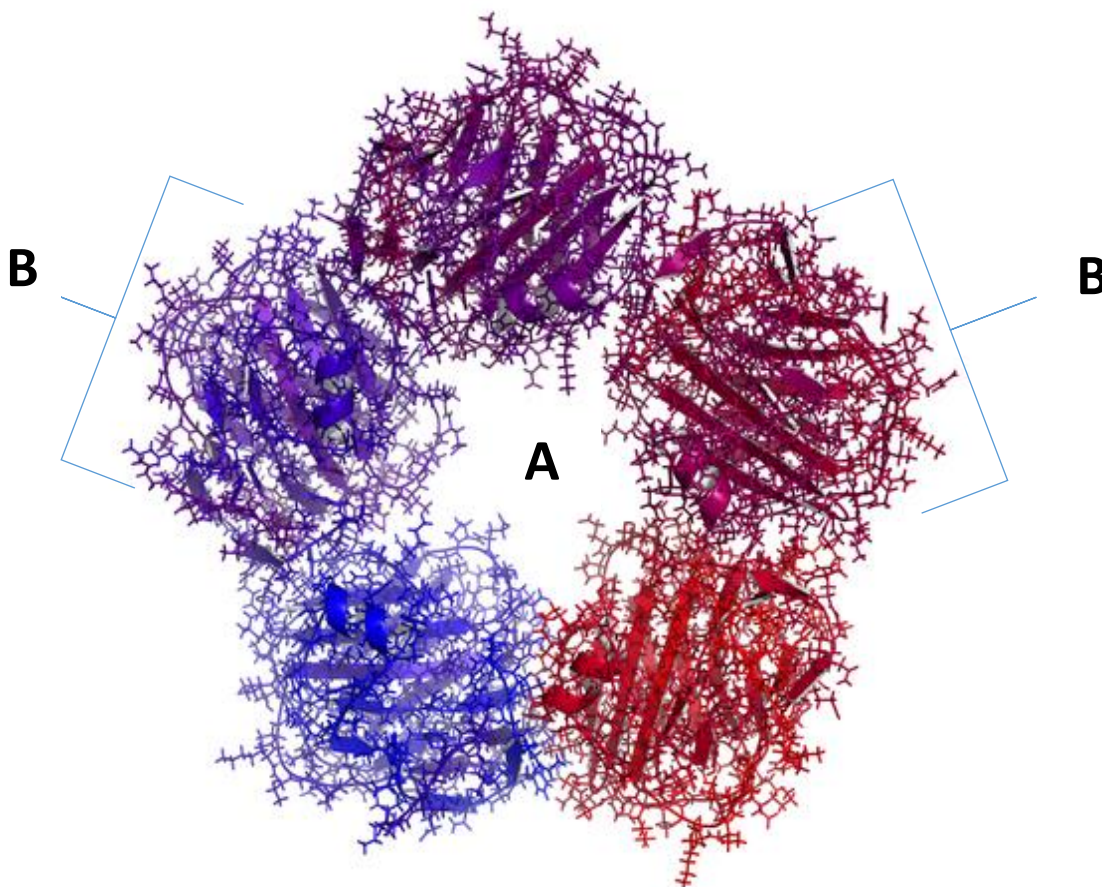


Figura 1 – A PCR e sua estrutura pentamérica. A- Orifício central B- Protômero.

A molécula PCR possui algumas características que a tornam muito interessante em relação a sua ação, concentração, função biológica, codificação genética, função preditora e meia-vida, como mostrado na Tabela 1.

Tabela 1 – Características e funções da PCR

Locais de produção da PCR	Produzida diretamente pelas células inflamatórias da placa aterosclerótica ⁵ . Também produzida de maneira indiretamente nos hepatócitos, linfócitos, baço, cavidades intracardíacas e neurônios ⁵⁵
Potencializadores na produção da PCR	O principal estímulo na produção da PCR é a interleucina-6 (IL-6). A IL-1, IL-1 β e o FNT- α estimulam potencializando a produção de PFA, principalmente a PCR ^{59,69,71} .
Ação na fisiopatologia da aterosclerose	Ação direta na aterogênese desde os primórdios das primeiras estrias lipídicas até a desestabilização e ruptura da placa ateromatosa culminado na SCA.
Meia-vida plasmática da PCR	19 horas ^{72,73}
Prognóstico de risco para ECVs de acordo com a concentração de plasmática	Baixo risco (< 1mg/L), risco moderado (de 1 mg/L a 3 mg/L) e alto risco (> 3 mg/L) ²⁷ . Estas baixas concentrações plasmáticas são obtidas por exames laboratoriais de alta sensibilidade e nestas concentrações a PCR é chamada de ultrassensível (PCRus) ⁵⁰
Variação diurna da PCR	A PCR diferentemente da IL-6 e de outras PFAs não sofre variações diurnas e ou noturnas de suas concentrações o que a torna um ótimo marcador para DAC ^{74,75} .
Funções biológicas	Participa na linha de defesa, regulação de processos inflamatórios e absorção de material necrótico, induz a ativação do complemento, medeia absorção de LDL pelos macrófagos, atenua a produção de óxido nítrico, recruta monócitos para o interior da parede arterial ^{62,63}
Genética	O gene responsável pela síntese da PCR está localizado no braço longo do cromossomo 1 (região 1q23,2) ^{56,59,69}
Estímulo e níveis séricos	Os níveis séricos aumentam a partir de 4 e 10 horas do início do estímulo. Os níveis séricos podem atingir valores 1.000 vezes maior em relação a sua concentração inicial em até 48 horas ⁴⁶⁻⁴⁹ .

ECVs = Eventos cardiovasculares. PFA= Proteína de fase aguda. DAC= Doença arterial coronariana. PCRus = Proteína C reativa ultrassensível. FNT- α = Fator de necrose tumoral α . IL-1 = Interleucina 1. SCA= Síndrome coronariana aguda. LDL= Low density lipoprotein

3.2.2 Aplicações clínicas da PCR

Na última década todas as atenções se voltaram para a PCRus devido ao seu papel inflamatório na patogênese das doenças cardiovasculares^{46,49-51}

Os estudos e as evidências clínicas mostraram que a PCR não é apenas um biomarcador inflamatório, desempenhando funções na linha de defesa, na ativação do complemento e na patogênese da aterosclerose ao inibir a síntese de óxido nítrico (NO) e ao induzir a diapedese de monócitos e macrófagos para o interior da parede arterial, acarretando na formação da placa aterosclerótica^{54,55} (Figura 2).

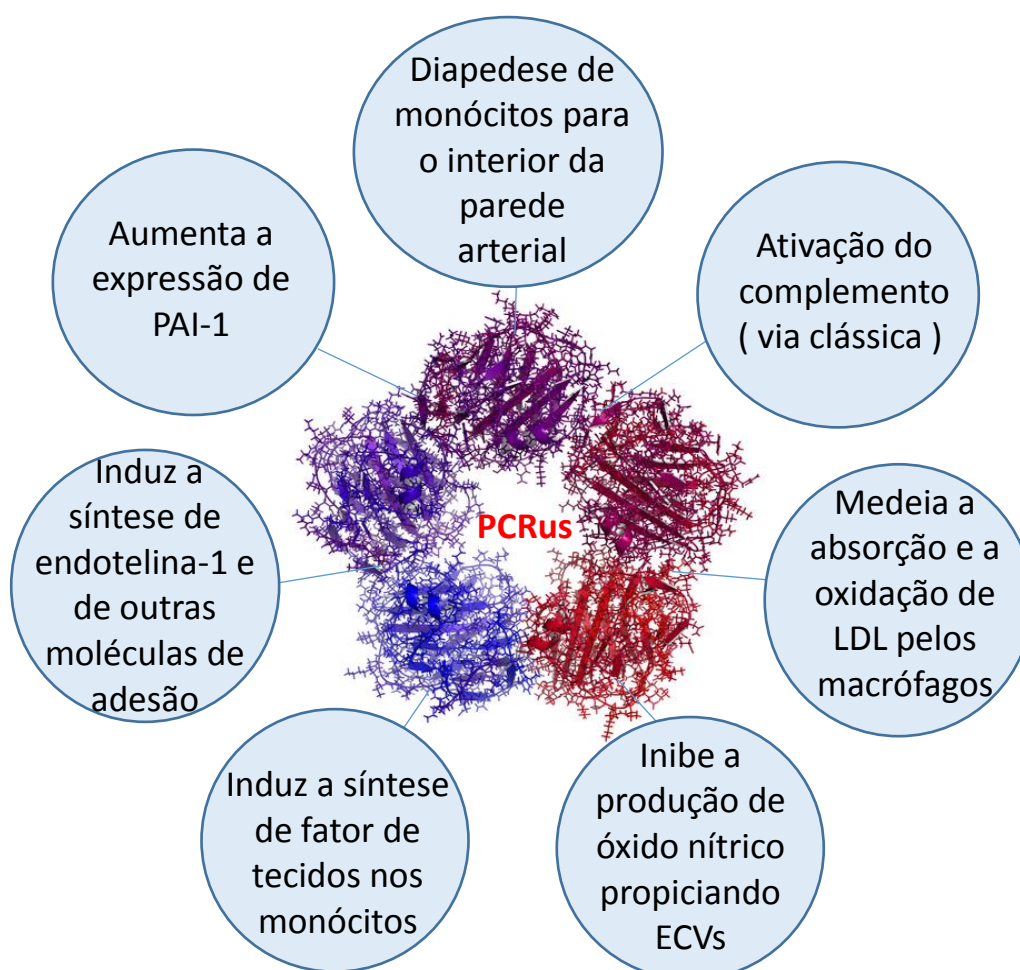


Figura 2 – Papel da PCRus na patogênese da placa aterosclerótica. ECVs = eventos cardiovasculares; LDL= low density lipoprotein; PAI-1 Protease reguladora da fibrinólise. Adaptado de Shrivastava AK *et al* (2015)⁷⁶

Métodos laboratoriais de alta sensibilidade permitiram o rastreamento de limiares muito pequenos (0,3 mg/L), da PCR produzidos em fluxos à montante e à jusante das placas de ateromas. Assim pode-se avaliar o grau de inflamação coronariana e inferir o prognóstico dos riscos cardiovasculares associados⁵⁰.

Ishikawa *et al.*⁶², em 2003, demonstraram moléculas de PCRus dentro da placa aterosclerótica, influenciando diretamente em sua instabilidade e ruptura.

Inoue *et al.*⁶³, em 2005, documentaram a produção de PCRus pela placa aterogênica .

3.2.3 Proteína C-reativa ultrasensível (PCRus)

A PCR inicialmente foi destacada como uma proteína de fase aguda tendo a IL-6 como o seu grande gatilho. Nas últimas décadas os novos métodos laboratoriais de alta sensibilidade detectaram concentrações extremamente baixas de PCR (<3 mg/L) denominando-a de PCRus⁵⁰.

Os recentes estudos associaram a molécula da PCRus como um bom preditor de eventos cardiovasculares (ECVs) por estar intimamente ligada a patogênese e evolução da aterosclerose e também por refletir diretamente uma inflamação crônica de baixa intensidade a qual influencia diretamente na ruptura de placas instáveis⁶⁶.

3.3 A PCRus na prevenção primária dos ECVs

Estudos prospectivos realizados em pessoas aparentemente saudáveis como *Multiple Risk Factor Interventional Trial*⁷⁷ (MRFIT), *MONICA-Augsburg*⁷⁶, *PREVEND*⁷⁷ e *Women's Health Study*⁷⁸ (WHS) mostraram forte correlação entre

altos níveis plasmáticos de PCRus e ECVs.

O *Physician's Health Study* (PHS) mostrou em seus resultados uma forte relação entre PCRus e ECVs, pois doentes com os maiores valores séricos para PCRus apresentavam 2 vezes mais risco para eventos encefálicos, 3 vezes mais risco para eventos coronarianos e 4 vezes mais risco para desenvolver doença arterial obstrutiva periférica (DAOP)⁷⁹.

As pesquisas atuais mostram que a doença aterosclerótica é altamente modulada pela inflamação. Assim alguns estudos prospectivos relevantes como AFCAPS/TexCAPS⁸⁰, PRINCE⁸¹ e JUPITER^{82,83} mostraram que as estatinas possuem ação anti-inflamatória ao reduzirem a PCRus e conseqüentemente os riscos de ECVs.

3.4 A PCRus na prevenção secundária dos ECVs

Muitos estudos evidenciaram de maneira consistente que a PCRus é um bom marcador prognóstico para eventos adversos em indivíduos sabidamente portadores de angina estável. Porém, ainda não há um consenso quanto a sua relação com a extensão da coronariopatia⁷⁶⁻⁷⁹.

A PCRus tem relação inversa em relação a fração de ejeção do ventrículo esquerdo (FEVE) sem correlação com a gravidade da doença coronariana^{84,85}.

Os níveis séricos de PCRus apresentaram correlação positiva em relação ao remodelamento parietal do miocárdio presente na evolução da DAC, assim como no remodelamento coronário⁸⁶.

Estudos envolvendo ultrassonografia coronariana demonstraram que a PCRus está diretamente relacionada com a quantidade de material necrótico no

interior da placa aterosclerótica, justificando uma maior vulnerabilidade dessas placas⁸⁷.

Pacientes submetidos ao teste de esforço sem uso de estatinas e ou betabloqueadores com altos níveis de PCRus apresentaram maior probabilidade para isquemia em relação aos pacientes com níveis séricos mais baixos deste biomarcador durante o esforço⁸⁸.

3.5 Atualizações: A PCRus na síndrome coronariana aguda (SCA)

- Maiores níveis séricos de PCRus está diretamente proporcional a quantidade de placas ateroscleróticas instáveis^{89,90}.

- Morrow *et al.*⁹¹ constataram que a PCRus foi fator preditor independente de mortalidade para níveis mais elevados e pacientes pós-SCA.

- Em pacientes com SCA, níveis de PCR elevados na hospitalização estão associados a um pior prognóstico a curto e longo prazo⁵⁵.

- A quantidade de material necrótico no interior da placa aterosclerótica corresponde diretamente a sua instabilidade⁵⁷.

- A PCRus também é produzida no interior da placa aterosclerótica⁶².

- A PCRus tem um papel importante na reestenose pós-angioplastia⁶².

- A PCRus pode alterar a sua conformação pentamérica e produzir 5 subunidades que tendem a maior agregação, expressão de quimiocinas e moléculas de adesão no interior da placa aterosclerótica⁹².

- A PCRus aumenta a expressão da PAI-1 o que propicia a diminuição da fibrinólise promovendo a aterogênese⁹³.

- Pacientes com quadros de IAM com supra do segmento ST (IAMCSST) apresentam maior concentração e PCRus sérica em relação a pacientes com IAM sem supra do segmento ST (IAMSSST)⁹⁴.

- A PCRus se relaciona de maneira inversa com o grau de artérias colaterais na circulação coronariana^{80,81}.

4. METODOLOGIA

4. METODOLOGIA

4.1 APROVAÇÃO PELO COMITÊ DE ÉTICA

Este estudo foi desenvolvido no Instituto do Coração (InCor), do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (HC/FMUSP), envolvendo Unidade Clínica de Aterosclerose, Laboratório de Análises Clínicas, Serviço de Métodos Gráficos e Divisão de Cirurgia Cardiovascular. Foi aprovado pela Comissão Científica do Instituto do Coração sob o nº 3736/11/154 e pela Comissão de Ética para Análises de Projetos de Pesquisa CAPPesq registro ONLINE: 8595/2012.

4.2 PACIENTES ESTUDADOS

Todos os pacientes elencados para este trabalho fazem parte do protocolo de estudo da “Acurácia dos Biomarcadores Miocárdicos no Diagnóstico do Infarto Agudo do Miocárdio Avaliado pela Ressonância Cardíaca: *The Medicine, Angioplasty, Surgery Study V (MASS-V) Trial*”⁹⁵. Todos os procedimentos foram realizados de acordo com a declaração de Helsínki.

4.3 CRITÉRIOS PARA INCLUSÃO

Foram considerados para inclusão neste estudo os pacientes angiograficamente documentados com estenose coronariana multiarterial proximal maior que 70% por análise visual e isquemia documentada por teste de esforço ou pela classificação de angina estável (Classe II ou III) da *Canadian Cardiovascular Society (CCS)* e que foram submetidos a revascularização cirúrgica do miocárdio.

4.4 CRITÉRIOS PARA NÃO INCLUSÃO E EXCLUSÃO

Não foram incluídos no protocolo pacientes elencados submetidos a reoperações, ou cirurgias combinadas, ou portadores de IAM recente (≤ 6 meses) ou doença inflamatória. Também não foram incluídos pacientes portadores de quadros de trombose venosa profunda (TVP) ou tromboembolismo pulmonar (TEP) de instalação recente (≤ 6 meses) e de insuficiência renal aguda (IRA) ou crônica (IRC).

Foram excluídos do estudo 12 pacientes por não completarem o protocolo. No grupo com CEC a exclusão de 6 pacientes se deu da seguinte maneira: 3 por claustrofobia na realização da ressonância magnética cardíaca (RNMC), 2 por acidente cerebrovascular e 1 por sepse. Já no grupo sem CEC a exclusão dos outros 6 pacientes ocorreu da seguinte maneira: 4 por claustrofobia na realização da RNMC, 1 por acidente cerebrovascular e 1 por sepse.

4.5 CARACTERIZAÇÃO DA CASUÍSTICA E GRUPOS CONSTITUÍDOS

Foram elencados 148 pacientes para a RM, dos quais apenas 136 completaram todo o protocolo exigido pelo *MASS-V Trial*.

A caracterização da casuística está apresentada na tabela 2. Eles foram distribuídos em dois grupos distintos: **Grupo 1 ou G1 (RM com CEC)** com 69 pacientes e o **Grupo 2 ou G2 (RM sem CEC)** com 67 pacientes de acordo com a técnica operatória empregada.

Tabela 2- Valores descritivos das amostras avaliadas

Variável	Amostra (n=136)
Idade (em anos)	62,19 ± 9,26
Idade < 70 anos	104 (76,5%)
Sexo masculino	93 (68,4%)
IMC (kg/m ²)	28,11 ± 4,34
Lesão TCE	40 (29,4%)
Coronária	
Uni	1 (0,7%)
Bi	33 (24,3%)
Tri	102 (75,0%)
DA %	79,54 ± 16,94
CX %	77,13 ± 20,03
CD %	81,42 ± 21,96
Tabagismo	
Sim	36 (26,5%)
Ex	74 (54,4%)
Não	26 (19,1%)
IAM prévio	43 (31,6%)
HAS	116 (85,3%)
DM	68 (50,0%)
Grau de Angina	
0	16 (11,8%)
1	18 (13,2%)
2	60 (44,1%)
3	28 (20,6%)
4	14 (10,3%)
Colesterol Total	167,47 ± 45,67
LDL	97,75 ± 37,27
HDL	38,27 ± 12,17
TG	163,64 ± 125,25
Glicose	134,04 ± 52,77
Creatinina	1,04 ± 0,27
Fibrose pré op.	3,64 ± 5,63
Fibrose pós op.	5,75 ± 6,56

Um breve diagrama foi montado pelo protocolo do *MASS-V Trial* de acordo com os pacientes envolvidos no estudo (Figura 3).

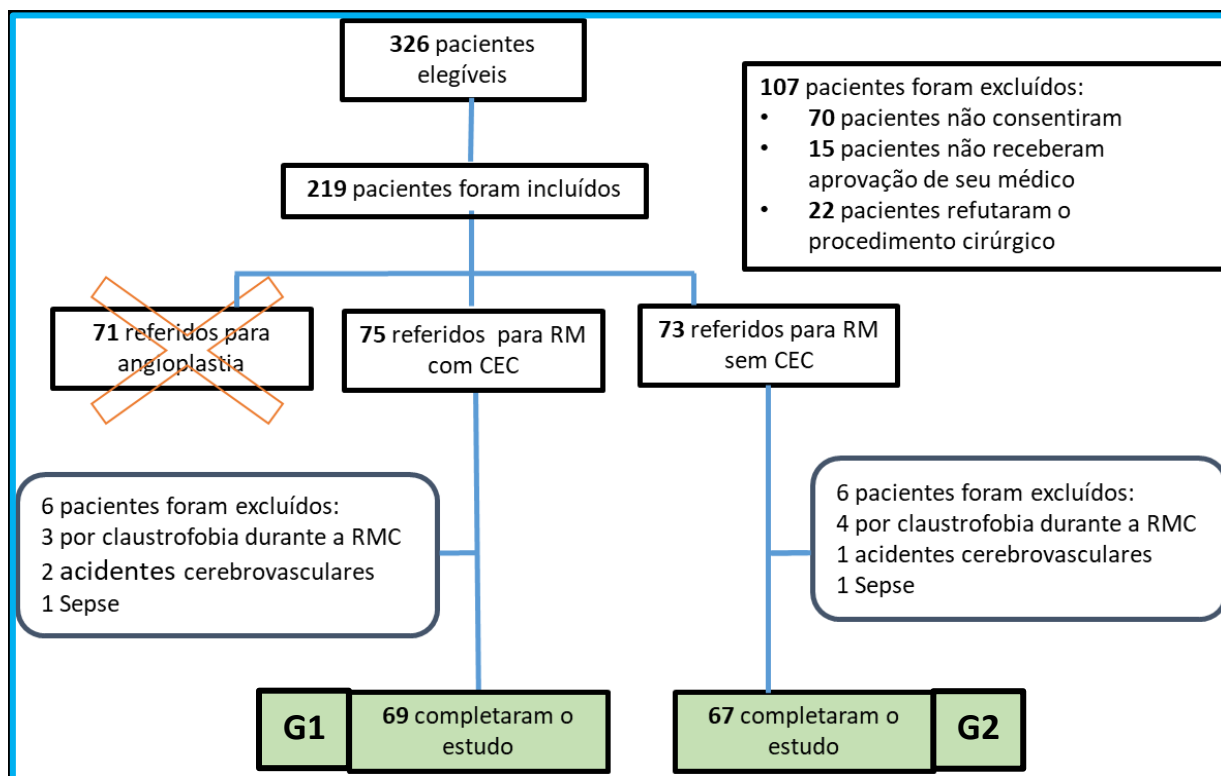


Figura 3 – Diagrama dos participantes do *MASS-V Trial*. RMC – *Ressonância magnética do Coração*. Fonte: Figura modificada de Hueb *et al*⁹⁵. RM= *Revascularização do miocárdio*. CEC= *Circulação extracorpórea*. G1= *RM com CEC*. G2= *RM sem CEC*.

4.6 ANESTESIA E TÉCNICA OPERATÓRIA

Os pacientes foram submetidos a monitorização hemodinâmica com pressão arterial invasiva (PAI), pressão venosa central (PVC) e eletrocardiograma (ECG). Iniciado indução anestésica com etomidato ($C_{14}H_{16}N_2O_2$) (hipnótico), atracúrio ($C_{53}H_{72}N_2O_{12}^{2+}$) (relaxante muscular) e fentanil ($C_{22}H_{28}N_2O$) de opióide. A manutenção da anestesia foi realizada com Dormonid[®] ($C_{18}H_{13}ClFN_3$) e isoflurano. Administrado antibioticoterapia profilática com cefuroxima ($C_{16}H_{16}N_4O_8S$), metilprednisona 1g.

No preparo dos pacientes de ambos os grupos, foi obtido o enxerto arterial, pela dissecação da artéria torácica interna esquerda (ATIE) e o venoso pela dissecação da veia safena magna (VSM). A seguir, nos pacientes do Grupo 1, realizamos a confecção da bolsa de segurança da aorta com duplo patch, para a introdução da cânula arterial da CEC e em seguida foi realizada a bolsa de segurança no átrio direito (AD), na qual foram administrados 500 UI/kg de heparina imediatamente antes da canulação dos sítios arterial e venoso respectivamente.

Após a canulação da aorta ascendente (Figura 4), realizamos uma incisão de aproximadamente 3 cm no AD através da qual introduzimos uma cânula de duplo estágio até ao nível da veia cava inferior (VCI) que permitiu a drenagem venosa das veias cavas superior e inferior (Figura 5). A seguir foi iniciada a CEC com fluxo de 50ml/Kg e paralisada a ventilação mecânica dos pulmões. A temperatura dos pacientes foi mantida em 32°C durante o ato cirúrgico.

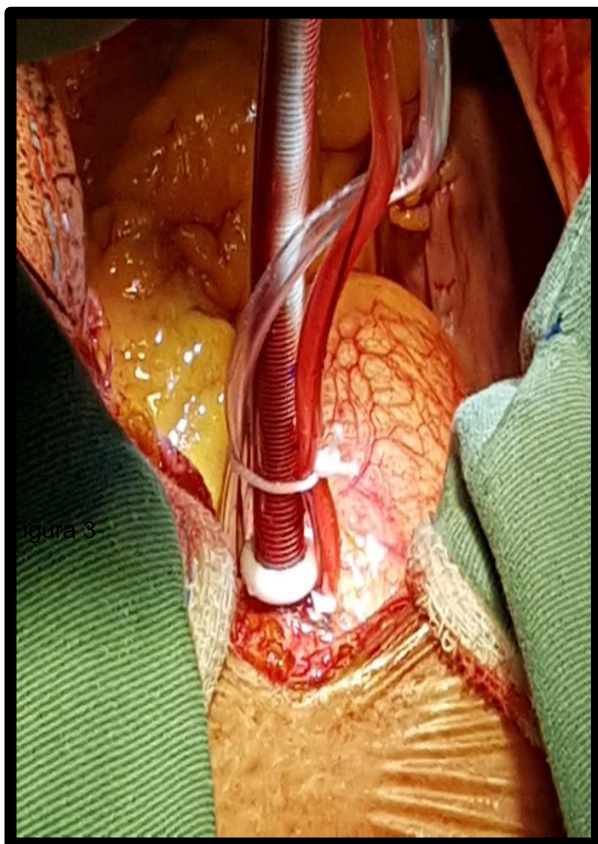


Figura 4 – Canulação da aorta ascendente

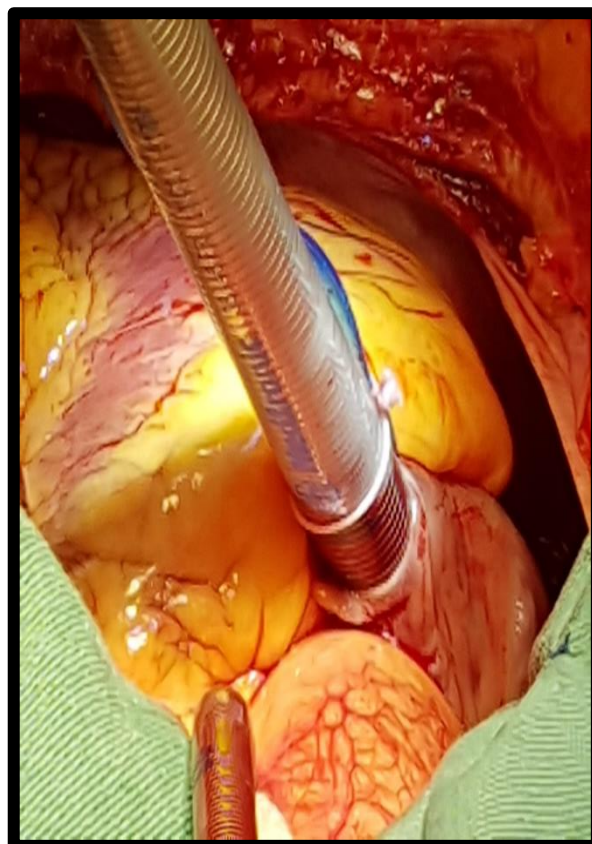


Figura 5 – Cânula de duplo estágio introduzida no AD

O Grupo 2, recebeu, através de uma via endovenosa, 400 UI/kg de heparina. Utilizou-se o estabilizador de tecidos (Figura 6) para dar maior conforto e segurança na confecção das anastomoses, realizadas com o coração batendo. Em ambos os grupos a heparinização sistêmica foi revertida com cloridrato de protamina na proporção na proporção de 1:1 ao término da cirurgia.

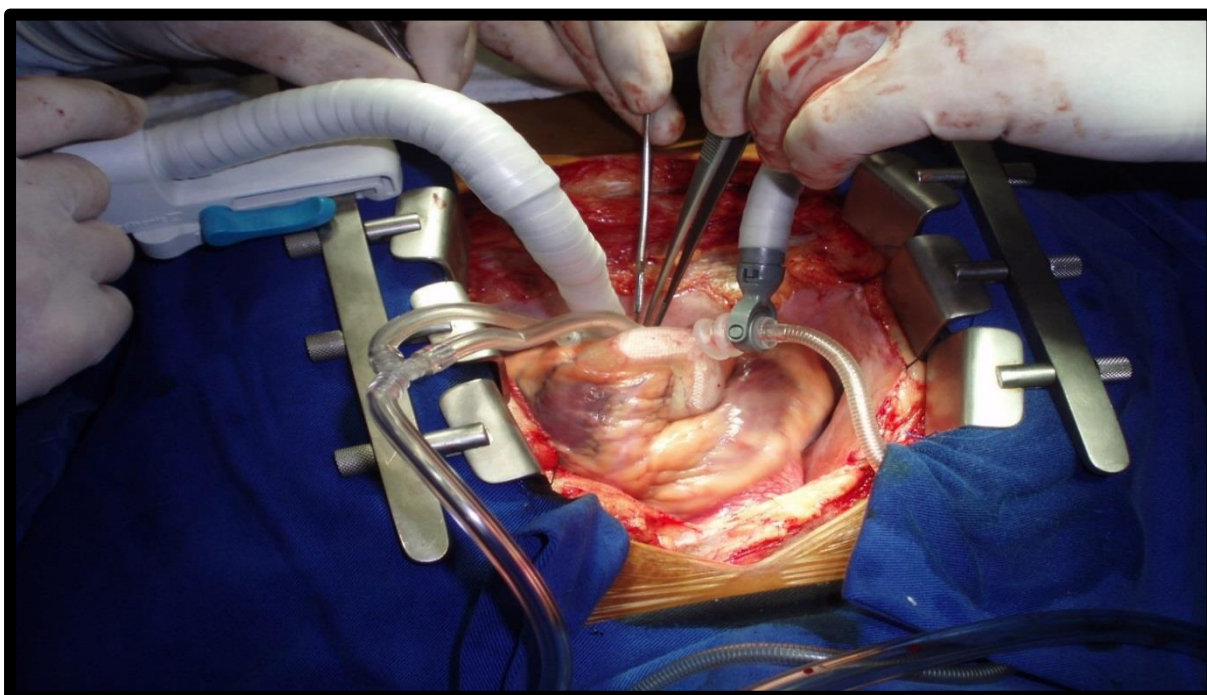


Figura 6 – Estabilizador de tecidos na cirurgia de revascularização sem CEC.

4.7 VARIÁVEIS ESTUDADAS

As amostras sanguíneas (glicose, creatinina, colesterol total (CT), *high density lipoprotein* (HDL), *low density, lipoprotein* (LDL), triglicérides (TG), creatinofosfoquinase (CPK), de ambos os grupos, foram colhidas imediatamente antes da cirurgia. Além da PCRus as demais variáveis troponina I (TnI) e creatinofosfoquinase MB (CKMB) foram colhidas no pré e também com 6h, 12h, 24h, 36h, 48h e 72h do pós-operatório (Figura 7). Também foram obtidas as variáveis

biológicas: idade, tabagismo, índice de massa corpórea (IMC), lesão em tronco de coronária esquerda (TCE), IAM prévio, de ambos os grupos, no período pré-operatório.

A variável biológica, fibrose miocárdica, foi obtida de ambos os grupos, no período pré-operatório (F1) dois dias antes da cirurgia e no 6º dia de pós-operatório (F2) (Figura 7).

Momentos das coletas	Variáveis laboratoriais coletadas				Fibrose miocárdica
	No pré-operatório		No Pré-op e PO		
2 dias antes da cirurgia	Glicose	x	PCRus	x	X
Pré-operatório 6h } 12h } 24h } 36h } PO 48h } 72h }	Creatinina	x	CKMB	x	
	CT	x	Tnl	x	
	HDL	x			
	LDL	x			
	TG	x			
	CPK	x			
6 dias do PO					X

Figura 7 – Momentos das coletas de amostras das variáveis laboratoriais (Proteína C-reativa ultrasensível (PCRus), glicose, creatinina, colesterol total (CT), *High density lipoprotein* (HDL), *Low density lipoprotein* (LDL), triglicérides (TG), creatinofosfoquinase (CPK), Troponina I (Tnl) e creatinofosfoquinase MB (CKMB)) e protocolo da fibrose miocárdica detectada pela ressonância magnética cardíaca no pré (2 dias antes da cirurgia) e no pós-operatório (6 dias após a cirurgia). PO = pós-operatório.

A variável laboratorial PCRus (mg/L), foco deste trabalho foi analisada de maneira univariável e bivariável numa tentativa de melhor comparação entre os grupos G1 e G2. Assim variáveis biológicas como (idade, tabagismo, índice de massa corpórea, lesão em tronco de coronária esquerda, IAM prévio, fibrose do miocárdio detectada na RNM e outras variáveis laboratoriais como (glicose, TG, creatinina, CT, HDL, LDL, CPK, CKMB, Tnl) coletadas conforme protocolo descrito,

também foram analisadas através do comportamento da PCRus e em relação ao tratamento aplicado. *Em relação à variável infarto seguimos a definição de acordo com a classificação da Third Universal Definition of Myocardial Infarction*⁹⁶.

A análise bivariada da PCRus com as demais variáveis só foi possível com a determinação da área sob a curva uma vez que há variação dos valores da PCRus ao longo dos momentos analisados. Os altos valores encontrados no eixo de Y de cada gráfico se devem a área da PCRus encontrada para cada paciente elencado para este estudo. Assim quanto maior for a variação maior será a área encontrada (Anexos- Figuras 52 e 53).

Nos resultados estão apresentados através de gráficos de dispersão e de das médias mostrando a correlação entre a área sob a curva e as variáveis biológicas e laboratoriais.

4.8 Análise estatística

Inicialmente todas as variáveis foram analisadas descritivamente. Para as variáveis quantitativas esta análise foi feita através da observação dos valores mínimos e máximos, e do cálculo de médias, desvios-padrão e mediana. Para as variáveis qualitativas calculou-se frequências absolutas e relativas.

Para a comparação de médias de dois grupos foi utilizado o teste t de Student⁹⁷. Para se testar a homogeneidade entre as proporções foi utilizado o teste qui-quadrado⁹⁷ ou o teste exato de Fisher⁹⁷. Para o estudo das correlações entre duas variáveis foi utilizado o coeficiente de correlação de Pearson e o coeficiente de correlação de Spearman⁹⁷, quando a suposição de normalidade dos dados foi rejeitada.

Para o estudo dos grupos e um fator influenciando a área do PCR foi utilizada a Análise de Variância a dois fatores⁹⁷. Para a comparação dos grupos ao longo das avaliações em relação ao PCR foi utilizada a Análise de Variância com medidas repetidas⁹⁸. O software utilizado para os cálculos foi o SPSS 17.0 for windows. O nível de significância utilizado para os testes foi de 5%.

5. RESULTADOS

5 RESULTADOS

5.1 Casuística e comparação dos grupos com e sem CEC

Foram 136 pacientes submetidos a RM e divididos em dois grupos G1 (RM com CEC) e G2 (RM sem CEC) de acordo com a técnica operatória empregada. Na tabela 3 apresentamos a comparação dos grupos de tratamento G1 e G2 em relação as variáveis analisadas. Observamos que G1 e G2 apresentaram diferença significativa em relação a presença de IAM prévio e HAS. O grupo sem CEC apresentou porcentagem significativamente maior de casos com IAM. prévio quando comparado ao grupo com CEC ($p=0,032$). O grupo com CEC apresenta porcentagem significativamente maior de pacientes com HAS do que o grupo sem CEC ($p=0,045$).

Tabela 3- Valores descritivos das variáveis avaliadas, segundo o grupo de estudo.

Variável	Amostra (n=136)	Grupo		P
		Com CEC (n=69)	Sem CEC (n=67)	
Idade (em anos)	62,19 ± 9,26	61,71 ± 8,60	62,69 ± 9,94	0,541 ⁽¹⁾
Idade < 70 anos	104 (76,5%)	54 (78,3%)	50 (74,6%)	0,617 ⁽²⁾
Sexo masculino	93 (68,4%)	48 (69,6%)	45 (67,2%)	0,763 ⁽²⁾
IMC (kg/m ²)	28,11 ± 4,34	28,68 ± 4,44	27,53 ± 4,20	0,122 ⁽¹⁾
Lesão TCE	40 (29,4%)	21 (30,4%)	19 (28,4%)	0,791 ⁽²⁾
Coronária				0,273 ⁽³⁾
Uni	1 (0,7%)	0 (0,0%)	1 (1,5%)	
Bi	33 (24,3%)	14 (20,3%)	19 (28,4%)	
Tri	102 (75,0%)	55 (79,7%)	47 (70,2%)	
DA %	79,54 ± 16,94	81,61 ± 15,69	77,40 ± 18,00	0,148 ⁽¹⁾
CX %	77,13 ± 20,03	80,36 ± 16,56	73,46 ± 22,95	0,059 ⁽¹⁾
CD %	81,42 ± 21,96	80,74 ± 21,96	82,17 ± 22,11	0,718 ⁽¹⁾
Tabagismo				0,074 ⁽²⁾
Sim	36 (26,5%)	23 (33,3%)	13 (19,4%)	
Ex	74 (54,4%)	37 (53,6%)	37 (55,2%)	
Não	26 (19,1%)	9 (13,1%)	17 (25,4%)	
IAM prévio	43 (31,6%)	16 (23,2%)	27 (40,3%)	0,032 ⁽²⁾
HAS	116 (85,3%)	63 (91,3%)	53 (79,1%)	0,045 ⁽²⁾
DM	68 (50,0%)	33 (47,8%)	35 (52,2%)	0,607 ⁽²⁾
Grau de Angina				0,800 ⁽²⁾
0	16 (11,8%)	8 (11,6%)	8 (11,9%)	
1	18 (13,2%)	8 (11,6%)	10 (14,9%)	
2	60 (44,1%)	33 (47,8%)	27 (40,3%)	
3	28 (20,6%)	12 (17,4%)	16 (23,9%)	
4	14 (10,3%)	8 (11,6%)	6 (9,0%)	
Colesterol Total	167,47 ± 45,67	162,23 ± 39,36	173,03 ± 51,25	0,176 ⁽¹⁾
LDL	97,75 ± 37,27	95,07 ± 34,64	100,60 ± 39,94	0,393 ⁽¹⁾
HDL	38,27 ± 12,17	38,51 ± 12,00	38,02 ± 12,44	0,816 ⁽¹⁾
TG	163,64 ± 125,25	154,57 ± 134,34	173,28 ± 115,08	0,390 ⁽¹⁾
Glicose	134,04 ± 52,77	134,32 ± 54,28	133,76 ± 51,57	0,951 ⁽¹⁾
Creatinina	1,04 ± 0,27	1,05 ± 0,28	1,03 ± 0,26	0,556 ⁽¹⁾
Fibrose pré op.	3,64 ± 5,63	4,42 ± 6,61	2,60 ± 4,80	0,111 ⁽⁴⁾
Fibrose pós op.	5,75 ± 6,56	6,16 ± 6,69	5,22 ± 6,42	0,508 ⁽⁴⁾

IMC= Índice de massa corpórea, TCE= Lesão de tronco em coronária esquerda. IAM= Índice de massa corpórea
 HAS= Hipertensão arterial sistêmica. DM= Diabetes mellitus. High density lipoprotein (HDL), Low density lipoprotein (LDL), TG= Triglicérides

(1).Nível descritivo de probabilidade do teste t de Student

(2).Nível descritivo de probabilidade do teste qui-quadrado

(3) Nível descritivo de probabilidade do teste exato de Fisher

(4).Nível descritivo de probabilidade do teste não-paramétrico de Mann Whitney

5.2 PCRus ao longo das avaliações

Observamos através da análise de variância (univariada) que G1 e G2 não apresentaram diferença significativa de comportamento da PCRus ao longo das avaliações ($p=0,344$). Não houve diferença significativa nas médias dos dois grupos no pré-operatório e nas 6h, 12h, 24h, 36h, 48h e 72h ($p=0,931$) do pós-operatório. A PCRus avaliada nos dois grupos estudados, apresentou alterações significativas ao longo dos tempos avaliados ($p<0,001$). A (Figura 8), mostra o comportamento da PCRus em cada momento avaliado.

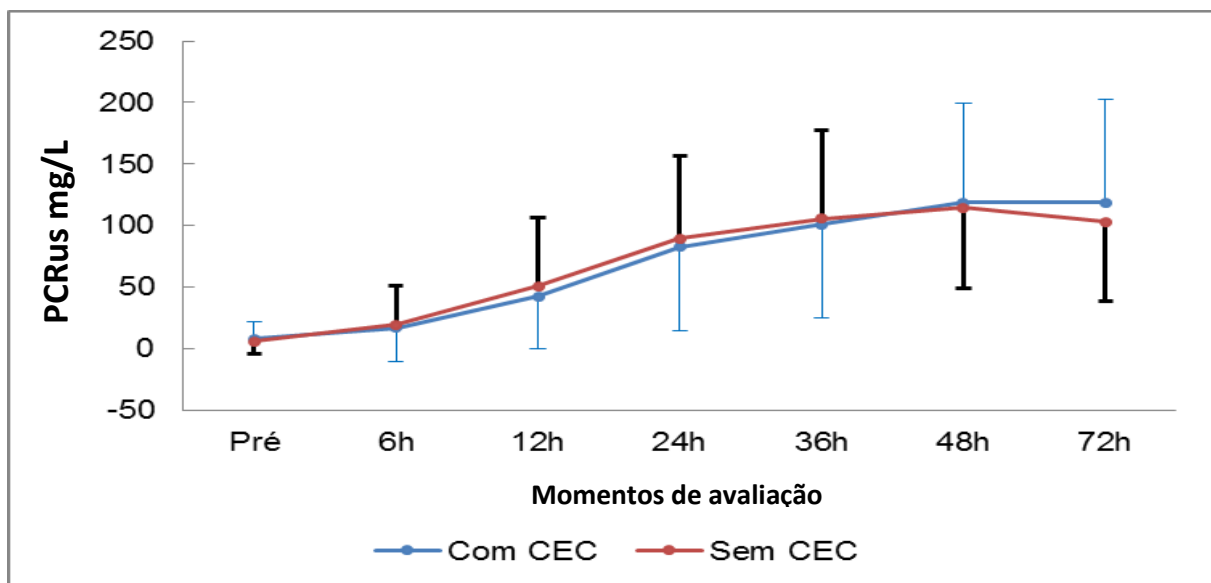


Figura 8- Comportamento da PCRus ao longo dos momentos avaliados nos grupos com e sem CEC

A concentração plasmática da PCRus variou ao longo do tempo no pós-operatório (6h, 12h, 24h, 36, 48h e 72h) e a sua associação com as demais variáveis foi avaliada através do cálculo da área abaixo da curva de cada um dos pacientes.

A PCRus dos pacientes avaliada em cada momento não apresentou diferença estatística nos grupos estudados ($p=0,867$). As médias das avaliações no G1 e G2 estão representadas na (Figura 9).

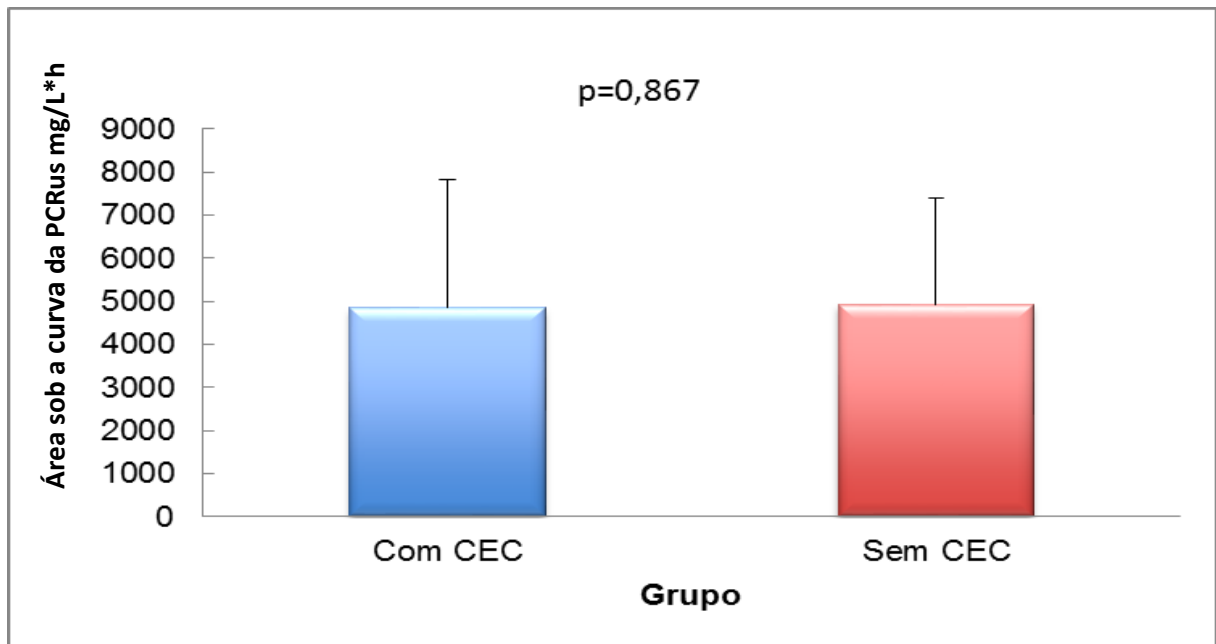


Figura 9- Representação gráfica da associação da área sob a curva da PCRus nos grupos estudados.

5.3 Variáveis Biológicas

A seguir estão apresentados o estudo das associações entre a área sob a curva da PCRus, os grupos com e sem CEC e as demais variáveis biológicas estudadas.

5.3.1 Idade

Através da análise de variância a dois fatores observamos que não há efeito da interação entre o grupo de CEC e idade ($p=0,352$), efeito de tratamento ($p=0,532$), e efeito de idade ($p=0,989$) nos valores da área sob a curva do PCRus.

Associação entre a área sob a curva da PCRus e a idade nos grupos estudados está representada na (Figura 10).

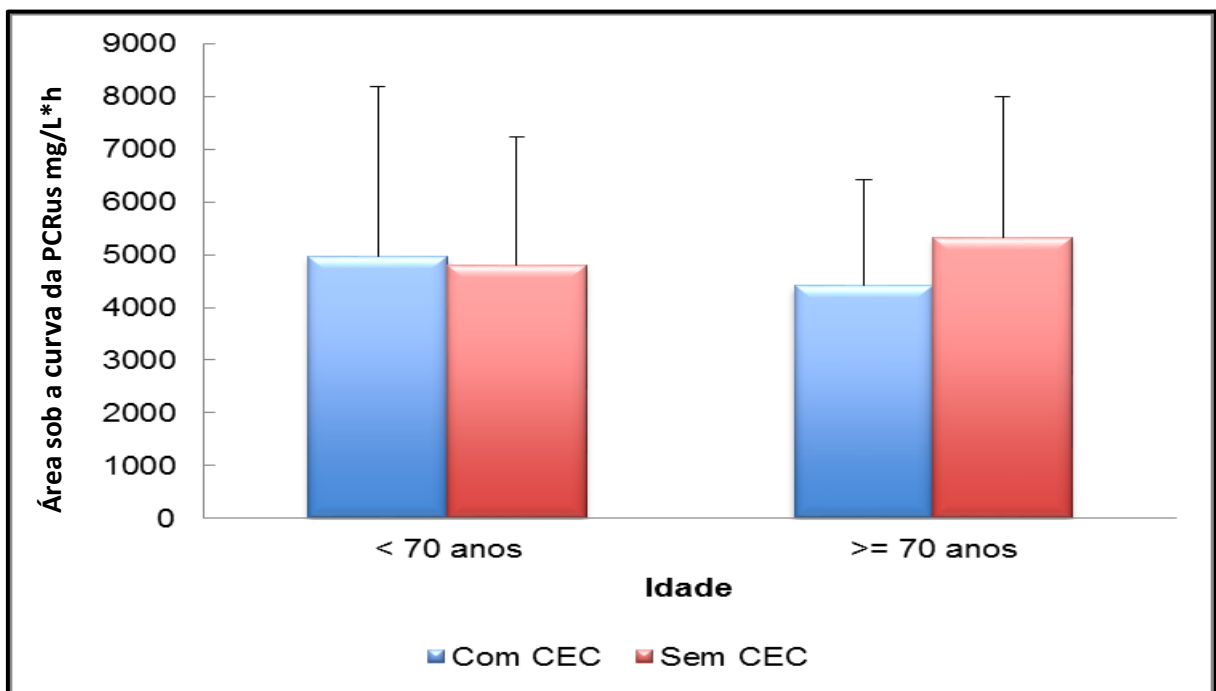


Figura 10- Associação entre a área sob a curva da PCRus e a idade nos grupos estudados.

5.3.2 Tabagismo (TAB)

O tabagismo é uma variável que apresenta alta influência sobre o quadro inflamatório sistêmico. Para avaliar o comportamento da PCRus e esta variável em

relação às técnicas aplicadas dividiu-se os Grupos 1 e 2 em 3 subgrupos denominados **A: subgrupo dos fumantes, B: subgrupo dos ex-fumantes e C: subgrupo dos pacientes que nunca fumaram.**

Através da análise de variância a dois fatores observamos que não há efeito da interação entre grupo de CEC e TAB ($p=0,127$), efeito de tratamento ($p=0,207$) e efeito de TAB ($p=0,262$) nos valores da área sob a curva do PCR apresentados na (Figura 11).

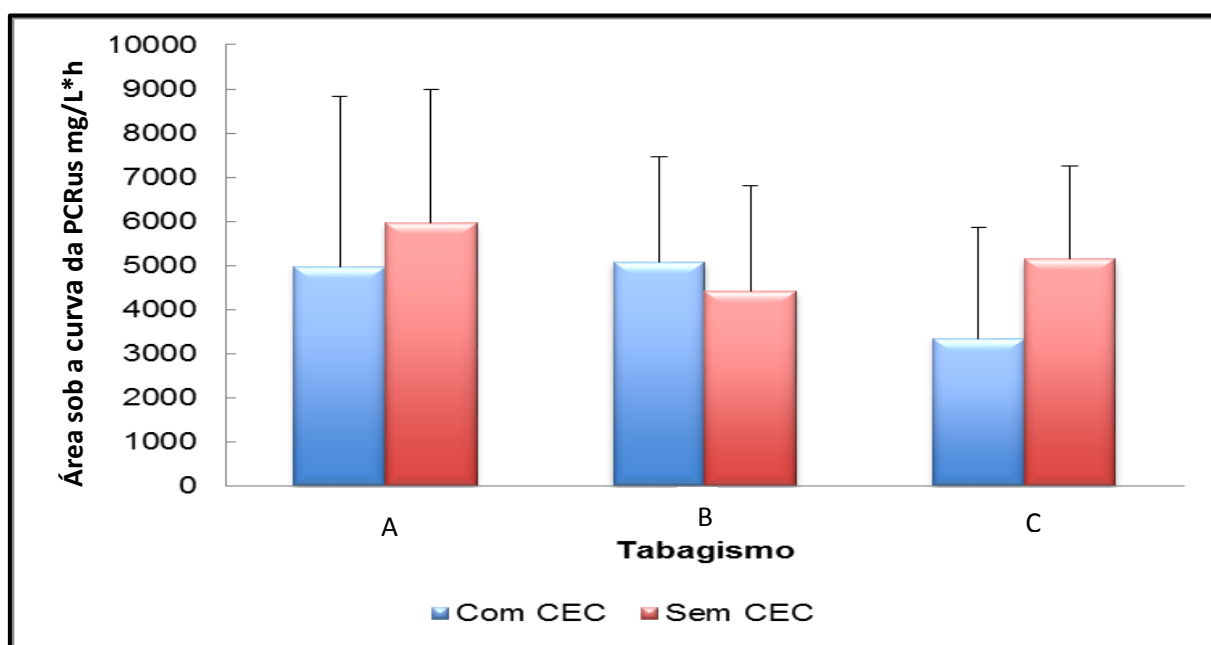


Figura 11 – Associação entre a área sob a curva da PCRus e o TAB nos subgrupos: A: subgrupo dos fumantes, B: subgrupo dos ex-fumantes e C: subgrupo dos pacientes que nunca fumaram.

5.3.3 Lesão em tronco de coronária esquerda (TCE)

A Lesão de TCE foi evidenciada angiograficamente em pacientes de ambos os grupos. Esta variável tem associação com casos de DAC severa com possibilidade de placas ateroscleróticas instáveis.

Através da análise de variância a dois fatores observamos que não há efeito da interação entre o grupo de CEC e TCE ($p=0,680$), nem efeito de tratamento ($p=0,962$) e nem efeito de TCE ($p=0,668$) nos valores da área sob a curva do PCRus (Figura 12).

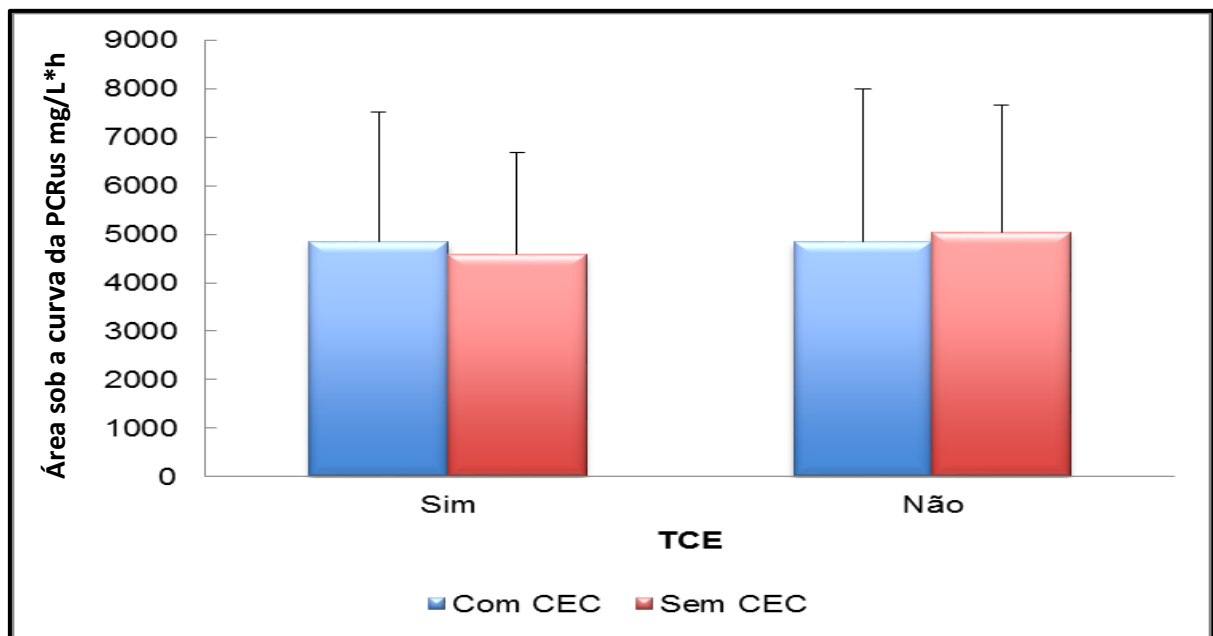


Figura 12- Associação entre a área sob a curva da PCRus e TCE nos grupos estudados.

5.3.4 Infarto do miocárdio prévio (IAM prévio)

Através da análise de variância a dois fatores observamos que não há efeito da interação entre grupo de CEC e IAM pré ($p=0,903$), efeito de tratamento ($p=0,779$), e efeito de IAM pré ($p=0,595$) nos valores da área sob a curva da PCRus (Figura 13).

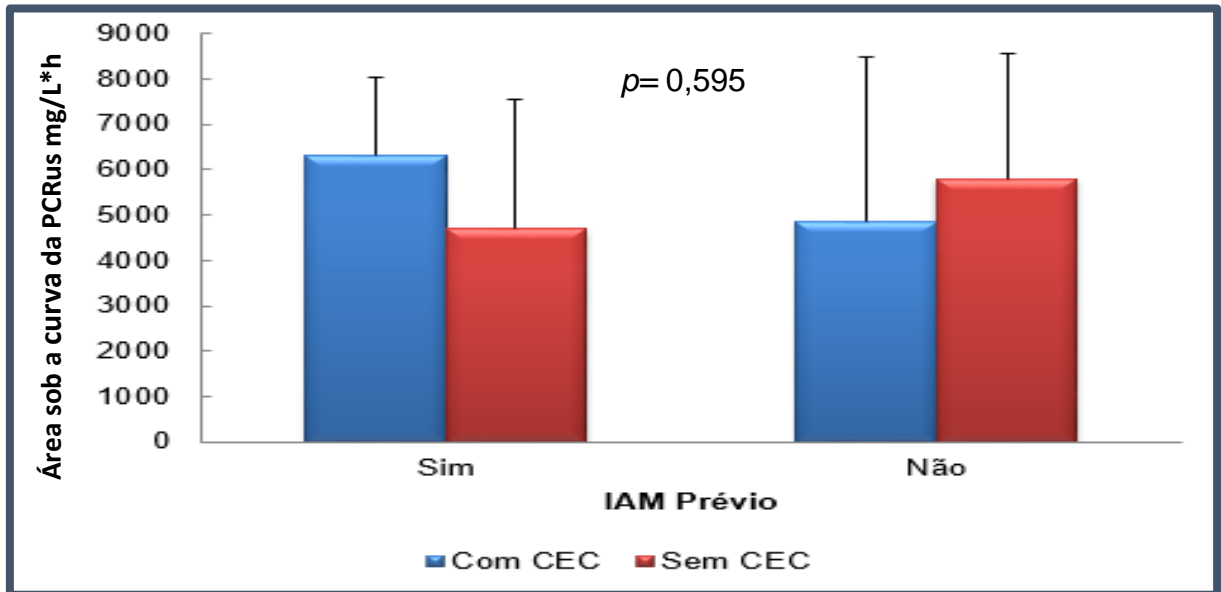


Figura 13 – Associação entre a área sob a curva da PCRus e o IAM prévio nos grupos estudados.

5.3.5 Índice de Massa Corpórea (IMC)

Observamos que não há correlação significativa entre IMC e a área da curva do PCRus no grupo com CEC ($r=0,022$; $p=0,863$) e no grupo sem CEC ($r=0,031$; $p=0,827$) (Figuras 14 e 15, respectivamente).

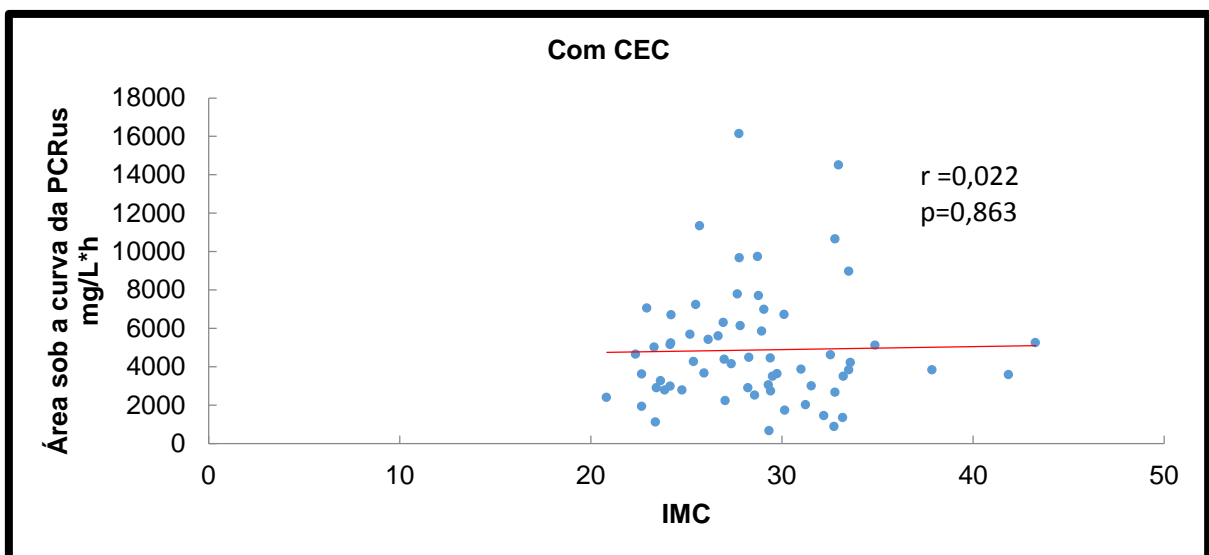


Figura 14– Correlação entre a área sob a curva da PCRus e o IMC no grupo com CEC

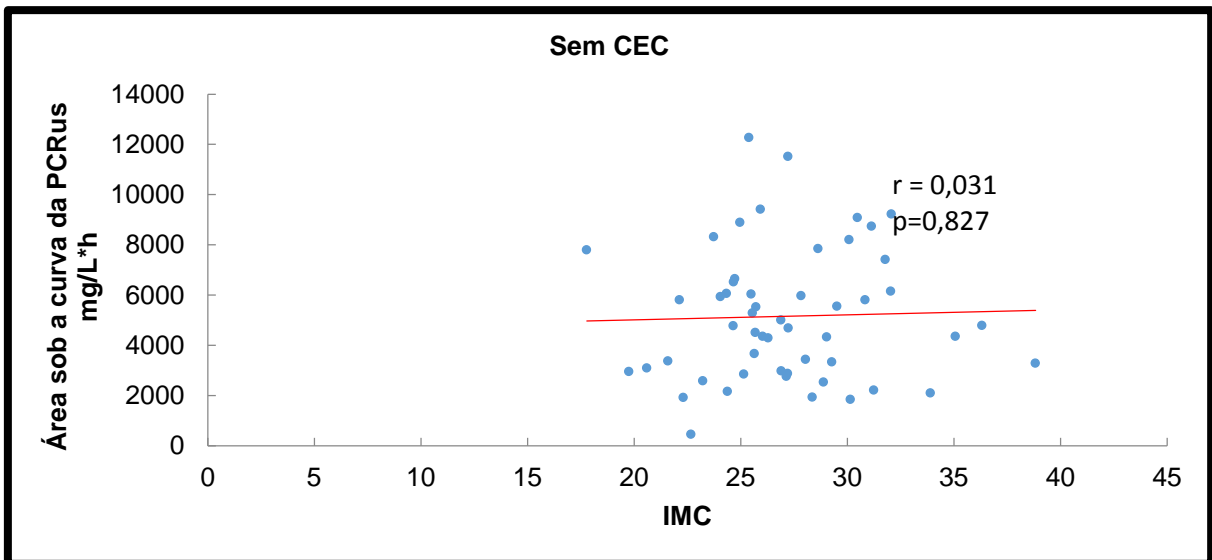


Figura 15– Correlação entre a área sob a curva da PCRus e o IMC no grupo sem CEC

5.3.6 Diabetes Mellitus (DM)

Através da análise de variância a dois fatores observamos que não há efeito da interação entre grupo de CEC e DM ($p=0,728$), efeito de tratamento ($p=0,607$), e efeito de DM ($p=0,780$) nos valores da área sob a curva da PCRus (Fig. 16).

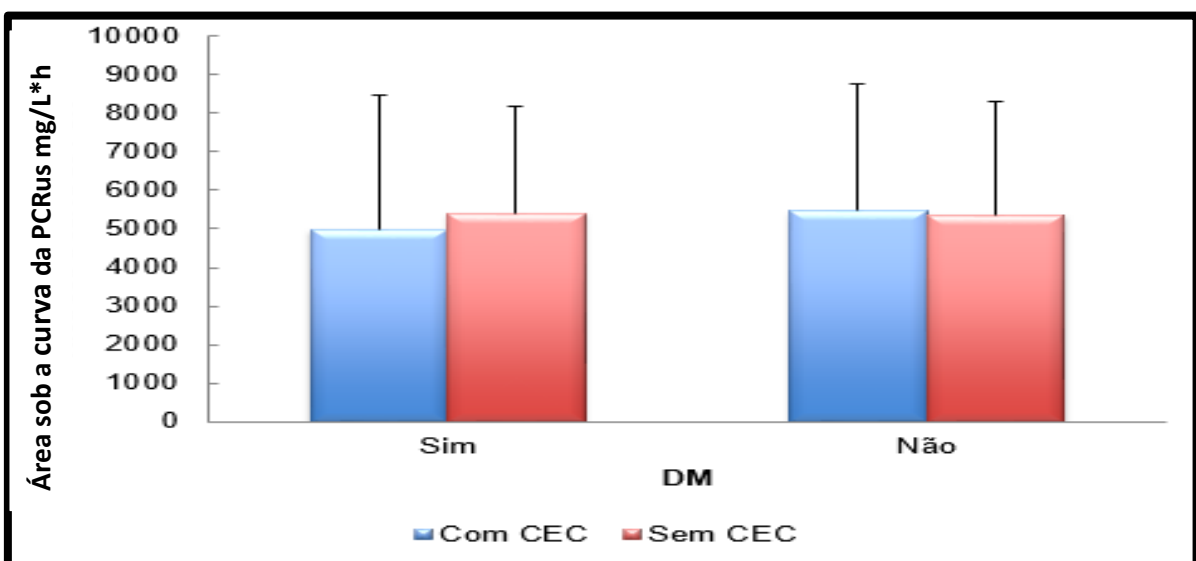


Figura 16- Associação entre a área sob a curva da PCRus e o DM nos grupos estudados.

5.3.7 Fibrose miocárdica no pré-operatório (Fibrose 1) e pós-operatório (Fibrose 2) detectada pela Ressonância Magnética Cardíaca (RMC)

Observamos que não houve correlação entre: Fibrose pré-operatória e área sob a curva do PCR no grupo com CEC ($r=0,091$; $p=0,528$) (Figura 17), Fibrose pré-operatória e área sob a curva do PCR no grupo sem CEC ($r= -0,096$; $p=0,585$) (Figura 18), Fibrose pós-operatória e área sob a curva da PCRus no grupo com CEC ($r=0,090$; $p=0,491$) (Figura 19) e Fibrose pós-operatória e área sob a curva do PCR no grupo sem CEC ($r= -0,133$; $p=0,466$) (Figura 20).

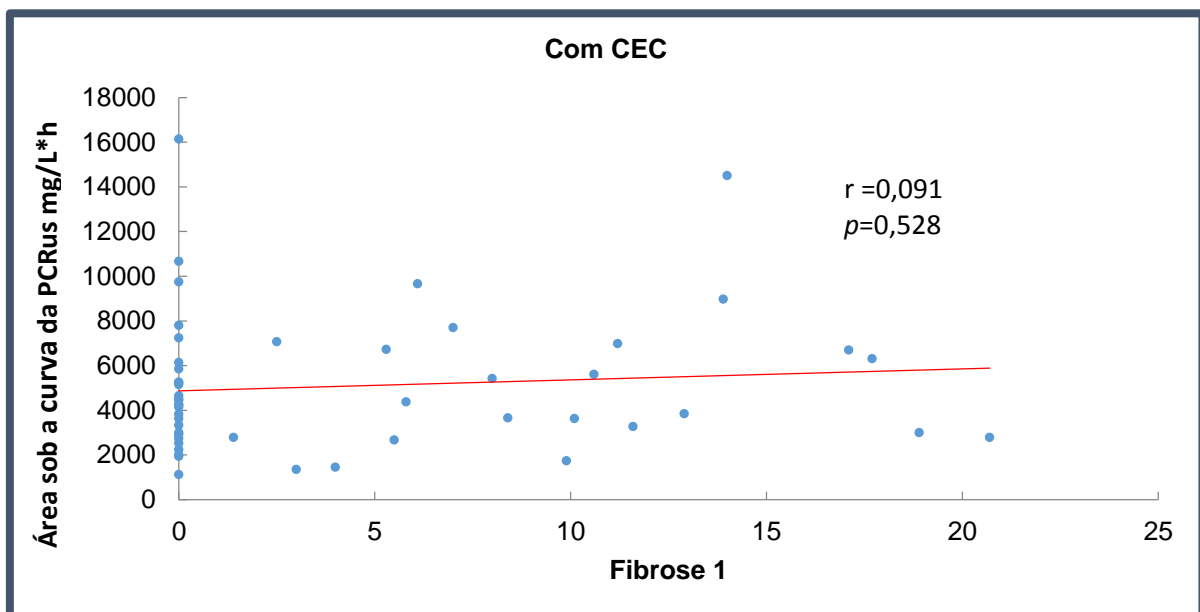


Figura 17– Correlação entre a área sob a curva da PCRus e a Fibrose no pré-operatório no grupo com CEC.

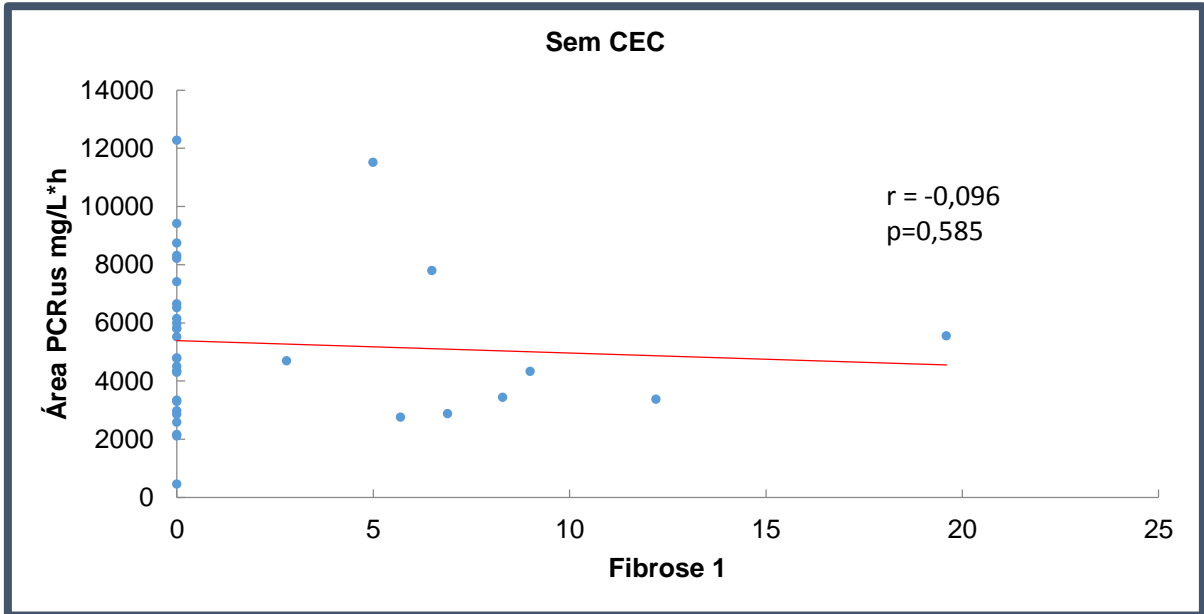


Figura 18- Correlação entre a área sob a curva da PCRus e a Fibrose no pré-operatório no grupo sem CEC.

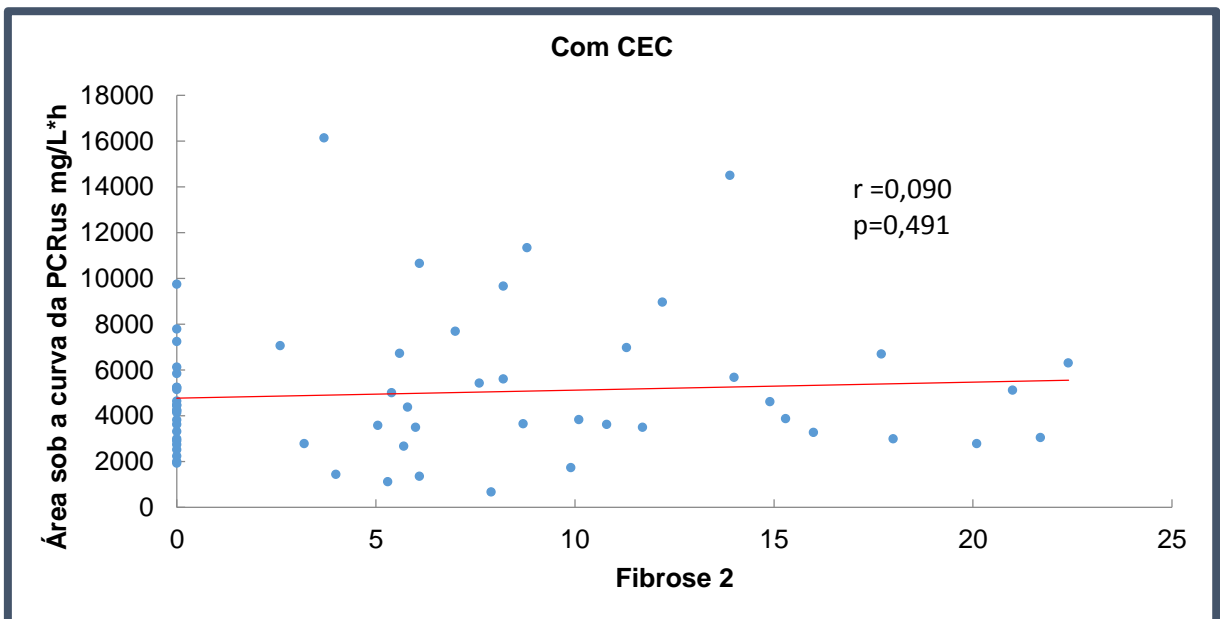


Figura 19- Correlação entre a área sob a curva da PCRus e a Fibrose no pós-operatório no grupo com CEC.

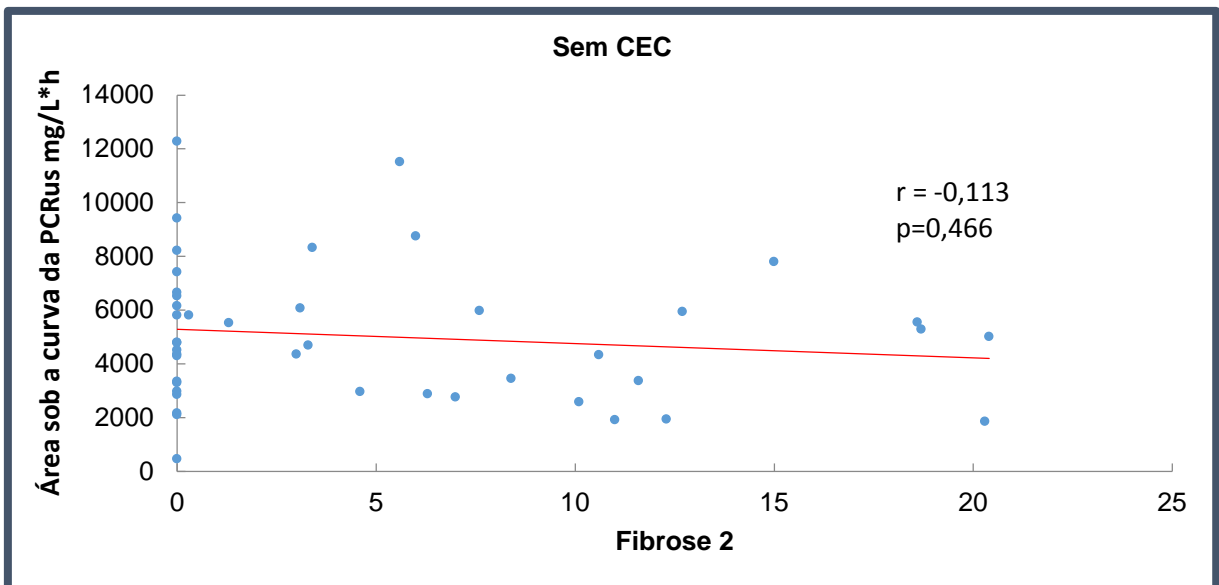


Figura 20– Correlação entre a área sob a curva da PCRus e a fibrose no pós-operatório no grupo sem CEC.

5.4 Variáveis laboratoriais

5.4.1 Glicose

Observamos que não há correlação sig. entre glicose e a área da curva dos PCRus no grupo com CEC ($r=0,146$; $p=0,292$) e no grupo sem CEC ($r=-0,025$; $p=0,868$) (Figuras 21 e 22, respectivamente).

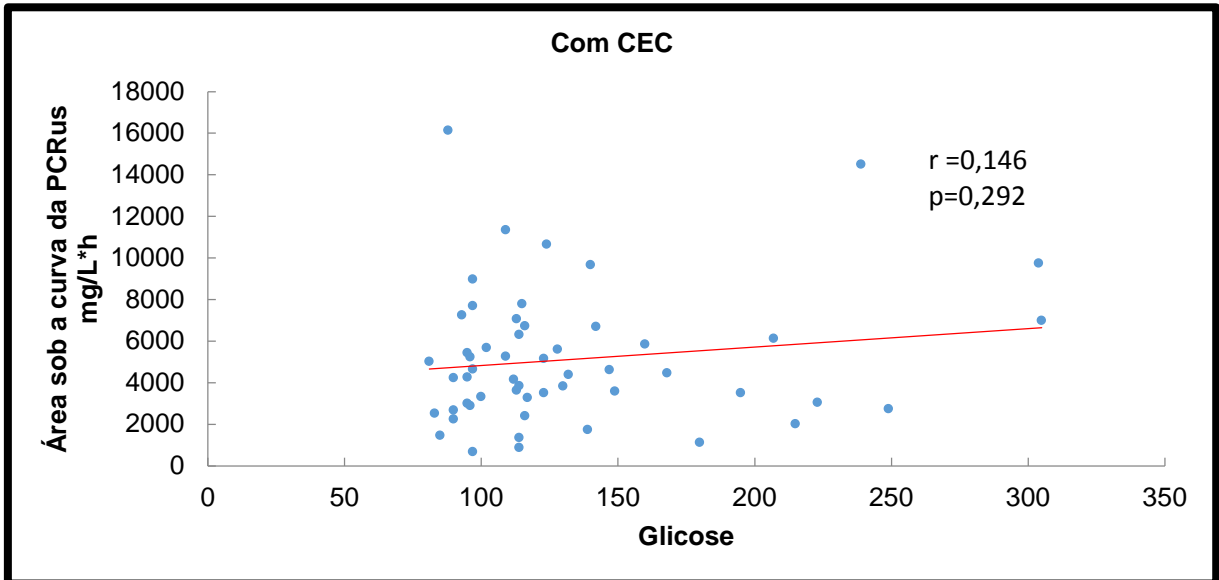


Figura 21– Correlação entre a área sob a curva da PCRus e a glicose no grupo com CEC

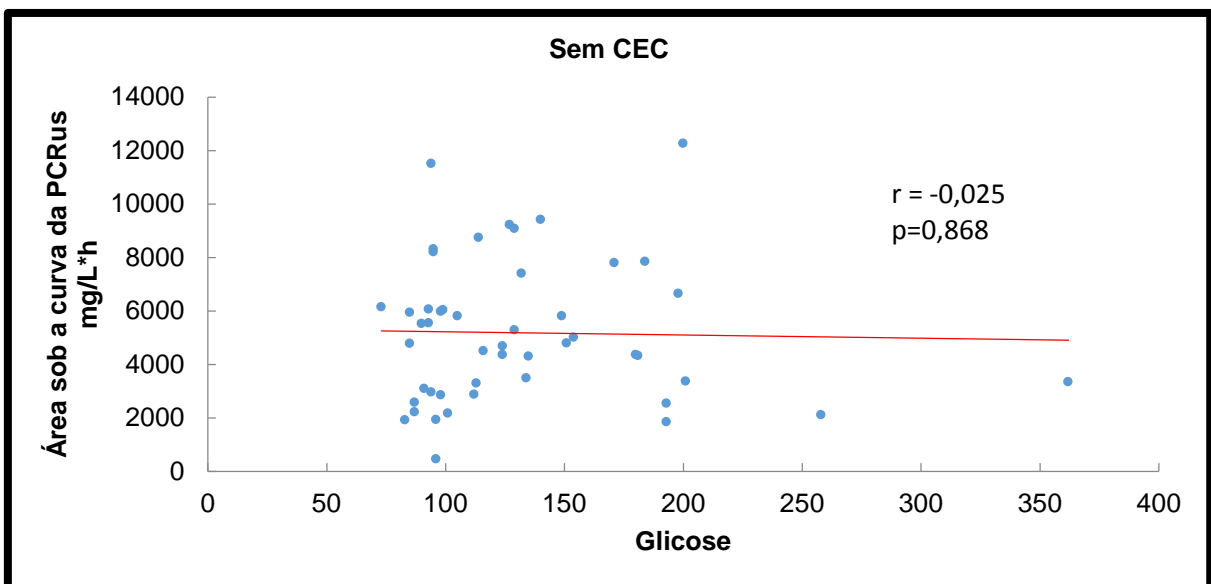


Figura 22 - Correlação entre a área sob a curva da PCRus e a glicose no grupo sem CEC

5.4.2 Creatinina

Observamos que não há correlação significativa entre creatinina e a área da curva dos PCRus no grupo com CEC ($r=-0,042$; $p=0,797$) e no grupo sem CEC ($r=0,019$; $p=0,916$) (Figuras 23 e 24, respectivamente).

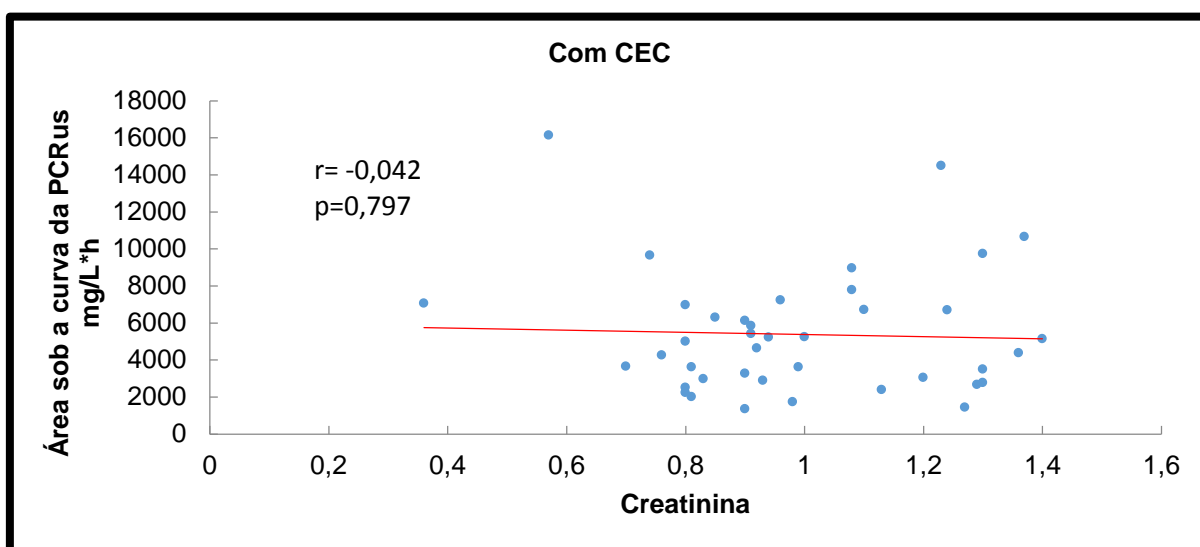


Figura 23– Correlação entre a área sob a curva da PCRus e a creatinina no grupo com CEC

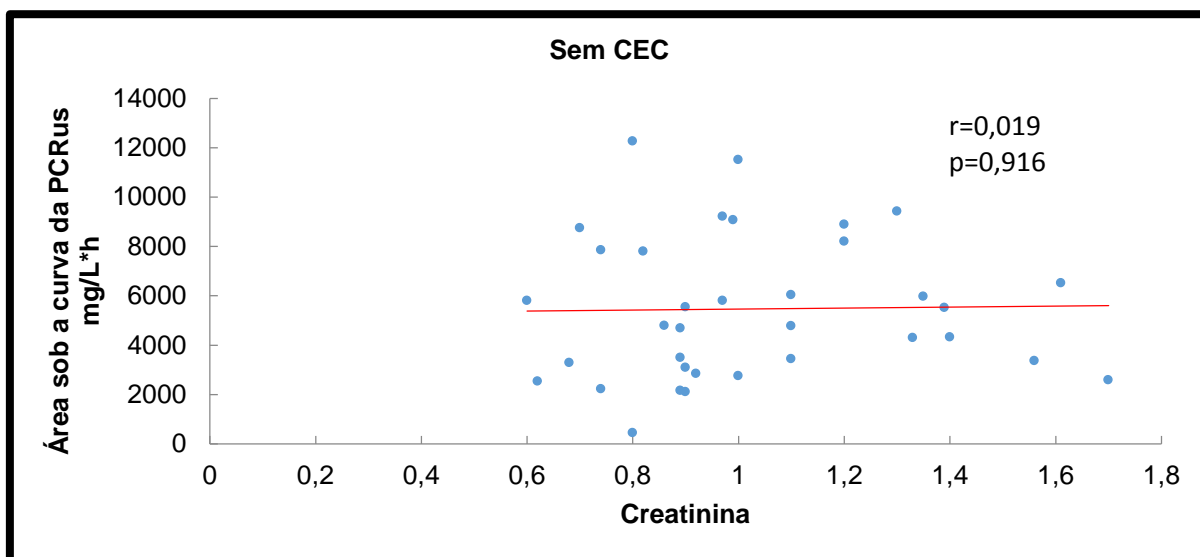


Figura 24– Correlação entre a área sob a curva da PCRus e a creatinina no grupo sem CEC

5.4.3 Colesterol Total (CT)

Observamos que não há correlação significativa entre o colesterol total e a área da curva da PCRus no grupo com CEC ($r=0,132$; $p=0,332$) e no grupo sem CEC ($r=-0,076$; $p=0,594$) (Figuras 25 e 26, respectivamente).

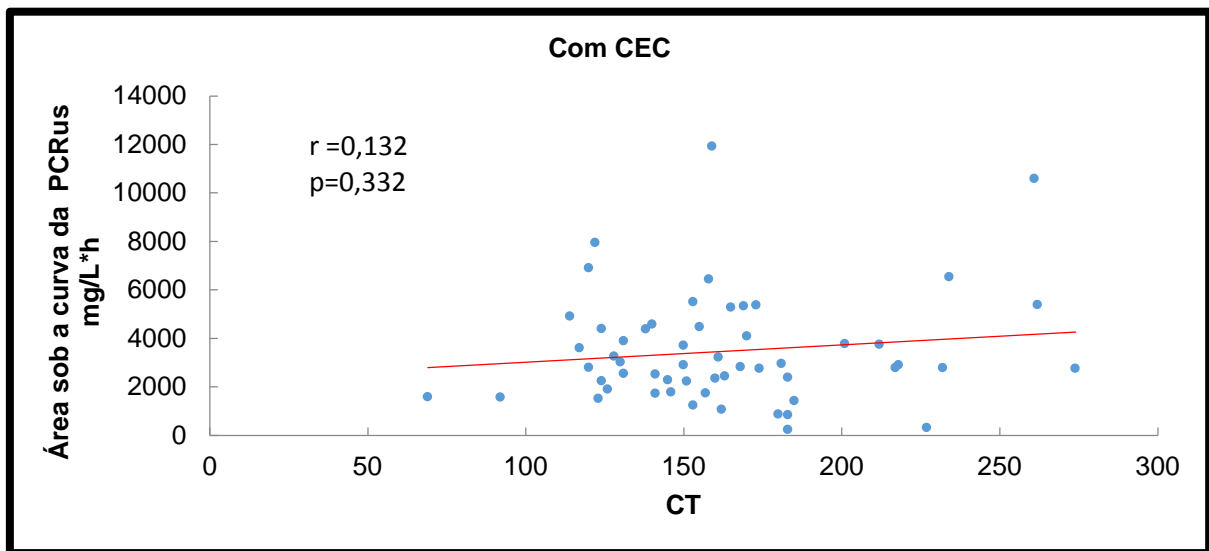


Figura 25– Correlação entre a área sob a curva da PCRus e o CT no grupo com CEC

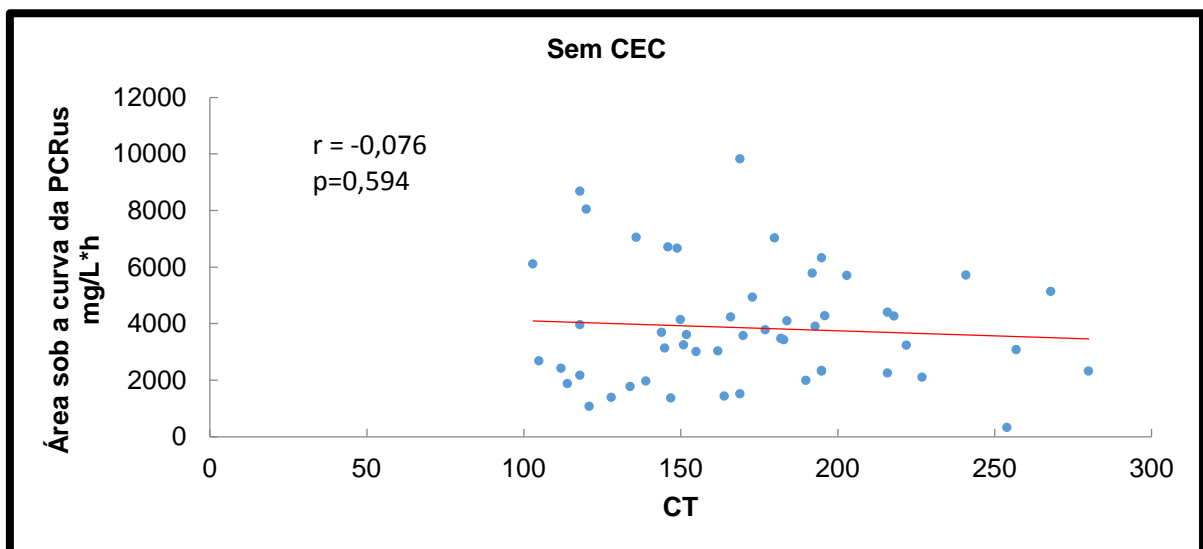


Figura 26– Correlação entre a área sob a curva da PCRus e o CT no grupo sem CEC

5.4.4 Colesterol HDL

Observamos que não há correlação significativa entre colesterol HDL e a área da curva dos PCRus no grupo com CEC ($r=-0,030$; $p=0,824$) e no grupo sem CEC ($r=0,171$; $p=0,224$) (Figuras 27 e 28, respectivamente).

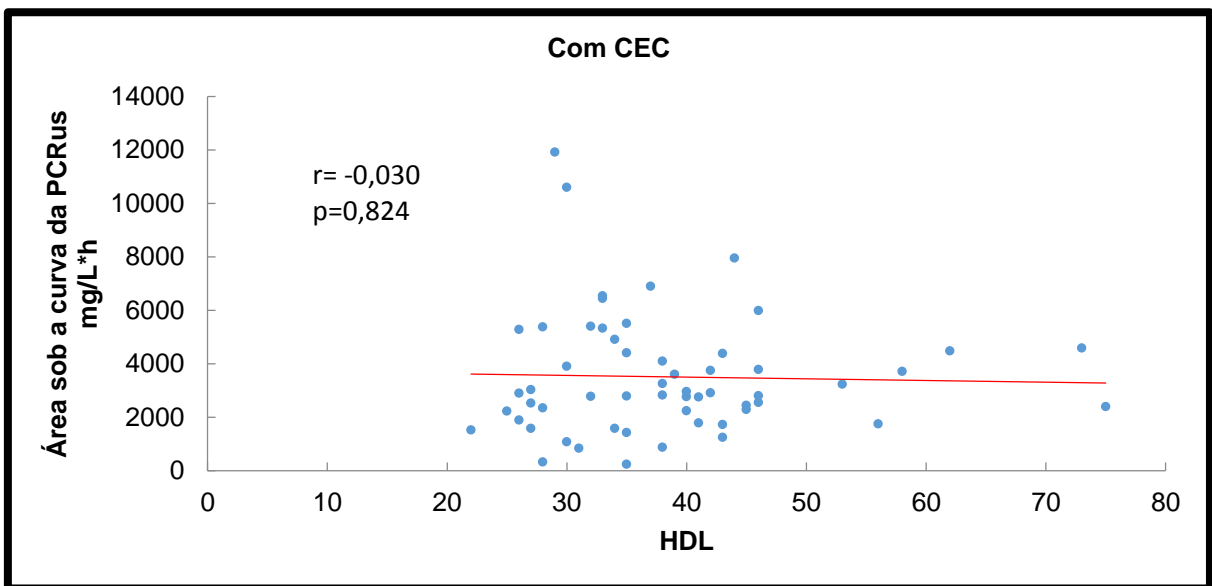


Figura 27– Correlação entre a área sob a curva da PCRus e o HDL no grupo com CEC

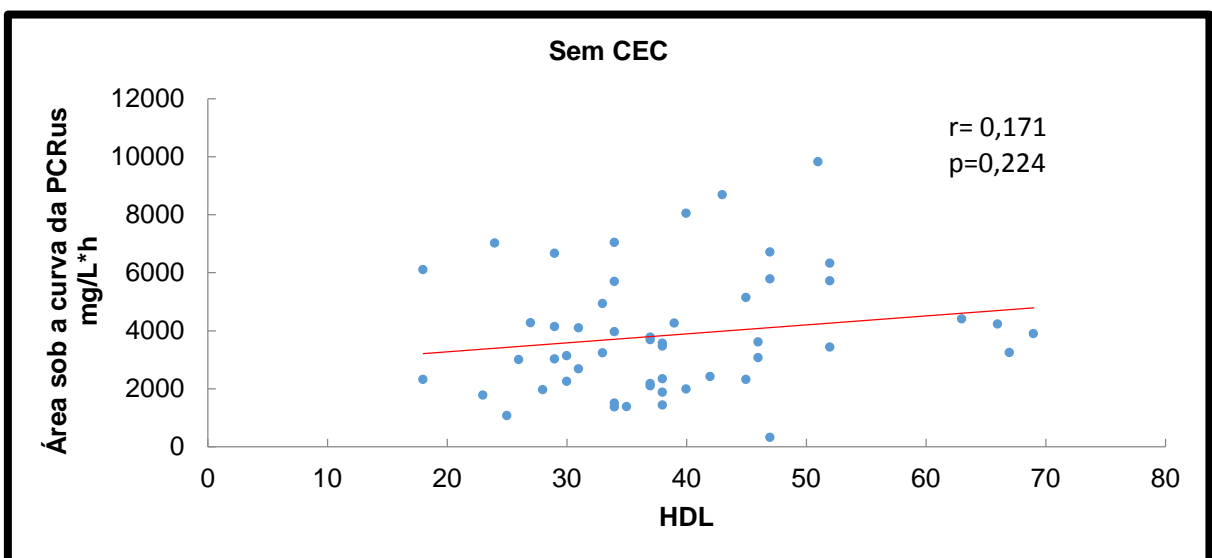


Figura 28– Correlação entre a área sob a curva da PCRus e o HDL no grupo sem CEC

5.4.5 Colesterol LDL

Observamos que não há correlação significativa entre colesterol LDL e a área da curva dos PCRus no grupo com CEC ($r=0,107$; $p=0,426$) e no grupo sem CEC ($r=-0,047$; $p=0,742$) (Figuras 29 e 30, respectivamente).

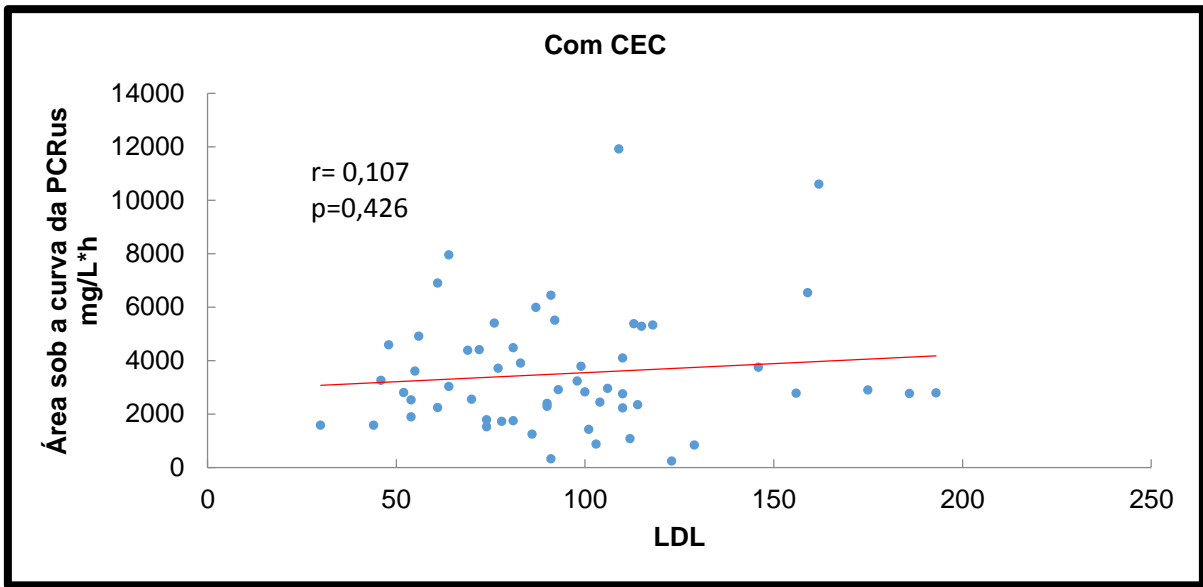


Figura 29– Correlação entre a área sob a curva da PCRus e o LDL no grupo com CEC

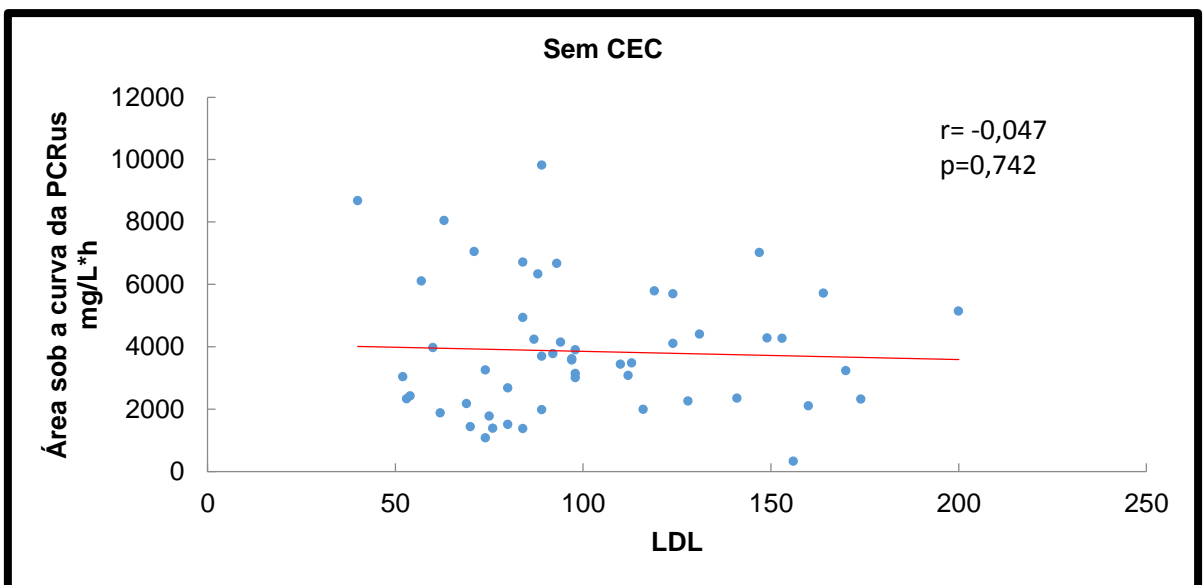


Figura 30– Correlação entre a área sob a curva da PCRus e o LDL no grupo sem CEC

5.4.6 Triglicérides (TG)

Observamos que não há correlação significativa entre TG e a área da curva do PCRus no grupo com CEC ($r=0,221$; $p=0,071$) e no grupo sem CEC ($r= -0,148$; $p=0,262$) (Figuras 31 e 32, respectivamente).

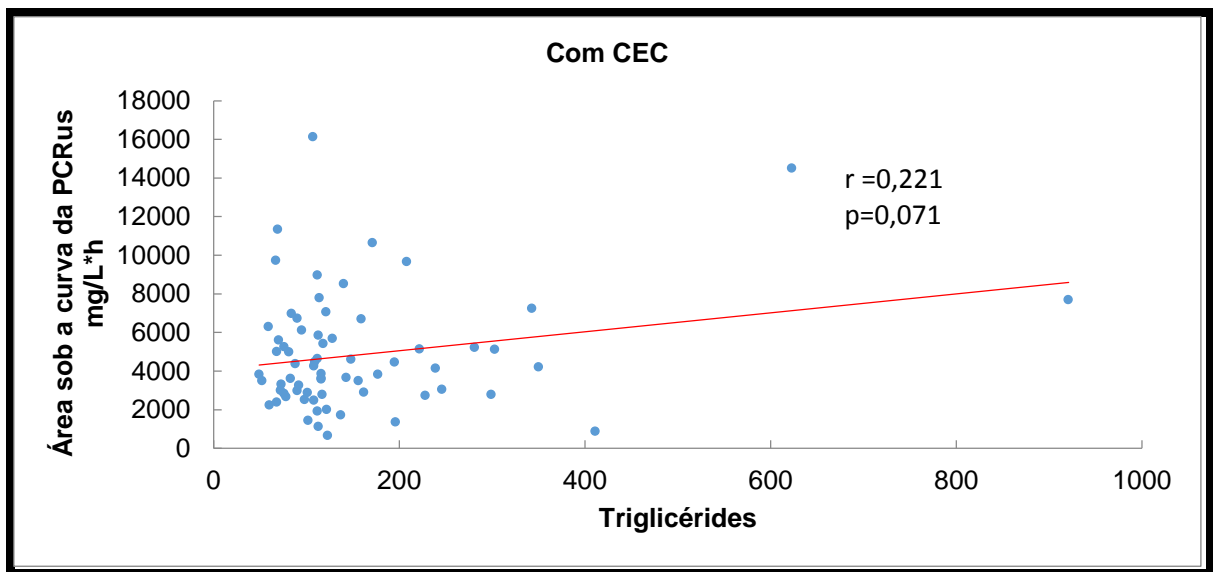


Figura 31– Correlação entre a área sob a curva da PCRus e o TG no grupo com CEC

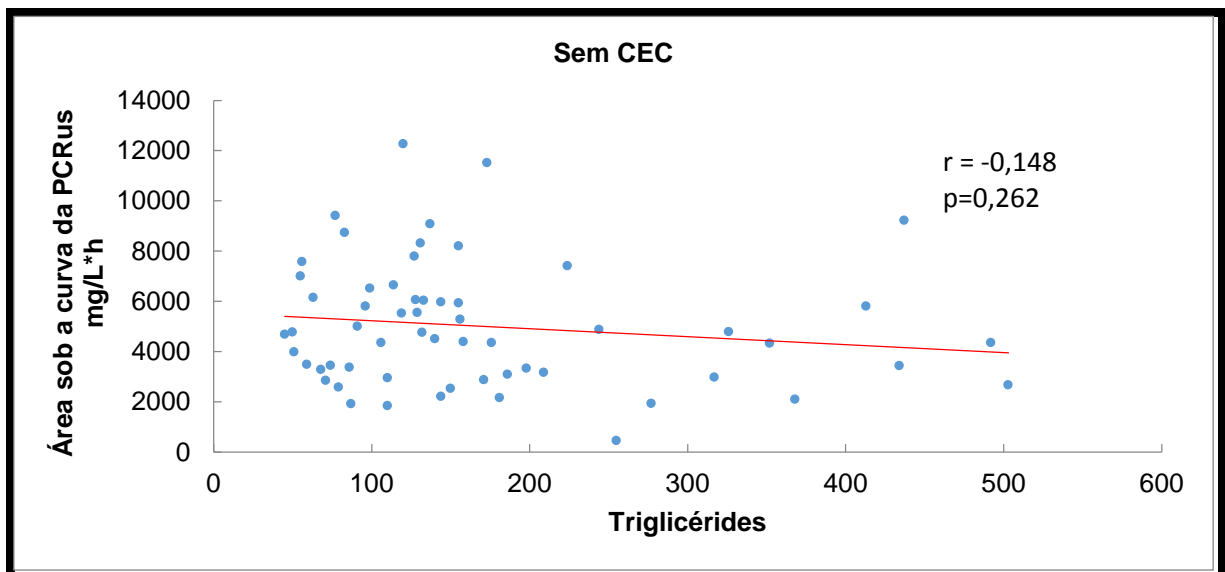


Figura 32 - Correlação entre a área sob a curva da PCRus e o triglicérides no grupo sem CEC

5.4.7 Creatinofosfoquinase (CPK)

Observamos que há correlação positiva e significativa entre CPK e a área da curva dos PCRus no grupo com CEC ($r=0,300$; $p=0,015$). Portanto quanto maior o valor de CPK, maior o valor da área sob a curva da PCRus e vice-versa (Figura 33).

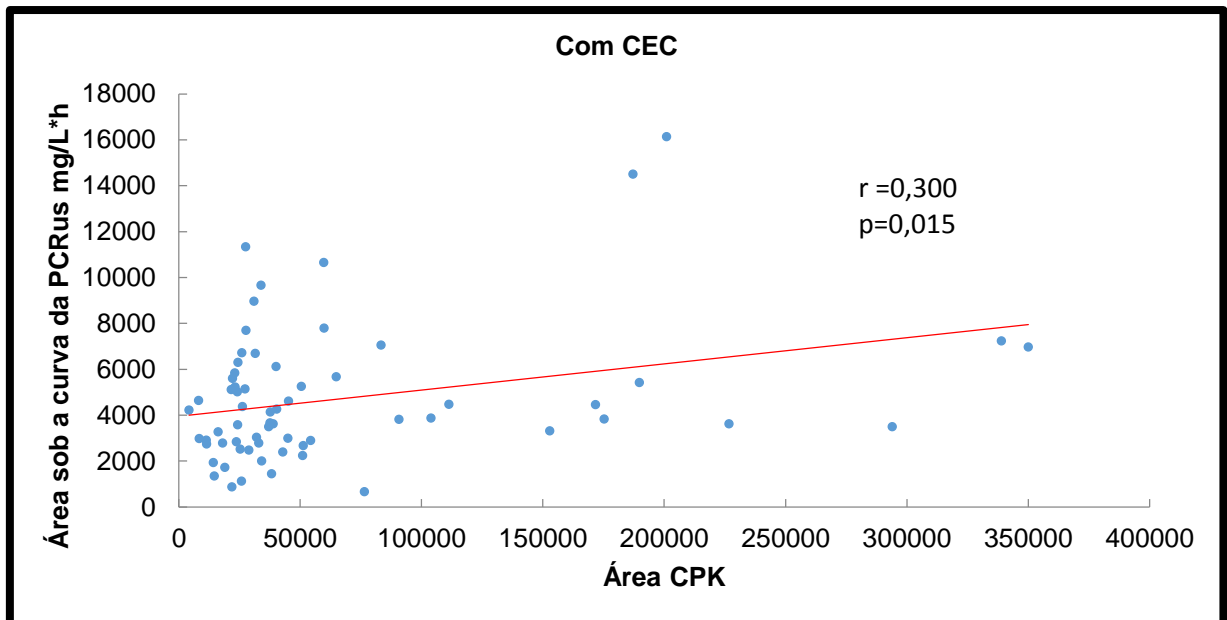


Figura 33- Correlação entre a área sob a curva da PCRus e a área de CPK no grupo com CEC

No grupo sem CEC não observamos correlação significativa entre estas variáveis ($r=0,042$; $p=0,761$) (fig. 34).

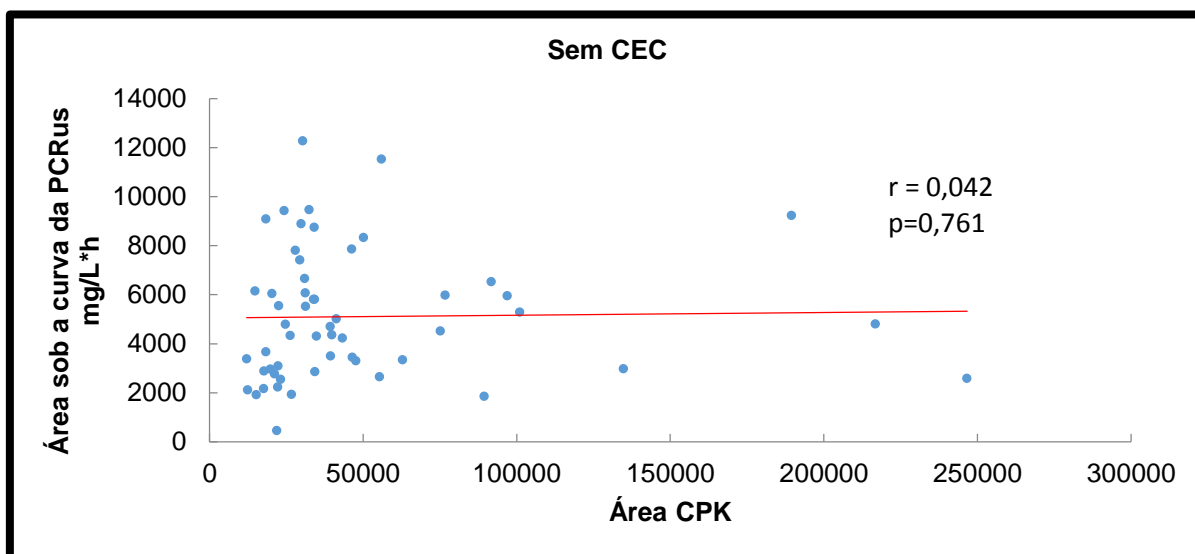


Figura 34– Correlação entre a área sob a curva da PCRus e a área de CPK no grupo sem CEC

5.4.8 Troponina (Tn) e Creatinofosfoquinase MB (CKMB)

Analisamos a área sob a curva da PCRus e o pico de concentração plasmática das enzimas cardíacas e não houve correlação da Tn pico e a área sob a curva do PCRus no grupo com CEC ($r=0,193$; $p=0,137$) (Figura 35), Tn pico e a área sob a curva do PCRus no grupo sem CEC ($r=0,001$; $p=0,994$) (Figura 36), CKMB pico e a área sob a curva do PCRus no grupo com CEC ($r=0,142$; $p=0,275$) (Figura 37) e CKMB pico e a área sob a curva do PCRus no grupo sem CEC ($r=0,084$; $p=0,587$) (Figura 38). A avaliação entre a área da CKMB e a área sob a curva da PCRus, também não mostrou correlação no grupo com CEC ($r=0,040$; $p= 0,752$) (Figura 39) e no grupo sem CEC ($r=-0,087$; $p=0,525$) (Figura 40).

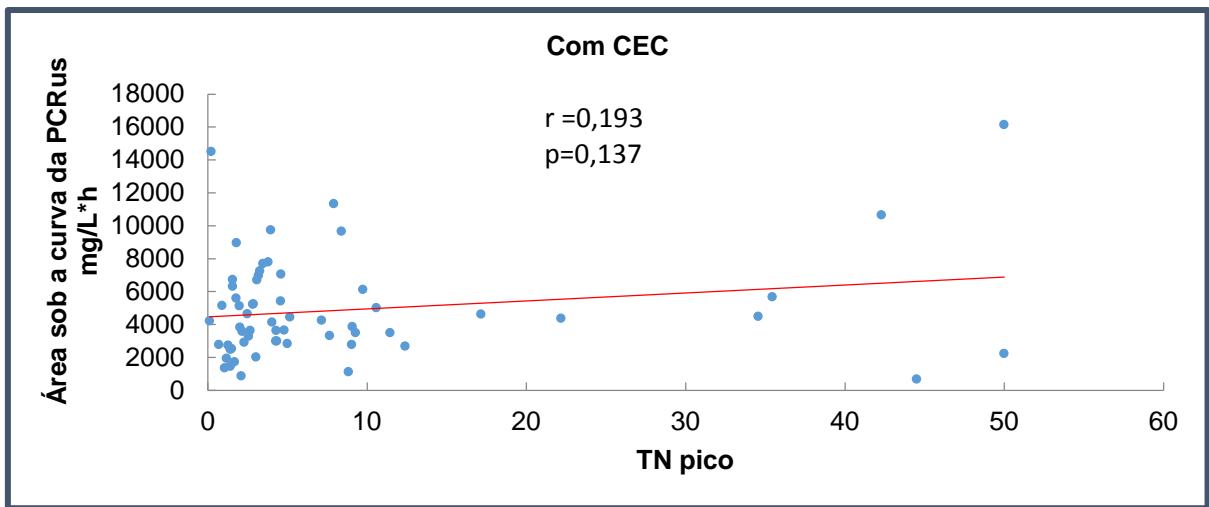


Figura 35– Correlação entre a área sob a curva da PCRus e a Tn pico no grupo com CEC

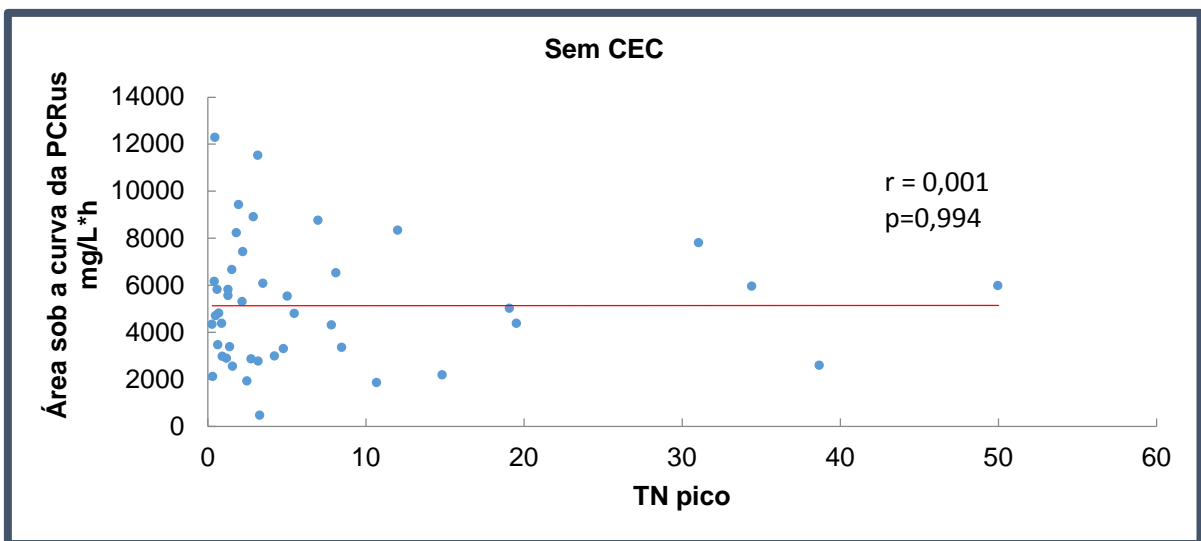


Figura 36– Correlação entre a área sob a curva da PCRus e a Tn pico no grupo sem CEC

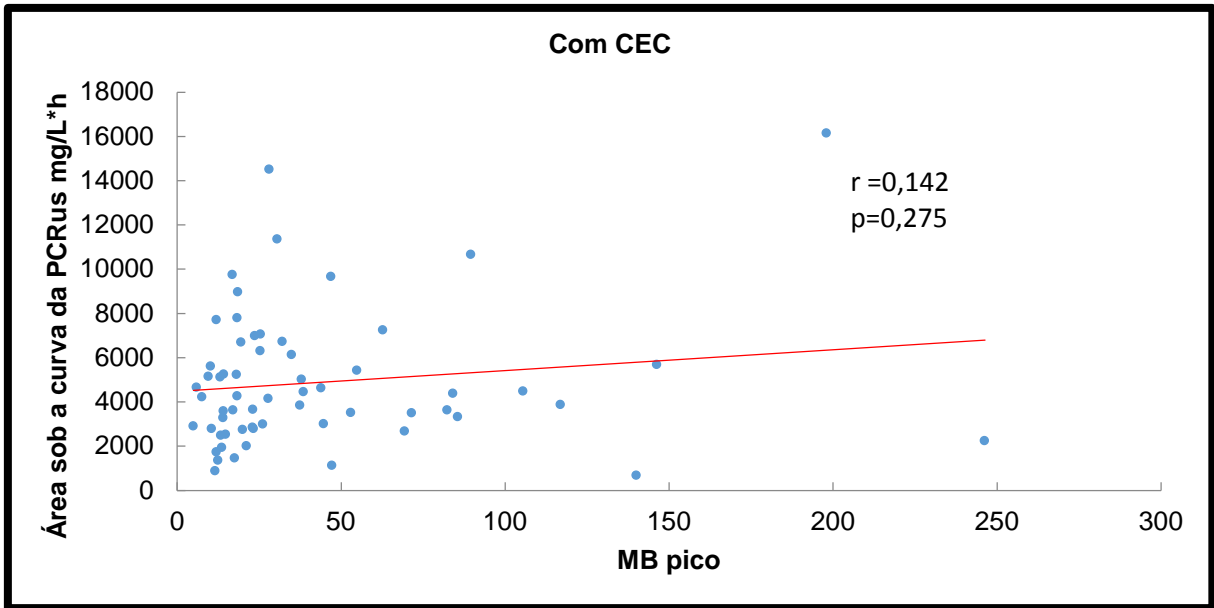


Figura 37– Correlação entre a área sob a curva da PCRus e a MB pico no grupo com CEC

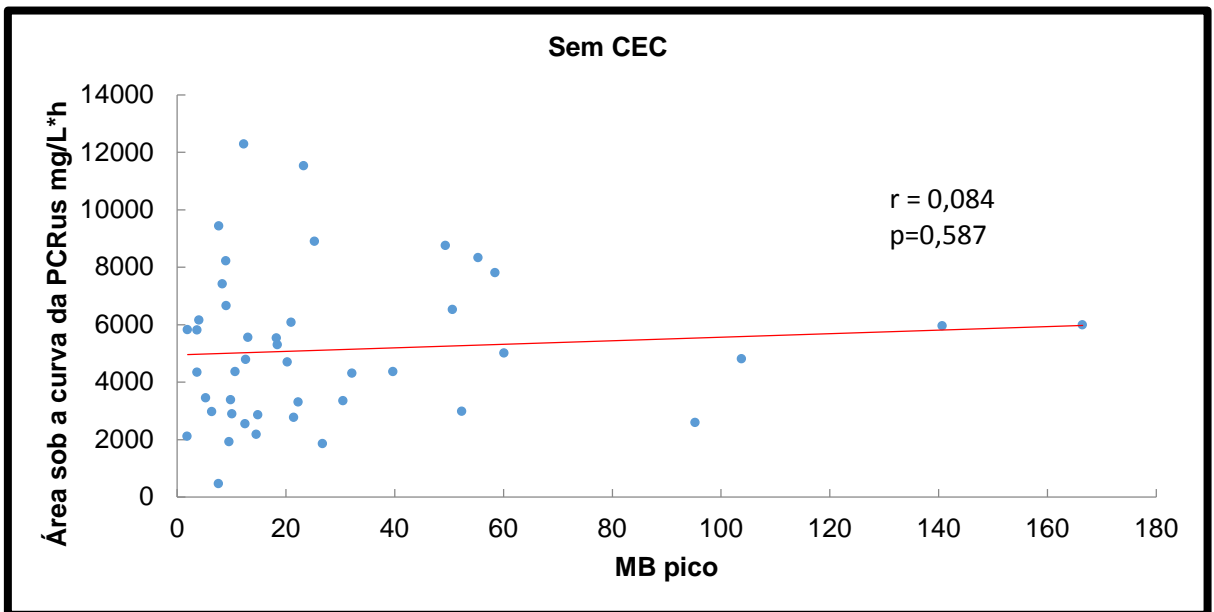


Figura 38– Correlação entre a área sob a curva da PCRus e a MB pico no grupo sem CEC

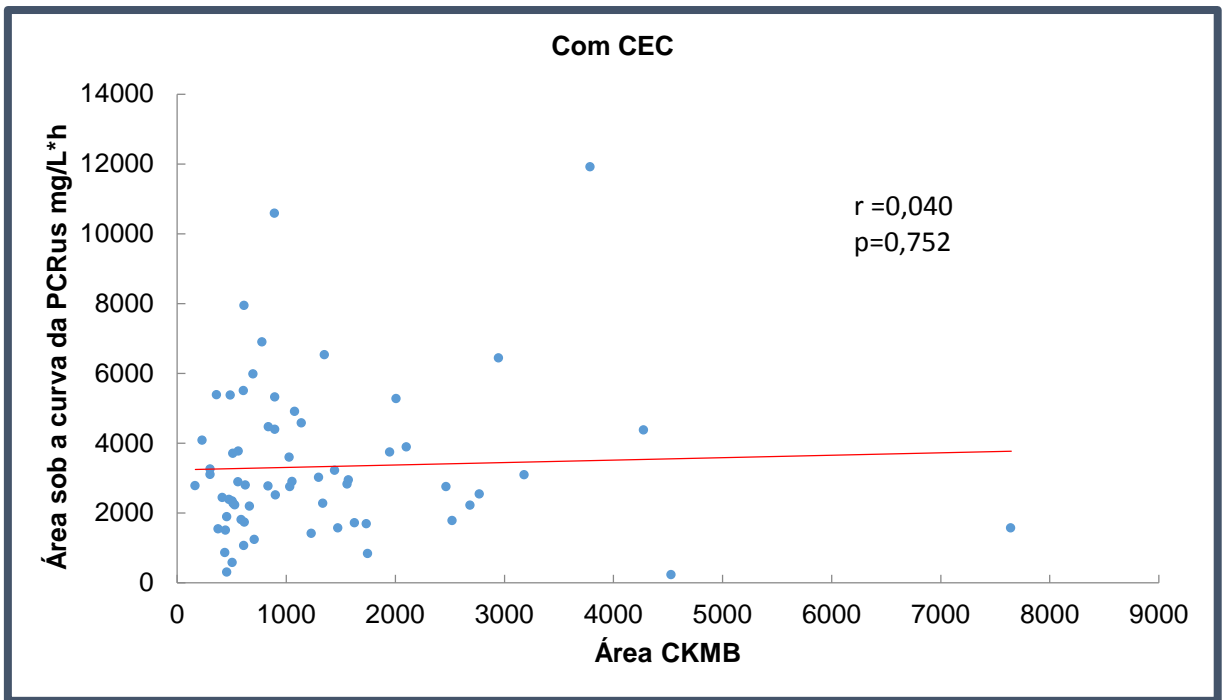


Figura 39– Correlação entre a área sob a curva da PCRus e a área de CKMB no grupo com CEC

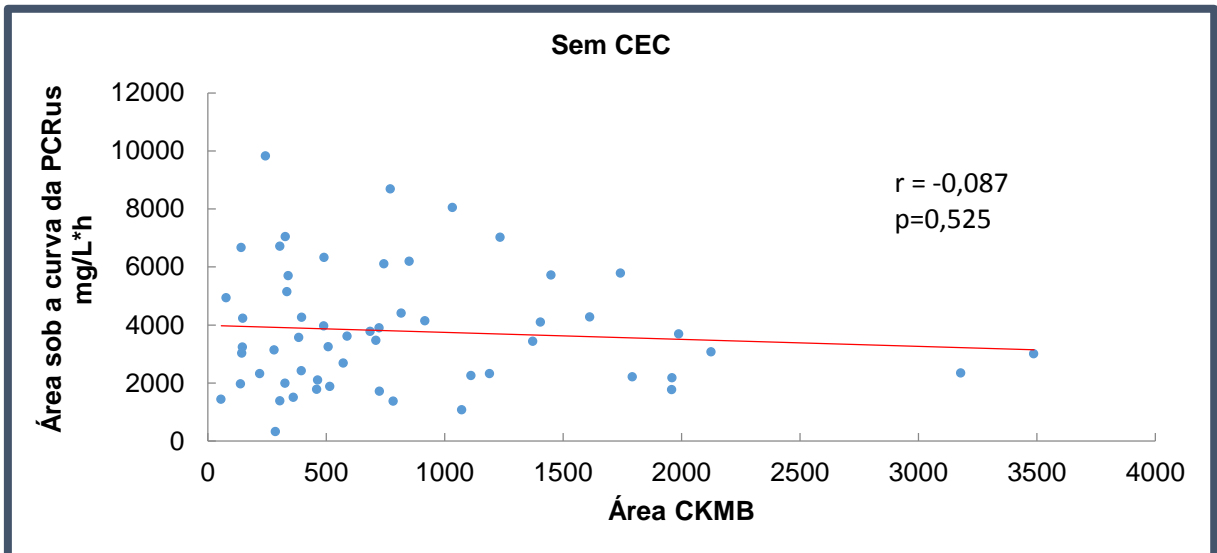


Figura 40– Correlação entre a área sob a curva da PCRus e a área de CKMB no grupo sem CEC

6. Discussão

6 DISCUSSÃO

Os resultados observados nesse estudo foram surpreendentes, pois entende-se que a manutenção de uma condição não fisiológica, como a CEC, mesmo que por um curto período de tempo, deva, de alguma, forma exacerbar o sistema inflamatório sistêmico.

A ativação das cascatas inflamatórias desencadeadas pela calicreína, ou por outra via humoral, são uma resposta do organismo aos mais variados estímulos nocivos.

No entanto, identificou-se que a utilização ou não da CEC em pacientes submetidos a revascularização do miocárdio, sendo estes com o mesmo perfil demográfico, não foi o desencadeador de resposta inflamatória identificado pela PCRus. Interessante notar que a literatura mundial é pobre em descrever a PCRus, como marcador de resposta inflamatória na comparação das cirurgias de RM com e sem CEC.

O fato é que vários estudos e *trials* bem conduzidos identificam a sua elevação, mas em condições onde já existem variáveis preditoras de injúrias sistêmicas elevadas ou alteradas⁹⁹.

Outros estudos, como o de Nezami et al¹⁰⁰, demonstraram que não houve diferença evolutiva em pacientes submetidos a RM com ou sem CEC, principalmente na injúria renal quando avaliaram a PCRus.

De fato parte da resposta inflamatória identificada nos períodos per e pós-operatório de pacientes submetidos a RM com CEC, era imputada à injúria desencadeada pela agressão da circulação extracorpórea. Nesse estudo pudemos identificar que a CEC não foi a variável que exacerbou essa resposta, ao menos sob o aspecto do comportamento da PCRus.

Essa assertiva é corroborada pelo fato de que no período pós-operatório, nós identificamos uma elevação acentuada da PCRus conforme apresentado nos resultados, especificamente na figura 8 que avalia os momentos de evolução da PCRus.

Pode ser observada já na décima segunda hora, uma elevação maior que 40 vezes o nível basal de PCRus. Na quadragésima oitava hora de pós-operatório, identificamos o pico máximo da PCRus, que se aproximou de 100 vezes o nível basal. Mas o interessante foi um comportamento similar da PCRus em pacientes submetidos a RM com ou sem CEC.

Portanto podemos inferir que houve sim o desencadear da resposta inflamatória no período pós-operatório. Na verdade, até a septuagésima segunda hora de pós-operatório os níveis de PCRus ainda permaneciam muito altos, mas sem diferença entre os grupos. Ou seja, a CEC não foi a variável mais importante como gatilho da resposta inflamatória.

A idéia de que a resposta inflamatória no pós-operatório pode ser minimizada pela não utilização da CEC não teve fundamentação nesse estudo, visto pelo prisma do comportamento da PCRus que, sem dúvida, é um importante marcador da resposta inflamatória.

Entendemos ainda que existem vários marcadores de resposta inflamatória e, evidentemente, podemos estar cegos em relação a outros marcadores que poderiam ser identificados por métodos bioquímicos, monoclonais ou imagéticos. Mas de forma prática e factível, optamos em usar como marcador de resposta inflamatória a PCRus da família das pentraxinas¹⁰¹, devido a sua estabilidade, meia-vida longa de 19h, proporcionando estabilidade dos níveis séricos sem variação circadiana observável¹⁰² e facilidade na obtenção por testes padronizados de alta sensibilidade a fresco e ou plasma congelado¹⁰³.

De fato, conforme ressaltado, existem poucos estudos comparando o comportamento e o valor preditivo da PCRus em pacientes submetidos a RM com ou sem CEC. Para que pudéssemos assegurar a validade do estudo, optamos por equalizar as variáveis demográficas pré-operatórias. Mais do que isso, as análises estatísticas segmentaram os grupos de acordo com perfis que pudessem interferir nos resultados.

Nossos resultados foram balizados em análises uni e bivariadas em relação ao comportamento da PCRus ao longo do tempo e aos tratamentos aplicados aos grupos com e sem CEC, garantindo maior robusteza e consistência ao presente trabalho.

Analizamos alguns gatilhos pró-inflamatórios diante do tratamento com e sem CEC tendo em vista o comportamento da PCRus. Dentre os fatores pró-inflamatórios foi analisada a dislipidemia cujas partículas beta de VLDL e LDL podem ativar funções inflamatórias nas células endoteliais¹⁰⁴.

Em nosso trabalho, apesar dos efeitos pró-inflamatórios do colesterol, observamos que não houve correlação significativa entre o colesterol total e a área da curva da PCRus no grupo com ou sem CEC ($p=0,332$). Analizamos a fração HDL e LDL em relação ao tratamento aplicado e não houve correlação significativa entre colesterol HDL e LDL e a área da curva da PCRus no grupo com CEC ou sem CEC ($p=0,824$) e ($p=0,426$).

Os triglicérides foram analisados e observamos que não houve correlação significativa entre triglicérides e a área da curva da PCRus no grupo com ou sem CEC ($p=0,071$). Outro gatilho pró-inflamatório é a obesidade que causa resistência à insulina, propiciando o diabetes. Além disso, o tecido adiposo também sintetiza citocinas como TNF- α e IL-6¹⁰⁵. Desta forma, a própria obesidade promove inflamação e potencializa a aterogênese independente de efeitos na resistência à insulina ou lipoproteínas.

A obesidade também está associada a níveis plasmáticos mais altos de PCRus. O tecido adiposo secreta interleucinas inflamatórias, adiponectina e TNF- α , garantindo um estado de baixa inflamação constante o qual está diretamente ligado a ECVs^{106,107}. Dito isso, o trabalho em questão analisou a correlação entre a variável IMC e o comportamento da PCRus. A análise de variância a dois fatores não mostrou significância em relação ao grupo de CEC. Pacientes obesos não apresentaram correlação positiva para nenhuma das técnicas de RM empregadas.

Além disso, a avaliação do IMC não mostrou correlação significativa com a área da curva da PCRus.

A hiperglicemia associada ao diabetes pode levar à modificação de macromoléculas, formando produtos finais avançados de glicação (PFAg) e assim acarretam o aumento da produção de citocinas pró-inflamatórias e ativação de outras vias inflamatórias em células endoteliais¹⁰⁴.

A despeito da hiperglicemia, o estado diabético desencadeia o estresse oxidativo mediado por radicais livres¹⁰⁸.

Em nosso trabalho também avaliamos, através da PCRus, a influência do diabetes e da glicemia no papel da inflamação diante do tratamento aplicado aos Grupos 1 e 2. A análise da glicemia não mostrou correlação significativa entre glicose e a área da curva da PCRus no grupo com ou sem CEC ($p=0,292$).

A variável diabetes mellitus, analisada através da análise de variância a dois fatores, também não mostrou efeito da interação entre grupo de CEC e DM, efeito de tratamento e efeito de DM nos valores da área sob a curva da PCRus.

Observamos que, diferentemente de outras variáveis, a CPK mostrou correlação positiva e significativa ao ser analisada com a área da curva da PCRus no grupo com CEC ($p=0,015$). Portanto, quanto maior o valor de CPK, maior o valor da área sob a curva da PCRus e vice-versa. No grupo sem CEC não observamos correlação significativa entre estas variáveis ($p=0,761$).

Gerritsen *et al.*¹⁰⁹ compararam pacientes submetidos a RM com ou sem CEC e identificaram piora da função renal em paciente submetidos a RM com CEC. Nesse estudo randomizado, foi demonstrado que o “clearance” de creatinina foi

significativamente maior no grupo com CEC no intraoperatório, mas se deteriorou durante as primeiras 48h comparado ao pós-operatório.

Loef *et al.*¹¹⁰ identificaram sinais de aumento do estresse oxidativo - medida pelas concentrações urinárias de hipoxantina, xantina e malondialdeído no grupo com CEC, enquanto apenas mínimas alterações foram relatadas no grupo sem CEC.

Dados derivados do estudo de Hueb W. *et al.*⁹⁵, no MASS V, analisando especificamente a função renal, não revelaram alterações na função renal quando comparou-se o grupo com ou sem CEC.

Estas alterações insignificantes na função renal foram independentes dos marcadores inflamatórios. Em nossas análises observamos que não houve correlação significativa entre creatinina e a área da curva dos PCRus no grupo com CEC ou sem CEC ($p=0,797$).

Outro aspecto muito relevante no pós-operatório de RM está relacionado à injúria que eventualmente pode-se deflagrar ao miocárdio. Nesse sentido, tivemos o cuidado de analisar o comportamento dos marcadores de necrose miocárdica juntamente com a PCRus no período pós-operatório.

Analisamos a área sob a curva da PCRus e o pico de concentração plasmática da CKMB e troponina (I) e não houve diferença desses biomarcadores no período pós-operatório no Grupo 1 ou Grupo 2. Muitos gatilhos inflamatórios poderiam influenciar no comportamento da PCRus.

Na tentativa de se evitar vieses, houve grande preocupação na identificação e na influência de variáveis biológicas (idade, tabagismo, IMC, TCE, IAM prévio, fibrose do miocárdio) e laboratoriais (glicose, TG, creatinina, CT, HDL, LDL, CPK, CKMB, TnI) com potenciais pró-inflamatórios no comportamento desta proteína inflamatória de fase aguda em ambas as técnicas empregadas.

Estudos mostraram pequenas variações individuais nas concentrações séricas da PCRus em diferentes faixas etárias, porém muito semelhantes entre

homens e mulheres¹¹¹⁻¹¹³. Indivíduos mais velhos tendem a ter uma maior estabilidade nos níveis sanguíneos da PCRus¹¹⁴.

Foram realizados estudos longitudinais conduzidos por coortes homogêneas e se mostraram limitados nas avaliações da variabilidade biológica da PCRus, justamente pela falta de comparações específicas de sexo e idade^{115,116}.

Em contraste, no presente estudo, ficou constatado que os grupos G1 e G2 eram comparáveis em relação à variável sexo e idade. Também foram realizadas as correlações específicas da área sob a curva da PCRus com a variável idade e também entre o grupo de CEC e idade e não foi constatada nenhuma interação diante dos resultados obtidos. Dessa forma o estudo ficou mais consistente diante da análise destas variáveis e possíveis influências sobre o comportamento da PCRus.

O tabagismo é uma importante variável pró-inflamatória uma vez que determina a baixa concentração das vitaminas antioxidantes, aumento da PCR e de interleucinas inflamatórias (IL-6) e ainda promove um estado de inflamação crônica de baixo grau nos fumantes¹¹⁷. Há ainda relatos de atividade inflamatória por mais de uma década em ex-fumantes¹¹⁸.

Em função do estado inflamatório dos indivíduos tabagistas e de ex-tabagistas, o presente estudo analisou os subgrupos A (fumantes), B (ex-fumantes) e C (nunca fumaram) de cada um dos grupos G1 e G2 devido a forte possibilidade de interação entre o tabagismo e o comportamento da PCRus.

A análise de variância a dois fatores contrariamente às nossas expectativas não mostrou correlação entre a área sob a curva da PCRus e os subgrupos analisados ($p=0,127$) e nem em relação ao tratamento aplicado ($p=0,207$). No presente estudo não houve prevalência de uma técnica de RM sobre a outra a despeito do perfil inflamatório dos pacientes tabagistas e ex-tabagistas.

Está bem demonstrado na literatura a forte ligação entre IAM e os níveis séricos da PCRus¹¹⁹. A PCRus se mostrou um bom preditor de recorrência de novos eventos coronarianos em pacientes previamente infartados¹²⁰. Foi constatado que um número significativamente maior de pacientes com quadro de IAM prévio estava alocado no G2 (Tabela 3).

A respeito desse achado constatou-se que não houve diferença quanto a FEVE média entre os grupos G1 (63%) e G2 (62%). Hipoteticamente havia uma tendência de viés de resultados, devido ao perfil inflamatório dos pacientes do G2.

Em contraste com a hipótese prévia, após a correlação entre a área sob a curva da PCRus e a variável IAM prévio não ficou constatada qualquer interação quanto ao grupo de CEC ou em relação ao efeito de tratamento diante das técnicas de RM empregadas.

Este presente estudo mostrou não haver uma técnica de RM preferencial para pacientes portadores de IAM diante da análise do comportamento da PCRus encontrado.

A fibrose do miocárdio representa um foco arritmogênico e dessa maneira aumenta o risco de morte súbita¹²¹. Neste trabalho, pacientes portadores de fibrose alocados no G1 e G2 não mostraram correlação entre o comportamento da PCRus e a área sob a curva.

Há maior morbimortalidade após a RM quando a lesão de tronco de coronária esquerda está presente no quadro da DAC¹²²⁻¹²⁴.

Diante disso, a análise da possível correlação entre TCE e o comportamento da PCRus foi de extrema importância na comparação entre as duas técnicas de RM. Mas os resultados obtidos mostraram que não houve efeito de interação no grupo de CEC ($p=0,680$) e nem mesmo efeito desta variável ($p=0,668$) nos valores da área sob a curva da PCRus.

Podemos concluir essa discussão que, em relação ao perfil demográfico e variáveis que são sabidamente preditoras de pior prognóstico no pós-operatório em

pacientes submetidos a RM com ou sem CEC, este estudo, através da análise de um marcador de resposta inflamatória fidedigno, revelou que ambas as técnicas de revascularização cirúrgica do miocárdio com ou sem CEC promovem um aumento da resposta inflamatória, através da elevação dos valores da PCRus do pré-operatório para o pós-operatório.

7. Conclusões

Houve aumento da PCRus no pós em relação ao pré-operatório. Este aumento ocorreu em todos os momentos avaliados do pós-operatório. Não houve diferença de comportamento da PCRus entre as duas técnicas de revascularização do miocárdio empregadas.

Com referência à análise da correlação das variáveis biológicas e laboratoriais, exceto para a CPK no grupo com CEC, não se observou correlação das mesmas no comportamento da PCRus, quer seja em relação ao período analisado quanto à respeito das duas diferentes técnicas operatórias empregadas.

Pode-se inferir que houve tendência de aumento do processo inflamatório baseado no comportamento da PCRus do pré para o pós-operatório, sem evidência de correlação com as variáveis biológicas e das técnicas operatórias empregadas.

ANEXOS

Anexo 1 Idade

A variável idade não apresentou significância estatística conforme Tabela 4 apresentada abaixo.

Tabela 4 – Idade x tratamento

IDADE (ANOS)	TRATAMENTO		TOTAL
	C/ CEC	S/ CEC	
< 70	78,2%	74,6%	104
≥ 70	21,7%	25,3%	32
TOTAL	69	67	136

Anexo 2 Gênero

A análise isolada de cada variável do grupo com CEC mostrou que em relação ao gênero, 21 (30,43%) pacientes eram do sexo feminino e 48 (69,57%) pacientes eram do sexo masculino. Em relação ao grupo sem CEC, 22 (32,84%) eram do sexo feminino e 45 (67,16%) pacientes eram do sexo masculino, conforme mostrado na Tabela 5.

Tabela 5 – Gênero x tratamento

SEXO	COM CEC	SEM CEC	TOTAL
FEMININO	21 30,43%	22 32,84%	43
MASCULINO	48 69,57%	45 67,16%	93
TOTAL	69	67	136

Anexo 3 Peso

O peso de todos os pacientes foi levado em consideração como uma variável importante.

Assim avaliou-se em cada grupo o peso médio e também os pesos mínimo e máximo, que foram avaliados como mostrado na Tabela 6. Não houve significância estatística entre os grupos com e sem o uso da circulação extracorpórea ($p= 0,270$).

Tabela 6 – Peso x tratamento

TRATAMENTO	N	MÉDIA	DESVIO PADRÃO (DP)	MEDIANA	PESO MÍNIMO (KG)	PESO MÁXIMO (KG)
C/ CEC	69	77,93	14,55	75,40	51,00	120,00
S/ CEC	67	75,17	14,40	74,00	41,00	112,00

Anexo 4 Altura

Foi avaliado estatisticamente a influência da altura em relação aos tratamentos aplicados. A altura média do total de pacientes foi 1,65 m. Mas não houve resultado estatisticamente significativo ($p=0,809$) conforme dados representados na Tabela 7.

Tabela 7– Influência da altura x tratamento

TRATAMENTO	N	MÉDIA	DESVIO PADRÃO (DP)	MEDIANA	ALTURA MÍNIMA (M)	ALTURA MÁXIM (M)
C/ CEC	69	1,65	0,08	1,65	1,47	1,80
S/ CEC	67	1,65	0,09	1,66	1,44	1,83

Anexo 5 Lesão em tronco de coronária esquerda (TCE)

A lesão de TCE é uma variável importante a ser estudada, por fazer parte dos quadros das coronariopatias graves e se torna importante saber a influência de cada técnica operatória. Assim avaliou-se a frequência da lesão de TCE em cada grupo.

Dos 136 pacientes avaliados, 40 pacientes tinham lesão de tronco e 96 pacientes estavam livres desse grave quadro.

A Tabela 8, mostra o número de pacientes com TCE em cada grupo.

Tabela 8 – Frequência de lesão em TCE X tratamento.

TCE	C/ CEC	S/ CEC	TOTAL
SIM	21 (30,43%)	19 (28,36%)	40
NÃO	48 (69,57%)	48 (71,64%)	96
TOTAL	69	67	136

Anexo 6 Padrão de lesão coronariana

O número de vasos coronarianos revascularizados tem grande importância, por suprir com sangue áreas com deficiência de metabólitos, nutrientes e oxigênio. Assim, levou-se em consideração o número de enxertos realizados em cada técnica operatória e não foi observado diferença estatística ($p= 0,2729$). A Tabela 9, mostra esquematicamente o número de enxertos em relação aos grupos estudados

Tabela 9 - Número de vasos revascularizados x tratamento

PADRÃO DE LESÃO	C/ CEC	S/ CEC	TOTAL
1	0	1 (1,49%)	1
2	14 (20,29%)	19 (28,36)	33
3	55 (79,71%)	47 (70,15%)	102
TOTAL	69	67	136

Anexo 7 Artéria coronária tratada

Neste presente estudo houve a necessidade de se avaliar a influência de cada coronária tratada e o seu respectivo impacto em cada grupo. Individualmente as coronárias tratadas foram DA, Cx e CD. A DA foi revascularizada em todos os pacientes. A partir dos dados das Tabelas 10, 11 e 12, foi aplicado o teste t de Student, que não evidenciou diferença estatística.

Tabela 10 – DA x tratamento

TRATAMENTO	N	MÉDIA	DP	MEDIANA	MÍNIMO	MÁXIMO
C/CEC	69	81,61	15,69	80,00	0,00	100,00
S/ CEC	67	77,40	18,00	80,00	0,00	100,00

p=0,148

Tabela 11 – Cx x tratamento

TRATAMENTO	N	MÉDIA	DP	MEDIANA	MÍNIMO	MÁXIMO
C/CEC	67	80,36	16,56	80,00	0,00	100,00
S/ CEC	59	73,46	22,95	80,00	0,00	100,00

p= 0,059

Tabela 12 – CD x tratamento

TRATAMENTO	N	MÉDIA	DP	MEDIANA	MÍNIMO	MÁXIMO
C/CEC	65	80,74	21,96	80,00	0,00	100,00
S/ CEC	60	82,17	22,11	80,00	0,00	100,00

p=0,718

Tabela 13 - Estudo da PCRus ao longo das avaliações

TRAT	Variable	N	Mean	StdDev	Median	Min	Max
C/CEC	PCRPRé	68	7,93	13,82	3,64	0,70	94,01
	PCR6H	68	16,94	27,72	4,13	0,51	132,05
	PCR12H	68	42,06	42,14	22,36	0,48	163,00
	PCR24H	68	82,63	67,86	70,44	1,22	319,00
	PCR36H	68	100,88	76,10	87,85	3,49	400,00
	PCR48H	68	118,69	80,58	107,07	16,70	385,00
	PCR72H	68	118,60	83,56	101,09	4,07	355,00
S/CEC	PCRPRé	61	5,52	10,42	2,59	1,06	68,24
	PCR6H	61	19,07	31,63	4,20	0,76	169,10
	PCR12H	61	50,68	55,36	32,60	1,18	288,90
	PCR24H	61	89,46	66,79	72,50	2,29	277,00
	PCR36H	61	105,67	71,41	91,62	4,25	308,00
	PCR48H	61	114,66	65,92	106,44	4,09	238,47
	PCR72H	61	103,16	64,99	93,00	1,49	250,41

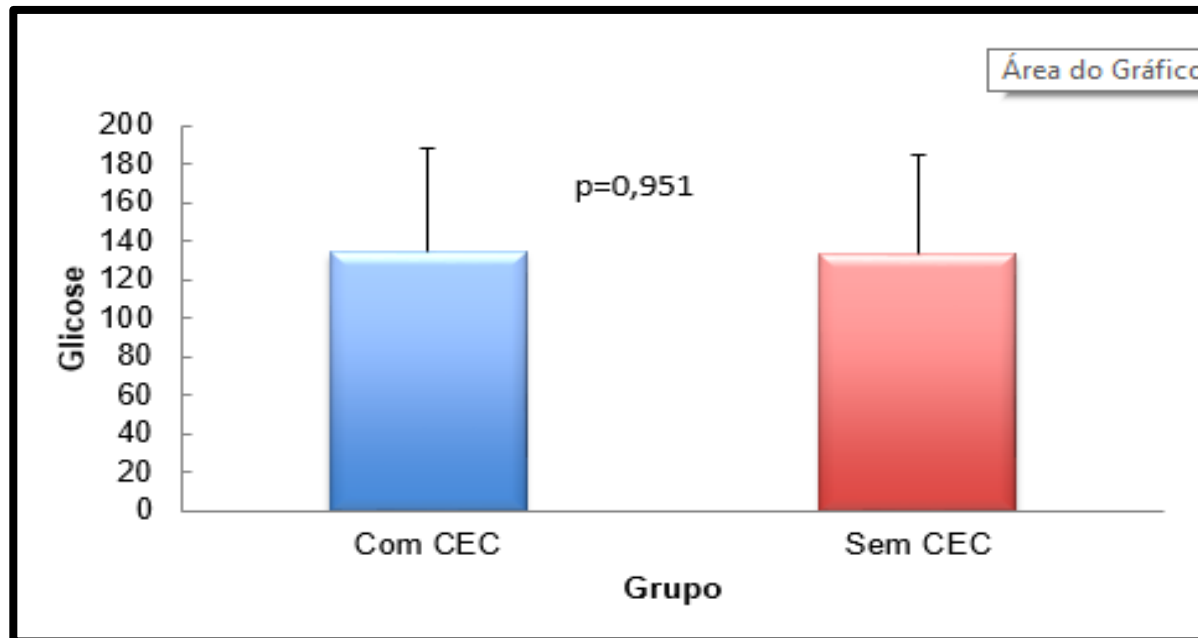


Figura 41- Associação entre a glicose e o tratamento aplicado nos grupos estudados.

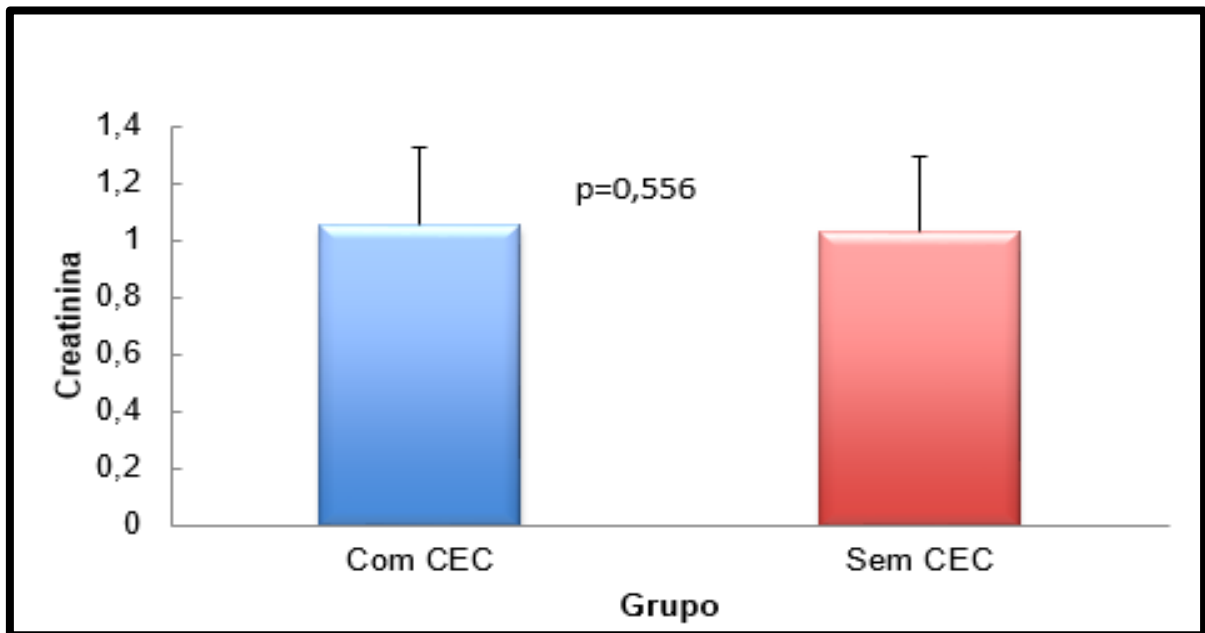


Figura 42- Associação entre a creatinina e o tratamento aplicado nos grupos estudados.

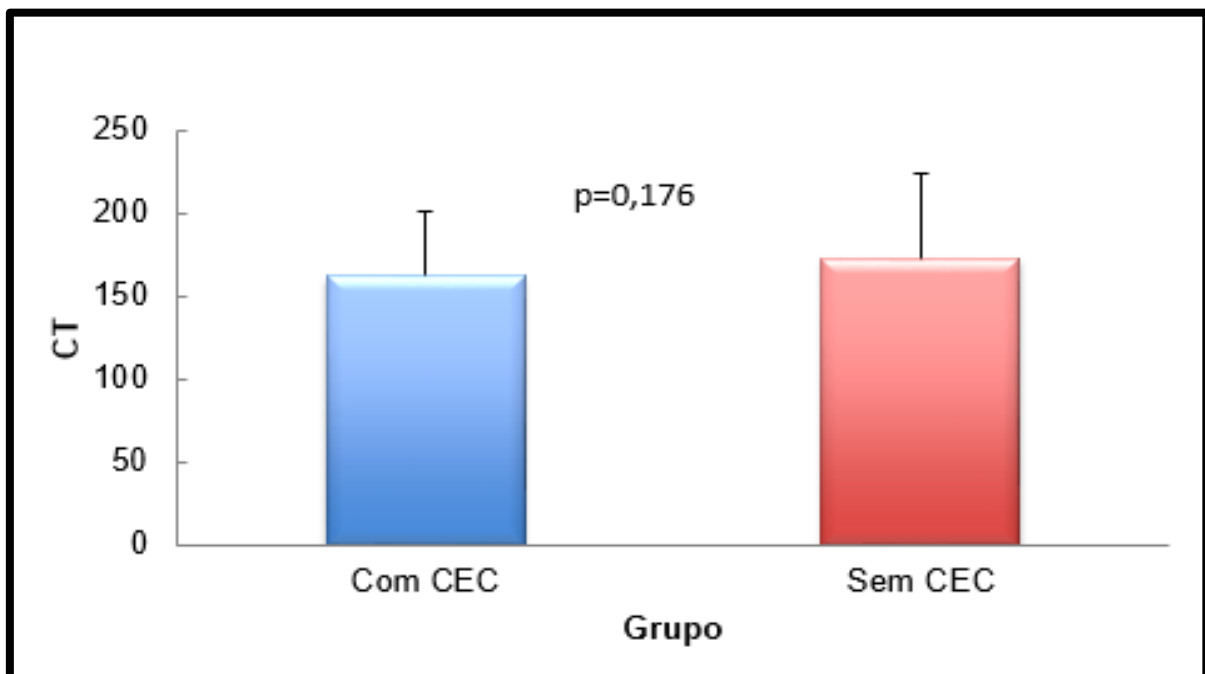


Figura 43- Associação entre o CT e o tratamento aplicado nos grupos estudados.

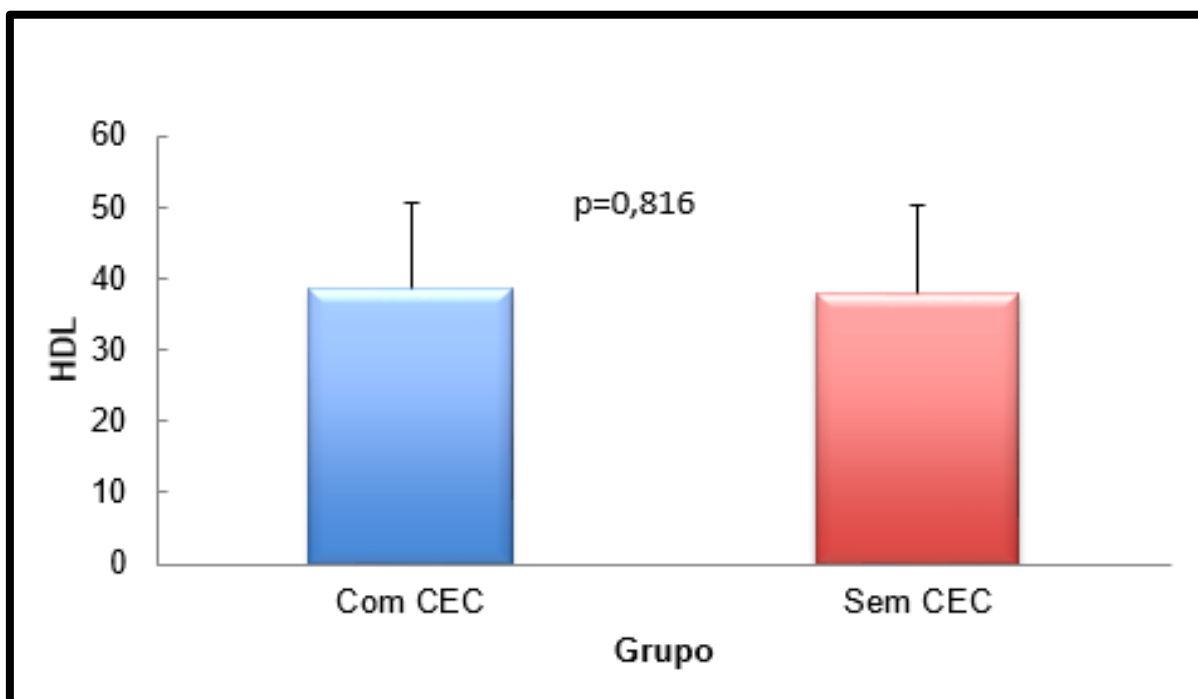


Figura 44- Associação entre o HDL e o tratamento aplicado nos grupos estudados.

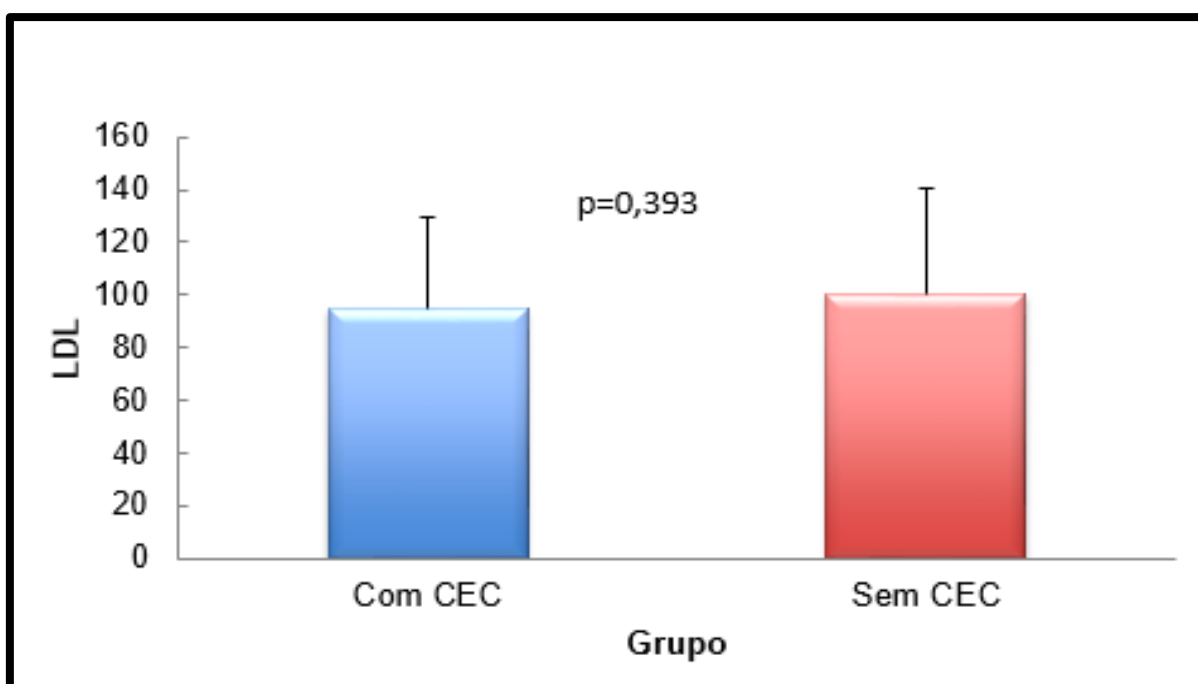


Figura 45- Associação entre o LDL e o tratamento aplicado nos grupos estudados.

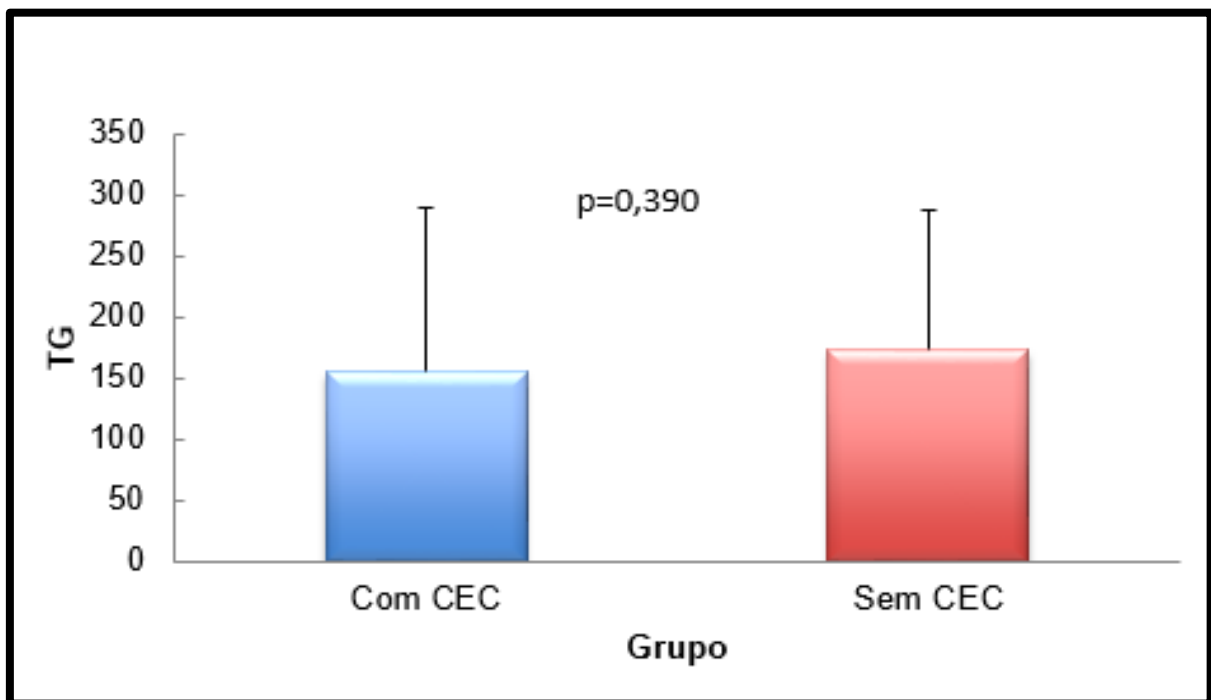


Figura 46- Associação entre o TG e o tratamento aplicado nos grupos estudados.

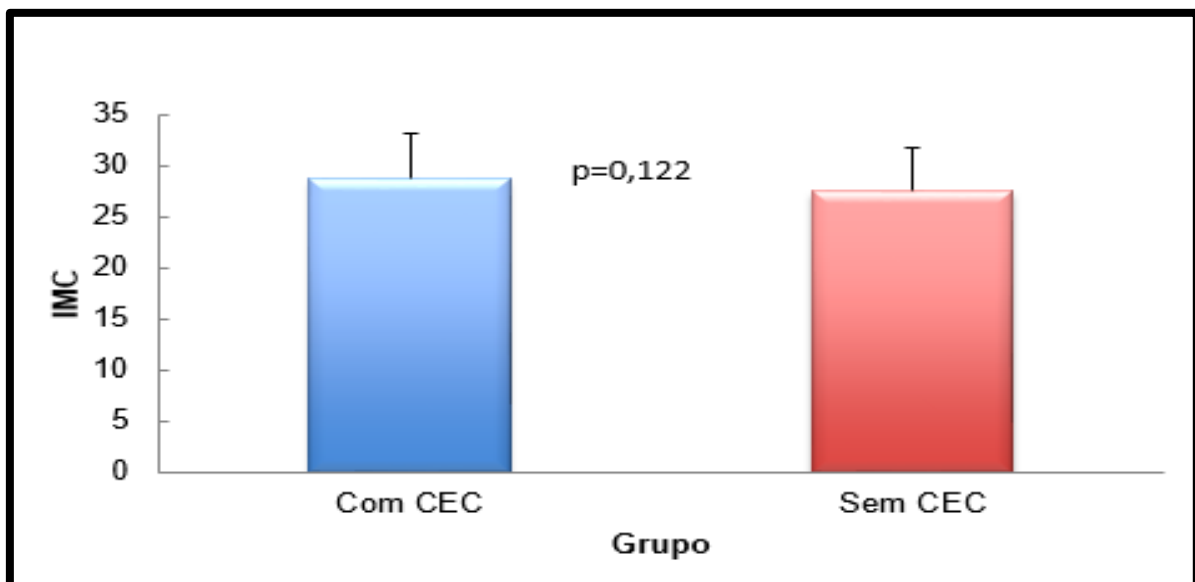


Figura 47- Associação entre o IMC e o tratamento aplicado nos grupos estudados.

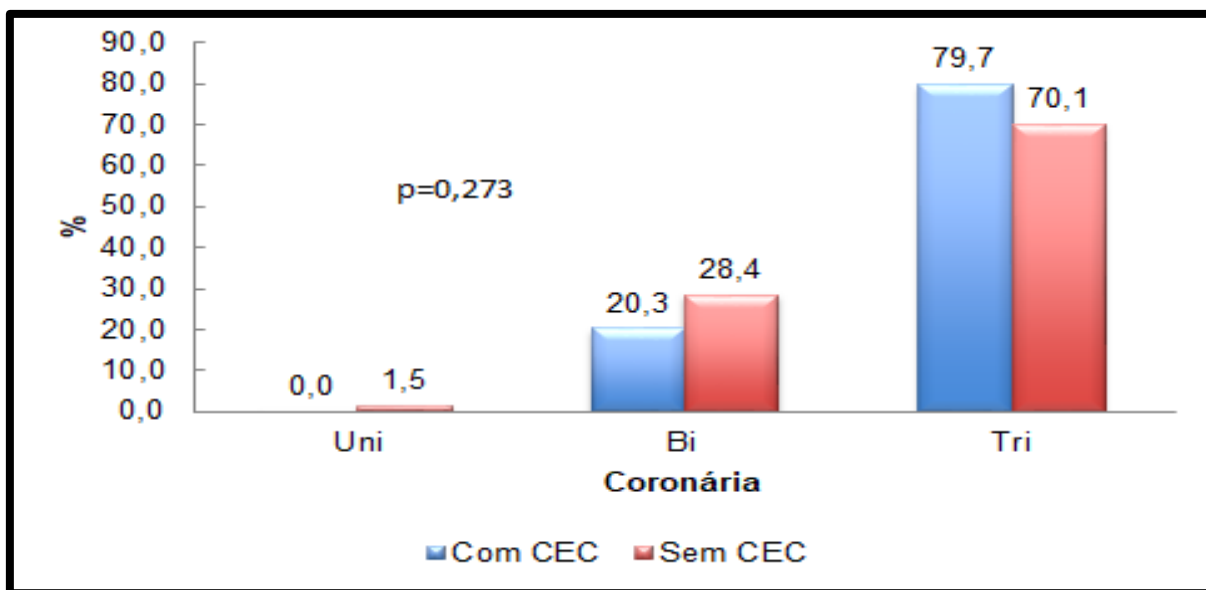


Figura 48- Padrão coronariano em relação ao tratamento aplicado.

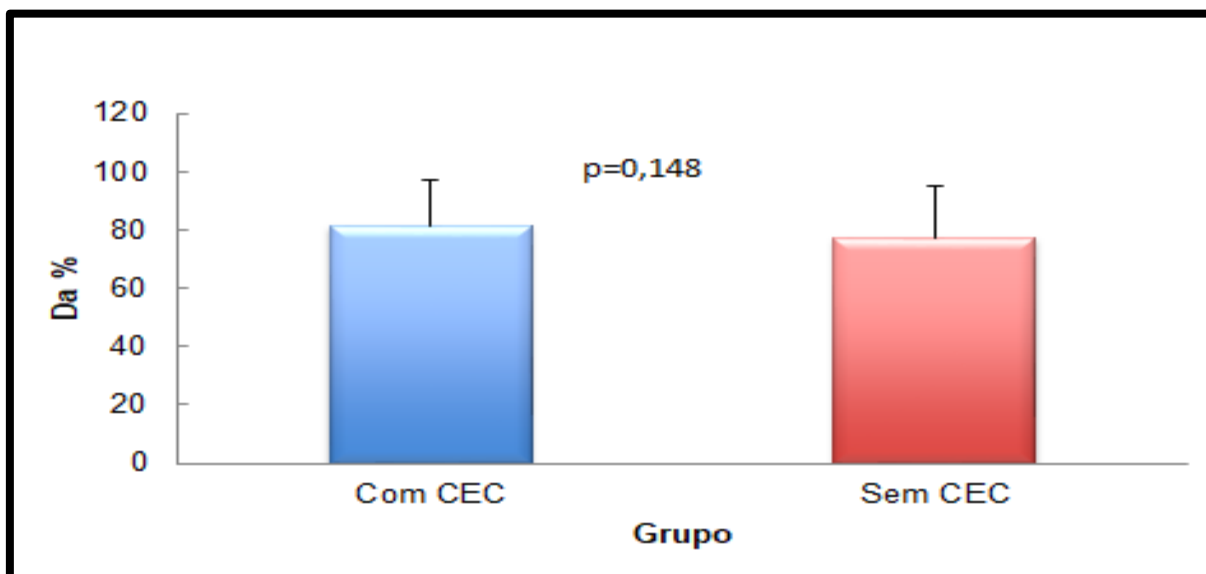


Figura 49- Avaliação da DA em relação ao tratamento aplicado.

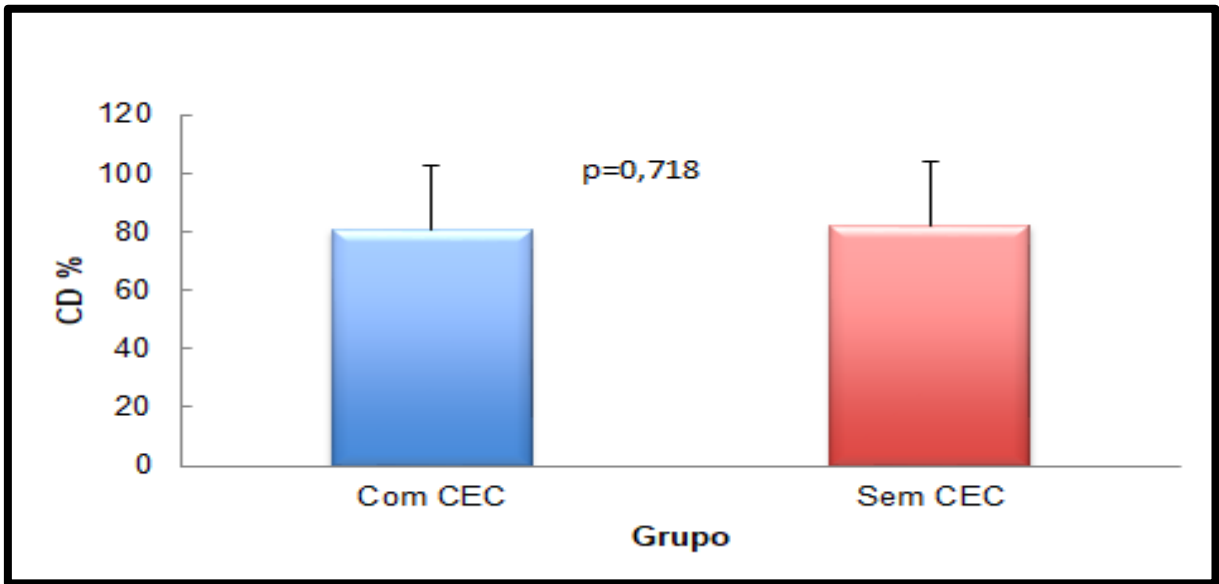


Figura 50- Avaliação da CD em relação ao tratamento aplicado.

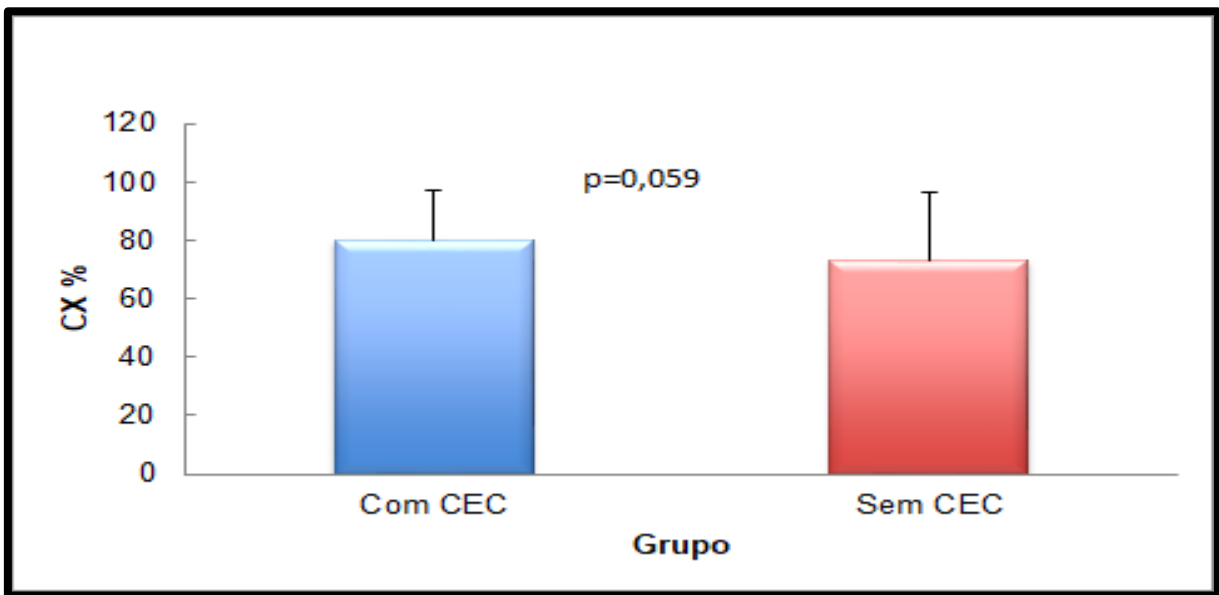


Figura 51- Avaliação da Cx em relação ao tratamento aplicado.

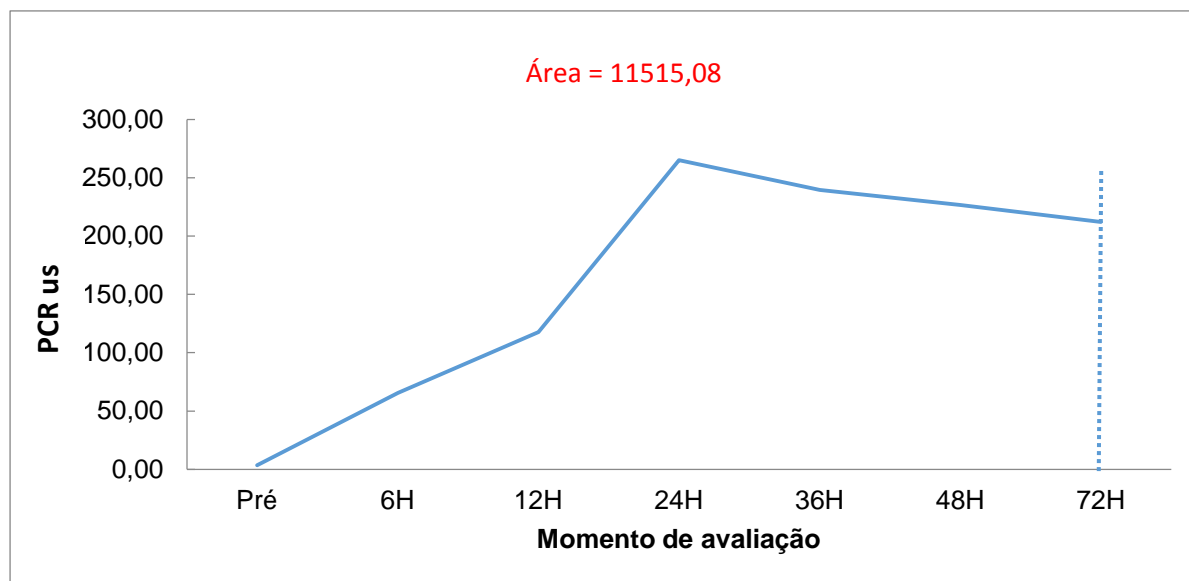


Figura 52- Exemplo da obtenção da área sob a curva da PCRus de um paciente a partir dos momentos avaliados.

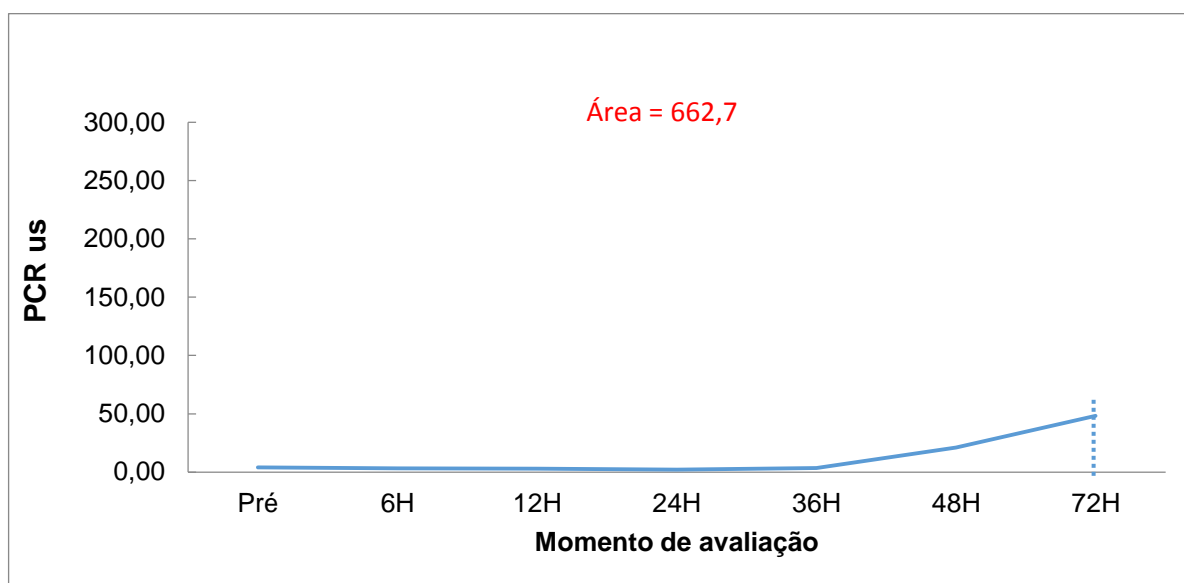


Figura 53- Exemplo da obtenção da área sob a curva da PCRus de um paciente a partir dos momentos avaliados.

9. Referências

9 REFERÊNCIAS

1. Lobo Filho JG, Dantas MCR, Rolim JGV *et al.* Cirurgia de revascularização completa do miocárdio sem circulação extracorpórea: uma realidade. *Rev Bras Cir Cardiovasc.* 1997;12(2):115-21.
2. Moura HV, Pomerantzeff PMA, Gomes WJ. Systemic inflammatory response syndrome: role of the interleukins. *Rev Bras Cir Cardiovasc.* 2001;16(4):376-87.
3. Hall R. Identification of inflammatory mediators and their modulation by strategies for the management of the systemic inflammatory response during cardiac surgery. *J Cardiothorac Vasc Anesth.* 2013;27(5):983-33.
4. Braulio R, Sanches MD, Teixeira Junior AL, Teixeira MM, Costa PHN, *et al.* Effect of On-Pump CABG (Roller Versus Centrifugal Systems) on MCP-1, TNF-sR and IL6 Behaviour . *J Cardiovasc Dis Diagn.* 2015;3(1):186.
5. Kolessov VI, Mammary artery-coronary artery anastomosis as a method of treatment for angina pectoris. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 1967;54(4):535-44.
6. Mota AL, Rodrigues AJ, Evora PR. Adult cardiopulmonary bypass in the twentieth century: science, art or empiricism? *Rev Bras Cir Cardiovasc.* 2008;23(1):78-92.
7. Buffolo E, Gomes WJ, Andrade JC, *et al.* Revascularização miocárdica sem circulação extracorpórea: resultados cirúrgicos em 1090 pacientes. *Arq Bras Cardiol.* 1994;62(3):149-53.
8. Buffolo E, Andrade JCS, Succi JB, *et al.* Revascularização do miocárdio sem circulação extracorpórea: descrição da técnica e resultados iniciais. *Arq Bras Cardiol.* 1983;41(4):309-16.

9. Buffolo E, Andrade JCS, Succi JB *et al.* Direct myocardial revascularization without cardiopulmonary bypass. *Thorac Cardiovasc Surg.* 1985;33(1):26-9.
10. Benetti FJ, Naselli G, Wood M, *et al.* Direct myocardial revascularization without cardiopulmonary bypass: experience in 700 patients. *Chest.* 1991;100(2):312-6.
11. Taggart DP, Altman DG, Gray AM, Less B, Nugara F, Yu LM. Effects of on-pump and off-pump surgery in the arterial revascularization trial. *Eur J Cardiothorac Surg.* 2015;47(6):1059-65.
12. Biglioli P, Cannata A, Alamanni F, Naliato M, Porqueddu M, Zanobini M, Tremoli E, Parolari A. Biological effects of off-pump vs. on-pump coronary artery surgery: focus on inflammation, hemostasis and oxidative stress. *Eur J Cardiothorac Surg.* 2003;24(2):260-9.
13. Moller CH, Penninga L, Wetterslev J, *et al.* Off-pump versus on-pump coronary artery bypass grafting for ischaemic heart disease. *Cochrane Database Syst Rev.* 2012;14(3):CD007224.
14. Shroyer AL, Hattler B, Wagner TH, *et al.* Five-year outcomes after on-pump and off-pump coronary-artery bypass. *N Engl J Med.* 2017;377(7):623-32.
15. Hong MK, Mintz GS, Lee CW, *et al.* Comparison of coronary plaque rupture between stable angina and acute myocardial infarction: a three-vessel intravascular ultrasound study in 235 patients. *Circulation.* 2004;110(8):928–33.
16. Hueb W, Lopes NH, Pereira AC, Hueb AC, Soares PR, Favarato D, *et al.* Five-year follow-up of a randomized comparison between off-pump and on-pump stable multivessel coronary artery bypass grafting. *The MASS III Trial. Circulation.* 2010;122(11 Suppl):S48-52.

17. Houliind K, Kjeldsen BJ, Madsen SN, Rasmussen BS, Holme SJ, Schmidt TA, Haahr PE, Mortensen PE. DOORS Study group. The impact of avoiding cardiopulmonary by-pass during coronary artery bypass surgery in elderly patients: the Danish On-Pump Off-Pump Randomisation Study (DOORS). *Trials*.2009;10:47.
18. Diegeler A, Börgermann J, Kappert U, et al. Off-pump versus on-pump coronary-artery bypass grafting in elderly patients. *N Engl J Med* 2013;368(13):1189-98.
19. Lamy A, Devereaux PJ, Prabhakaran D, et al. Rationale and design of the coronary artery bypass grafting surgery off or on pump revascularization study: a large international randomized trial in cardiac surgery. *Am Heart J*. 2012;163(1):1-6.
20. Lamy A, Devereaux PJ, Prabhakaran D, et al. CORONARY Investigators. Off-pump or on-pump coronary-artery bypass grafting at 30 days. *N Engl J Med*. 2012;366(16):1489-97.
21. Lamy A, Devereaux PJ, Prabhakaran D, et al. CORONARY Investigators. Effects of off-pump and on-pump coronary-artery bypass grafting at 1 year. *N Engl J Med*. 2013;368(13):1179-88.
22. Lamy A, Devereaux PJ, Prabhakaran D, et al. Five-Year Outcomes after Off-Pump or On-Pump Coronary-Artery Bypass Grafting. *N Engl J Med* 2016;375(24):2359-68.
23. Vigushin DM, Pepys MB, Hawkins PN. Metabolic and scintigraphic studies of radioiodinated human C-reactive protein in health and disease. *J Clin Invest* 1993;91(4):1351-7.
24. Pepys MB, Hirschfield GM. C-reactive protein: a critical update. *J Clin Invest* 2003;111(12):1805–12.

25. Kuller LH, Tracy RP, Shaten J, Meilahn EN. Relation of C-reactive protein and coronary heart disease in the MRFIT nested case-control study. Multiple Risk Factor Intervention Trial. *Am J Epidemiol* 1996;144(6):537-47.
26. Correia LCL, Lima JC, Gerstenblith G, et al. Correlação entre as medidas de proteína C-reativa pelos métodos de nefelometria e turbidimetria em pacientes com angina instável ou infarto agudo do miocárdio sem supradesnível do segmento ST. *Arq Bras Cardiol*. 2003;81(2):129-32.
27. Shrivastava AK, Singh H V, Raizada A, Singh SK. C-reactive protein, inflammation and coronary heart disease. *The Egyptian Heart Journal* 2015; 67(2):89-97.
28. Yousuf O, Mohanty BD, Martin SS, Joshi PH, Blaha MJ, Nasir K, et al. High-sensitivity C-reactive protein and cardiovascular disease: a resolute belief or an elusive link?. *J Am Coll Cardiol*. 2013;62(5):397-408.
29. Madjid M, Willerson JT. Inflammatory markers in coronary heart disease. *Br Med Bull*. 2011;100:23–38.
30. Zairis MN, Papadaki OA, Manousakis SJ, et al. C-reactive protein and multiple complex coronary artery plaques in patients with primary unstable angina. *Atherosclerosis*. 2002;164(2):355–9.
31. Falk E, Shah PK, Fuster V. Coronary plaque disruption. *Circulation*. 1995;92(3):657–71.
32. Koenig W, Sund M, Fröhlich M, Fischer HG, Löwel H, Döring A, et al. C-reactive protein, a sensitive marker of inflammation, predicts future risk of coronary heart disease in initially healthy middle-aged men: results from the MONICA (Monitoring Trends and Determinants in Cardiovascular Disease) Augsburg Cohort Study, 1984 to 1992. *Circulation*. 1999;99(2):237-42.
33. Ridker PM, Danielson E, Fonseca FA, et al. Rosuvastatin to prevent vascular events in men and women with elevated C-reactive protein. *N Engl J Med*. 2008;359(21):2195–207.

34. Ridker PM, MacFadyen J, Libby P, Glynn RJ. Relation of baseline high-sensitivity C-reactive protein level to cardiovascular outcomes with rosuvastatin in the Justification for Use of Statins in Prevention: an Intervention Trial Evaluating Rosuvastatin (JUPITER). *Am J Cardiol*. 2010;106(2):204–9.
35. deGoma EM, French B, Dunbar RL, Allison MA, Mohler ER 3rd, Budoff MJ. Intraindividual variability of C-reactive protein: the Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis. *Atherosclerosis* 2012;224(1):274–9.
36. Nissen SE, Tuzcu EM, Schoenhagen P, et al. Statin therapy, LDL cholesterol, C-reactive protein, and coronary artery disease. *N Engl J Med* 2005;352(1):29-38.
37. Ridker PM, Thuren T, Zalewski A, Libby P. Interleukin-1 β inhibition and the prevention of recurrent cardiovascular events: Rationale and Design of the Canakinumab Anti-inflammatory Thrombosis Outcomes Study (CANTOS) *American Heart Journal* 2011;162(4):597-05.
38. Kaptoge S, Di Angelantonio E, Lowe G, et al., “The emerging risk factors collaboration. C-reactive protein concentration and risk of coronary heart disease, stroke, and mortality: an individual participant meta-analysis,” *The Lancet* 2010;375(9709):132–40.
39. Ridker PM. High-sensitivity C-reactive protein: Potential adjunct for global risk assessment in the primary prevention of cardiovascular disease. *Circulation*. 2001;103(13):1813–8.
40. Koskinas KC, Feldman CL, Chatzizisis YS, Coskun AU, Jonas M, Maynard C, Baker AB, Papafaklis MI, Edelman ER, Stone PH. Natural history of experimental coronary atherosclerosis and vascular remodeling in relation to endothelial shear stress: a serial, in vivo intravascular ultrasound study. *Circulation* 2010;121(19):2092–01.
41. Olgac U, Poulidakos D, Saur SC, Alkadhi H, Kurtcuoglu V. Patient-specific three-dimensional simulation of LDL accumulation in a human left coronary artery in its healthy and atherosclerotic states. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2009;296(6):H1969–H82.

42. Allahverdian S, Pannu PS, Francis GA. Contribution of monocyte-derived macrophages and smooth muscle cells to arterial foam cell formation. *Cardiovasc Res.* 2012;95(2):165–72.
43. Newby AC, George SJ, Ismail Y, Johnson JL, Sala-Newby GB, Thomas AC. Vulnerable atherosclerotic plaque metalloproteinases and foam cell phenotypes. *ThrombHaemost.* 2009;101(6): 1006–11.
44. Libby P. Molecular and cellular mechanisms of the thrombotic complications of atherosclerosis. *J Lipid Res.* 2009(50): S352–7.
45. Libby P. Current concepts of the pathogenesis of the acute coronary syndromes. *Circulation.* 2001;104(3):365-72.
46. Libby P. Changing concepts of atherogenesis. *J Intern Med.* 2000;247(3):349-58.
47. Liao JK. Beyond lipid lowering: the role of statins in vascular protection. *Int J Cardiol.* 2002;86(1):5-18.
48. Inoue T, Uchida T, Yaguchi I, et al. Stent-induced expression and activation of the leukocyte integrin Mac-1 is associated with neointimal thickening and restenosis. *Circulation.* 2003;107(13):1757-63.
49. Calabrò P, Golia E, Yeh ET. CRP and risk of atherosclerotic events. *Semin Immunopathol.* 2009;31(1):79-94.
50. Drieghe SA, Alsaadi H, Tugirimana PL, Delanghe JR. A new high-sensitive nephelometric method for assaying serum C-reactive protein based on phosphocholine interaction. *Clin Chem Lab Med.* 2014;52(6):861-7
51. Greenland P, Alpert JS, Beller GA, Benjamin EJ, Budoff MJ, Fayad ZA, et al. 2010 ACCF/AHA guideline for assessment of cardiovascular risk in asymptomatic adults: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association task force on practice guidelines. *Circulation* 2010;122(25):584–636.

52. Algarra M, Gomes D, Esteves da Silva JC. Current analytical strategies for C-reactive protein quantification in blood. *Clin Chim Acta*. 2012;415:1–9.
53. Blake GJ, Ridker PM. Inflammatory bio-markers and cardiovascular risk reduction. *J Intern Med*. 2002;252(4):283-94.
54. Tillett WS, Francis T. Serological reactions in pneumonia with a non-protein somatic fraction of pneumococcus. *The Journal of Experimental Medicine*. 1930;52(4):561-71.
55. Ablij HC, Meinders AE. C-reactive protein: history and revival. *Eur J Int Med*. 2002;13(7):412.
56. Collares GB, Paulino UHM. Aplicações clínicas atuais da proteína C reativa. *Rev Med Minas Gerais*. 2006;16(4):227-33.
57. Lofstrom G. Nonspecific capsular swelling in pneumococci: a serologic and clinical study. *Acta Med Scand Suppl*. 1943;141:3–98.
58. Kroop IG, Shackman NH. Level of C-reactive protein as a measure of acute myocardial infarction. *Proc Soc Exp Biol Med*. 1954;86(1):95–7.
59. Kushner I. C-reactive protein and the acute-phase response. *Hosp Pract*. 1990;30:13-28
60. Beck J, Garcia R, Heiss G, Vokonas PS, Offenbacher S. Periodontal disease and cardiovascular disease. *J Periodontol*. 1996;67(10 Suppl):1123-37
61. Ross R. Atherosclerosis an inflammatory disease. *N Engl J Med*. 1999;340(2):115-26.

62. Ishikawa T, Hatakeyama K, Imamura T, et al. Involvement of C-reactive protein obtained by directional coronary atherectomy in plaque instability and developing restenosis in patients with stable or unstable angina pectoris. *Am J Cardiol.* 2003;91:287-92.

63. Inoue T, Kato T, Uchida T, et al. Local release of C-reactive protein from vulnerable plaque or coronary arterial wall injured by stenting. *J Am Coll Cardiol.* 2005;46:239-45.

64. NACB LMPG Committee Members Myers GL, Christenson RH, Cushman M, et al. National Academy of Clinical Biochemistry Laboratory Medicine Practice guidelines: emerging biomarkers for primary prevention of cardiovascular disease. *Clin Chem.* 2009;55:378-88.

65. Genest J, McPherson R, Frohlich J, et al. 2009 Canadian Cardiovascular Society/Canadian guidelines for the diagnosis and treatment of dyslipidemia and prevention of cardiovascular disease in the adult - 2009 recommendations. *Can J Cardiol.* 2009;25:567-79.

66. Jacobson TA, Ito MK, Maki KC, et al. National Lipid Association recommendations for patient-centered management of dyslipidemia: part 1-executive summary. *J Clin Lipidol.* 2014;8(5):473-488.

67. Pearson TA, Mensah GA, Alexander RW, et al. Markers of inflammation and cardiovascular disease: application to clinical and public health practice: a statement for healthcare professionals from the Centers for Disease Control and Prevention and the American Heart Association. *Circulation.* 2003;107(3): 499-511.

68. Aguiar FJ, Ferreira-Junior M, Sales MM, Cruz-Neto LM, Fonseca LA, Sumita NM, Duarte NJ, Lichtenstein A, Duarte AJ. C-reactive protein: clinical applications and proposals for a rational use. *Rev Assoc Med Bras;* 2013;59(1):85–92.

69. Volanakis JE. Human C-reactive protein: expression, structure, and function. *Mol Immunol.* 2001; 38: 189-97.
70. Norata GD, Marchesi P, Pulakazhi Venu VK, et al. Deficiency of the long pentraxin PTX3 promotes vascular inflammation and atherosclerosis. *Circulation.* 2009;120(8):699–708.
71. Maat MPM, Kluft C. Determinants of C-reactive protein concentration in blood. *Ital Heart J.* 2001;2:189-95.
72. Mitaka C. Clinical laboratory differentiation of infectious versus non-infectious systemic inflammatory response syndrome. *Clin Chim Acta.* 2005;351:17-29.
73. Bucova M, Bernadic M, Buckingham T. C-reactive protein, cytokines and inflammation in cardiovascular diseases. *Bratisl Lek Listy.* 2008;109:333-40.
74. Ewart HKM, Ridker PM, Rifai N, et al. Absence of diurnal variation of C-reactive protein levels in healthy human subjects. *Clin Chem.* 2001;47(3):426-430.
75. Macy E, Hayes T, Tracy R. Variability in the measurement of C-reactive protein in healthy subjects: implications for reference interval and epidemiologic applications. *Clin Chem.* 1997;43(1):52-8.
76. Koenig W, Sund M, Fröhlich M, et al. C-reactive protein, a sensitive marker of inflammation, predicts future risk of coronary heart disease in initially healthy middle-aged men. *Circulation.* 1999;99(2):237-42.
77. Geluk CA, Post WJ, Hillege HL, et al. C-reactive protein and angiographic characteristics of stable and unstable coronary artery disease: data from the prospective PREVEND cohort. *Atherosclerosis.* 2008;196:372-82.
78. Ridker P, Hennekens CH, Buring JE, et al. C-reactive protein and other markers of inflammation in the prediction of cardiovascular disease in women. *N Engl J Med.* 2000;342(12):836-43.

79. Ridker PM, Cushman M, Stampfer MJ, et al. Inflammation, aspirin and the risk of cardiovascular disease in apparently healthy men. *N Engl J Med*. 1997;336:973-9.
80. Ridker PM, Rifai N, Clearfield M, et al. Measurement of C-reactive protein for the targeting of statin therapy in the primary prevention of acute coronary events. *N Engl J Med*. 2001;344(26):1959-65.
81. Albert MA, Danielson E, Rifai N, et al. Effect of statin therapy on C-reactive protein levels: the pravastatin inflammation/CRP evaluation (PRINCE): a randomized trial and cohort study. *J Am Med Assoc*. 2001;286:64-70.
82. Ridker PM, Danielson E, Fonseca FA, et al., JUPITER Study Group. Rosuvastatin to prevent vascular events in men and women with elevated C-reactive protein. *N Engl J Med*. 2008;359:2195-207.
83. Mora S, Glynn RJ, Hsia J. Statins for the primary prevention of cardiovascular events in women with elevated high-sensitivity C-reactive protein or dyslipidemia: results from the Justification for the Use of Statins in Prevention: An Intervention Trial Evaluating Rosuvastatin (JUPITER) and meta-analysis of women from primary prevention trials. *Circulation*. 2010;121:1069-77.
84. Arroyo-Espliguero R, Avanzas P, Quiles J, et al. C-reactive protein predicts functional status and correlates with left ventricular ejection fraction in patients with chronic stable angina. *Atherosclerosis*. 2009;205:319-24.
85. Arroyo-Espliguero R, Avanzas P, Quiles J, et al. Predictive value of coronary artery stenoses and C-reactive protein levels in patients with stable coronary artery disease. *Atherosclerosis*. 2009;204:239-43.
86. Arroyo-Espliguero R, Avanzas P, Quiles J, et al. C-reactive protein predicts functional status and correlates with left ventricular ejection fraction in patients with chronic stable angina. *Atherosclerosis*. 2009;205:319-24.
87. Arroyo-Espliguero R, Avanzas P, Quiles J, et al. Predictive value of coronary artery stenoses and C-reactive protein levels in patients with stable coronary artery disease. *Atherosclerosis*. 2009;204:239-43.

88. Beattie MS, Shlipak MG, Liu H, et al. C-reactive protein and ischemia in users and nonusers of beta-blockers and statins: data from the Heart and Soul Study. *Circulation*. 2003;107:245.
89. Sano T, Tanaka A, Namba M, et al. C-reactive protein and lesion morphology in patients with acute myocardial infarction. *Circulation*. 2003;108:282-5.
90. Stefanadis C, Diamantopoulos L, Dernellis J, et al. Heat production of atherosclerotic plaques and inflammation assessed by the acute phase proteins in acute coronary syndromes. *J Mol Cell Cardiol*. 2000;32(1):43-52.
91. Morrow DA, Rifai N, Antman EM, et al. C-reactive protein is a potent predictor of mortality independently of and in combination with troponin T in acute coronary syndromes: a TIMI11A substudy. *J Am Coll Cardiol*. 1998;31:1460-5.
92. Paffen E, DeMaat MP. C-reactive protein in atherosclerosis: a causal factor? *Cardiovasc Res*. 2006;71:30–9.
93. Davis FJ, Vidyasagar S, Maiya GA. C-reactive protein and coronary heart disease - risk marker or risk factor? *J Clin Sci Res*. 2012;1:178–86.
94. S.S. Habib, M.I. Kurdi, Z.A. Aseri, M.O. SuriyaCRP levels are higher in patients with ST elevation than non-ST elevation acute coronary syndrome. *Arq Bras Cardiol*. 2011;961:13-17.
95. Hueb W, Gersh BJ, Alves da Costa LM, Costa Oikawa FT, Vieira de Melo RM, Rezende PC, et al. Accuracy of myocardial biomarkers in the diagnosis of myocardial infarction after revascularization as assessed by cardiac resonance: the Medicine, Angioplasty, Surgery Study V (MASS-V) Trial. *Ann Thorac Surg*. 2016;101(6):2202–8.

96. Moussa ID, Klein LW, Shah B, et al. Consideration of a New Definition of Clinically Relevant Myocardial Infarction After Coronary Revascularization: An Expert Consensus Document From the Society for Cardiovascular Angiography and Interventions (SCAI). *Journal of the American College of Cardiology*. 2013;62(17):1563-1570.
97. Rosner B. - *Fundamentals of Biostatistics* - Boston, PWS Publishers, Second edition, 1986, 584pp.
98. TIMM N.H. - *Multivariate Analysis with Applications in Educations and Psychology* - Monterrey, CA Brooks/Cole, 1975, 687.
99. Han SS, Kim DK, Kim S, Chin HJ, Chae DW, Na KY. C-Reactive Protein Predicts Acute Kidney Injury and Death After Coronary Artery Bypass Grafting. *Ann Thorac Surg*. 2017;104(3):804-810.
100. Nezami N, Djavadzadegan H, Tabatabaie-Adl H, Hamdi A, Ghobadi K, Ghorashi S, Hajhosseini B. On-versus Off-Pump Coronary Artery Bypass Grafting: No Difference in Early Postoperative Kidney Function Based on TNF- α or C-Reactive Protein. *Cardiorenal Med*. 2012;2(3):190-199.
101. Pepys MB. C-reactive protein fifty years on. *Lancet*. 1981;1:(8221):653-7.
102. Meier-Ewert HK, Ridker PM, Rifai N, et al. Absence of diurnal variation of C-reactive protein concentrations in healthy human subjects. *Clin Chem*. 2001;47:426-430.
103. Rifai N, Tracy RP, Ridker PM. Clinical efficacy of an automated high-sensitivity C-reactive protein assay. *Clin Chem*. 1999;45(12):2136-41.
104. Libby P, Ridker PM, Maseri A. Inflammation and Atherosclerosis. *Circulation*. 2002;105(9):1135-43.

105. Yudkin JS, Stehouwer CD, Emeis JJ, et al. C-reactive protein in healthy subjects: associations with obesity, insulin resistance, and endothelial dysfunction: a potential role for cytokines originating from adipose tissue? *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 1999;19(4):972–8.
106. Ferreira HS, Florêncio TM, Fragoso MA, Melo FP, Silva TG. Hypertension, abdominal obesity and short stature: aspects of nutritional transition within a shantytown in the city of Maceió (Northeastern Brazil). *Rev Nutr.* 2005;18:209-18.
107. Noronha JA, Medeiros CC, Cardoso Ada S, Gonzaga NC, Ramos AT, Ramos AL. C-reactive protein and its relation to high blood pressure in overweight or obese children and adolescents. *Rev Paul Pediatr.* 2013;31(3):331–337.
108. Schmidt AM, Yan SD, Wautier JL, et al. Activation of receptor for advanced glycation end products: a mechanism for chronic vascular dysfunction in diabetic vasculopathy and atherosclerosis. *Circ Res.* 1999;84(5):489–97.
109. Gerritsen WB, van Boven WJ, Driessen AH, Haas FJ, Aarts LP: Off-pump versus on-pump coronary artery bypass grafting: oxidative stress and renal function. *Eur J Cardiothorac Surg.* 2001;20(5):923–9.
110. Loef BG, Epema AH, Navis G, Ebels T, van Oeveren W, Henning RH: Off-pump coronary revascularization attenuates transient renal damage compared with on-pump coronary revascularization. *Chest.* 2002;121(4):1190-4.
111. Ridker PM, Rifai N, Pfeffer MA, Sacks F, Braunwald E. Long-term effects of pravastatin on plasma concentration of C-reactive protein. *Circulation.* 1999; 100(3):230–235.
112. Koenig W, Sund M, Frohlich M, Lowel H, Hutchinson WL, Pepys MB. Refinement of the association of serum C-reactive protein concentration and coronary heart disease risk by correction for withinsubject variation over time: The Monica Augsburg studies, 1984 and 1987. *Am J Epidemiol.* 2003;158(4):357–364.

113. Ockene IS, Matthews CE, Rifai N, Ridker PM, Reed G, Stanek E. Variability and classification accuracy of serial high-sensitivity C-reactive protein measurements in healthy adults. *Clin Chem*. 2001;47(3):444–450.
114. Nasermoaddeli, A., Sekine, M. & Kagamimori, S. *Intra-individual variability of high-sensitivity C-reactive protein: age-related variations over time in Japanese subjects*. *Circ. J*. 2006;70(5):559–63.
115. Macy EM, Hayes TE, Tracy RP. Variability in the measurement of C-reactive protein in healthy subjects: implications for reference intervals and epidemiological applications. *Clin Chem*. 1997;43(1):52–8.
116. de Maat MP, de Bart AC, Hennis BC, Meijer P, Havelaar AC, Mulder PG, Kluff C. Interindividual and intraindividual variability in plasma fibrinogen, TPA antigen, PAI activity, and CRP in healthy, young volunteers and patients with angina pectoris. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 1996;16(9):1156–62.
117. Tonstad S, Cowan JL. C-reactive protein as a predictor of disease in smokers and former smokers: a review. *Int J Clin Pract*. 2009;63(11):1634-41
118. Yanbaeva, Dilyara G. *et al*. Systemic Effects of Smoking. *Chest*. 2007;131(5): 1557-66.
119. de Beer FC, Hind CR, Fox KM, Allan RM, Maseri A, Pepys MB. Measurement of C-reactive protein concentration in myocardial ischemia and infarction. *Br Heart J*. 1982;47(3):239-43.
120. Ridker P, Rifai N, Pfeffer M, Sacks FM, Moye LA, Goldman S, Flaker GC, Braunwald E. Inflammation, pravastatin, and the risk of coronary events after myocardial infarction in patients with average cholesterol levels. *Circulation*. 1998;98(9):839-44

121. Shiozaki AA, Senra T, Arteaga E, Pita CG, Martinelli Filho M, Avila LF, *et al.* [Myocardial fibrosis in patients with hypertrophic cardiomyopathy and high risk for sudden death]. *Arq Bras Cardiol.* 2010;94(4):535-40.
122. Conley MJ, Ely RL, Kisslo J, Lee KL, McNeer FM, Rosati RA. The prognostic spectrum of left main stenosis. *Circulation.* 1979; 57: 947-52.
123. Takaro T, Pifarre R, Fish R. Left main coronary artery disease. *Prog Cardiovasc Dis.* 1985;28(3):229-34.
124. Eagle KA, Guyton RA, Davidoff R, *et al.* ACC/AHA guidelines for coronary artery bypass surgery: executive summary and recommendations; a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Committee to revise the 1991 Guidelines for Coronary Artery Bypass Graft Surgery). *Circulation.* 1999; 100:1464-80.