

FERNANDO TEIICHI COSTA OIKAWA

**Liberação de marcadores de necrose miocárdica
após revascularização cirúrgica
com circulação extracorpórea.
Um estudo com ressonância nuclear magnética**

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

Programa de: Cardiologia

Orientador: Prof. Dr. Whady Armino Hueb

São Paulo

2017

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação (CIP)

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

C©reprodução autorizada pelo autor

Oikawa, Fernando Teiichi Costa

Liberação de marcadores de necrose miocárdica após revascularização cirúrgica com circulação extracorpórea. Um estudo com ressonância nuclear magnética / Fernando Teiichi Costa Oikawa -- São Paulo, 2017.

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

Orientador: Whady Armindo Hueb.

Descritores: 1.Troponina 2.Revascularização miocárdica 3.Doença da artéria coronariana 4.Imagem por ressonância magnética 5.Biomarcadores 6.Circulação extracorpórea

USP/FM/DBD-245/17

Dedicatória



Aos meus pais **Rosa e Teiichi** e à minha esposa **Fernanda**

Agradecimientos

Ao **Prof. Dr. Whady Hueb**, eterno chefe, com quem eu conheci o mundo infundável da doença arterial coronária crônica, além de aprender a enxergar a beleza do refinamento científico ao qual não imaginaria sequer um grama fora desse convívio próximo. Obrigado.

Ao meu querido pai, **Teiichi Oikawa**, meu maior exemplo, meu mestre, meu eterno professor, o qual, junto à minha querida mãe, me deu o grande ensinamento da vida, o valor do viver e o amor à profissão, meu porto seguro.

À minha amada mãe, **Rosa Oikawa**, meu exemplo, minha amiga e companheira, pelo carinho e amor incondicional em todas as horas difíceis desta jornada e de toda vida.

À minha esposa, **Fernanda Maluhy Oikawa**, companheira, amiga, parceira, confidente, que me deu força e esteve sempre ao meu lado. Tornou-se a nutricionista que, certamente, mais entende de coronariopatia.

Aos meus irmãos, **Keiko e Ricardo Oikawa**, por sempre acreditarem na minha capacidade e pelo amor sempre despendido.

À toda equipe multiprofissional do **grupo MASS**, que me acolheu com todo carinho e profissionalismo, em especial ao **Dr. Paulo Cury, Dr. Eduardo, Dra. Cibele, Dra. Rosa, Dr. Thiago, Dr. Diogo, Eliana, Marcela, Myrthes, Laurinha, Priscyla e Teryo**. Muito obrigado pelo apoio infundável e pelos constantes ensinamentos do dia-a-dia.

Aos meus grandes amigos e colegas de trabalho, **Leandro Costa e Rodrigo Morel**, pela eterna amizade e companheirismo durante esses anos de convívio tão próximo.

À toda equipe da **Ressonância Cardíaca**, do laboratório e da unidade de terapia intensiva pós-operatória do Instituto do Coração da FMUSP, por estarem juntos na execução deste trabalho de modo perfeito e exemplar.

Por fim, aos **pacientes**, pela participação essencial, além da compreensão e até auxílio durante todo o projeto. Tudo isso faz valer a pena, o que transforma esse trabalho em algo extremamente válido para eles, podendo, assim, contribuir com a melhor qualidade possível na vida deles.

NORMATIZAÇÃO

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

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

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

Abreviaturas dos títulos dos periódicos de acordo com *List of Journals Indexed in Index Medicus*

Sumário



SUMÁRIO

Lista de abreviaturas, siglas e símbolos

Lista de figuras

Lista de tabelas

RESUMO

ABSTRACT

1. INTRODUÇÃO	1
1.1. História dos marcadores de necrose miocárdica.....	2
1.2. CPK	4
1.3. Troponinas	5
1.4. Definições de infarto do miocárdio	7
1.5. Infarto após cirurgia de revascularização miocárdica	8
1.6. Mecanismos de lesão miocárdica na cirurgia de revascularização cardíaca.....	10
1.7. Exames diagnósticos confirmatórios	12
1.7.1. Eletrocardiograma (ECG).....	12
1.7.1.1. Nova onda Q.....	12
1.7.1.2. Bloqueio de Ramo (BR).....	13
1.7.1.3. Alteração do segmento ST e onda T	13
1.7.2. Ecocardiograma Transtorácico (ECOTT)	13
1.7.3. Cintilografia miocárdica.....	14
1.7.4. Ressonância Magnética Cardíaca (RMC)	14
1.8. Questionamento na comunidade científica.....	15
2. OBJETIVO.....	17
3. MÉTODOS	19
3.1. População.....	20
3.2. Revascularização cirúrgica do miocárdio.....	21
3.3. Dosagem de biomarcadores.....	21
3.4. Técnica cirúrgica	22
3.5. Eletrocardiograma	23
3.6. Ressonância magnética cardíaca	23
3.7. Definição de lesão miocárdica relacionada ao procedimento de revascularização miocárdica.....	24

3.8. Comitê de ética	24
3.9. Análise estatística	25
4. RESULTADOS	26
4.1. Fluxo de entrada dos pacientes	27
4.2. Características basais	29
4.3. Análise da troponina I.....	31
4.4. Análise da CKMB massa.....	33
4.5. Análise dos eletrocardiogramas.....	34
5. DISCUSSÃO	35
6. CONCLUSÃO	43
REFERÊNCIAS	45

Listas



ABREVIATURAS, SIGLAS E SÍMBOLOS

BRE	bloqueio de ramo esquerdo
CAPPesq	Comissão de Ética em Pesquisa do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da USP
CCS	<i>Canadian Cardiovascular Society</i>
CEC	circulação extracorpórea
CKBB	creatinoquinase fração BB
CKMB	creatinoquinase fração MB
CKMM	creatinoquinase fração MM
CPK	creatinofosfoquinase
CRM	cirurgia de revascularização miocárdica
cTn	troponina
DAC	doença arterial coronária
DHL	desidrogenase láctica
ECG	eletrocardiograma
ECOTT	ecocardiograma transtorácico
FAPESP	Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de São Paulo
HCFMUSP	Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo
IAM	infarto agudo do miocárdio
OMS	Organização Mundial de Saúde
RMC	ressonância magnética cardíaca
SCA	síndrome coronariana aguda
SCAI	Society for Cardiovascular Angiography and Interventions
SPSS	<i>Statistical Package for the Social Sciences</i>
TGO	transaminase glutâmica oxalacética

FIGURAS

Figura 1 -	Linha do tempo com evolução dos marcadores de infarto do miocárdio.....	4
Figura 2 -	Diagrama <i>Consolidated Standards of Reporting Trials</i> (CONSORT).	28
Figura 3 -	Porcentagem de elevação dos marcadores de necrose miocárdica de acordo com o percentil 99	31
Figura 4 -	Padrão de liberação da troponina nos diferentes tempos de coleta	32
Figura 5 -	Padrão de liberação da CKMB nos diferentes tempos de coleta para o sexo masculino	33

TABELA

Tabela 1 -	Características clínicas, demográficas e angiográfica.....	30
-------------------	--	----

Resumo



Oikawa FTC. *Liberação de marcadores de necrose miocárdica após revascularização cirúrgica com circulação extracorpórea. Um estudo com ressonância nuclear magnética* [tese]. São Paulo: Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo; 2017.

Introdução: O diagnóstico infarto do miocárdio (IAM) Tipo 5 é bastante complexo, especialmente após o surgimento de ensaios com a troponina de alta sensibilidade. **Objetivo:** Mensurar a liberação de biomarcadores de necrose miocárdica após cirurgia de revascularização (RM) utilizando a circulação extracorpórea (CEC) na ausência de novo realce tardio pelo gadolínio (RTG). **Métodos:** Neste estudo, avaliamos pacientes com doença arterial coronária estável, multiarterial, função do ventrículo esquerdo preservada, biomarcadores cardíacos basais normais e indicação formal para a cirurgia de revascularização eletiva com CEC. Eletrocardiograma, coleta de amostras de sangue para a mensuração de troponina e CKMB, e ressonância magnética cardíaca (RMC) com realce tardio pelo gadolínio (RTG) foram efetuadas antes e após o procedimento. O diagnóstico de IM foi definido como acima de 10 vezes o percentil 99 URL, para troponina e CK-MB, respectivamente, e novo RTG pela RMC. **Resultados:** De 75 pacientes selecionados para RM com CEC, 69 foram analisados; destes, 54 não apresentaram RTG (IAM tipo 5 na RMC). 39 pacientes eram do sexo masculino (72,2%), com idade média de 61,3 (\pm 8,3) anos. A pontuação média do SYNTAX Score foi de 28 (\pm 10). Após a cirurgia, 54 (100%) pacientes tiveram um pico de troponina acima do percentil 99; destes, em 52 (96%) este pico foi maior do que 10 vezes o percentil 99. Por outro lado, 54 (100%) pacientes alcançaram pico de CK-MB acima do limite do percentil 99 e em apenas 13 (24%) foi maior do que 10 vezes o percentil 99. A troponina apresentou mediana do pico de 3,15 (2,0 - 4,9) ng/mL, 78,75x superior ao percentil 99. **Conclusão:** Nesta amostra estudada, a CKMB, diferentemente da troponina, teve níveis de liberação dentro dos padrões recomendados pelas diretrizes e coincidiu com ausência de realce na RMC. Estes dados permitem sugerir um maior ponto de corte de troponina para o diagnóstico do IAM relacionado ao procedimento.

Descritores: troponina; revascularização miocárdica; doença da artéria coronariana; imagem por ressonância magnética; biomarcadores; circulação extracorpórea.

Abstract



Oikawa FTC. *Biomarker release after coronary artery bypass grafting without established myocardial infarction assessed by cardiac magnetic resonance with late gadolinium enhancement* [thesis]. São Paulo: “Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo”; 2017.

Background: The diagnosis of periprocedural myocardial infarction is complex, especially after the emergence of high-sensitive markers of myocardial necrosis. **Methods:** In this prospective study, patients with stable multivessel coronary disease, preserved left ventricular function, normal baseline cardiac biomarkers, and formal indication for elective on-pump coronary bypass surgery (ONCAB) were evaluated. Electrocardiograms, cardiac biomarkers CKMB and troponin I (cTnI), and cardiac magnetic resonance imaging (CMR) with late gadolinium enhancement were performed before and after procedures. Myocardial infarction (MI) was defined as more than ten times the upper reference limit of the 99th percentile for cTnI and for CKMB and by the findings of new late gadolinium enhancement on CMR. We assessed the release of cardiac biomarkers in patients with no evidence of myocardial infarction on CMR. **Results:** From 75 patients referred to ONCAB, 69 were analyzed in this study. From these, 54 patients did not have evidence of MI on CMR. This group had 39 men (72.2%), mean age of 61.3 (\pm 8.3) years and a mean SYNTAX Score of 28 (\pm 10). After CABG, all 54 (100%) patients had a peak cTnI above the 99th percentile, and 52 (96%) had an elevation 10 times higher than the 99th percentile. Regarding CKMB, 54 (100%) patients had a peak CKMB above the 99th percentile limit, and only 13 (24%) had an elevation greater than 10 times the 99th percentile. The median value of cTnI peak was 3.15 (2.0 to 4.9) ng/mL. This represented 78.75 times the 99th percentile. **Conclusion:** In this sample, CKMB, unlike cTnI, had levels of release within the standards recommended by the guidelines and coincided with lack of enhancement in CMR. These data suggest a higher troponin cutoff point for the diagnosis of MI related to the procedure.

Descriptors: troponin; coronary artery bypass; myocardial infarction; coronary artery disease; magnetic resonance imaging; biological markers; extracorporeal circulation.

1 Introdução

1 INTRODUÇÃO

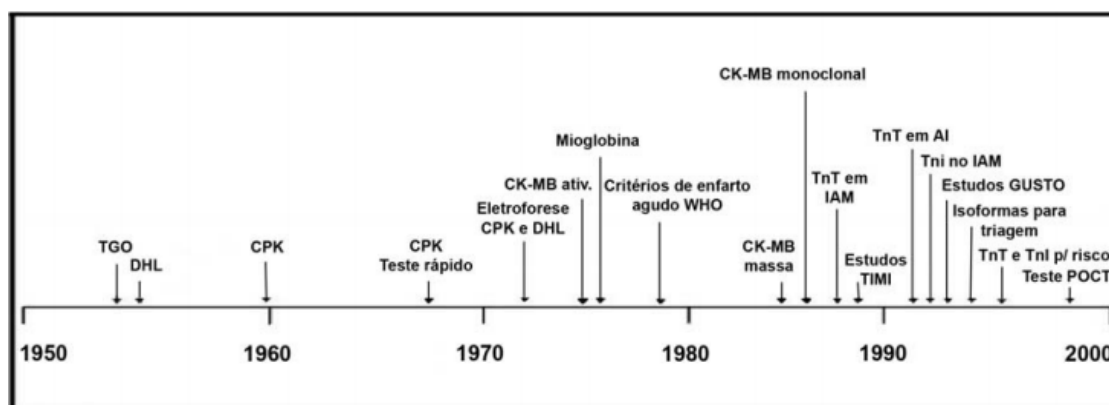
1.1 História dos marcadores de necrose miocárdica

Desde a década de 1950 o conhecimento sobre os marcadores de necrose miocárdica vem constantemente evoluindo; apesar deste grande progresso, o clarear do conhecimento ocorreu de forma bastante incipiente, com testes de muito baixa acurácia, devido à baixa especificidade de seus marcadores. Registros mostram a transaminase glutâmica oxalacética (TGO), como o primeiro biomarcador a ter sido utilizado, porém, muito aquém da acurácia ideal por sua difusa presença em órgãos e tecidos como miocárdio, fígado, musculoesquelético e, em menor quantidade, nos rins, pâncreas, baço, cérebro, pulmões e eritrócitos ⁽¹⁾. Pelos mesmos motivos, testes com outros dois biomarcadores, a desidrogenase láctica (DHL), nos anos 50, mais especificamente em 1957, e a creatinofosfoquinase (CPK) ⁽²⁻⁴⁾, nos anos 60, não obtiveram grande sucesso. Ensaios com o DHL foram repetidos cerca de 20 anos depois, não alcançando, mais uma vez, o esperado êxito, já que neste momento análises promissoras com CKMB começavam a despontar.

Com o avançar científico, já na década de 80, mais precisamente em um ensaio-clínico de 1987, a proteína mioglobina surgiu como um possível marcador de necrose miocárdica, onde a sensibilidade alcançada foi de 57% para infarto agudo do miocárdio (IAM) na admissão hospitalar e de 100% após a 3ª hora ⁽⁵⁾. Devido à sua cinética, com rápida elevação e queda para valores basais (4-12 h e 24 h, respectivamente), a mioglobina foi bastante utilizada nas décadas de 1990 e 2000,

ainda sendo útil para exclusão rápida do diagnóstico de IAM ⁽⁶⁾. Foi também na década de 1980 que, a partir dos estudos com trombolíticos no IAM, apareceram as primeiras análises com a CKMB, sendo inicialmente utilizadas técnicas de eletroforese, as quais eram “lentas” perto do tempo ideal necessário para a terapêutica ⁽⁷⁾. Nesse momento, ensaios para a determinação quantitativa de CKMB, por meio de anticorpo monoclonal e alta sensibilidade, mostraram-se bastante promissores. Tal fração foi denominada de CKMB-massa ⁽⁸⁾. Apesar de demonstrado que a musculatura esquelética contém de 1% a 3% desse marcador, ele tornou-se o padrão ouro para o diagnóstico de IAM em razão do aumento na sensibilidade ⁽⁹⁾.

Dada a procura por um marcador de alta especificidade, começaram as pesquisas com componentes sarcoméricos, mais especificamente, miosina e troponina; a primeira foi descartada por também estar presente no músculo esquelético ⁽¹⁰⁾. Em ensaio de 1987, a troponina foi estabelecida como marcador de IAM ⁽¹¹⁾, sendo, posteriormente, desenvolvidos anticorpos para as frações T e I ⁽¹²⁾; apesar de elevada especificidade para o tecido miocárdico, a sensibilidade, cerca de 78%, ainda não era a ideal ⁽¹³⁾. A alta sensibilidade da troponina estabeleceu-se a partir de sua utilização no diagnóstico de angina instável, com valor de 95%, sendo, a partir de então, exposto que as troponinas elevavam-se em situações nas quais a CKMB mantinha seus valores basais ⁽¹³⁾. Neste momento, a troponina consolidou-se como o principal marcador diagnóstico de IAM ^(13, 14), além de importante função prognóstica ⁽¹³⁾, como mostrado no estudo GUSTO IIA, onde a mortalidade em 30 dias foi de 10% para os pacientes com troponina I positiva à admissão, de 5% quando positiva tardiamente, ao longo de 24 h, e de 0%, quando persistentemente negativa ⁽¹⁵⁾ (Figura 1).



Fonte: Modificado de: What-when-how (diagnostics of ischemic heart disease) Part 1. [Citado em 2015 agosto, 04]. Disponível em: <http://what-when-how.com/novel-strategies-in-ischemic-heart-disease/cardiabiomarkers-diagnostics-of-ischemic-heart-disease-part-1/>.

Figura 1 - Linha do tempo com evolução dos marcadores de infarto do miocárdio

1.2 CPK

Nos anos 60, a CPK começou a ser estudada como marcador de necrose miocárdica. Porém ela nada mais é que uma enzima cuja função principal é a de catalizar o processo reversível de fosforilação da creatina, adicionando um grupo fosfato, proveniente da adenosina trifostato, à creatina, constituindo a fosfocreatina⁽¹⁶⁾. No citoplasma, é composta por dois monômeros, “M” e “B”, que compõem suas três formas moleculares, MM, BB e MB; a CKBB encontra-se principalmente no cérebro e nos pulmões; já a CKMM, que está presente tanto no miocárdio quanto no músculo esquelético, é achada até em indivíduos normais, compreendendo 99% da CPK plasmática. Por fim, a CKMB é o dímero mais específico do miocárdio, embora também seja encontrada no músculo esquelético⁽⁴⁾. Por este motivo, a elevação de CKMB ocorre comumente após dano muscular esquelético e em outras condições de lesão miocárdica de etiologia não isquêmica, como na miocardite, tromboembolismo

pulmonar e contusão cardíaca ⁽¹⁷⁾. O que a diferencia, após a ocorrência de IAM, é sua cinética, sendo o início de sua elevação após 4 a 6 horas, com pico em 24 horas e retorno aos valores basais em 48 a 72 horas.

1.3 Troponinas

Tendo surgido como a grande esperança para um diagnóstico definitivo de IAM de maneira rápida e com acurácia confiável, as troponinas são um complexo de proteínas composto por três subunidades responsáveis pela regulação da função contrátil mediada pelo cálcio citosólico do tecido muscular. Estas são: troponina I (TnI), que é responsável pela inibição da enzima actinmiosina Mg^{2+} -ATPase e promove relaxamento muscular pela interrupção da ligação actino-miosina; troponina T (TnT), que interage com a tropomiosina para ligar o complexo troponina com o componente miofibrilar; e troponina C, (TnC), que se liga aos íons Ca^{2+} e promove alterações estruturais da troponina T e fosforilação da troponina I. As troponinas cardíacas e musculares esqueléticas, sendo codificadas por genes distintos, apresentam diferentes sequências de aminoácidos, o que permite o desenvolvimento de ensaios quantitativos de alta especificidade para o tecido cardíaco ⁽¹⁸⁾. Interessante é que aproximadamente 3,5% de TnI e 6-8% de TnT estão dissolvidas no citosol, sendo assim mais facilmente liberadas na corrente sanguínea do que as incorporadas no aparelho contrátil ^(19, 20). A cinética das troponinas as diferencia bastante dos outros marcadores; suas concentrações começam a elevar-se entre 2 a 3 horas após início dos sintomas do IAM, podendo permanecer assim por

até 10 a 14 dias, dependendo da extensão da necrose celular ⁽²¹⁾. O valor de pico sérico funciona como mais uma ferramenta do arsenal clínico, auxiliando a diferenciar os casos de reperfusão precoce daqueles sem reestabelecimento do fluxo sanguíneo. No primeiro caso, este será de 6 a 24 horas, com rápido “wash out”; já no segundo caso, o pico ocorrerá até 48 horas ⁽²²⁾.

Ainda que os ensaios de troponinas apresentem alta especificidade para detecção de lesão miocárdica, não apresentam poder de discriminá-la etiológicamente, podendo, então, quando alterados, representar uma lesão no miocárdio causada pelas mais diversas situações clínicas ⁽²³⁾.

Com relação ao mecanismo de liberação, o mais comum é o de necrose miocárdica, resultante do acometimento isquêmico, inflamatório, tóxico ou traumático. Inúmeras outras causas são descritas, porém sem o total entendimento da real contribuição para elevações acima do percentil 99 ⁽²⁰⁾. Dentre estas, a primeira é a apoptose celular, ou morte celular programada, responsável pela clivagem de proteínas estruturais, com liberação de troponinas ⁽²⁴⁾; a segunda causa é o “turnover” natural das células miocárdicas, resultante da regeneração do músculo cardíaco ⁽²⁵⁾. O terceiro e quarto mecanismos ocorrem mesmo na ausência de morte celular e alteração de permeabilidade de membrana ^(26, 27); são respectivamente a liberação fisiológica de produtos da degradação de troponina resultantes do processo de proteólise e a liberação de protrusões da membrana citoplasmática, inicialmente descrita em células hepáticas e também observada em miócitos cardíacos em meios de cultura, no qual grandes moléculas podem ser transportadas do espaço intracelular para o extracelular ⁽²⁶⁾. Por último, postula-se que o aumento da permeabilidade da membrana plasmática e liberação do “pool” citoplasmático seja o principal

mecanismo de elevação de troponinas na ausência de necrose^(27, 28). Tal processo é disparado em diversas condições clínicas nas quais haja desequilíbrio entre oferta e demanda de oxigênio, como taquicardia e anemia; situações de estresse hemodinâmico, como em maratonistas saudáveis; e decorrentes de efeitos tóxicos, como na sepse⁽²⁹⁻³²⁾.

Na rotina médica, notam-se frequentemente elevações de troponina com mínimas variações, de caráter estável, relacionadas a etiologias multifatoriais, como em pacientes criticamente enfermos, portadores de doença arterial coronária estável, doença renal crônica, insuficiência cardíaca crônica e hipertrofia ventricular esquerda grave. Tais situações podem evoluir com mínimas regiões de necrose miocárdica^(33, 34).

1.4 Definições de infarto do miocárdio

A definição clássica de IAM foi redigida pela primeira vez em 1979, pela Organização Mundial de Saúde (OMS), devido à necessidade de uma nomenclatura uniforme e mundialmente aceita para especificar a doença isquêmica cardíaca e seus conceitos subjacentes. Tal medida possibilitou que diferentes estudos pudessem ser analisados de maneira objetiva e coesa. Nessa uniformização, era necessária a presença de dois entre três critérios: sintomas típicos de angina, elevação de biomarcadores cardíacos e padrão eletrocardiográfico típico, com surgimento de ondas Q⁽³⁵⁾. Já nesse momento, pela falta de padronização dos métodos diagnósticos para CPK e CKMB, e por resultados conflitantes com a análise das troponinas,

principalmente no início dos anos 1980, inúmeros questionamentos surgiram com relação à confiabilidade nas alterações de biomarcadores cardíacos.

Anos se passaram e uma clara necessidade de aumento da precisão diagnóstica crescia, até que, no ano de 2000, os critérios foram revistos pela Sociedade Europeia de Cardiologia (ESC) e pelo Colégio Americano de Cardiologia (ACC), sendo, então, determinado que a elevação e/ou queda de biomarcadores cardíacos era essencial para o diagnóstico, associada a critérios clínicos e eletrocardiográficos de isquemia. Foi nessa importante força-tarefa que houve a primeira menção sobre o conceito de IAM pós-cirurgia de revascularização cardíaca e que nenhum biomarcador seria capaz de diferenciar lesões decorrentes do IAM daqueles causados pelo próprio procedimento ⁽³⁶⁾.

1.5 Infarto após cirurgia de revascularização miocárdica

A elevação de biomarcadores de necrose miocárdica após cirurgia de revascularização cardíaca é muito frequente e constitui o evento crucial para a definição do diagnóstico de IAM. Nas últimas três décadas, o crescente interesse pelos biomarcadores de necrose miocárdica nesse contexto, principalmente devido a evidências conflitantes na literatura, resultou em várias modificações nas definições de infarto miocárdico pós-procedimentos cardíacos ⁽³⁷⁾, estando elas constantemente baseadas em critérios arbitrários, com relevância clínica e implicações terapêuticas incertas ⁽³⁸⁾. Nessa esfera, o diagnóstico de infarto é complexo, já que existe grande dificuldade de interpretar a dor anginosa e demais alterações semiológicas no pós-

operatório de cirurgia cardíaca. Primeiramente porque, no pós-operatório imediato, o paciente mantém-se sob efeito narcótico da anestesia, o que dificulta a percepção de desconforto torácico. Já ao estar consciente, o desconforto torácico é altamente prevalente e apresenta múltiplas causas, como a manipulação do esterno, pericardiotomia, presença de drenos torácicos, entre outros ^(39,40).

Em 2007, novamente a força-tarefa da OMS, juntamente com as sociedades americana e europeia de cardiologia, redigiram a atualização da definição universal de infarto do miocárdio. O diagnóstico de infarto miocárdico após procedimentos cardíacos foi reconhecido como entidade fisiopatológica distinta, por estar associado a lesões miocárdicas oriundas da instrumentação cardíaca ⁽⁴¹⁾. Foi denominado infarto tipo V aquele relacionado à cirurgia de revascularização do miocárdio.

O critério atual para o diagnóstico de infarto tipo V, reformulado em 2012, é definido pela elevação das concentrações de troponina acima do limite de 10 vezes o percentil 99 nas primeiras 48 horas após a intervenção cirúrgica, considerando níveis basais dentro da normalidade. O critério laboratorial deve estar associado a um dos seguintes critérios:

- (1) nova onda Q patológica ou bloqueio de ramo esquerdo novo;
- (2) documentação angiográfica de nova oclusão de enxerto vascular ou de leito nativo arterial coronário;
- (3) evidência de imagem de nova perda de miocárdio viável; ou nova anormalidade de contratilidade regional miocárdica.

Esta última definição determinou como “injúria miocárdica” os casos com elevação de troponina abaixo do limite de 10 vezes o percentil 99 do ensaio utilizado, e também a ocorrência de elevação acima do limite de 10 vezes o percentil

99, porém sem alterações eletrocardiográficas, angiográficas ou nos exames de imagem⁽³⁹⁾.

Em contrapartida, devido às limitações dessas últimas diretrizes, nem todas as sociedades e organizações cardiovasculares adotaram a definição universal apresentada acima. A sociedade de angiografia e intervenção cardiovascular (SCAI - Society for Cardiovascular Angiography and Interventions), em 2013, determinou o termo “infarto do miocárdio clinicamente relevante” após revascularização miocárdica. Nessa determinação, houve a proposta de valores de corte diferentes para os marcadores troponina e CKMB. Os valores considerados adequados para o diagnóstico foram a elevação acima do valor de 10 vezes o percentil 99 para CKMB e acima de 70 vezes o percentil 99 para troponina, para pacientes sem nova onda Q ou BRE novo. Para aqueles pacientes com evidência de nova onda Q ou BRE novo, é necessária elevação acima de valores de 5 vezes o percentil 99 para CKMB e acima de 35 vezes para troponina.

1.6 Mecanismos de lesão miocárdica na cirurgia de revascularização cardíaca

Os mecanismos de lesão miocárdica são diversos e podem ocorrer de modo isolado ou associado. Os fatores predisponentes estão relacionados à gravidade do comprometimento do sistema arterial coronariano, existência de isquemia pré e perioperatória, disfunção ventricular prévia e às condições técnicas utilizadas. Dentre estas, destacam-se o pinçamento da aorta, o uso de endarterectomia coronariana, a isquemia provocada durante a indução anestésica e cardioplegia, a proteção

miocárdica inadequada, a revascularização incompleta, o vaso-espasmo de leito nativo ou de enxerto vascular e a embolização de ar ou de partículas do silicone utilizado no oxigenador do circuito de circulação extracorpórea. Adicionalmente, o contato do sangue com o circuito extracorpóreo pode induzir à síndrome da resposta inflamatória sistêmica, em virtude da ativação de grande quantidade de mediadores de resposta inflamatória celular e humoral, incluindo liberação de caliceínas e ativação do sistema complemento e de coagulação ⁽⁴²⁻⁴⁶⁾.

Com o intuito de diminuir os efeitos não fisiológicos da circulação extracorpórea (CEC), novas técnicas cirúrgicas foram desenvolvidas para substituir o uso desse circuito. A técnica de cirurgia de revascularização miocárdica sem uso da CEC apresenta-se como opção terapêutica, com o intuito de reduzir efeitos deletérios.

A manutenção dos batimentos cardíacos reduz a necessidade de proteção miocárdica. Apenas a região cardíaca na qual está sendo realizada a anastomose apresenta risco de isquemia. Técnicas de “Shunt” intracoronário ou aortocoronário podem ser utilizadas para manter o fluxo sanguíneo à jusante durante o processo de confecção anastomótica, assim como técnicas de pré-condicionamento isquêmico e de “shunt” de perfusão assistida ^(47, 48).

A revascularização sem uso de CEC está associada à redução de perda sanguínea, a menor número de transfusão de hemoderivados, à diminuição de incidência de lesão renal aguda e fibrilação atrial, a menor dano neurológico e cognitivo e diminuição do risco de acidente vascular encefálico ^(49, 50). Todavia, mantém-se o risco de trauma miocárdico devido às agulhas cirúrgicas e à manipulação cardíaca, de eventos microvasculares relacionados à isquemia e

reperfusão regional, assim como de manutenção de áreas isquêmicas que não são suscetíveis à anastomose de enxertos vasculares ⁽⁵¹⁻⁵³⁾.

1.7 Exames diagnósticos confirmatórios

1.7.1 Eletrocardiograma (ECG)

1.7.1.1 Nova onda Q

O uso do exame cardiovascular complementar é fundamental para o estabelecimento do diagnóstico de infarto ⁽³⁹⁾. O ECG, por apresentar alterações muitas das vezes inespecíficas, é um método de baixa acurácia. O aparecimento de nova onda Q, com incidência de aproximadamente 5%, pode estar relacionado às alterações transitórias no processo de despolarização ou, comumente, a infartos antigos ocultos. Embora seja considerado como evento adverso no pós-operatório, com elevação de mortalidade e disfunção de ventrículo esquerdo, apresenta baixa significância clínica quando relacionado a elevações discretas das concentrações de CKMB ⁽⁵⁴⁻⁵⁶⁾.

1.7.1.2 Bloqueio de Ramo (BR)

Semelhantemente ao aparecimento de nova onda Q, o surgimento de BR, quando isolado, não tem relação com desfechos clínicos adversos; inespecificamente, pode estar associado a efeitos da cardioplegia, manipulação cardíaca e isquemia transitória^(56, 57).

1.7.1.3 Alteração do segmento ST e onda T

A elevação de segmento ST, no pós-operatório, sugere alterações no fluxo sanguíneo e consequente isquemia em evolução, seja pelos enxertos ou artérias nativas. Já a inversão de onda T pode ser observada após dias ou semanas do procedimento cirúrgico, mesmo sem evidência de infarto após o procedimento, podendo estar relacionada à pericardite⁽⁵⁶⁾. Esta, quando persistente, assim como a depressão de segmento ST, arritmias ventriculares e novo BR nas primeiras 48 horas, podem sugerir lesão miocárdica, especialmente se em conjunto com alteração regional da contratilidade miocárdica.

1.7.2 Ecocardiograma Transtorácico (ECOTT)

O ECOTT, ferramenta bastante útil para determinação de novas áreas com alteração de contratilidade no pós-operatório, pode evidenciar disfunção ventricular, a qual pode estar associada a tecido miocárdio viável e capaz de recuperação completa após adequado suporte mecânico e farmacológico, além da ocorrência de

necrose miocárdica pós-cardiotomia. É um exame de rápido acesso e muito útil à beira-leito ⁽⁵⁸⁻⁶¹⁾, porém com valor preditivo negativo de até 57%, demonstrando grande perda diagnóstica pelo método, principalmente em eventos agudos sem supra-desnivelamento de ST ⁽⁶²⁾. Quando o ECOTT é realizado durante um episódio de dor precordial, a ausência de anormalidade de contração segmentar ventricular acaba por ser uma evidência contrária à isquemia como causa do sintoma; embora não seja capaz de garantir que a alteração segmentar seja recente ou preexistente, a presença de anormalidades de contração reforça a probabilidade de DAC, sendo indicativa de infarto, isquemia ou ambos, embora possa também ser evidenciada em casos de miocardites ⁽⁶³⁻⁶⁶⁾.

1.7.3 Cintilografia Miocárdica

O conhecido método na identificação de áreas de IAM tem importante perda de sensibilidade na detecção de pequenas áreas de necrose, devido sua reduzida resolução espacial, de aproximadamente 10x10x10 mm, o que representa 60 vezes menos que a RMC ⁽⁶⁷⁻⁶⁹⁾.

1.7.4 Ressonância Magnética Cardíaca (RMC)

É um método de imagem não invasivo de alta precisão e reprodutibilidade para avaliação da anatomia e função do miocárdio. A técnica do realce tardio com gadolínio permite que no miocárdio sejam detectadas e quantificadas áreas de

necrose, mesmo que de pequena extensão, as quais não seriam detectadas por outras técnicas ⁽⁶⁹⁻⁷³⁾.

O realce tardio baseia-se em duas premissas. A primeira, pelo fato das moléculas de gadolínio serem componentes inertes, são incapazes de ultrapassar membranas celulares dos miócitos cardíacos ⁽⁷⁴⁾. A segunda, porque, no miocárdio normal, devido aos miócitos estarem densamente agrupados, o espaço extracelular corresponde a apenas 15% ⁽⁷⁵⁾, o que, após a infusão de gadolínio, provoca uma concentração normalmente baixa. Entretanto, na ocorrência de ruptura das membranas celulares, como no momento do infarto agudo ou após este, onde há aumento de espaço extracelular pela presença de fibrose, a cinética de distribuição do gadolínio muda, aumentando, assim, o tempo de clareamento nesses tecidos, o que permite a identificação de hiper-refringência nessas regiões ⁽⁷³⁾.

1.8 Questionamento na comunidade científica

A isoenzima CKMB foi o biomarcador de escolha para o diagnóstico de IAM por muitos anos ⁽¹⁷⁾, porém, alguns autores não sugerem mais seu uso devido o surgimento de ensaios com maior especificidade, como a troponina. Por outro lado, o extremo aumento da sensibilidade dos kits de troponina tem sido amplamente questionado na literatura, havendo uma frente para utilização complementar da CKMB na tomada de decisão clínica ⁽¹⁹⁾. Tal problemática põe fortemente em debate o conceito de que a elevação sérica das troponinas está sempre relacionada à necrose miocárdica ⁽⁴¹⁾. Apesar dessa hipótese ser sustentada por estudos realizados em

modelos animais, que demonstraram que a liberação celular de troponinas ocorre somente após morte celular ⁽⁷⁶⁾, o desenvolvimento de ensaios para detecção de troponina com sensibilidade analítica elevada promoveu a quantificação de níveis mínimos de troponina em indivíduos sadios ^(77, 78). Com tanta divergência de informações e na falta de evidências concretas, dada a disponibilização de diversos tipos de ensaios de troponinas, as diretrizes atuais consideram o limite de imprecisão, adequado para uso na prática clínica, aquele com coeficiente de variação igual ou inferior a 10% no valor de corte do percentil 99 ⁽⁷⁹⁾.

É importante ressaltar que o diagnóstico de IAM deve ser determinado, principalmente por possuir diferentes perspectivas, relacionadas às características clínicas, eletrocardiográficas, bioquímicas e patológicas. Além disso, apresenta amplas implicações sociais e psicológicas, sendo também, fundamental como indicador de doença e aferição de prevalência em estudos populacionais observacionais e ensaios clínicos.

Até o momento, não há dados advindos de estudos robustos que esclareçam de maneira pungente o padrão e o significado da liberação dos marcadores de necrose miocárdica, na ausência de necrose detectável por método de imagem de alta precisão, após cirurgia eletiva de revascularização do miocárdio com o uso de circulação extracorpórea.

2 Objetivo



2 OBJETIVO

Este estudo teve como objetivo quantificar a liberação de troponina e CKMB após cirurgia de revascularização do miocárdico com o uso de circulação extracorpórea, na ausência de infarto identificado pela ressonância magnética cardíaca e compará-los com os valores estabelecidos pela 3ª definição universal de infarto do miocárdio.

3 Métodos

3 MÉTODOS

3.1 População

Detalhes do protocolo de estudo, seleção dos pacientes e critérios de inclusão foram publicados previamente ⁽⁸⁰⁾. Em resumo, foram incluídos neste estudo pacientes ambulatoriais do Instituto do Coração da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, referenciados para a realização de cineangiocoronariografia eletiva no período de março de 2012 a março de 2014 com o diagnóstico de isquemia miocárdica documentada clinicamente ou por meio de métodos não invasivos. Esta amostra possuía doença arterial coronária com confirmação angiográfica de lesões obstrutivas maiores ou iguais a 70%, em pelo menos dois ramos epicárdicos principais, com indicação de revascularização cirúrgica do miocárdio em uso de circulação extracorpórea, além de função ventricular preservada, sendo esta considerada preservada quando superior a 55% por ressonância magnética cardíaca. Esses pacientes foram avaliados por uma equipe composta por um cardiologista clínico, um cardiologista intervencionista e um cirurgião cardiovascular. As indicações terapêuticas foram feitas após comum acordo entre os membros da equipe.

Foram considerados critérios de não inclusão: necessidade de revascularização de urgência, elevação basal dos biomarcadores de necrose miocárdica acima do percentil 99 do imunoensaio utilizado, infarto agudo do miocárdio nos últimos 3 meses, revascularização miocárdica cirúrgica ou percutânea

prévia, lesão valvar moderada ou grave, doença renal crônica (creatinina igual ou superior a 2,0 mg/dl), doença inflamatória sistêmica ou neoplasia maligna em tratamento.

Os pacientes que apresentavam contraindicações à realização da ressonância magnética cardíaca devido à claustrofobia ou à presença de qualquer dispositivo metálico que impedisse a realização do exame, assim como os que se recusaram a realização do procedimento cirúrgico, também foram excluídos do presente estudo.

3.2 Revascularização cirúrgica do miocárdio

O procedimento de revascularização cirúrgica do miocárdio foi realizado de modo eletivo, sob circulação extracorpórea, com a mesma equipe de médicos cirurgiões, buscando assim, a uniformização da técnica cirúrgica. Tal padrão incluiu o mesmo tipo de estabilizador, o mesmo local de pinçamento da aorta e da coronária, bem como a mesma temperatura do paciente.

3.3 Dosagem de biomarcadores

A coleta de amostras de sangue para a aferição de troponina I e CKMB massa foram realizadas antes da cirurgia e após 6, 12, 24, 36, 48 e 72 horas do procedimento, totalizando sete coletas. Todas as amostras foram centrifugadas a 3000 rpm durante 20 minutos e foram analisadas em até 2 horas após a coleta. O

imunoensaio utilizado para dosagem de troponina I foi ADVIA Centaur[®], Siemens[®] Health Care Diagnostics, Tarrytown, NY, cujo valor limite inferior de detecção da troponina I utilizando o kit TnI-ultra é de 0,006 ng/mL. O valor do percentil 99 é 0,04 ng/mL e a percentagem do coeficiente de variação é de 10% a 0,03 ng/mL.

Em relação ao biomarcador CKMB massa, o limite de detecção do imunoensaio utilizado (Acute Care[®] CKMB assay Siemens[®]) foi de 0,18 ng/mL e o valor do percentil 99 varia de acordo com o sexo, sendo 3,8 ng/mL para o sexo feminino e 4,4 ng/mL para o sexo masculino. A percentagem do coeficiente de variação para CKMB especificada pelo fabricante é de 3,91% em 3,55 ng/mL e de 3,61% em 80,16 ng/mL.

3.4 Técnica cirúrgica

As cirurgias foram realizadas por cirurgiões cardíacos com vasta experiência em cirurgia de revascularização utilizando CEC. Em todos os casos o acesso cirúrgico ao coração foi através de uma esternotomia mediana padrão. Todas as técnicas de incisão e fechamento foram idênticas, limitando a variabilidade entre os pacientes. Foi utilizado o estabilizador Octopus, com as extremidades distais dos braços de sucção do estabilizador sendo colocados sobre o coração em ambos os lados da artéria coronária alvo. As partes proximais foram fixas à mesa de operações e, através da aplicação de pressão negativa, a área alvo do coração foi imobilizada suficientemente para permitir que fosse feita uma construção segura da anastomose do enxerto com a artéria nativa.

3.5 Eletrocardiograma

Eletrocardiogramas de 12 derivações foram realizados antes e 6, 12, 24, 36 e 48 horas após da cirurgia. Foi considerado necrose miocárdica o surgimento de novas ondas Q, de acordo com o código de Minnessota⁽⁸¹⁾ e novo bloqueio de ramo esquerdo.

3.6 Ressonância magnética cardíaca

Todos os pacientes foram submetidos à ressonância magnética cardíaca com a técnica de realce tardio por gadolínio imediatamente antes do procedimento e após a intervenção cirúrgica, durante a internação hospitalar. Foi utilizado um scanner de ressonância magnética de 1,5 Tesla (Philips Achieva[®]), com imagens adquiridas em dois eixos longos (2 e 4 câmaras) e entre oito a dez eixos curtos do ventrículo esquerdo. O agente de contraste à base de gadolínio (Gadoterate meglumine Gd-DOTA[®], Guerbet SA[®], France) foi depois injetado por via intravenosa (0,1 mmol por kg de peso corporal), e as imagens contrastadas adquiridas após intervalo de 5 a 10 minutos nos mesmos planos anteriores. O tamanho típico de voxel foi de 1,6x2,1x8 mm, com matriz de reconstrução de 528 e tamanho de voxel reconstruído de 0,6 mm. O método de obtenção e análise da ressonância magnética cardíaca é padronizado em nosso serviço e reproduzido de acordo com técnicas convencionais⁽¹⁸⁾. As imagens foram analisadas por dois observadores experientes, com a adição de um terceiro quando o consenso não era obtido inicialmente; não havendo nenhum conhecimento

de dados bioquímicos e cirúrgicos. As áreas de realce tardio pelo gadolínio foram definidas como uma intensidade de imagem maior que dois desvios-padrão acima da média das intensidades em uma região remota do miocárdio na mesma imagem e quantificadas com o programa de planimetria assistida por computador CMR42 (Circle Cardiovascular Image - Calgary - Canadá).

3.7 Definição de lesão miocárdica relacionada ao procedimento de revascularização miocárdica

De acordo com a terceira definição universal de infarto do miocárdio, foi considerada lesão miocárdica, relacionada ao procedimento de revascularização miocárdica, a elevação de troponina acima de 10 vezes o percentil 99 nas primeiras 48 horas subsequentes à intervenção.

3.8 Comitê de ética

Este estudo foi aprovado pela Comissão Científica do Instituto do Coração sob o N°3736/11/154 e pela Comissão de Ética em Pesquisa do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da USP (CAPPesq) sob o N° 8595/2012 e financiado pela Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de São Paulo (FAPESP) sob o N°2011/20876-2. Todos os procedimentos foram realizados de acordo com a

declaração de Helsinque. Todos os pacientes participantes do estudo assinaram termo de consentimento informado.

3.9 Análise estatística

As variáveis quantitativas foram expressas como média e desvios padrões ou medianas e intervalos interquartis. As variáveis qualitativas foram expressas como frequências absolutas e relativas.

As comparações dos marcadores ao longo dos momentos de avaliação foram realizadas com uso de teste de Friedman. Posteriormente, foram comparados os momentos dois a dois com uso de comparações múltiplas de Bonferroni.

As análises foram realizadas no software SPSS versão 20.0 e os testes foram realizados com nível de significância de 5%.

4 Resultados

4 RESULTADOS

3.1 Fluxo de entrada dos pacientes

No período de março de 2012 a abril de 2014, foram avaliados 326 pacientes consecutivos do ambulatório de aterosclerose do Instituto do Coração com o diagnóstico de doença arterial coronária estável documentada. Todos os pacientes portavam lesões obstrutivas graves em pelo menos duas artérias coronárias epicárdicas, padeciam de sintomas de angina de peito e tinham função ventricular esquerda preservada confirmada pela ressonância magnética cardíaca antes do procedimento. 75 pacientes foram referenciados para a realização de cirurgia de revascularização miocárdica com o uso de circulação extracorpórea. Desses pacientes, 54 realizaram o procedimento com sucesso e não apresentaram novo realce tardio pelo gadolínio, em exame de ressonância magnética cardíaca após o procedimento (Figura 2).

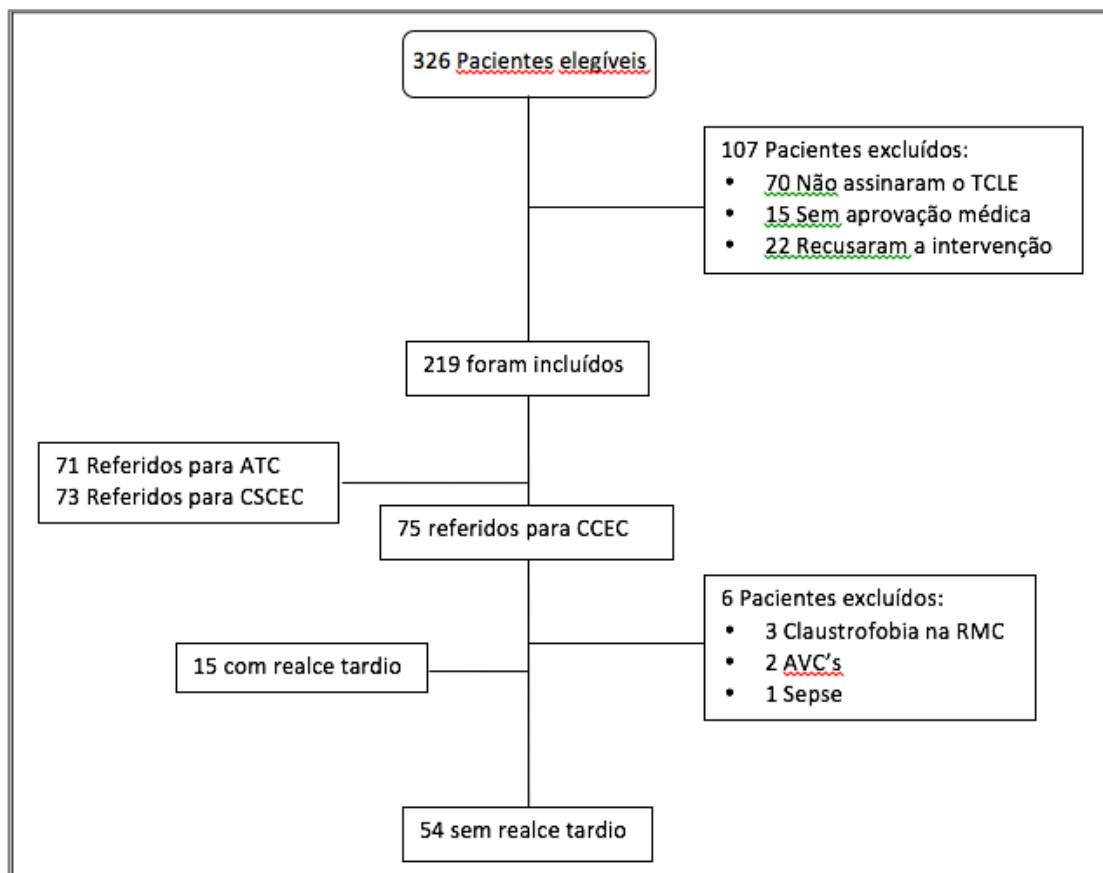


Figura 2 - Diagrama *Consolidated Standards of Reporting Trials* (CONSORT). (TCLE = Termo de consentimento livre e esclarecido; ATC = Intervenção percutânea; RMC = Ressonância magnética cardíaca; CSCEC = Cirurgia sem circulação extracorpórea; CCEC = cirurgia com circulação extracorpórea)

4.2 Características basais

As características clínicas, demográficas e angiográficas estão demonstradas na Tabela 1. A média de idade da amostra foi de 61,3 ($\pm 8,3$) anos, sendo 39 (72,2%) pertencentes ao sexo masculino. Adicionalmente, 24 (44,4%) pacientes apresentavam o diagnóstico de diabetes mellitus tipo 2 e 13 (24%), já possuíam histórico de infarto do miocárdio. Em relação ao tabagismo, 18 pacientes (33,34%) mantinham o hábito no período de inclusão no estudo.

A análise das características angiográficas revela que 17 (31,5%) pacientes apresentavam comprometimento obstrutivo de tronco de coronária esquerda, 43 (80%) pacientes apresentavam lesões obstrutivas em três ramos epicárdicos e 11 (20,4%) apresentavam comprometimento obstrutivo de padrão biarterial. Adicionalmente, o escore Syntax[®] médio da amostra foi de 28 ± 10 .

Sintomas anginosos estiveram presentes em 47 (87%) dos pacientes, sendo que 15 (27,8%) apresentavam angina com grau III ou IV de acordo com a escala da *Canadian Cardiovascular Society (CCS)*.

A análise da fração de ejeção do ventrículo esquerdo foi acessada por meio da ressonância magnética cardíaca realizada antes do procedimento e apresentou valor médio de $66 \pm 8,6$.

Tabela 1- Características clínicas, demográficas e angiográficas dos pacientes

	N= 54
Idade, (anos)	61,3 (\pm 8,3)
Sexo masculino, n (%)	39 (72,2%)
Diabetes, n (%)	24 (44,4%)
Hipertensão arterial, n (%)	48 (88,9%)
Tabagismo atual, n (%)	6 (11,1%)
Tabagismo prévio, n (%)	18 (33,3%)
IAM prévio, n (%)	13 (24%)
Angina, n (%)	47 (87%)
Angina CCS III-IV, n (%)	15 (27,8%)
Colesterol total, (mg/dL)	161 (\pm 42,4)
LDL colesterol, (mg/dL)	93 (\pm 37)
HDL colesterol, (mg/dL)	39 (\pm 13)
Triglicérides, (mg/dL)	160 (\pm 148)
Glicemia de jejum, (mg/dL)	134,6 (\pm 56,4)
Tronco Coronária Esquerda, n (%)	17 (31,5%)
Biarteriais, n (%)	11 (20,4%)
Triarteriais, n (%)	43 (80%)
Syntax [®] Score,	28 (\pm 10)
FEVE, %	66 (\pm 8,6)

IAM = Infarto agudo do miocárdio; CCS = Canadian Cardiovascular Society; DRC = Doença renal crônica; FEVE = Fração de ejeção do ventrículo esquerdo

4.3 Análise da troponina I

O valor da mediana do pico de troponina foi de 3,15 (2,0 a 4,9) ng/ml, o qual corresponde a 78,75 vezes o percentil 99, com valor de pico máximo obtido isoladamente sendo de 50,0 ng/ml. Desses pacientes, 2 (4%) apresentaram elevação apenas acima do percentil 99 e os 52 (96%) pacientes restantes apresentavam elevação acima de 10 vezes o percentil 99. Não houve nenhum paciente com valor de troponina abaixo do percentil 99 após o procedimento cirúrgico (Figura 3).

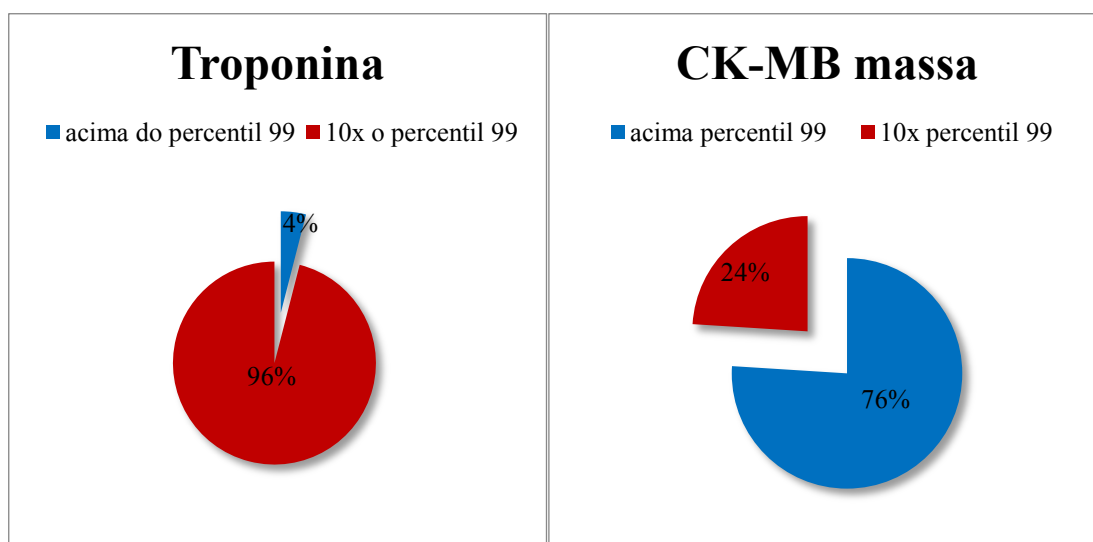


Figura 3 - Percentagem de elevação dos marcadores de necrose miocárdica de acordo com o percentil 99

O padrão de elevação da troponina nas 72 horas após a cirurgia é descrito no gráfico da Figura 4.

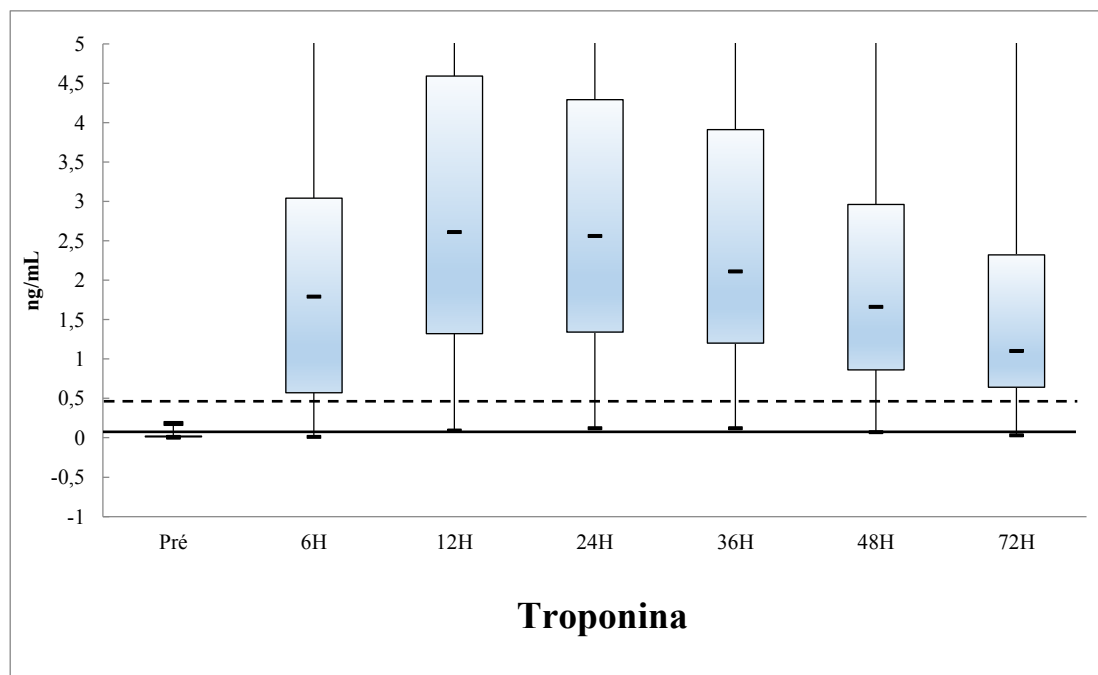


Figura 4 - Padrão de liberação da troponina nos diferentes tempos de coleta. Linha contínua demonstra o valor do percentil 99, enquanto a linha tracejada demonstra o valor 10 vezes o percentil 99

4.4 Análise da CKMB massa

Em relação ao marcador CKMB massa, o valor da mediana foi de 23,0 (14,2 a 38,3) ng/ml, sendo o valor de pico máximo obtido, de 246,3 ng/ml. Adicionalmente, nota-se que 41 (76%) pacientes apresentaram elevação acima do percentil 99 e 13 (24%) apresentaram elevação acima do valor 10 vezes o percentil 99 (Figura 2).

O padrão de elevação da CKMB nas 72 horas após a cirurgia para o sexo masculino é descrito no gráfico a seguir (Figura 5).

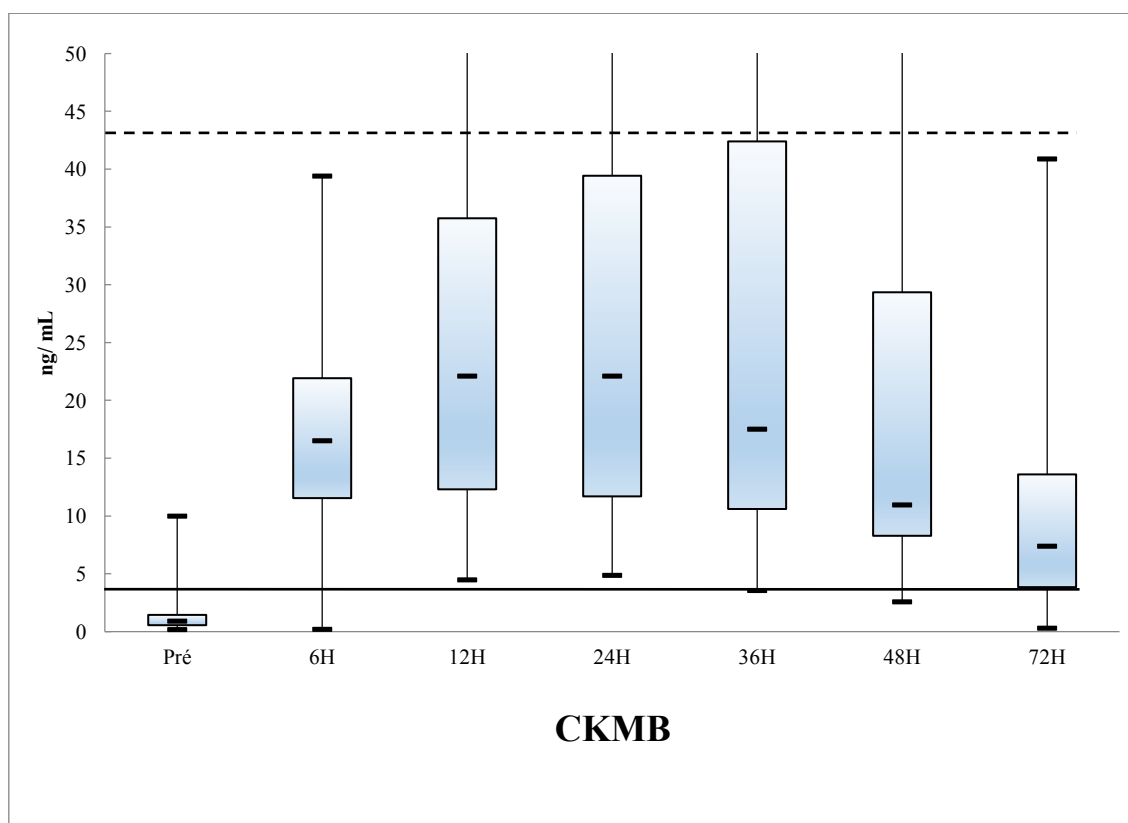


Figura 5 - Padrão de liberação da CKMB nos diferentes tempos de coleta para o sexo masculino. Linha contínua demonstra valor do percentil 99, enquanto a linha tracejada demonstra o valor 10 vezes o percentil 99

4.5 Análise dos eletrocardiogramas

Todos os pacientes apresentavam um eletrocardiograma em repouso de 12 derivações sem evidência de isquemia miocárdica, ou área eletricamente inativa, imediatamente antes da cirurgia. Após o procedimento, não houve alterações nos ECGs seriados, em comparação ao ECGs basais, nos 54 pacientes incluídos no estudo.

5 Discussão



5 DISCUSSÃO

Nossos resultados são discordantes das recomendações da força-tarefa conjunta de 2012, com a European Society of Cardiology/American College of Cardiology/American Heart Association/World Heart Foundation, para o diagnóstico de Infarto do Miocárdio após revascularização cirúrgica. Neste ensaio clínico, com 54 pacientes ambulatoriais, portadores de DAC de alta complexidade, acompanhados durante os períodos pré e pós-operatório de revascularização miocárdica com uso de CEC e que não tiveram IAM manifesto por realce tardio, a CKMB foi concordante com resultados da ressonância magnética e ECG, porém, discordante da cTnI para identificar injúria miocárdica.

Os pacientes que participaram deste estudo possuíam DAC crônica, sintomática, estenose grave em ao menos duas artérias epicárdicas, com grande área miocárdica em risco e sem eventos agudos prévios. Tínhamos como objetivo do estudo identificar, na ausência de novo realce tardio pelo gadolínio, o comportamento dos biomarcadores de necrose miocárdica após cirurgia de revascularização executada em circulação extracorpórea. No final do estudo, o que obtivemos foi uma elevação de cTnI acima do percentil 99 em todos os pacientes após a cirurgia, com a maioria acima de 10 vezes o percentil 99, atingindo uma média de 70 vezes o percentil 99. Na direção oposta, encontramos a liberação de CKMB predominantemente dentro do limite recomendado de 10 vezes o percentil 99.

Nessas mesmas condições, o ECG permaneceu semelhante antes e depois da intervenção, independentemente dos resultados dos biomarcadores. Além disso, a RMC, da mesma forma, permaneceu inalterada, não identificando novo realce tardio após a intervenção.

Em relação à imagem do realce tardio, sabe-se que é a técnica mais importante para a avaliação do IAM, além de ser o método mais preciso para diagnosticar IAM ou cardiomiopatias não isquêmicas, quantificar a cicatriz, avaliar a viabilidade e avaliar o trombo. A angiografia coronária pode ser normal em um paciente com níveis elevados de enzimas e alterações eletrocardiográficas, por causa da recanalização espontânea de uma artéria coronária doente ou por eventos transitórios não associados à doença arterial coronariana, como embolia com lise espontânea de trombo ou vasoespasmos coronarianos. Nesses cenários, a RMC é útil para a exclusão de qualquer doença arterial não coronariana. A presença de um padrão isquêmico de realce tardio estabelece o IAM como causa de dor torácica e a ausência de lesão culpada na angiografia coronariana pode ser explicada por uma das razões anteriores (recanalização, embolia ou vasoespasmos) ⁽⁸²⁾.

Kim e colaboradores ⁽⁸³⁾ demonstraram que essa técnica tem alta sensibilidade para identificação de IAM agudo (99%) e crônico (94%), com a capacidade de detectar apenas 1 grama de tecido irreversivelmente danificado ⁽⁸⁴⁾. Estudos recentes, envolvendo principalmente a análise de imagens no mapeamento T1 da ressonância magnética, mostraram que esse método superestima o diagnóstico de IAM, não havendo a necessidade real de um segmento de imagem para acompanhar um possível aparecimento futuro de realce tardio. Isso pode ser devido ao edema agudo

do miocárdio, o qual diminui à medida que os dias passam, mas que pode ser suficiente para elevar biomarcadores cardíacos ^(82, 85).

Assim, o presente estudo teve como foco as possíveis razões pelas quais os nossos pacientes, após a cirurgia de revascularização miocárdica, obtiveram troponina elevada acima dos níveis para diagnóstico de IAM, porém sem o aparecimento de realce tardio na ressonância magnética cardíaca.

Na última década, a cirurgia de revascularização miocárdica eletiva evoluiu para um procedimento cirúrgico muito padronizado e seguro, com baixas taxas de mortalidade e de eventos envolvendo o tecido miocárdico ⁽⁸⁶⁾.

Como é de conhecimento geral, a elevação perioperatória de biomarcadores cardíacos específicos pode ser devido ao IAM, mas também pode estar associada a procedimentos cirúrgicos cardíacos de rotina, como a lesão de reperfusão, trauma cirúrgico inevitável, manipulação de vasos intramiocárdicos, desfibrilação cardíaca ⁽⁸⁷⁾ e cenários de inflamação sistêmica como, por exemplo, na utilização de circulação extracorpórea; mecanismos potenciais de injúria miocárdica transoperatória são muitos, ocorrendo principalmente por condições técnicas ou pela gravidade do sistema arterial do paciente.

Neste âmbito, atualmente é sugerido que para serem chamadas de troponinas de alta sensibilidade, é necessário que sejam detectadas em mais de 50% da população saudável e, preferencialmente, em mais de 95% ⁽⁷⁹⁾. Com a progressiva evolução das troponinas, a relação entre o aumento da sensibilidade das mesmas e a crescente elevação de diagnósticos falsos já foi descrita em muitas outras análises ⁽⁸⁸⁾.

Muito se especula sobre a troponina e sua alta sensibilidade para o diagnóstico de IAM após cirurgia de revascularização; quando analisados resultados de aumento da troponina em comparação ao aparecimento de IAM em RMC, trabalhos recentes tentaram desmistificar algo que era tido como verdade absoluta, como, por exemplo, Lim e colaboradores⁽⁸⁹⁾ que demonstraram, em uma análise pós-intervenção, utilizando o realce tardio, que a sensibilidade, especificidade e valor preditivo positivo para IAM, definido como cTn superior a três vezes a URL do percentil 99, era de 100%, 22% e 19%, respectivamente. Resultados similares para CKMB superior a três vezes o URL percentil 99 foram 60%, 93%, e 60%, respectivamente. Uma das hipóteses é que níveis pequenos e detectáveis de troponina já significariam uma injúria miocárdica, porém, de tão pequena, tal injúria não seria detectada na RMC. Levando-se em conta tais hipóteses, esperava-se que a taxa de mortalidade naqueles com elevação da troponina, em situações semelhantes, mesmo que mínima, aumentasse. Porém, Papparella e colaboradores⁽⁹⁰⁾ demonstraram que o aumento da troponina acima de 13 ng/mL, no pós-operatório de revascularização, não se associou ao aumento de mortalidade em 2 anos. No contraponto, Januzzi e colaboradores⁽⁹¹⁾, em análise semelhante, demonstraram que, no valor de 1,58 ng/mL, a troponina apresentou correlação com mortalidade intra-hospitalar (OR 31,0 [IC 95% 3,67-233,1]) e com eventos combinados de morte cardiovascular e infarto do miocárdio (OR 2,7 [IC 95% 7,34-492,1]).

Estudos, visando identificar a liberação de biomarcadores após revascularização miocárdica, conduzidos por Pegg e colaboradores⁽⁹²⁾, identificaram a liberação excessiva de troponina na ausência do realce tardio pela RMC. Por outro lado, observaram que o CKMB teve comportamento condizente com a sugerida

diretriz. Metodologicamente semelhantes ao nosso estudo, os autores também aplicaram o mesmo imunoensaio (Siemens ADVIA Centaur) utilizado em nossa análise, o que reforça substancialmente os nossos resultados. Em resultado similar ao achado em nosso grupo, Van Gaal e colaboradores ⁽⁹³⁾, em um estudo comparando a elevação da troponina e o aparecimento de novo realce tardio na RMC após CRM, demonstraram o aparecimento do realce tardio em 28,1% de seus pacientes. No entanto, com relação à troponina, utilizando as definições da atual diretriz, a necrose ocorreu em 100% dos pacientes após o procedimento cirúrgico. Isso não aconteceu na análise cuidadosa de Fellahi e colaboradores ⁽⁹⁴⁾, na qual obtiveram critérios de IAM para elevação de troponina em apenas 14% de sua amostra, divergindo significativamente de nossos resultados. Essa informação foi certamente obtida pelo uso de kits menos sensíveis do que aqueles, de mais nova geração, usados em nossa amostra. Além disso, uma outra grande limitação deste estudo foi a utilização do ECG como teste padrão-ouro; como observado em uma análise de Wang e colaboradores ⁽⁹⁵⁾, onde tanto o ECG como o ECOTT foram usados como teste diagnóstico padrão-ouro para IAM após CRM. Houve 11 pacientes com novas alterações segmentares no movimento da parede do ventrículo, de 51 pacientes que tiveram um ECOTT pós-operatório, dos quais nenhum apresentou novas alterações no ECG, mas cumpriram os critérios de Definição Universal para IAM. O diagnóstico de IAM teria sido perdido se não fosse realizado um ECOTT nesses pacientes, mostrando como o ECG ainda é um instrumento diagnóstico de muito baixa sensibilidade, ao contrário do método utilizado como padrão-ouro em nosso estudo, a RMC de última geração.

Assim, a compreensão dos achados diagnósticos de IAM envolvendo biomarcadores periprocedurais deve ser feita com cautela, pois há liberação de enzimas com e sem necrose miocárdica. Estas condições semelhantes têm prognósticos diferentes.

As alterações na permeabilidade das membranas dos miócitos também devem ser levadas em conta, com a liberação de conteúdo citosólico contribuindo para o aumento dos níveis plasmáticos de cTn ⁽²⁰⁾.

A frequente liberação de troponina na ausência de necrose miocárdica ainda gera muitos questionamentos na literatura, principalmente com relação às possíveis etiologias, embora seja apoiada principalmente por estudos com troponinas de sensibilidades crescentes. Como um fator de confusão, o mundo tem presenciado avanços recentes na precisão da cTn, principalmente após análises envolvendo a cTn-US, o que aumenta a sensibilidade e reduz a especificidade.

Com o surgimento de troponinas de alta sensibilidade, já foi descrita a relação entre o aumento da sensibilidade e o aumento do diagnóstico falso ⁽⁸⁷⁾. Atualmente observa-se uma nova e intrigante discussão, sobre a heterogeneidade dos *kits* de troponina e a influência dos laboratórios em cada um deles. A multiplicidade de *kits* de troponina, com valores de referência diferentes entre si – que utilizam reagentes diferentes, diferentes epítomos para se ligarem aos anticorpos, além de tempos de incubação distintos – leva à grande dificuldade de se encontrar uma uniformidade e real veracidade nas informações adquiridas e estudadas. Wu e Cristenson ⁽⁹⁶⁾ afirmaram a necessidade de se padronizar os *kits* para testes de detecção da troponina cardíaca. Ao contrário do que foi observado com a CKMB, a falta de padronização

para a calibração dos diferentes testes no mercado para a avaliação da troponina impede o estabelecimento de um limiar universal de corte para o percentil 99.

6 Conclusão



6 CONCLUSÃO

Nesta amostra estudada, a CKMB, diferentemente da cTnI, teve níveis de liberação dentro dos padrões recomendados pelas diretrizes e coincidiu com ausência de realce na RMC. Estes dados permitem sugerir um maior ponto de corte de troponina para o diagnóstico do IAM relacionado ao procedimento.

7 Referências

7 REFERÊNCIAS

1. Karmen A, Wroblewski F, Ladue JS. Transaminase activity in human blood. *J Clin Invest.* 1955;34(1):126-31.
2. Hess JW, MacDonald RP, Natho GJ, Murdock KJ. Serum creatine phosphokinase: evaluation of a commercial spectrophotometric method. *Clin Chem.* 1967;13(11):994-1005.
3. Dreyfus JC, Schapira G, Demos J. [Study of serum creatine kinase in myopathic patients and their families]. *Rev Fr Etud Clin Biol.* 1960;5:384-6.
4. van der Veen KJ, Willebrands AF. Isoenzymes of creatine phosphokinase in tissue extracts and in normal and pathological sera. *Clin Chim Acta.* 1966;13(3):312-6.
5. Gibler WB, Gibler CD, Weinshenker E, Abbottsmith C, Hedges JR, Barsan WG, et al. Myoglobin as an early indicator of acute myocardial infarction. *Ann Emerg Med.* 1987;16(8):851-6.
6. McCord J, Nowak RM, McCullough PA, Foreback C, Borzak S, Tokarski G, et al. Ninety-minute exclusion of acute myocardial infarction by use of quantitative point-of-care testing of myoglobin and troponin I. *Circulation.* 2001;104(13):1483-8.
7. Ladenson JH. Troponin I, the story. *Clin Chem.* 2010;56(3):482-3.
8. Landt Y, Vaidya HC, Porter SE, Whalen K, McClellan A, Amyx C, et al. Semi-automated direct colorimetric measurement of creatine kinase isoenzyme MB activity after extraction from serum by use of a CK-MB-specific monoclonal antibody. *Clin Chem.* 1988;34(3):575-81.

9. Tsung JS, Tsung SS. Creatine kinase isoenzymes in extracts of various human skeletal muscles. *Clin Chem.* 1986;32(8):1568-70.
10. Rosalki SB, Roberts R, Katus HA, Giannitsis E, Ladenson JH, Apple FS. Cardiac biomarkers for detection of myocardial infarction: perspectives from past to present. *Clin Chem.* 2004;50(11):2205-13.
11. Cummins B, Auckland ML, Cummins P. Cardiac-specific troponin-I radioimmunoassay in the diagnosis of acute myocardial infarction. *Am Heart J.* 1987;113(6):1333-44.
12. Bodor GS, Porter S, Landt Y, Ladenson JH. Development of monoclonal antibodies for an assay of cardiac troponin-I and preliminary results in suspected cases of myocardial infarction. *Clin Chem.* 1992;38(11):2203-14.
13. Katus HA, Remppis A, Neumann FJ, Scheffold T, Diederich KW, Vinar G, et al. Diagnostic efficiency of troponin T measurements in acute myocardial infarction. *Circulation.* 1991;83(3):902-12.
14. Apple FS. High-sensitivity cardiac troponin for screening large populations of healthy people: is there risk? *Clin Chem.* 2011;57(4):537-9.
15. Newby LK, Christenson RH, Ohman EM, Armstrong PW, Thompson TD, Lee KL, et al. Value of serial troponin T measures for early and late risk stratification in patients with acute coronary syndromes. The GUSTO-IIa Investigators. *Circulation.* 1998;98(18):1853-9.
16. Collinson PO, Rosalki SB, Flather M, Wolman R, Evans T. Early diagnosis of myocardial infarction by timed sequential enzyme measurements. *Ann Clin Biochem.* 1988;25(Pt 4):376-82.

17. Adams JE, 3rd, Abendschein DR, Jaffe AS. Biochemical markers of myocardial injury. Is MB creatine kinase the choice for the 1990s? *Circulation*. 1993;88(2):750-63.
18. Antman EM. Decision making with cardiac troponin tests. *N Engl J Med*. 2002;346(26):2079-82.
19. Apple FS. Tissue specificity of cardiac troponin I, cardiac troponin T and creatine kinase-MB. *Clin Chim Acta*. 1999;284(2):151-9.
20. White HD. Pathobiology of troponin elevations: do elevations occur with myocardial ischemia as well as necrosis? *J Am Coll Cardiol*. 2011;57(24):2406-8.
21. Macrae AR, Kavsak PA, Lustig V, Bhargava R, Vandersluis R, Palomaki GE, et al. Assessing the requirement for the 6-hour interval between specimens in the American Heart Association Classification of Myocardial Infarction in Epidemiology and Clinical Research Studies. *Clin Chem*. 2006;52(5):812-8.
22. Mair J, Artner-Dworzak E, Lechleitner P, Smidt J, Wagner I, Dienstl F, et al. Cardiac troponin T in diagnosis of acute myocardial infarction. *Clin Chem*. 1991;37(6):845-52.
23. Remppis A, Scheffold T, Greten J, Haass M, Greten T, Kubler W, et al. Intracellular compartmentation of troponin T: release kinetics after global ischemia and calcium paradox in the isolated perfused rat heart. *J Mol Cell Cardiol*. 1995;27(2):793-803.
24. Narula J, Haider N, Virmani R, DiSalvo TG, Kolodgie FD, Hajjar RJ, et al. Apoptosis in myocytes in end-stage heart failure. *N Engl J Med*. 1996;335(16):1182-9.

25. Bergmann O, Bhardwaj RD, Bernard S, Zdunek S, Barnabe-Heider F, Walsh S, et al. Evidence for cardiomyocyte renewal in humans. *Science*. 2009;324(5923):98-102.
26. Schwartz P, Piper HM, Spahr R, Spieckermann PG. Ultrastructure of cultured adult myocardial cells during anoxia and reoxygenation. *Am J Pathol*. 1984;115(3):349-61.
27. Feng J, Schaus BJ, Fallavollita JA, Lee TC, Canty JM, Jr. Preload induces troponin I degradation independently of myocardial ischemia. *Circulation*. 2001;103(16):2035-7.
28. Hessel MH, Atsma DE, van der Valk EJ, Bax WH, Schalij MJ, van der Laarse A. Release of cardiac troponin I from viable cardiomyocytes is mediated by integrin stimulation. *Pflugers Arch*. 2008;455(6):979-86.
29. Mingels A, Jacobs L, Michielsen E, Swaanenburg J, Wodzig W, van Dieijen-Visser M. Reference population and marathon runner sera assessed by highly sensitive cardiac troponin T and commercial cardiac troponin T and I assays. *Clin Chem*. 2009;55(1):101-8.
30. Baker P, Davies SL, Larkin J, Moulton D, Benton S, Roberts A, et al. Changes to the cardiac biomarkers of non-elite athletes completing the 2009 London Marathon. *Emerg Med J*. 2014;31(5):374-9.
31. Thygesen K, Mair J, Katus H, Plebani M, Venge P, Collinson P, et al. Recommendations for the use of cardiac troponin measurement in acute cardiac care. *Eur Heart J*. 2010;31(18):2197-204.
32. Turer AT, Addo TA, Martin JL, Sabatine MS, Lewis GD, Gerszten RE, et al. Myocardial ischemia induced by rapid atrial pacing causes troponin T release detectable by a highly sensitive assay: insights from a coronary sinus sampling study. *J Am Coll Cardiol*. 2011;57(24):2398-405.

-
33. Wallace TW, Abdullah SM, Drazner MH, Das SR, Khera A, McGuire DK, et al. Prevalence and determinants of troponin T elevation in the general population. *Circulation*. 2006;113(16):1958-65.
34. Katz SD, Hryniewicz K, Hriljac I, Balidemaj K, Dimayuga C, Hudaihed A, et al. Vascular endothelial dysfunction and mortality risk in patients with chronic heart failure. *Circulation*. 2005;111(3):310-4.
35. Nomenclature and criteria for diagnosis of ischemic heart disease. Report of the Joint International Society and Federation of Cardiology/World Health Organization task force on standardization of clinical nomenclature. *Circulation*. 1979;59(3):607-9.
36. Alpert JS, Thygesen K, Antman E, Bassand JP. Myocardial infarction redefined--a consensus document of The Joint European Society of Cardiology/American College of Cardiology Committee for the redefinition of myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol*. 2000;36(3):959-69.
37. Grobbee RB, Nathoe HM, Januzzi JL, Jr., van Kimmenade RR. Cardiac markers following cardiac surgery and percutaneous coronary intervention. *Clin Lab Med*. 2014;34(1):99-111, vii.
38. Thygesen K, Alpert JS, Jaffe AS, Simoons ML, Chaitman BR, White HD, et al. Third universal definition of myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol*. 2012;60(16):1581-98.
39. Thygesen K, Alpert JS, Jaffe AS, Simoons ML, Chaitman BR, White HD, et al. Third universal definition of myocardial infarction. *Eur Heart J*. 2012;33(20):2551-67.

40. Moussa ID, Klein LW, Shah B, Mehran R, Mack MJ, Brilakis ES, 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). *J Am Coll Cardiol*. 2013;62(17):1563-70.
41. Thygesen K, Alpert JS, White HD, Jaffe AS, Apple FS, Galvani M, et al. Universal definition of myocardial infarction. *Circulation*. 2007;116(22):2634-53.
42. Levy JH, Tanaka KA. Inflammatory response to cardiopulmonary bypass. *Ann Thorac Surg*. 2003;75(2):S715-20.
43. Shann KG, Likosky DS, Murkin JM, Baker RA, Baribeau YR, DeFoe GR, et al. An evidence-based review of the practice of cardiopulmonary bypass in adults: a focus on neurologic injury, glycemic control, hemodilution, and the inflammatory response. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2006;132(2):283-90.
44. Elahi MM, Yii M, Matata BM. Significance of oxidants and inflammatory mediators in blood of patients undergoing cardiac surgery. *J Cardiothorac Vasc Anesth*. 2008;22(3):455-67.
45. Edmunds LH, Jr., Colman RW. Thrombin during cardiopulmonary bypass. *Ann Thorac Surg*. 2006;82(6):2315-22.
46. Raivio P, Lassila R, Petaja J. Thrombin in myocardial ischemia-reperfusion during cardiac surgery. *Ann Thorac Surg*. 2009;88(1):318-25.
47. Bergsland J, Lingaas PS, Skulstad H, Hol PK, Halvorsen PS, Andersen R, et al. Intracoronary shunt prevents ischemia in off-pump coronary artery bypass surgery. *Ann Thorac Surg*. 2009;87(1):54-60.

-
48. Vassiliades TA Jr., Nielsen JL, Lonquist JL. Coronary perfusion methods during off-pump coronary artery bypass: results of a randomized clinical trial. *Ann Thorac Surg.* 2002;74(4):S1383-9.
49. Moller CH, Penninga L, Wetterslev J, Steinbruchel DA, Glud C. Clinical outcomes in randomized trials of off- vs. on-pump coronary artery bypass surgery: systematic review with meta-analyses and trial sequential analyses. *Eur Heart J.* 2008;29(21):2601-16.
50. Sellke FW, DiMaio JM, Caplan LR, Ferguson TB, Gardner TJ, Hiratzka LF, et al. Comparing on-pump and off-pump coronary artery bypass grafting: numerous studies but few conclusions: a scientific statement from the American Heart Association council on cardiovascular surgery and anesthesia in collaboration with the interdisciplinary working group on quality of care and outcomes research. *Circulation.* 2005;111(21):2858-64.
51. Benoit MO, Paris M, Sillera J, Fiemeyer A, Moatti N. Cardiac troponin I: its contribution to the diagnosis of perioperative myocardial infarction and various complications of cardiac surgery. *Crit Care Med.* 2001;29(10):1880-6.
52. Kovacevic R, Majkic-Singh N, Ignjatovic S, Otasevic P, Obrenovic R, Paris M, et al. Troponin T levels in detection of perioperative myocardial infarction after coronary artery bypass surgery. *Clin Lab.* 2004;50(7-8):437-45.
53. Noora J, Ricci C, Hastings D, Hill S, Cybulsky I. Determination of troponin I release after CABG surgery. *J Card Surg.* 2005;20(2):129-35.
54. Califf RM, Abdelmeguid AE, Kuntz RE, Popma JJ, Davidson CJ, Cohen EA, et al. Myonecrosis after revascularization procedures. *J Am Coll Cardiol.* 1998;31(2):241-51.

55. Ramsay J, Shernan S, Fitch J, Finnegan P, Todaro T, Filloon T, et al. Increased creatine kinase MB level predicts postoperative mortality after cardiac surgery independent of new Q waves. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2005;129(2):300-6.
56. Svedjeholm R, Dahlin LG, Lundberg C, Szabo Z, Kagedal B, Nylander E, et al. Are electrocardiographic Q-wave criteria reliable for diagnosis of perioperative myocardial infarction after coronary surgery? *Eur J Cardiothorac Surg.* 1998;13(6):655-61.
57. Chu A, Califf RM, Pryor DB, McKinnis RA, Harrell FE, Jr., Lee KL, et al. Prognostic effect of bundle branch block related to coronary artery bypass grafting. *Am J Cardiol.* 1987;59(8):798-803.
58. Feigenbaum H. Role of echocardiography in acute myocardial infarction. *Am J Cardiol.* 1990;66(18):17H-22H.
59. Parisi AF. The case for echocardiography in acute myocardial infarction. *J Am Soc Echocardiogr.* 1988;1(3):173-8.
60. Gibson RS, Bishop HL, Stamm RB, Crampton RS, Beller GA, Martin RP. Value of early two dimensional echocardiography in patients with acute myocardial infarction. *Am J Cardiol.* 1982;49(5):1110-9.
61. Reeder GS, Seward JB, Tajik AJ. The role of two-dimensional echocardiography in coronary artery disease: a critical appraisal. *Mayo Clin Proc.* 1982;57(4):247-58.
62. Mohler ER 3rd, Ryan T, Segar DS, Sawada SG, Sonel AF, Perkins L, et al. Clinical utility of troponin T levels and echocardiography in the emergency department. *Am Heart J.* 1998;135(2 Pt 1):253-60.

-
63. Visser CA, Lie KI, Kan G, Meltzer R, Durrer D. Detection and quantification of acute, isolated myocardial infarction by two dimensional echocardiography. *Am J Cardiol.* 1981;47(5):1020-5.
64. Heger JJ, Weyman AE, Wann LS, Rogers EW, Dillon JC, Feigenbaum H. Cross-sectional echocardiographic analysis of the extent of left ventricular asynergy in acute myocardial infarction. *Circulation.* 1980;61(6):1113-8.
65. Sawada SG, Ryan T, Conley MJ, Corya BC, Feigenbaum H, Armstrong WF. Prognostic value of a normal exercise echocardiogram. *Am Heart J.* 1990;120(1):49-55.
66. Ryan T, Vasey CG, Presti CF, O'Donnell JA, Feigenbaum H, Armstrong WF. Exercise echocardiography: detection of coronary artery disease in patients with normal left ventricular wall motion at rest. *J Am Coll Cardiol.* 1988;11(5):993-9.
67. Kontos MC, Kurdziel KA, Ornato JP, Schmidt KL, Jesse RL, Tatum JL. A nonischemic electrocardiogram does not always predict a small myocardial infarction: results with acute myocardial perfusion imaging. *Am Heart J.* 2001; 141(3):360-6.
68. Garvin AA, Cullom SJ, Garcia EV. Myocardial perfusion imaging using single-photon emission computed tomography. *Am J Card Imaging.* 1994;8(2):189-98.
69. Wagner A, Mahrholdt H, Holly TA, Elliott MD, Regenfus M, Parker M, et al. Contrast-enhanced MRI and routine single photon emission computed tomography (SPECT) perfusion imaging for detection of subendocardial myocardial infarcts: an imaging study. *Lancet.* 2003;361(9355):374-9.
70. Wu E, Judd RM, Vargas JD, Klocke FJ, Bonow RO, Kim RJ. Visualisation of presence, location, and transmural extent of healed Q-wave and non-Q-wave myocardial infarction. *Lancet.* 2001;357(9249):21-8.

71. Wu KC, Zerhouni EA, Judd RM, Lugo-Olivieri CH, Barouch LA, Schulman SP, et al. Prognostic significance of microvascular obstruction by magnetic resonance imaging in patients with acute myocardial infarction. *Circulation*. 1998;97(8):765-72.
72. Selvanayagam JB, Petersen SE, Francis JM, Robson MD, Kardos A, Neubauer S, et al. Effects of off-pump versus on-pump coronary surgery on reversible and irreversible myocardial injury: a randomized trial using cardiovascular magnetic resonance imaging and biochemical markers. *Circulation*. 2004;109(3):345-50.
73. Mahrholdt H, Wagner A, Judd RM, Sechtem U, Kim RJ. Delayed enhancement cardiovascular magnetic resonance assessment of non-ischaemic cardiomyopathies. *Eur Heart J*. 2005;26(15):1461-74.
74. Koenig SH, Spiller M, Brown RD, 3rd, Wolf GL. Relaxation of water protons in the intra- and extracellular regions of blood containing Gd(DTPA). *Magn Reson Med*. 1986;3(5):791-5.
75. Kim RJ, Judd RM, Chen EL, Fieno DS, Parrish TB, Lima JA. Relationship of elevated ²³Na magnetic resonance image intensity to infarct size after acute reperfused myocardial infarction. *Circulation*. 1999;100(2):185-92.
76. Fishbein MC, Wang T, Matijasevic M, Hong L, Apple FS. Myocardial tissue troponins T and I. An immunohistochemical study in experimental models of myocardial ischemia. *Cardiovasc Pathol*. 2003;12(2):65-71.
77. Otsuka T, Kawada T, Ibuki C, Seino Y. Association between high-sensitivity cardiac troponin T levels and the predicted cardiovascular risk in middle-aged men without overt cardiovascular disease. *Am Heart J*. 2010;159(6):972-8.

78. de Lemos JA, Drazner MH, Omland T, Ayers CR, Khera A, Rohatgi A, et al. Association of troponin T detected with a highly sensitive assay and cardiac structure and mortality risk in the general population. *JAMA*. 2010;304(22):2503-12.
79. Apple FS, Collinson PO, Biomarkers ITFoCAoC. Analytical characteristics of high-sensitivity cardiac troponin assays. *Clin Chem*. 2012;58(1):54-61.
80. Hueb W, Gersh BJ, Rezende PC, Garzillo CL, Lima EG, Vieira RD, et al. Hypotheses, rationale, design, and methods for prognostic evaluation of cardiac biomarker elevation after percutaneous and surgical revascularization in the absence of manifest myocardial infarction. A comparative analysis of biomarkers and cardiac magnetic resonance. The MASS-V Trial. *BMC Cardiovasc Disord*. 2012;12:65.
81. Mendis S, Thygesen K, Kuulasmaa K, Giampaoli S, Mahonen M, Ngu Blackett K, et al. World Health Organization definition of myocardial infarction: 2008-09 revision. *Int J Epidemiol*. 2011;40(1):139-46.
82. Rajiah P, Desai MY, Kwon D, Flamm SD. MR imaging of myocardial infarction. *Radiographics*. 2013;33(5):1383-412.
83. Kim RJ, Albert TS, Wible JH, Elliott MD, Allen JC, Lee JC, et al. Performance of delayed-enhancement magnetic resonance imaging with gadoversetamide contrast for the detection and assessment of myocardial infarction: an international, multicenter, double-blinded, randomized trial. *Circulation*. 2008;117(5):629-37.
84. Ricciardi MJ, Wu E, Davidson CJ, Choi KM, Klocke FJ, Bonow RO, et al. Visualization of discrete microinfarction after percutaneous coronary intervention associated with mild creatine kinase-MB elevation. *Circulation*. 2001;103(23):2780-3.

85. Saeed M, Weber O, Lee R, Do L, Martin A, Saloner D, et al. Discrimination of myocardial acute and chronic (scar) infarctions on delayed contrast enhanced magnetic resonance imaging with intravascular magnetic resonance contrast media. *J Am Coll Cardiol*. 2006;48(10):1961-8.
86. Gober V, Hohl A, Gahl B, Dick F, Eigenmann V, Carrel TP, et al. Early troponin T and prediction of potentially correctable in-hospital complications after coronary artery bypass grafting surgery. *PLoS One*. 2013;8(9):e74241.
87. Swaanenburg JC, Loeff BG, Volmer M, Boonstra PW, Grandjean JG, Mariani MA, et al. Creatine kinase MB, troponin I, and troponin T release patterns after coronary artery bypass grafting with or without cardiopulmonary bypass and after aortic and mitral valve surgery. *Clin Chem*. 2001;47(3):584-7.
88. Koh TW, Hooper J, Kemp M, Ferdinand FD, Gibson DG, Pepper JR. Intraoperative release of troponin T in coronary venous and arterial blood and its relation to recovery of left ventricular function and oxidative metabolism following coronary artery surgery. *Heart*. 1998;80(4):341-8.
89. Lim CC, van Gaal WJ, Testa L, Cuculi F, Arnold JR, Karamitsos T, et al. With the "universal definition," measurement of creatine kinase-myocardial band rather than troponin allows more accurate diagnosis of periprocedural necrosis and infarction after coronary intervention. *J Am Coll Cardiol*. 2011;57(6):653-61.
90. Paparella D, Cappabianca G, Visicchio G, Galeone A, Marzovillo A, Gallo N, et al. Cardiac troponin I release after coronary artery bypass grafting operation: effects on operative and midterm survival. *Ann Thorac Surg*. 2005;80(5):1758-64.
91. Januzzi JL, Lewandrowski K, MacGillivray TE, Newell JB, Kathiresan S, Servoss SJ, et al. A comparison of cardiac troponin T and creatine kinase-MB for patient evaluation after cardiac surgery. *J Am Coll Cardiol*. 2002;39(9):1518-23.

92. Pegg TJ, Maunsell Z, Karamitsos TD, Taylor RP, James T, Francis JM, et al. Utility of cardiac biomarkers for the diagnosis of type V myocardial infarction after coronary artery bypass grafting: insights from serial cardiac MRI. *Heart*. 2011; 97(10):810-6.
93. van Gaal WJ, Arnold JR, Testa L, Karamitsos T, Lim CC, Ponnuthurai FA, et al. Myocardial injury following coronary artery surgery versus angioplasty (MICASA): a randomised trial using biochemical markers and cardiac magnetic resonance imaging. *EuroIntervention*. 2011;6(6):703-10.
94. Fellahi JL, Gue X, Richomme X, Monier E, Guillou L, Riou B. Short- and long-term prognostic value of postoperative cardiac troponin I concentration in patients undergoing coronary artery bypass grafting. *Anesthesiology*. 2003;99(2): 270-4.
95. Wang TK, Stewart RA, Ramanathan T, Kang N, Gamble G, White HD. Diagnosis of MI after CABG with high-sensitivity troponin T and new ECG or echocardiogram changes: relationship with mortality and validation of the universal definition of MI. *Eur Heart J Acute Cardiovasc Care*. 2013;2(4):323-33.
96. Wu AH, Christenson RH. Analytical and assay issues for use of cardiac troponin testing for risk stratification in primary care. *Clin Biochem*. 2013;46(12): 969-78.