

RODRIGO MOREL VIEIRA DE MELO

**Liberação de biomarcadores de necrose miocárdica
após angioplastia coronária percutânea em
ausência de infarto do miocárdio manifesto:
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

2015

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação (CIP)

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

©reprodução autorizada pelo autor

Melo, Rodrigo Morel Vieira de

Liberação de biomarcadores de necrose miocárdica após angioplastia coronária percutânea em ausência de infarto do miocárdio manifesto : estudo com ressonância nuclear magnética / Rodrigo Morel Vieira de Melo. -- São Paulo, 2015.

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

Orientador: Whady Armindo Hueb.

Descritores: 1.Troponina 2.Angioplastia 3.Infarto do miocárdio 4.Doença da artéria coronariana 5.Imagem por ressonância magnética 6.Marcadores biológicos 7.Intervenção coronária percutânea

USP/FM/DBD-488/15

DEDICATÓRIA

À minha mãe.

AGRADECIMENTOS

Ao **Prof. Dr. Whady Hueb**, meu orientador, pela oportunidade que me proporcionou de trabalhar ao seu lado e por me ensinar, de forma tão brilhante, os princípios científicos e éticos da pesquisa.

A toda a equipe MASS, minha eterna admiração e carinho.

À minha família: Papai, Biro, Lara, e Dani. Mais uma conquista juntos.

NORMATIZAÇÃO

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

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

SUMÁRIO

Lista de figuras	
Lista de tabelas	
Lista de abreviaturas, símbolos e siglas	
Resumo	
Abstract	
1 INTRODUÇÃO	1
2 OBJETIVO	10
3 MÉTODOS	12
3.1 Pacientes	13
3.2 Intervenção coronária percutânea	14
3.3 Dosagem de biomarcadores	14
3.4 Ressonância magnética cardíaca	15
3.5 Definição de injúria miocárdica relacionada ao procedimento	16
3.6 Eletrocardiogramas	16
3.7 Comitê de ética.	17
3.8 Análise estatística	17
4 RESULTADOS	18
4.1 Fluxo de entrada dos pacientes	19
4.2 Características basais	21
4.3 Características angiográficas	22
4.4 Análise da ressonância magnética cardíaca.....	23
4.5 Análise da troponina I	23
4.6 Análise da CK-MB	24
4.7 Análise dos eletrocardiogramas	26
5 DISCUSSÃO	27
6 CONCLUSÃO	34
7 REFERÊNCIAS	36

LISTAS

FIGURAS

Figura 1 - Pacientes participantes do estudo	20
Figura 2 - Diagrama de caixa para valores de troponina	24
Figura 3 - Diagrama de caixa para valores de CK-MB	25

TABELAS

Tabela 1 - Características demográficas, clínicas e laboratoriais21

Tabela 2 - Características angiográficas22

ABREVIATURAS, SÍMBOLOS E SIGLAS

AVC	acidente vascular cerebral
CK-MB	creatinoquinase fração MB
CV	coeficiente de variância
DAC	doença arterial coronária
ECG	eletrocardiograma
HCFMUSP	Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo
IAM	infarto agudo do miocárdio
InCor	Instituto do Coração
RMC	ressonância magnética cardíaca
RTG	realce tardio pelo gadolínio
SCA	síndrome coronariana aguda
SPSS	<i>Statistical Package for the Social Sciences (SPSS)</i>
Tn	troponina

RESUMO

Melo RMV. *Liberação de biomarcadores de necrose miocárdica após angioplastia coronária percutânea em ausência de infarto do miocárdio manifesto: estudo com ressonância nuclear magnética* [tese]. São Paulo: Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo; 2015.

Introdução: A liberação de biomarcadores de necrose miocárdica após a intervenção coronária percutânea (ICP) ocorre frequentemente. No entanto, a correlação entre a liberação dos biomarcadores e o diagnóstico do infarto agudo do miocárdio (IAM) tipo 4a tem gerado controvérsia, especialmente com o aumento da sensibilidade nos ensaios de troponina (Tn). Neste estudo, objetivamos quantificar a liberação dos biomarcadores cardíacos em pacientes submetidos à ICP eletiva sem o surgimento de novo realce tardio pelo gadolínio (RTG) na ressonância magnética cardíaca (RMC) após o procedimento. **Métodos:** Foram incluídos pacientes consecutivos com doença arterial coronária estável e função ventricular preservada, com indicação eletiva para ICP em pelo menos duas artérias epicárdicas. RMC com RTG foi realizada em todos os pacientes antes e depois das intervenções. Medidas seriadas de Tn e creatinoquinase fração MB (CK-MB) foram realizadas imediatamente antes do procedimento até 48 horas após. Pacientes com novo RTG na RMC após o procedimento foram excluídos. **Resultados:** 71 pacientes foram referenciados para a realização eletiva da ICP sendo que 15 (21,1%) foram excluídos, 10 (14,1%) por causa do surgimento de um novo RTG na RMC após a ICP. Nos 56 pacientes sem a evidência de IAM tipo 4a pela RMC predominava o gênero masculino 37 (66,1%) com idade média de 61,7 (\pm 8,4) anos e escore de SYNTAX médio de 16,6 (\pm 7,7). Após a ICP, 48 (85,1%) pacientes apresentaram um pico de elevação de Tn acima do percentil 99 sendo que em 32 (57,1%) a elevação foi superior a 5 vezes esse limite, enquanto que apenas 2 (3,6%) apresentaram um pico de CK-MB maior do que 5 vezes o percentil 99. A mediana do pico de liberação da Tn foi de 0,290 (0,061 – 1,09) ng/mL, valor 7,25 vezes superior ao percentil 99. **Conclusão:** Diferentemente da CK-MB, a liberação da troponina I ocorre com frequência após procedimento de ICP mesmo na ausência de realce tardio pelo gadolínio na ressonância magnética cardíaca.

Descritores: troponina; angioplastia; infarto do miocárdio; doença da artéria coronariana; imagem por ressonância magnética; marcadores biológicos; intervenção coronária percutânea.

ABSTRACT

Melo RMV. *Biomarker release after percutaneous coronary intervention in patients without definitive myocardial infarction assessed by cardiac magnetic resonance with late gadolinium enhancement* [thesis]. São Paulo: "Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo"; 2015.

Background: The release of myocardial necrosis biomarkers after percutaneous coronary intervention (PCI) frequently occurs. However, the correlation between biomarker release and the diagnosis of procedure-related myocardial infarction (MI) (type 4a) has been controversial. This study aims to evaluate the amount and pattern of cardiac biomarker release after elective PCI in patients without the image of a new MI after the procedure assessed by cardiac magnetic resonance (CMR) with late gadolinium enhancement (LGE). **Methods:** Patients with normal baseline cardiac biomarkers referred for elective PCI were prospectively included. CMR with LGE was performed in all of the patients before and after the interventions. Measurements of troponin I (TnI) and creatinekinase MB fraction (CK-MB) were systematically performed before and after the procedure. Patients with a new LGE on the post-procedure CMR were excluded. **Results:** Of the 56 patients without the evidence of a procedure-related MI assessed by the CMR after PCI, 48 (85.1%) exhibited a TnI elevation peak above the 99th percentile. In 32 (57.1%), the peak was greater than 5 times this limit. On the other hand, 17 (30.4%) had a CK-MB peak above the limit of the 99th percentile, and this peak was greater than 5 times the 99th percentile in only 2 patients (3.6%). The median peak release of TnI was 0.290 (0.061 to 1.09) ng/ml, which is 7.25-fold higher than the 99th percentile. **Conclusions:** In contrast to CK-MB, TnI release often occurs after an elective PCI procedure, despite the absence of a new LGE on CMR.

Descriptors: troponin; angioplasty; myocardial infarction; coronary artery disease; magnetic resonance imaging; biological markers; percutaneous coronary intervention.

1 INTRODUÇÃO

1 INTRODUÇÃO

As troponinas (Tn) são proteínas existentes nas células musculares do aparelho miofibrilar que constituem o sarcômero. São compostas de três subunidades: troponina I (subunidade inibidora da actina), troponina T (subunidade ligada à miosina – tropomiosina) e a troponina C (subunidade ligada ao cálcio e reguladora da contração). A troponina C é idêntica tanto no músculo esquelético como no cardíaco, não sendo utilizada como marcador para injúria miocárdica. Em contraste, as troponinas I e T são produtos de genes diferentes no miocárdio e no tecido muscular não cardíaco, com sequências de aminoácidos distintas ¹. Assim, os imunoenaios com anticorpos monoclonais atualmente em uso apresentam elevada especificidade para essas isoformas cardíacas de Tn, sendo a base para a sua utilidade na prática clínica. Estudos realizados com a TnI não conseguiram encontrar qualquer nível dessa proteína fora do coração, em qualquer estágio do desenvolvimento neonatal ^{2,3}. Em contraste, a TnT pode ser detectada no plasma de indivíduos com significativa doença músculo esquelética ⁴.

Apesar das alterações séricas das TnT e TnI apresentarem uma elevada especificidade na detecção da lesão celular miocárdica, elas não definem a natureza dessa lesão. Assim, outras patologias que cursam com injúria miocárdica podem acarretar liberação desses biomarcadores e não necessariamente indicar a presença de um infarto agudo do miocárdio (IAM), como nas miocardites, insuficiência cardíaca, embolia pulmonar e

taquiarritmias. Ademais, alterações dinâmicas na troponina sérica podem ocorrer em situações outras não relacionadas à lesão miocárdica como na insuficiência renal, acidente vascular cerebral (AVC) e sepse^{5,6}.

As concentrações séricas de troponina começam a elevar-se entre duas a três horas após início dos sintomas do infarto agudo do miocárdio (IAM) podendo permanecer elevadas por até 10 a 14 dias a depender da extensão da necrose celular⁷. O momento do pico máximo de liberação varia a partir de 6 a 24 horas nos casos de reperfusão coronária precoce, até 48 horas quando não há reestabelecimento do fluxo sanguíneo^{8,9}. Embora as troponinas T e I estejam nos filamentos contráteis da célula muscular, aproximadamente entre 5% a 8% encontram-se livre no citoplasma¹⁰. Fontes propostas de liberação da troponina incluem: a apoptose, o ciclo celular normal dos miócitos, a liberação celular dos produtos de degradação proteolítica, o aumento da permeabilidade da parede celular e a formação com liberação de vesículas membranosas¹¹. Permanece controverso o conceito se a liberação desse biomarcador, através do aumento da permeabilidade da membrana celular, pode ocorrer na vigência de um insulto celular isquêmico transitório não letal¹².

Atualmente, através dos rápidos avanços em tecnologias de imunoensaios, fabricantes têm desenvolvido testes para detecção sérica de troponina com sensibilidade analítica e precisão sem precedentes. Ensaio mais sensíveis de troponina permitem detectar níveis baixos dessa proteína inclusive no soro de indivíduos saudáveis¹³. Frente à disponibilização de diversos ensaios de TnI e TnT, as atuais diretrizes recomendam que sejam

utilizados na prática clínica apenas os ensaios de troponina com um limite de imprecisão aceitável, representado por um coeficiente de variação (CV) igual ou inferior a 10% no valor do percentil 99 ^{14, 15}.

Entre outros biomarcadores frequentemente utilizados no diagnóstico de necrose miocárdica, destaca-se a creatininoquinase (CK). Essa enzima existe como isoenzimas, que são dímeros de cadeias M e B podendo formar três tipos de combinações: MM, MB, e BB ¹⁶. Estas isoenzimas estão amplamente distribuídas no citoplasma das células de diversos tecidos, com atividades mais elevadas no músculo esquelético, cérebro e tecido cardíaco. A sua função fisiológica principal é catalisar a fosforilação reversível da creatina (adição de um grupo fosfato à creatina) pela adenosina trifosfato com a formação de fosfocreatina (composto rico em energia) ^{17, 18}.

Elevações da CK sérica total apresentam baixa especificidade para lesão celular miocárdica, no entanto, a dosagem da isoenzima creatininoquinase fração MB (CK-MB), devido a sua distribuição preferencial no tecido cardíaco, possui uma melhor acurácia sendo por muitos anos o biomarcador de escolha para o diagnóstico de IAM ¹⁹. Os ensaios mais antigos dosavam a atividade sérica dessa isoenzima (CK-MB atividade), mas atualmente mede-se a quantidade sérica dessa isoenzima, independentemente da sua atividade (CK-MB massa), detectando, portanto, isoenzimas ativas e inativas, com uma melhora substancial na sensibilidade do método ²⁰. Apesar desses avanços, elevações séricas da CK-MB podem ocorrer na ausência de IAM como em lesões da musculatura esquelética ou danos teciduais em outros órgãos ²¹.

Na presença de um IAM, a CK-MB tipicamente começa a ser detectada no soro dentro de 4 a 6 horas do início dos sintomas, retornando para os níveis basais em 48 horas ²². Em contraste com a troponina, foi demonstrada com utilização da CK-MB, a necessidade de valores diferentes para o percentil 99 para homens e mulheres ²³.

A elevação da troponina e CK-MB ocorre em até 40% dos pacientes submetidos à intervenção coronária percutânea (ICP) eletiva ²⁴. Essa elevada ocorrência deve-se, sobretudo à adoção em larga escala dos ensaios de troponinas cardíacas mais sensíveis, que permitem identificar menores quantidades de necrose miocárdica quando comparada à CK-MB ^{25, 26}.

Diversas condições durante a ICP podem resultar em lesão miocárdica, como a embolização distal de partículas de aterosclerose ou trombo, oclusão de ramo lateral, dissecação coronária e trombose de stent ²⁷. Em uma pequena parcela dos procedimentos uma dessas complicações é clinicamente evidente, contudo na maioria dos casos a lesão miocárdica associada ao procedimento é detectada somente através da dosagem rotineira de biomarcadores em pacientes assintomáticos ²⁸.

A terceira definição universal de infarto do miocárdio defende o uso da troponina como o biomarcador de escolha para o diagnóstico de qualquer subcategoria do IAM utilizando o valor de corte do percentil 99 de uma população normal de referência para definir a presença de lesão cardíaca. Essa mesma publicação estabelece como IAM em decorrência da ICP (tipo 4a) uma elevação de CK-MB ou troponina maior que 5 vezes acima do

percentil 99 do método nas primeiras 48 horas após o procedimento, em pacientes com valores basais normais desses biomarcadores. Associado a esse critério laboratorial deve-se acrescentar um dos seguintes: 1- evidência clínica ou eletrocardiográfica de isquemia, 2- complicação angiográfica com limitação de fluxo, 3- exame de imagem com evidência de nova lesão miocárdica. Os autores sugerem utilizar o termo “injúria miocárdica” naqueles pacientes com elevação de biomarcadores abaixo de 5x o percentil 99 do método ou nos casos de elevação acima do percentil 99 sem alterações isquêmicas, angiográficas ou nos exames de imagem ²⁹.

A utilização do mesmo nível de corte para diferentes biomarcadores após procedimento de ICP é arbitrária e leva em consideração não apenas implicações clínicas, mas também epidemiológicas e sociais, já que reduzindo o nível de corte aumenta-se a incidência de infarto agudo do miocárdio na população. Nesse cenário, torna-se imperativo a correta identificação laboratorial daqueles pacientes que apresentarão implicações prognósticas ou sequelas miocárdicas irreversíveis após o procedimento de ICP.

Já foi sugerida que a liberação de CK-MB após ICP eletiva, principalmente valores acima de 5 vezes o percentil 99 do método, está associada a uma maior incidência de eventos cardiovasculares no seguimento de curto e longo prazo ^{30, 31}. Por outro lado, as implicações clínicas da elevação isolada de Tn após ICP ainda não estão bem caracterizadas. No contexto da síndrome coronariana aguda (SCA), a dosagem sérica de troponina apresenta elevada acurácia na detecção de

necrose miocárdica, além de ser um excelente marcador associado a eventos cardiovasculares e mortalidade ³². Mais recentemente, demonstrou-se ser útil também na estratificação de risco cardiovascular naqueles pacientes portadores de doença arterial coronariana (DAC) estável ³³. Contudo, demonstrar o seu real valor prognóstico no contexto da ICP eletiva tem sido prejudicado por vários motivos: utilização de diferentes pontos de corte para anormalidade entre os estudos, inclusão de pacientes com síndrome coronariana aguda, elevação da troponina basal em alguns pacientes submetidos à ICP eletiva e variação na sensibilidade e especificidade do método utilizado ³⁴⁻³⁸.

Na presença de elevação de biomarcadores de necrose miocárdica, o exame de imagem cardiovascular apresenta um papel fundamental na identificação e quantificação da massa miocárdica envolvida. Nesse cenário, a ressonância magnética cardíaca (RMC) tem emergido nos últimos anos como um método de imagem não invasivo que permite uma avaliação abrangente da anatomia e função do miocárdio, com níveis inigualáveis de precisão e reprodutibilidade ³⁹. A associação do gadolínio como agente de contraste extracelular utilizando sequências de realce tardio pós-gadolínio (RTG) aumentou ainda mais a capacidade e precisão em analisar a composição do tecido do miocárdio, especialmente na identificação da fibrose extracelular. Após a injeção endovenosa da solução de gadolínio, este rapidamente se dissemina através do tecido miocárdico extracelular sem penetrar no interior da célula. Particularmente, áreas de necrose e fibrose apresentam uma maior quantidade de água do que um tecido

miocárdico sadio causando um aumento no volume da matriz extracelular e conseqüentemente uma maior concentração do contraste de gadolínio nessa região, assim como uma lentificação do seu “wash-out”. O efeito do aumento no volume extracelular associado à lentificação do “wash-out” do gadolínio no tecido cicatricial acarreta em áreas brancas e brilhantes na RMC quando comparadas ao tecido miocárdico normal ao redor ⁴⁰⁻⁴².

Apesar de existirem diversas modalidades de exames cardiovasculares não invasivos que possibilitam a detecção e quantificação da fibrose miocárdica, como o ecodopplercardiograma, a cintilografia miocárdica, e a tomografia computadorizada por emissão de pósitrons, eles apresentam uma acurácia inferior à RMC com gadolínio que consiste no padrão-ouro para avaliação da fibrose miocárdica ^{37, 41, 43}.

Ricciardi e colaboradores em um estudo com nove pacientes que apresentaram elevações discretas de CK-MB após ICP demonstraram em todos os casos a presença de novo RTG na RMC após o procedimento, com capacidade de identificação de massa miocárdica lesionada de até 0,7 g ⁴⁴. Em outro trabalho, a RMC com RTG foi capaz de identificar corretamente áreas de lesão miocárdica irreversível em todos os 14 pacientes que apresentaram elevação de troponina após ICP eletiva apresentando uma forte correlação entre o pico de liberação em 24h e a quantidade em massa de novo RTG ⁴⁵.

Nesse contexto, tendo em vista a elevada acurácia da RMC na detecção anatômica do infarto do miocárdio, assim como o aumento na sensibilidade dos métodos laboratoriais em identificar a necrose do

cardiomiócito, é de interesse científico avaliar o comportamento desses biomarcadores após ICP eletiva naqueles pacientes que não apresentam sinais sugestivos de nova fibrose miocárdica através da RMC com RTG.

2 OBJETIVO

2 OBJETIVO

Identificar e quantificar a liberação dos biomarcadores de necrose miocárdica após intervenção coronária percutânea eletiva e comparar com a imagem da ressonância magnética cardíaca.

3 MÉTODOS

3 MÉTODOS

3.1 Pacientes

Pacientes ambulatoriais consecutivos acompanhados na unidade de aterosclerose do Instituto do Coração do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (Incor-HCFMUSP) que foram referenciados para a realização de angiografia coronária eletiva devido ao diagnóstico de isquemia miocárdica documentada clinicamente ou através de métodos não invasivos. Aqueles pacientes que apresentaram lesões coronárias obstrutivas superiores a 70% em pelo menos dois ramos epicárdicos principais foram incluídos no trabalho. Esses pacientes foram inicialmente avaliados por uma equipe composta por um cardiologista intervencionista, um cirurgião cardíaco e um cardiologista clínico, e posteriormente referenciados para a realização de ressonância magnética cardíaca com realce tardio pelo gadolínio, antes e após o procedimento de ICP, além da coleta de exames laboratoriais.

Foram considerados fatores de exclusão para o trabalho após a avaliação inicial: necessidade de revascularização miocárdica imediata, elevação basal dos biomarcadores de necrose miocárdica acima do percentil 99, infarto agudo do miocárdio nos últimos 3 meses, opção da equipe por revascularização miocárdica cirúrgica, revascularização miocárdica prévia (percutânea ou cirúrgica), lesão valvar cardíaca de grau moderado ou importante, insuficiência renal crônica estágio 3 ou superior, doença

inflamatória sistêmica, neoplasia maligna em tratamento, pacientes que recusaram a realização do procedimento ou que declinaram em conceder o consentimento informado. Adicionalmente, foram excluídos os pacientes contraindicados para a realização da ressonância magnética cardíaca (ex. claustrofobia, portadores de marcapasso), ou que apresentaram no exame inicial uma fração de ejeção do ventrículo esquerdo inferior a 55%. Pacientes com história recente (últimos 6 meses) de trombose venosa profunda ou embolia pulmonar também foram excluídos.

3.2 Intervenção coronária percutânea

A angioplastia coronária de pelo menos 2 ramos epicárdicos principais foi programada eletivamente com a utilização de stent convencional. Complicações durante o procedimento como dissecção vascular ou acidente vascular cerebral ou que resultasse em redução do fluxo coronário, como oclusão de ramo lateral, dissecção coronária, trombose aguda, embolização distal, assim como a falha na intervenção em pelo menos dois ramos epicárdicos principais, foram considerados fatores de exclusão ao estudo.

3.3 Dosagem de biomarcadores

Amostras de sangue foram coletadas de cada paciente para a medição dos níveis séricos de TnI e CK-MB massa imediatamente antes do procedimento, 6, 12, 24 e 48 horas após. Todas as amostras foram centrifugadas a 3000 rpm durante 20 minutos e foram analisadas em até 2

horas após a coleta. As dosagens dos biomarcadores foram realizadas utilizando kits específicos para o analisador de imunoensaio ADVIA Centaur (Siemens Health Care Diagnostics, Tarrytown, NY). O limite inferior de detecção da TnI utilizando o kit TnI-ultra é de 0,006 ng/mL, com o percentil 99 em 0,04 ng/mL. A precisão do ensaio, representado pelo coeficiente de variação é de 10% na concentração de 0,03 ng/mL. O limite inferior de detecção da CK-MB é de 0,18 ng/mL e os valores de corte no percentil 99, estabelecidos pelo nosso laboratório, são 3,8 ng/mL para as mulheres e 4,4 ng/mL para os homens. Os CVs para CK-MB, conforme especificado pelo fabricante, são 3,91% em 3,55 ng/mL e 3,61% em 80,16 ng/mL.

3.4 Ressonância magnética cardíaca

Todos os pacientes foram submetidos, durante a hospitalização eletiva para a ICP, à RMC com RTG antes e após o procedimento. Utilizou-se 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. Um 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 um intervalo de 5 a 10 minutos nos mesmos planos anteriores. O tamanho típico voxel foi de 1,6x2,1x8 mm, com matriz de reconstrução de 528 e um tamanho de voxel reconstruído de 0,6 mm. O método de obtenção e análise da RMC é padronizado em nosso

serviço e reproduzido de acordo com técnicas convencionais ⁴⁶. As imagens foram analisadas por dois observadores experientes, com a adição de um terceiro quando um consenso não era obtido inicialmente, todos sem o conhecimento de dados bioquímicos ou intervencionistas. As áreas de realce tardio pelo gadolínio foram definidas como uma intensidade de imagem maior que 2 desvios-padrão acima da média das intensidades em uma região remota do miocárdio normal na mesma imagem e quantificadas com o programa de planimetria assistida por computador CMR42 (Circle Cardiovascular Image - Calgary - Canadá).

3.5 Definição de injúria miocárdica relacionada ao procedimento

Em concordância com a terceira definição universal de infarto, foi considerado como injúria miocárdica relacionada ao procedimento a elevação de CK-MB ou troponina I acima de cinco vezes o percentil 99 durante as primeiras 48h após a ICP ²⁷.

3.6. Eletrocardiogramas

Foram obtidos eletrocardiogramas (ECGs) de 12 derivações de cada paciente imediatamente antes e 6, 12, 24, e 48 horas depois da ICP sendo analisados quanto à presença de novas ondas Q, sinais de isquemia ou a novo bloqueio de ramo esquerdo. Para a identificação de nova onda Q, foi utilizado o código de Minnessota, que é amplamente utilizado em estudos epidemiológicos e clínicos ^{47, 48}.

3.7 Comitê de ética

Todos os pacientes participantes do estudo assinaram termo de consentimento informado. O Comitê de ética do Instituto do Coração da Universidade de São Paulo aprovou o estudo, e todos os procedimentos foram realizados de acordo com a declaração de Helsinki.

3.8 Análise estatística

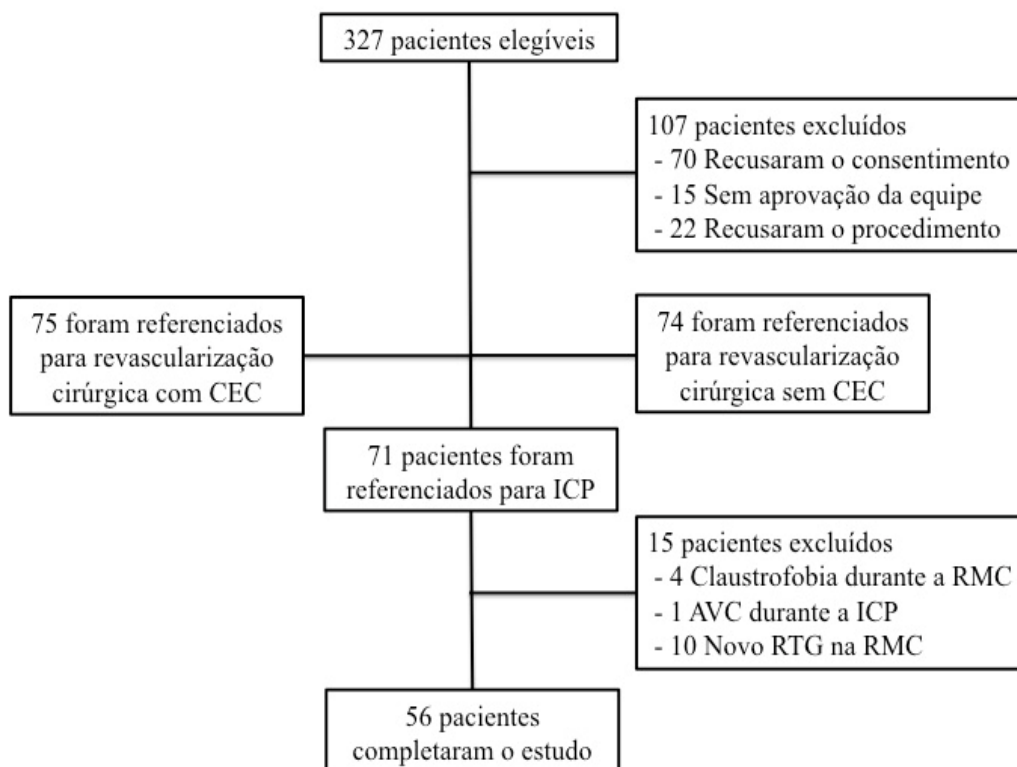
O teste de Kolmogorov-Smirnov foi utilizado para verificar a distribuição normal das variáveis contínuas. As variáveis com distribuição normal foram descritas pelas médias e desvios-padrão, enquanto aquelas com distribuição não simétrica foram descritas pelas medianas e percentis 25 e 75. O programa *Statistical Package for the Social Sciences (SPSS)* versão 20.0 foi utilizado para a análise dos dados.

4 RESULTADOS

4 RESULTADOS

4.1 Fluxo de entrada dos pacientes

Entre abril de 2012 e março de 2014 foram avaliados 327 pacientes ambulatoriais consecutivos com o diagnóstico de doença arterial coronariana estável e sintomas de angina, com angiografia coronária evidenciando lesões obstrutivas graves em pelo menos duas artérias epicárdicas principais. Dessa amostra, 107 (32,7%) pacientes foram excluídos do estudo. Os principais fatores de exclusão na amostra estão demonstrados na figura 1. Dos 220 pacientes restantes, 149 foram referenciados para revascularização miocárdica cirúrgica, 75 com circulação extracorpórea (CEC) e 74 sem CEC. Por fim, 71 pacientes, objeto dessa análise, foram encaminhados para a realização da intervenção coronária percutânea sendo excluídos posteriormente 15 (21,1%). Quatro (5,6%) por incapacidade na realização da RMC devido à claustrofobia, 1 (1,4%) devido a um AVC durante o procedimento e 10 (14,1%) por desenvolverem uma nova imagem de realce tardio na ressonância magnética cardíaca após o procedimento.



RMC = Ressonância magnética cardíaca; ICP = Intervenção coronária percutânea; RTG = Realce tardio pelo gadolínio; CEC = Circulação extracorpórea; AVC = Acidente vascular cerebral.

Figura 1 – Pacientes participantes do estudo

4.2 Características basais

As características demográficas, clínicas e laboratoriais dos 56 pacientes que completaram o estudo estão demonstradas na Tabela 1. Resumidamente, os pacientes apresentavam uma idade média de 61,7 ($\pm 8,4$) anos na época da realização do procedimento sendo que 37 (66,1%) pertenciam ao gênero masculino. Vinte e um (37,5%) apresentavam o diagnóstico de diabetes tipo 2 e 17 (30,4%) já haviam relatado ter sofrido um infarto agudo do miocárdio.

Tabela 1 – Características demográficas, clínicas e laboratoriais

	N=56
Idade (anos)	61,7 ($\pm 8,4$)
Gênero masculino, n (%)	37 (66,1%)
Diabetes, n (%)	21 (37,5%)
Hipertensão arterial, n (%)	47 (83,9%)
Tabagismo atual, n (%)	21 (37,5%)
DRC estágio I ou II	20 (35,7%)
IAM prévio, n (%)	17 (30,4%)
Angina, n (%)	50 (89,3%)
Angina CCS III-IV, n (%)	21 (37,5%)
Colesterol total (mg/dL)	174 (151 – 205)
LDL colesterol (mg/dL)	103 (76 – 133)
HDL colesterol (mg/dL)	35 (29 – 44)
Triglicerídeos (mg/dL)	146 (98 – 221)
Glicemia de jejum (mg/dL)	106 (98 – 130)

IAM = Infarto agudo do miocárdio; CCS = Canadian cardiovascular society; DRC = Doença renal crônica; LDL = *Low density lipoprotein*; HDL = *High density lipoprotein*.

4.3 Características angiográficas

Com relação às características angiográficas, metade dos pacientes 28 (50%) apresentava lesões coronárias obstrutivas biarteriais, enquanto os outros 28 (50%) triarteriais. A artéria descendente anterior estava envolvida em 48 (85,7%) dos casos. Seis (10,7%) pacientes apresentavam obstrução em tronco de coronária esquerda superior a 50% e foram submetidos à angioplastia desse vaso. A média do escore de SYNTAX foi de 16,6 ($\pm 7,7$) com um número médio de vasos tratados de 2,3 ($\pm 0,7$) e de stents implantados de 2,9 ($\pm 0,9$), Tabela 2.

Tabela 2 – Características angiográficas

	N=56
Biarteriais	28 (50%)
Triarteriais	28 (50%)
Número de vasos tratados	2,3 ($\pm 0,7$)
Stents implantados	2,9 ($\pm 0,9$)
ICP de Tronco da coronária esquerda	6 (10,7%)
ICP da Artéria descendente anterior	48 (85,7%)
Escore de SYNTAX	16,6 ($\pm 7,7$)

ICP = Intervenção coronária percutânea

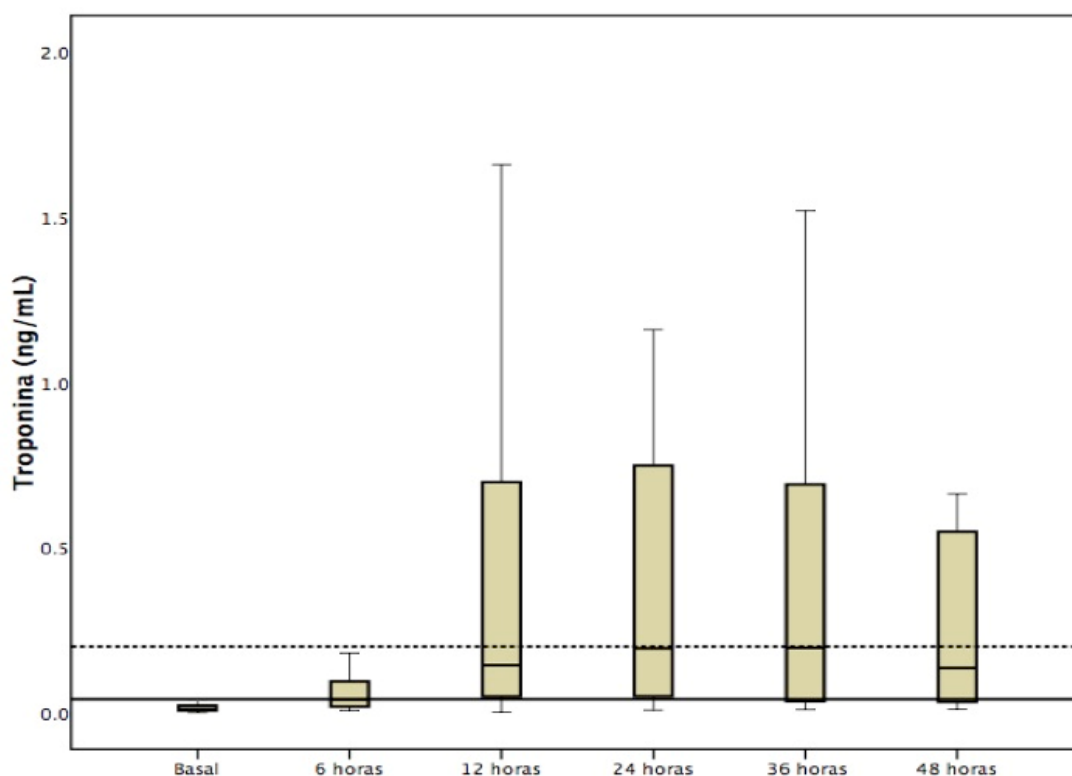
4.4 Análise da ressonância magnética cardíaca

Na análise da RMC realizada antes do procedimento, todos os pacientes apresentavam uma fração de ejeção do ventrículo esquerdo superior a 55% sendo a média de 65,7% ($\pm 9,8$). Nove (16,1%) pacientes apresentavam realce tardio pelo gadolínio na RMC basal com massa miocárdica média de 10,1 ($\pm 5,1$) gramas. O intervalo médio entre o procedimento e a realização da segunda RMC foi de 4,3 ($\pm 3,3$) dias.

4.5 Análise da troponina I

Trinta e quatro pacientes (60,7%) apresentavam um valor de troponina detectável anteriormente ao procedimento, porém abaixo do percentil 99, entre 0,006 ng/mL e 0,04 ng/mL. A mediana do pico de liberação da troponina I foi de 0,290 (0,061 – 1,09) ng/mL, valor 7,25 vezes superior ao percentil 99 do método, com pico máximo de 11,240 ng/mL. O padrão de liberação da troponina I nas 48h está demonstrado na Figura 2.

Após a intervenção coronária percutânea, 48 (85,1%) pacientes apresentaram um pico de elevação de troponina acima do limite da normalidade de 0,04 ng/mL. Injúria miocárdica relacionada ao procedimento ocorreu em 32 (57,1%) pacientes, com a elevação de TnI superior ao limite de 5 vezes o percentil 99. Assim, a especificidade da TnI foi de 42,9% para definição de IAM tipo 4a utilizando o valor de corte da terceira definição universal de infarto agudo do miocárdio.



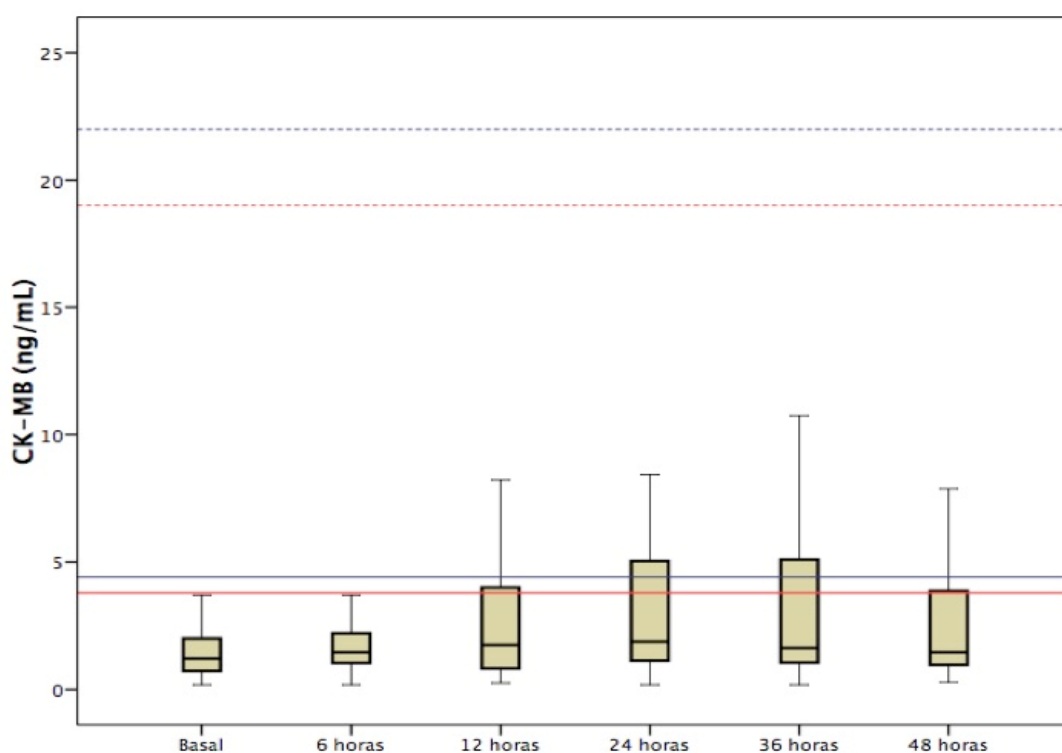
Limite das caixas representam os quartis superior e inferior. Linhas cheias representam as medianas. As barras de erro acima e abaixo das caixas representam os percentis 90 e 10, respectivamente. A linha contínua representa o percentil 99 da troponina I e a linha tracejada representa 5 vezes o percentil 99.

Figura 2 – Diagrama de caixa para valores de troponina

4.6 Análise da CK-MB

A mediana do pico de liberação da CK-MB foi de 3,54 (1,38 – 7,39) ng/mL para homens e 2,10 (0,95 – 3,69) ng/mL para mulheres, valores 1,24 e 1,80 vezes inferiores ao percentil 99 do método, respectivamente. O pico máximo de liberação da CK-MB foi de 42,29 ng/mL. O padrão de liberação da CK-MB nas 48h está demonstrado na figura 3. Após o procedimento, 17 (30,4%) pacientes apresentaram elevação de CK-MB acima do percentil 99.

Injúria miocárdica relacionada ao procedimento ocorreu em 2 (3,6%) pacientes com a elevação de CK-MB superior a 5 vezes o percentil 99. Assim, a especificidade da CK-MB foi de 96,4% para definição de IAM tipo 4a utilizando o valor de corte da terceira definição universal de infarto agudo do miocárdio.



Limite das caixas representam os quartis superior e inferior. Linhas cheias representam as medianas. As barras de erro acima e abaixo das caixas representam os percentis 90 e 10, respectivamente. A linha contínua representa o percentil 99 da CK-MB e a linha tracejada representa 5 vezes o percentil 99 (azul representa homens, e vermelho representa mulheres).

Figura 3 – Diagrama de caixa para valores de CK-MB

4.7 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 ICP. Após o procedimento, não houve alterações nos ECGs seriados, em comparação ao ECGs basais, nos 56 pacientes incluídos no estudo.

5 DISCUSSÃO

5 DISCUSSÃO

Em nosso estudo, obtivemos uma amostra homogênea de pacientes com doença arterial coronária estável e função ventricular preservada encaminhados para procedimento eletivo de intervenção coronária percutânea. A nossa população apresentava uma média baixa do escore de SYNTAX condizente com a indicação do tratamento percutâneo da doença arterial coronária. Diferentemente de outros estudos que avaliaram a liberação de biomarcadores de necrose miocárdica após angioplastia, excluímos pacientes que apresentavam síndrome coronariana aguda e aqueles com elevação basal da troponina acima do percentil 99³⁵⁻³⁷. Adicionalmente, devido à exclusão programada da nossa amostra daqueles pacientes com novo realce tardio na ressonância nuclear magnética após a angioplastia, estudamos apenas pacientes sem a evidência de uma lesão isquêmica irreversível ao tecido muscular cardíaco causado pelo procedimento percutâneo.

Na análise dos biomarcadores anteriormente ao procedimento, a maioria dos nossos pacientes apresentavam um valor de troponina I detectável, abaixo do percentil 99, mesmo representando uma amostra apenas com portadores de doença arterial coronariana estável e função ventricular sistólica preservada. Esse resultado é condizente com o perfil de sensibilidade da troponina I utilizada, além de ser um marcador de maior gravidade da doença arterial coronária na nossa população⁴⁹.

O principal resultado do nosso estudo foi demonstrar uma alta incidência de liberação de troponina I acima do limite recomendado para o diagnóstico de IAM tipo 4a, mesmo na ausência de uma nova imagem sugestiva de fibrose micárdica na RMC com RTG. Esse resultado se torna ainda mais significativo, tendo em vista que foi utilizado um ensaio de TnI contemporâneo, sendo válido supor que um ensaio de troponina de alta sensibilidade poderia aumentar ainda mais esta incidência. Por outro lado, o biomarcador de necrose miocárdica CK-MB exibiu um perfil de liberação após o procedimento de angioplastia mais condizente com o resultado da ressonância magnética cardíaca. Adicionalmente, a ausência de alterações eletrocardiográficas sugestivas de isquemia miocárdica nos ECGs seriados após o procedimento, assim como a não ocorrência de complicações angiográficas durante o procedimento, fortalecem ainda mais o perfil de liberação do biomarcador CK-MB em detrimento da troponina I.

Esse resultado encontra-se em linha com estudos recentes que sugerem que a CK-MB deve ser o biomarcador de escolha para a detecção de infarto agudo do miocárdio peri-procedimento. Em um trabalho com o uso da RMC com RTG, Lim e colaboradores avaliaram trinta e dois pacientes submetidos à intervenção coronária percutânea multiarterial e encontrou que os pacientes com IAM tipo 4a definido pela CK-MB apresentou melhor correlação com uma nova lesão na RMC do que o IAM tipo 4a definido pela troponina ²⁷. Adicionalmente, em um outro estudo com 4.930 pacientes submetidos a implante de stent coronário eletivo, IAM tipo 4a (conforme a antiga definição universal de infarto do miocárdio, com elevação de CK-MB

ou troponina superior a 3 vezes o percentil 99) ocorreu em 7,2% utilizando como critério a CK-MB e em 24,3% utilizando como critério a troponina. Neste mesmo estudo, a elevação da troponina em 20 vezes o percentil 99 foi associado com taxas de mortalidade semelhantes à de uma elevação de 3 vezes da CK-MB ³⁸.

Nos últimos anos, a substituição gradual da CK-MB por troponina como o biomarcador cardíaco de escolha deveu-se sobretudo a alta sensibilidade da troponina para detecção de pequenos graus de mionecrose, sendo de elevada relevância e benefício comprovado no cenário da avaliação da dor torácica e na estratificação de risco nas síndromes coronarianas agudas. No entanto, no contexto de um infarto agudo do miocárdio periprocedimento, a escolha do biomarcador e do respectivo nível de corte, deve ser guiado pelo impacto prognóstico assim como o surgimento de sequelas anatômicas.

Algumas hipóteses podem justificar essa elevação de troponina I acima dos valores preconizados como definidores de IAM associado ao procedimento de angioplastia, mesmo na ausência de uma imagem anatômica sugestiva de um novo infarto agudo do miocárdio à RMC.

A ressonância magnética cardíaca com a técnica de realce tardio pelo gadolínio poderia apresentar uma sensibilidade insuficiente na detecção de pequenas áreas de necrose miocárdica. Contudo, esse método atualmente representa o padrão-ouro para o diagnóstico não invasivo de fibrose miocárdica de origem isquêmica ^{37, 41, 43}. Kim e colaboradores demonstraram uma sensibilidade para detecção de fibrose miocárdica de até 99% na fase

aguda de um IAM⁵⁰. Adicionalmente, Wu e colaboradores identificaram corretamente e com alta sensibilidade, imagens focais de realce tardio pelo gadolínio na RMC após um infarto agudo do miocárdio com áreas de detecção de até 0,16 gramas⁴⁰. Por outro lado, sabe-se atualmente que a técnica de RMC com RTG apresenta uma menor sensibilidade na detecção de fibrose miocárdica com padrão de distribuição intersticial. Nesses casos, a ressonância magnética cardíaca com a técnica de mapeamento de T1 tem sido uma ferramenta utilizada recentemente com melhor acurácia⁵¹⁻⁵³. Contudo, ainda não é certo se especificamente esse tipo de IAM após ICP (IAM tipo 4a) pode manifestar-se com esse padrão distinto de fibrose miocárdica e qual seria o eventual benefício da RMC com mapeamento de T1 nesse cenário. No nosso trabalho, foi utilizado a RMC com realce tardio pelo gadolínio por ser uma técnica mais testada na literatura e devido ao padrão segmentar e regional da fibrose miocárdica de etiologia isquemia favorecer esse método³⁹. Adicionalmente, diversos trabalhos na literatura já demonstraram a capacidade de detecção de novo realce tardio com gadolínio na ressonância magnética cardíaca precocemente após o insulto isquêmico (primeiras 24 horas) que persiste após 6 meses de evolução. Contudo, devido a presença de edema na fase aguda do evento (primeiros 14 dias) há uma tendência de redução da área desse realce tardio após esse período^{54, 55}.

Outra hipótese seria a liberação da troponina I a partir do cardiomiócito para a corrente sanguínea sem ocorrer de fato a necrose celular. Esta teoria é recentemente debatida na literatura, impulsionada pelo

aumento na sensibilidade analítica dos testes de troponina com a subsequente perda de especificidade⁵⁶. Diversos estudos têm sugerido que as troponinas podem ser liberadas a partir dos cardiomiócitos sem que haja necrose da membrana celular. Redfearn DP e colaboradores apresentaram uma série de pacientes com elevação de troponina na corrente sanguínea após episódios de taquicardia supraventricular sustentada sendo que em todos os casos a angiografia coronária era normal⁵⁷. Adicionalmente, Turer AT e colaboradores detectaram elevação de troponina T de alta sensibilidade nos soros do seio coronário e do sangue periférico em dezenove pacientes submetidos à taquicardia atrial induzida por eletroestimulação. Apesar dessa elevação de TnT tender a ser maior naqueles pacientes com doença arterial coronária ou com elevação concomitante de lactato – ambos os casos sugerindo isquemia celular – ela também ocorreu, na mesma magnitude em pacientes sem DAC e sem elevação de lactato⁵⁸.

Em nosso trabalho, não avaliamos o impacto prognóstico a longo prazo nessa população específica de pacientes com liberação de troponina I após procedimento de ICP na ausência de um novo RTG na RMC. Em um estudo recente com 152 pacientes consecutivos após revascularização miocárdica cirúrgica ou percutânea que realizaram RMC após o procedimento, a presença de novo RTG na RMC foi independentemente associado a eventos combinados cardiovasculares após um seguimento de 2,9 anos. Nesse mesmo estudo, o valor de troponina após o procedimento não apresentou nenhuma associação independente com pior prognóstico,

sugerindo que a presença de uma seqüela anatômica e não a elevação isolada desse biomarcador afetaria o desfecho clínico do paciente⁵⁹.

Em contraste com a TnI, o padrão de liberação da CK-MB após procedimento de ICP foi consistente com a nossa população de pacientes sem a evidência de uma nova imagem anatômica de IAM na RMC. Apesar da terceira definição universal de infarto agudo do miocárdio sugerir a elevação de forma semelhante da troponina ou da CK-MB acima de 5 vezes o percentil 99 para definir IAM do tipo 4a, esses biomarcadores apresentam claramente padrões de sensibilidade diferentes e portanto deveriam ter valores de corte distintos.

6 CONCLUSÃO

6 CONCLUSÃO

Após intervenção coronária percutânea eletiva, a liberação da troponina I e não da CK- MB ocorreu frequentemente, e com valores acima dos limites atuais para a definição de infarto agudo do miocárdio tipo 4a, mesmo na ausência de uma nova imagem sugestiva de fibrose do miocárdio definida pela ressonância magnética cardíaca com realce tardio pelo gadolínio.

7 REFERÊNCIAS

7 REFERÊNCIAS

- 1 – Shave R, George KP, Atkinson G, Hart E, Middleton N, Whyte G, Gaze D, Collinson PO. Exercise-induced cardiac troponin T release: a meta-analysis. *Med Sci Sports Exerc.* 2007;39(12):2099-106.
- 2 – Adams JE 3rd, Bodor GS, Dávila-Román VG, Delmez JA, Apple FS, Ladenson JH, Jaffe AS. Cardiac troponin I. A marker with high specificity for cardiac injury. *Circulation* 1993;88(1):101-6.
- 3 – Bodor GS, Porterfield D, Voss EM, Smith S, Apple FS. Cardiac troponin-I is not expressed in fetal and healthy or diseased adult human skeletal muscle tissue. *Clin Chem.* 1995;41(12 pT 1):1710-5.
- 4 – Jaffe AS, Vasile VC, Milone M, Saenger AK, Olson KN, Apple FS. Diseased skeletal muscle: a noncardiac source of increased circulating concentrations of cardiac troponin T. *J Am Coll Cardiol.* 2011;58(17):1819-24.
- 5 – Hamm CW, Giannitsis E, Katus HA. Cardiac troponin elevations in patients without acute coronary syndrome. *Circulation* 2002;106(23):2871-2.
- 6 – Agewall S, Giannitsis E, Jernberg T, Katus H. Troponin elevation in coronary vs. non-coronary disease. *Eur Heart J.* 2011;32(4):404-11.
- 7 – Macrae AR, Kavsak PA, Lustig V, Bhargava R, Vandersluis R, Palomaki GE, Yerna MJ, Jaffe AS. 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.

- 8 – Mair J, Artner-Dworzak E, Lechleitner P, Smidt J, Wagner I, Dienstl F, Puschendorf B. Cardiac troponin T in diagnosis of acute myocardial infarction. *Clin Chem.* 1991; 37(6):845-52.
- 9 – Pegg TJ, Maunsell Z, Karamitsos TD, Taylor RP, James T, Francis JM, Taggart DP, White H, Neubauer S, Selvanayagam JB. 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.
- 10 – Katus HA, Remppis A, Scheffold T, Diederich KW, Kuebler W. Intracellular compartmentation of cardiac troponin T and its release kinetics in patients with reperfused and nonreperfused myocardial infarction. *Am J Cardiol.* 1991;67(16):1360-7.
- 11 – Vasile VC, Jaffe A. The biological basis of troponin in heart disease: possible uses for troponin fragmentology. *Heart Metab.* 2009;43:5-8.
- 12 – 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.
- 13 – Venge P, Johnston N, Lindahl B, James S. Normal plasma levels of cardiac troponin I measured by the high-sensitivity cardiac troponin I access prototype assay and the impact on the diagnosis of myocardial ischemia. *J Am Coll Cardiol.* 2009;54(13):1165-72.
- 14 – Morrow DA, Cannon CP, Jesse RL, Newby LK, Ravkilde J, Storrow AB, Wu AH, Christenson RH, Apple FS, Francis G, Tang W, National Academy of Clinical Biochemistry. National Academy of Clinical Biochemistry Laboratory Medicine Practice Guidelines: clinical characteristics and utilization of biochemical markers in acute coronary syndromes. *Clin Chem.* 2007;53(4):552-74.

- 15 – Gibler WB, Canon CP, Blomkains AL, Char DM, Drew BJ, Hollander JE, Jaffe AS, Jesse RL, Newby LK, Ohman EM, Peterson ED, Pollack CV; American Heart Association Council on Clinical Cardiology; American Heart Association Council on Cardiovascular Nursing; Quality of Care and Outcomes Research Interdisciplinary Working Group; Society of Chest Pain Centers. Practical implementation of the guidelines for unstable angina non-ST-segment elevation myocardial infarction in the emergency department. *Ann Emerg Med.* 2005;46(2):185-97.
- 16 – Bessman SP, Carpenter CL. The creatine-creatine phosphate energy shuttle. *Annu Rev Biochem.* 1985;54:831-62.
- 17 – Roberts R, Gowda KS, Ludbrook PA, Sobel BE. Specificity of elevated serum MB creatine phosphokinase activity in the diagnosis of acute myocardial infarction. *Am J Cardiol.* 1975;36(4):433-7.
- 18 – Trask RV, Billadello JJ. Tissue-specific distribution and developmental regulation of M and B creatine kinase mRNAs. *Biochim Biophys Acta.* 1990;1049(2):182-8.
- 19 – 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.
- 20 – Panteghini M. Diagnostic application of CK-MB mass determination. *Clin Chim Acta.* 1998;272(1):23-31.
- 21 – Puleo PR, Guadagno PA, Roberts R, Scheel MV, Marian AJ, Churchill D, Perryman MB. Early diagnosis of acute myocardial infarction based on assay for subforms of creatine kinase-MB. *Circulation.* 1990; 82(3):759-64.

- 22 – Puleo PR, Meyer D, Wathen C, Tawa CB, Wheeler S, Hamburg RJ, Ali N, Obermueller SD, Triana JF, Zimmerman JL, et al. Use of a rapid assay of subforms of creatine kinase-MB to diagnose or rule out acute myocardial infarction. *N Engl J Med*. 1994;331(9):561-6.
- 23 – Apple FS, Quist HE, Doyle PJ, Otto AP, Murakami MM. Plasma 99th percentile reference limits for cardiac troponin and creatine kinase MB mass for use with European Society of Cardiology/American College of Cardiology consensus recommendations. *Clin Chem*. 2003;49(8):1331-6.
- 24 – Herrmann J. Peri-procedural myocardial injury: 2005 update. *Eur Heart J*. 2005;26(23):2493-519.
- 25 – Roger VL, Killian JM, Weston SA, Jaffe AS, Kors J, Santrach PJ, Tunstall-Pedoe H, Jacobsen SJ. Redefinition of myocardial infarction: prospective evaluation in the community. *Circulation*. 2006;114(8):790-7.
- 26 – Lansky AJ, Stone GW. Periprocedural myocardial infarction: prevalence, prognosis, and prevention. *Circ Cardiovasc Interv*. 2010;3(6):602-610.
- 27 – Lim CC, van Gaal WJ, Testa L, Cuculi F, Arnold JR, Karamitsos T, Francis JM, Petersen SE, Digby JE, Westaby S, Antoniades C, Kharbada RK, Burrell LM, Neubauer S, Banning AP. 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 Amer Coll Cardiol*. 2011;57(6):653-61.
- 28 – Cuculi F, Lim CC, Banning AP. Periprocedural myocardial injury during elective percutaneous coronary intervention: is it important and how can it be prevented? *Heart*. 2010;96(10):736-40.

- 29 – Thygesen, K., Alpert JS, Jaffe AS, Simoons ML, Chaitman BR, White HD, Joint ESC/ACCF/AHA/WHF Task Force for the Universal Definition of Myocardial Infarction, Katus HA, Lindahl B, Morrow DA, Clemmensen PM, Johanson P, Hod H, Underwood R, Bax JJ, Bonow RO, Pinto F, Gibbons RJ, Fox KA, Atar D, Newby LK, Galvani M, Hamm CW, Uretsky BF, Steg PG, Wijns W, Bassand JP, Menasché P, Ravkilde J, Ohman EM, Antman EM, Wallentin LC, Armstrong PW, Simoons ML, Januzzi JL, Nieminen MS, Gheorghide M, Filippatos G, Luepker RV, Fortmann SP, Rosamond WD, Levy D, Wood D, Smith SC, Hu D, Lopez-Sendon JL, Robertson RM, Weaver D, Tendera M, Bove AA, Parkhomenko AN, Vasilieva EJ, Mendis S. Third universal definition of myocardial infarction. *Circulation*. 2012;126(16):2020-35.
- 30 – Brener SJ, Ellis SG, Schneider J, Topol EJ. Frequency and long-term impact of myonecrosis after coronary stenting. *Eur Heart J*. 2002;23(11):869-76.
- 31 – Kini A, Marmur JD, Kini S, Dangas G, Cocke TP, Wallenstein S, Brown E, Ambrose JA, Sharma SK. Creatine kinase-MB elevation after coronary intervention correlates with diffuse atherosclerosis, and low-to-medium level elevation has a benign clinical course: implications for early discharge after coronary intervention. *J Am Coll Cardiol*. 1999;34(3):663-71.
- 32 – Newby LK, Goldmann BU, Ohman EM. Troponin: an important prognostic marker and risk-stratification tool in non-ST-segment elevation acute coronary syndromes. *J Am Coll Cardiol*. 2003;41(4 Suppl S):31S-36S.
- 33 – Hsieh BP, Rogers AM, Na B, Wu AH, Schiller NB, Whooley MA. Prevalence and prognostic significance of incidental cardiac troponin T elevation in ambulatory patients with stable coronary artery disease: data from the Heart and Soul study. *Am Heart J*. 2009;158(4):673-9.

- 34 – Eggers KM, Lagerqvist B, Venge P, Wallentin L, Lindahl B. Persistent cardiac troponin I elevation in stabilized patients after an episode of acute coronary syndrome predicts long-term mortality. *Circulation*. 2007;116(17):1907-14.
- 35 – Jeremias A, Kleiman NS, Nassif D, Hsieh WH, Pencina M, Maresh K, Parikh M, Cutlip DE, Waksman R, Goldberg S, Berger PB, Cohen DJ; Evaluation of Drug Eluting Stents and Ischemic Events (EVENT) Registry Investigators. Prevalence and prognostic significance of preprocedural cardiac troponin elevation among patients with stable coronary artery disease undergoing percutaneous coronary intervention: results from the evaluation of drug eluting stents and ischemic events registry. *Circulation* 2008;118(6): 632-8.
- 36 – Prasad A, Gersh BJ, Bertrand ME, Lincoff AM, Moses JW, Ohman EM, White HD, Pocock SJ, McLaurin BT, Cox DA, Lansky AJ, Mehran R, Stone GW. Prognostic significance of periprocedural versus spontaneously occurring myocardial infarction after percutaneous coronary intervention in patients with acute coronary syndromes: an analysis from the ACUITY (Acute Catheterization and Urgent Intervention Triage Strategy) trial. *J Am Coll Cardiol*. 2009;54(5):477-86.
- 37 – Prasad A, Rihal CS, Lennon RJ, Singh M, Jaffe AS, Holmes DR Jr. Significance of periprocedural myonecrosis on outcomes after percutaneous coronary intervention: an analysis of preintervention and postintervention troponin T levels in 5487 patients. *Circ Cardiovasc Interv*. 2008;1(1):10-9.
- 38 – Novack V, Pencina M, Cohen DJ, Kleiman NS, Yen CH, Saucedo JF, Berger PB, Cutlip DE. Troponin criteria for myocardial infarction after percutaneous coronary intervention. *Arch Intern Med*. 2012;172(6):502-508.
- 39 – Ambale-Venkatesh B, Lima JA. Cardiac MRI: a central prognostic tool in myocardial fibrosis. *Nat Rev Cardiol*. 2015;12(1):18-29.

- 40 – 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.
- 41 – Wagner A, Mahrholdt H, Holly TA, Elliott MD, Regenfus M, Parker M, Klocke FJ, Bonow RO, Kim RJ, Judd RM. 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.
- 42 – Wu KC, Zerhouni EA, Judd RM, Lugo-Olivieri CH, Barouch LA, Schulman SP, Blumenthal RS, Lima JA. Prognostic significance of microvascular obstruction by magnetic resonance imaging in patients with acute myocardial infarction. *Circulation*. 1998;97(8):765-72.
- 43 – Moon JC, Reed E, Sheppard MN, Elkington AG, Ho SY, Burke M, Petrou M, Pennell DJ. The histologic basis of late gadolinium enhancement cardiovascular magnetic resonance in hypertrophic cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol*. 2004;43(12):2260-4.
- 44 – Ricciardi MJ, Wu E, Davidson CJ, Choi KM, Klocke FJ, Bonow RO, Judd RM, Kim RJ. Visualization of discrete microinfarction after percutaneous coronary intervention associated with mild creatine kinase-MB elevation. *Circulation*. 2001;103(23):2780-3.
- 45 – Selvanayagam JB, Porto I, Channon K, Petersen SE, Francis JM, Neubauer S, Banning AP. Troponin elevation after percutaneous coronary intervention directly represents the extent of irreversible myocardial injury: insights from cardiovascular magnetic resonance imaging. *Circulation*. 2005;111(8):1027-32.

-
- 46 – Hudsmith LE, Petersen SE, Francis JM, Robson MD, Neubauer S. Normal human left and right ventricular and left atrial dimensions using steady state free precession magnetic resonance imaging. *J Cardiovasc Magn Reson.* 2005;7(5):775-82.
- 47 – Rautaharju PM, Calhoun HP, Chaitman BR. NOVACODE serial ECG classification system for clinical trials and epidemiologic studies. *J Electrocardiol.* 1992;24 Suppl:179-87.
- 48 – Crow RS, Prineas RJ, Jacobs DR, Blackburn H. A new epidemiologic classification system for interim myocardial infarction from serial electrocardiographic changes. *Am J Cardiol.* 1989;64(8):454-61.
- 49 – Omland T, de Lemos JA, Sabatine MS, Christophi CA, Rice MM, Jablonski KA, Tjora S, Domanski MJ, Gersh BJ, Rouleau JL, Pfeffer MA, Braunwald E; Prevention of Events with Angiotensin Converting Enzyme Inhibition (PEACE) Trial Investigators. A sensitive cardiac troponin T assay in stable coronary artery disease. *N Engl J Med.* 2009;361(26):2538-47.
- 50 – Kim RJ, Albert TS, Wible JH, Elliott MD, Allen JC, Lee JC, Parker M, Napoli A, Judd RM; Gadoversetamide Myocardial Infarction Imaging Investigators. 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.
- 51 – Dall'Armellina E, Piechnik SK, Ferreira VM, Si QL, Robson MD, Francis JM, Cuculi F, Kharbanda RK, Banning AP, Choudhury RP, Karamitsos TD, Neubauer S. Cardiovascular magnetic resonance by non contrast T1-mapping allows assessment of severity of injury in acute myocardial infarction. *J Cardiovasc Magn Reson.* 2012;14:15.

- 52 – Messroghli DR, Walters K, Plein S, Sparrow P, Friedrich MG, Ridgway JP, Sivanathan MU. Myocardial T1 mapping: application to patients with acute and chronic myocardial infarction. *Magn Reson Med*. 2007;58(1):34-40.
- 53 – Karamitsos TD, Piechnik SK, Banyersad SM, Fontana M, Ntusi NB, Ferreira VM, Whelan CJ, Myerson SG, Robson MD, Hawkins PN, Neubauer S, Moon JC. Noncontrast T1 mapping for the diagnosis of cardiac amyloidosis. *J Am Coll Cardiol Cardiovasc Imaging*. 2013;6(4):488-97.
- 54 – Dall'Armellina E, Karia N, Lindsay AC, Karamitsos TD, Ferreira V, Robson MD, Kellman P, Francis JM, Forfar C, Prendergast BD, Banning AP, Channon KM, Kharbanda RK, Neubauer S, Choudhury RP. Dynamic changes of edema and late gadolinium enhancement after acute myocardial infarction and their relationship to functional recovery and salvage index. *Circ Cardiovasc Imaging*. 2011;4(3):228-36.
- 55 – Nijveldt R, Beek AM, Hofman MB, Umans VA, Algra PR, Spreeuwenberg MD, Visser CA, van Rossum AC. Late gadolinium-enhanced cardiovascular magnetic resonance evaluation of infarct size and microvascular obstruction in optimally treated patients after acute myocardial infarction. *J Cardiovasc Magn Reson*. 2007;9(5):765-70.
- 56 – Apple FS, Smith SW, Pearce LA, Ler R, Murakami MM. Use of the Centaur TnI-Ultra Assay for detection of myocardial infarction and adverse events in patients presenting with symptoms suggestive of acute coronary syndrome. *Clin Chem*. 2008;54(4):723-8.
- 57 – Redfearn DP, Ratib K, Marshall HJ, Griffith MJ. Supraventricular tachycardia promotes release of troponin I in patients with normal coronary arteries. *Int J Cardiol*. 2005;102(3):521-2.

58 – Turer AT, Addo TA, Martin JL, Sabatine MS, Lewis GD, Gersten RE, Keeley EC, Cigarroa JE, Lange RA, Hillis LD, de Lemos JA. 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.

59 – Rahimi K, Banning AP, Cheng AS, Pegg TJ, Karamitsos TD, Channon KM, Darby S, Taggart D, Neubauer S, Selvanayagam JB. Prognostic value of coronary revascularisation-related myocardial injury: a cardiac magnetic resonance imaging study. *Heart.* 2009;95(23):1937-43.