

# **LEANDRO MENEZES ALVES DA COSTA**

Liberação de biomarcadores de necrose miocárdica  
após revascularização cirúrgica do miocárdio  
sem circulação extracorpórea,  
em ausência de infarto do miocárdio manifesto,  
avaliado pela ressonância magnética cardíaca

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 Armindo Hueb

São Paulo

2017

**Dados Internacionais de Catalogação na Publicação (CIP)**

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

©reprodução autorizada pelo autor

Costa, Leandro Menezes Alves da

Liberação de biomarcadores de necrose miocárdica após revascularização cirúrgica do miocárdio sem circulação extracorpórea, em ausência de infarto do miocárdio manifesto, avaliado pela ressonância magnética cardíaca / Leandro Menezes Alves da Costa. -- São Paulo, 2017.

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

Orientador: Whady Armindo Hueb.

Descritores: 1.Troponina 2.Ponte de artéria coronária 3.Infarto do miocárdio  
4.Doença da artéria coronariana 5.Imagem por ressonância magnética 6.Biomarcadores  
7.Circulação extracorpórea

USP/FM/DBD-045/17

**Dedicatória**

---

---

A meus pais, Fernando Augusto Alves da Costa e Elizabeth Menezes Alves da Costa, minhas referências. Manifesto minha eterna gratidão pelo companheirismo e amizade. Como pais, ambos cumprem, com rara perspicácia e sabedoria, a função de criação e a orientação de seus filhos. Como médicos, souberam me orientar durante todas as fases de minha formação.

A minha esposa, Gisele Guimarães Maciel, pelo exemplo de médica, companheira e amiga. Presente, integralmente, em todas as minhas realizações.

A meu irmão, Guilherme Menezes Alves da Costa, eterno amigo, por me ensinar mais do que aprendeu comigo.

A minha avó Zulmira Pires Menezes, exemplo de superação, principalmente ajudando a me levantar e mostrando-me o caminho nas horas mais difíceis.

Aos amigos da equipe MASS, Dr. Paulo Cury Rezende, Dra. Cibele Larosa Garzillo, Dr. Eduardo Gomes de Lima, Dra. Rosa Rahmi Garcia, Dr. Rodrigo Morel Vieira de Melo, Dr. Fernando Teichii Costa Oikawa, Dr. Thiago Luis Scudeler e Dr. Diogo Freitas Cardoso de Azevedo, Priscila Borges Miyamoto Giachetti, Myrthes Takiuti, Ana Luiza Carvalho, Laura Caringe, Eliana Lima e Marcela Silva. Grato pela receptividade, convívio e aprendizado.

## **Agradecimientos**

---

---

Ao **Prof. Dr. Whady Hueb**, meu orientador, pelo exemplo de sabedoria, amizade, honestidade e profissionalismo. Pesquisador, orientador e médico da mais elevada qualidade, exerce sua liderança com excelência impecável. Manifesto aqui minha eterna gratidão pela confiança, paciência e oportunidade de aprendizado.

## **NORMATIZAÇÃO**

Esta tese está de acordo 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 abreviaturas, símbolos e siglas**

## **Lista de figuras**

## **Lista de tabelas**

## **Resumo**

## **Abstract**

<b>1 INTRODUÇÃO</b> .....	1
1.1 Perspectiva histórica dos marcadores de necrose miocárdica .....	2
1.2 Fisiologia da CPK .....	6
1.3 Fisiologia das troponinas .....	7
1.4 Mecanismos de infarto do miocárdio espontâneo.....	11
1.5 Infarto após procedimentos de revascularização miocárdica .....	12
1.6 Exames para investigação do infarto do miocárdio .....	17
<b>2 OBJETIVO</b> .....	21
<b>3 MÉTODOS</b> .....	23
3.1 População.....	24
3.2 Revascularização cirúrgica do miocárdio.....	25
3.3 Técnica cirúrgica.....	26
3.4 Dosagem de biomarcadores .....	26
3.5 Eletrocardiogramas.....	27
3.6 Ressonância magnética cardíaca.....	27
3.7 Definição de lesão miocárdica relacionada ao procedimento de revascularização miocárdica.....	29
3.8 Comitê de Ética .....	29
3.9 Análise estatística.....	30
<b>4 RESULTADOS</b> .....	31
4.1 Fluxo de entrada dos pacientes.....	32
4.2 Características basais.....	34
4.3 Análise da ressonância magnética cardíaca.....	36
4.4 Análise do eletrocardiograma .....	36
4.5 Análise da troponina .....	36
4.6 Análise da CK-MB massa .....	39
4.7 Correlação entre os biomarcadores.....	43
<b>5 DISCUSSÃO</b> .....	44
<b>6 CONCLUSÃO</b> .....	51
<b>7 REFERÊNCIAS</b> .....	53

**Listas**



## ABREVIATURAS, SÍMBOLOS E SIGLAS

<b>BRE</b>	Bloqueio de ramo esquerdo
<b>CCS</b>	Canadian Cardiovascular Society;
<b>CEC</b>	Circulação extracorpórea
<b>CK-MB</b>	Creatinoquinase fração MB
<b>CV</b>	Coeficiente de Variância
<b>DAC</b>	Doença arterial coronária
<b>DHL</b>	Desidrogenase láctica
<b>ECG</b>	Eletrocardiograma
<b>FEVE</b>	Fração de ejeção do ventrículo esquerdo
<b>HCFMUSP</b>	Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo
<b>IAM</b>	Infarto Agudo do Miocárdio
<b>InCor</b>	Instituto do Coração
<b>RM</b>	Revascularização miocárdica cirúrgica
<b>RMC</b>	Ressonância Magnética Cardíaca
<b>ROC</b>	<i>Receiver Operating Characteristic (ROC curve)</i>
<b>RTG</b>	Realce Tardio pelo Gadolínio
<b>SCA</b>	Síndrome Coronariana Aguda
<b>SPSS</b>	<i>Statistical Package for the Social Sciences (SPSS)</i>
<b>TGO</b>	Transaminase glutâmica oxalacética

## FIGURAS

<b>Figura 1 -</b>	Linha do tempo com evolução dos marcadores de infarto do miocárdio .....	5
<b>Figura 2 -</b>	Fluxograma dos pacientes incluídos no estudo .....	33
<b>Figura 3 -</b>	Percentagem de pacientes que apresentaram elevação de troponina, de acordo com o percentil 99 .....	37
<b>Figura 4 -</b>	Padrão de elevação da troponina nas 72 horas após a cirurgia .....	38
<b>Figura 5 -</b>	Percentagem de pacientes que apresentaram elevação de CK-MB, de acordo com o percentil 99 .....	40
<b>Figura 6 -</b>	Padrão de liberação da CK-MB nos diferentes tempos de coleta para o sexo masculino .....	41
<b>Figura 7 -</b>	Padrão de liberação da CK-MB nos diferentes tempos de coleta para o sexo feminino .....	42
<b>Figura 8 -</b>	Gráfico de dispersão para os valores de pico dos biomarcadores troponina I e CK-MB .....	43

## TABELAS

<b>Tabela 1 -</b>	Características clínicas, demográficas e angiográficas.....	35
-------------------	---	----

**Resumo**

---

---

Costa LMA. *Liberação de biomarcadores de necrose miocárdica após revascularização cirúrgica do miocárdio sem circulação extracorpórea, em ausência de infarto do miocárdio manifesto, avaliado pela ressonância magnética cardíaca* [tese]. São Paulo: Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo; 2017.

**Introdução:** A liberação de biomarcadores de necrose miocárdica após revascularização miocárdica cirúrgica (RM) ocorre com frequência. No entanto, a correlação entre a liberação de biomarcadores e o diagnóstico do infarto agudo do miocárdio (IAM) periprocedimento gera controvérsias, especialmente com o aumento da sensibilidade nos ensaios de troponina (Tn). Neste estudo, objetivou-se quantificar a liberação dos biomarcadores cardíacos em pacientes submetidos à RM, sem o uso de circulação extra corpórea (CEC), que não apresentaram evidências de infarto do miocárdio por meio da avaliação do realce tardio pelo gadolínio (RTG) na ressonância magnética cardíaca (RMC). **Métodos:** Pacientes portadores de doença arterial coronária estável e função ventricular preservada, com indicação eletiva para RM sem CEC, foram incluídos. RMC com RTG foi realizada em todos os pacientes antes e depois do procedimento. Aferições seriadas de Tn e creatinoquinase fração MB (CK-MB) foram realizadas antes do procedimento e até 72h após. Pacientes com RTG na RMC após o procedimento foram excluídos. **Resultados:** 73 pacientes foram referenciados para a realização eletiva da RM sem CEC e 20 (27%) foram excluídos, 14 (19%) por causa do surgimento de um novo RTG na RMC. Dentre os 53 pacientes sem evidência de IAM periprocedimento pela RMC, 37 (70%) eram do gênero masculino, a média da idade foi 63 ( $\pm$  10) anos e o escore SYNTAX médio encontrado foi 20 ( $\pm$ 7). Após a RM, todos os pacientes apresentaram um pico de elevação de Tn acima do percentil 99; em 48 (91%) pacientes a elevação foi superior a 10 vezes esse limite. Por outro lado, 41 (76%) pacientes apresentaram pico de CK-MB acima do percentil 99 e em apenas 7 (13%) este pico foi superior à 10 vezes o percentil 99. A mediana do pico de liberação da Tn foi 2,0 (0,8 – 3,7) ng/mL, valor 50 vezes superior ao percentil 99. **Conclusão:** Diferente da CK-MB, a liberação da troponina I ocorre, frequentemente, após procedimento de RM sem CEC na ausência de realce tardio pela RMC.

**Descritores:** troponina; ponte de artéria coronária; infarto do miocárdio; doença da artéria coronariana; imagem por ressonância magnética; biomarcadores; circulação extracorpórea.

## **Abstract**

---

---



Costa LMA. *Biomarker release after coronary artery bypass grafting 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"; 2017.

**Background:** The release of myocardial necrosis biomarkers after off-pump coronary artery bypass grafting (OPCAB) frequently occurs. However, the correlation between biomarker release and the diagnosis of procedure-related myocardial infarction (MI) (type 5) has been controversial. This study aims to evaluate the amount and pattern of cardiac biomarker release after elective OPCAB in patients without the image of a new MI assessed by cardiac magnetic resonance (CMR) with late gadolinium enhancement (LGE). **Methods:** Patients with normal baseline cardiac biomarkers referred for elective OPCAB were prospectively included. CMR with LGE was performed in all patients before and after interventions. Measurements of troponin I (cTnI) 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 53 patients without the evidence of a procedure-related MI assessed by the CMR after OPCAB, all patients exhibited cTnI elevation peak above the 99th percentile. In 48 (91%), the peak value was greater than 10 times this threshold. However, 41 (76%) had CK-MB peak above the limit of the 99th percentile, and this peak was greater than 10 times the 99th percentile in only 7 patients (13%). The median peak release of cTnI was 0.20 (0.8 – 3.7) ng/mL, which is 50-fold higher than the 99th percentile. **Conclusions:** In contrast to CK-MB, cTnI release often occurs after an elective OPCAB procedure, despite the absence of a new LGE on CMR.

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

# 1 Introdução

---

## 1 INTRODUÇÃO

### 1.1 PERSPECTIVA HISTÓRICA DOS MARCADORES DE NECROSE MIOCÁRDICA

Os conhecimentos sobre os marcadores de necrose miocárdica estão em constante evolução nos últimos 60 anos. A história dos biomarcadores cardíacos iniciou-se com testes pouco sensíveis e com baixa especificidade nos anos de 1950 e 1960. O primeiro biomarcador disponível de rotina foi a transaminase glutâmica oxalacética (TGO), descrita inicialmente, em 1954, e quantificada utilizando ensaios de espectrofotometria. Progressivamente, demonstrou-se que este marcador apresentava inadequada sensibilidade e especificidade clínica para o diagnóstico de infarto do miocárdio por estar presente em diversos tecidos, incluindo o miocárdio, fígado, músculo esquelético e nas hemácias <sup>(1)</sup>.

Em 1956, foi caracterizada a elevação da isoenzima desidrogenase láctica (DHL), após infarto do miocárdio. Esta enzima é amplamente distribuída nos tecidos, incluindo o miocárdio, músculo esquelético, fígado, rins e hemácias, portanto, o aumento da DHL total é inespecífico para a determinação do sítio acometido <sup>(2)</sup>. Testes adicionais, utilizando a DHL como biomarcador de necrose miocárdica, foram realizados durante a década de 1970. Mas seu uso nesse contexto tornou-se obsoleto com o desenvolvimento de imunoenaios para CK-MB na década de 1980.

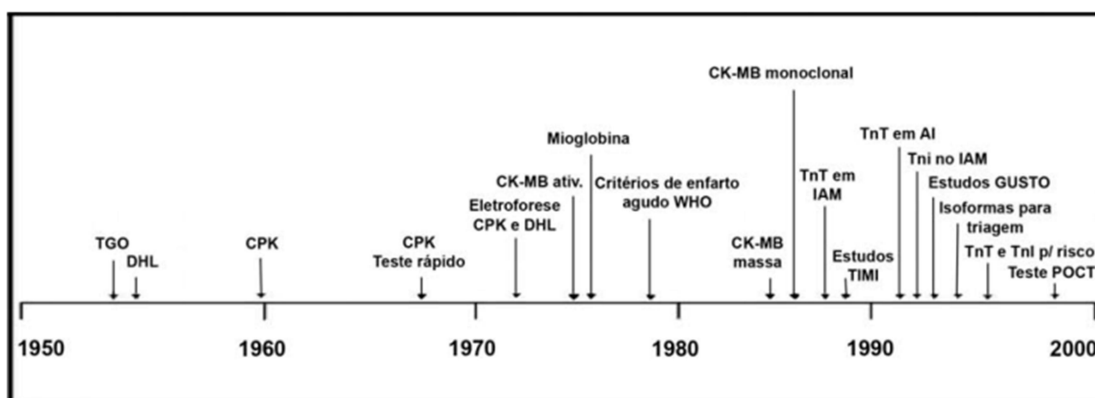
No início da década de 1960, avanços técnicos permitiram o desenvolvimento de teste rápido e reprodutível para determinação quantitativa da CPK total <sup>(3)</sup>. Este biomarcador pode ser encontrado em diferentes sítios do organismo, incluindo o miocárdio, o músculo esquelético, cérebro e intestinos <sup>(4)</sup>. Desse modo, o principal inconveniente desse biomarcador é a baixa especificidade em relação ao miocárdio, particularmente em situações de lesão muscular esquelética. Testes para CPK e DHL apresentavam sensibilidade e especificidade semelhantes para infarto do miocárdio. Embora a utilização da CPK fosse mais adequada em comparação com a TGO, a aferição da CPK total não permitiu o diagnóstico confiável de infarto do miocárdio.

Com a evolução do conhecimento dos mecanismos intracelulares, a proteína mioglobina foi descrita, como um potencial marcador sérico de necrose de células miocárdicas, em 1975 <sup>(5)</sup>. Outro importante estudo utilizando a mioglobina foi realizado em 1987. Detectou-se sensibilidade de 57% para infarto agudo do miocárdio, quando dosada na admissão no setor de emergência e de 100% após 3 horas <sup>(6)</sup>. A mioglobina é uma proteína que contém o componente heme, encontrado no miocárdio e no músculo esquelético. A liberação inicia-se 1 hora após infarto, com pico entre 4 e 12 horas e retorno aos valores basais após 24 horas. Em razão de sua cinética de elevação, foi utilizada, nos anos 1990 e 2000, como biomarcador de necrose, por ser encontrada de modo mais precoce que a CK-MB e a troponina. Particularmente é útil quando usada em conjunto com outros

biomarcadores em protocolos para exclusão rápida do diagnóstico de infarto <sup>(7)</sup>.

Assim que a CPK total foi reconhecida por sua baixa especificidade e acurácia inadequada para o diagnóstico de infarto do miocárdio, foi descrita a elevação da fração específica de CPK do músculo cardíaco: a creatinofosfoquinase fração MB (CK-MB) que, em seguida, teve seu papel determinado no diagnóstico do infarto agudo.

O primeiro estudo envolvendo o ensaio quantitativo para CK-MB foi realizado em 1974 <sup>(8)</sup>. A partir de 1980, com o início dos estudos com trombolíticos no infarto agudo, as técnicas de eletroforese utilizadas para dosagem da CK-MB eram realizadas entre 2 a 3 horas e apresentavam-se excessivamente lentas diante da possibilidade de tratamento imediato <sup>(9)</sup>. Nesse período, foram desenvolvidas as técnicas específicas para a determinação quantitativa de CK-MB por meio de anticorpo monoclonal altamente sensível, posteriormente, chamada CK-MB-massa <sup>(10)</sup>. Com este avanço, houve aumento significativo de sensibilidade. Mesmo após a demonstração de modo definitivo que a musculatura esquelética contém pequenas quantidades de CK-MB (1-3%) <sup>(11)</sup>, esse biomarcador tornou-se padrão ouro para o diagnóstico de infarto do miocárdio.



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

Com a evidência de especificidade insuficiente da CK-MB-massa, a pesquisa voltou-se aos componentes proteicos do sarcômero. Inicialmente, as cadeias leves de miosina miocárdicas demonstraram-se idênticas àquelas encontradas no músculo esquelético e, por esse motivo, foram descartadas como marcadores de infarto miocárdico <sup>(12)</sup>. Posteriormente, iniciou-se a pesquisa com as troponinas. A troponina foi descrita, pela primeira vez, como marcador de infarto do miocárdio, em 1987 <sup>(13)</sup>. Em 1989, foram desenvolvidos anticorpos para a troponina T <sup>(14)</sup> e, em 1992, para a troponina I <sup>(15)</sup>.

Nesse momento, embora as troponinas I e T apresentassem elevada especificidade para o tecido miocárdico, a sensibilidade ostentada não correspondia às expectativas. O estudo de Katus e colaboradores de 1991 demonstrou que, apesar da alta especificidade, a sensibilidade da troponina T para infarto agudo do miocárdio foi 78%, quando utilizado o limite de detecção de 0,5 mcg/L. A alta sensibilidade da troponina foi então

identificada neste estudo, com valor de 95%, com a inclusão da análise dos pacientes com diagnóstico de angina instável <sup>(16)</sup>.

Desse modo, comprovou-se que as troponinas elevam-se em situações nas quais a CK-MB mantém-se em valores normais, além de que esta elevação tem importância diagnóstica e prognóstica em síndromes coronarianas agudas <sup>(17)</sup>. A partir desse momento, a troponina consolidou-se como o principal marcador de infarto do miocárdio <sup>(16, 18)</sup>. A troponina T foi liberada para uso como marcador no infarto agudo, em 1995, e a troponina I, em 1996 <sup>(18)</sup>.

## 1.2 FISILOGIA DA CPK

A creatinofosfoquinase (CPK) é a enzima cuja função fisiológica principal é a catalização do processo reversível de fosforilação da creatina, caracterizada pela adição de um grupo fosfato proveniente da adenosina trifostato à creatina, com a formação de fosfocreatina <sup>(19)</sup>. Apresenta-se em duas formas nas mitocôndrias, relacionadas ou não com o sarcômero. No citoplasma, é composta por dois monômeros, “M” e “B” que compõem suas três formas moleculares, MM, BB e MB. A CK-BB está presente sobretudo no cérebro e nos pulmões. A CK-MM está amplamente distribuída no miocárdio e no músculo esquelético, e em indivíduos normais compreende 99% da CPK sérica. A CK-MB é o dímero mais específico do miocárdio, onde apresenta sua localização predominante, embora também seja

encontrada no músculo esquelético <sup>(20)</sup>. Após a ocorrência de infarto agudo do miocárdio, a cinética da elevação sérica da CK-MB é semelhante à da CPK total e inicia-se após 4 a 6 horas, com pico em 24 horas e retorno aos valores basais em 48 a 72 horas.

Contudo, a elevação de CK-MB sérica ocorre comumente em situações de dano muscular esquelético, e em outras condições de lesão miocárdica de etiologia não isquêmica, como na miocardite, tromboembolismo pulmonar e contusão cardíaca. Por essa razão, o padrão cinético típico de ascensão e queda aumenta a especificidade do método para o diagnóstico de infarto do miocárdio.

A isoenzima CK-MB foi o biomarcador de escolha para o diagnóstico de infarto do miocárdio por muitos anos <sup>(21)</sup>. Atualmente, com o surgimento de ensaios com maior especificidade, como a troponina, alguns autores não têm mais sugerido sua utilização na prática clínica. Por outro lado, o aumento da sensibilidade dos ensaios da troponina vem sendo amplamente debatido na literatura e alguns autores têm sugerido a utilização complementar da CK-MB para a tomada de decisão clínica <sup>(22)</sup>.

### 1.3 FISIOLOGIA DAS TROPONINAS

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 incluem: troponina I, que é



responsável pela inibição da enzima actinmiosina  $Mg^{2+}$ -ATPase e promove relaxamento muscular pela interrupção da ligação actino-miosina; troponina T, que interage com a tropomiosina para ligar o complexo troponina com o componente miofibrilar e troponina C, que se liga aos íons  $Ca^{2+}$  e promove alterações estruturais da troponina T e fosforilação da troponina I. As troponinas cardíacas e as musculares esqueléticas são codificadas por genes distintos e apresentam diferentes sequências de aminoácidos, o que permite o desenvolvimento de ensaios quantitativos de alta especificidade para o tecido cardíaco <sup>(23)</sup>. Embora a maior parte das troponinas esteja incorporada ao sarcômero, aproximadamente, 3,5% de Troponina I e 6 a 8% de Troponina T são encontradas dissolvidas no citoplasma e, aparentemente, são mais fáceis de serem liberadas na corrente sanguínea do que as incorporadas no aparelho contrátil <sup>(22, 24)</sup>.

As concentrações séricas de troponina começam a elevar-se entre 2 a 3 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 celular <sup>(25)</sup>. O momento do pico máximo de liberação varia de 6 a 24 horas nos casos de reperfusão coronária precoce, até 48 horas, quando não há reestabelecimento do fluxo sanguíneo <sup>(26)</sup>.

O conceito de que a elevação sérica das troponinas está sempre relacionada à necrose miocárdica permanece em debate <sup>(27)</sup>. Esta hipótese é sustentada por estudos realizados em modelos animais, que demonstraram que a liberação celular de troponinas ocorre somente após morte celular <sup>(28)</sup>.

Mas, diversas situações clínicas estão associadas à liberação de troponinas e podem representar diferentes padrões de lesão miocárdica.

Ainda que os ensaios de troponinas apresentem alta especificidade para detecção de lesão miocárdica, não mostram poder de discriminação etiológica <sup>(29)</sup>. Postula-se que existam diferentes mecanismos biológicos responsáveis pela elevação de troponina. O mecanismo mais comum consiste na necrose miocárdica, resultante sobretudo do acometimento isquêmico, inflamatório, tóxico ou traumático. Outras causas de liberação de troponina são descritas e ainda não se sabe com qual magnitude podem contribuir para elevações acima do percentil 99 <sup>(24)</sup>. A primeira, é a apoptose celular, ou morte celular programada, associada à ativação de caspases, responsáveis pela clivagem de proteínas estruturais, com consequente liberação de troponinas <sup>(30)</sup>. A segunda causa, é o “turnover” natural das células miocárdicas, resultante do processo de regeneração do músculo cardíaco <sup>(31)</sup>. A terceira, consiste na liberação fisiológica dos produtos da degradação de troponina, resultantes da via final do processo de proteólise. Esse mecanismo ocorreria mesmo na ausência de morte celular e alteração de permeabilidade da membrana <sup>(32)</sup>. A liberação de protrusões da membrana citoplasmática é o quarto mecanismo, inicialmente descrito em células hepáticas e também observado em miócitos cardíacos em meios de cultura, no qual grandes moléculas podem ser transportadas do espaço intracelular para o extracelular, sem necrose ou ruptura da membrana citoplasmática <sup>(33)</sup>. Por último, acredita-se que o aumento da permeabilidade da membrana plasmática e liberação do conteúdo citoplasmático seja o

principal mecanismo de elevação de troponinas na ausência de necrose<sup>(32, 34)</sup>. Ocorre 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<sup>(35-38)</sup>.

Adicionalmente, as elevações de troponina que se apresentam com mínimas variações e caráter estável, estão relacionadas a etiologias multifatoriais, ou ainda, indeterminadas. Estão associadas à presença de diminutas regiões de lesão miocárdica com necrose e relacionadas a pacientes criticamente enfermos, portadores de doença arterial coronária estável, doença renal crônica, insuficiência cardíaca crônica e hipertrofia ventricular esquerda grave<sup>(39, 40)</sup>.

O desenvolvimento de ensaios para detecção de troponina com sensibilidade analítica elevada promoveu a quantificação de níveis mínimos de troponina em indivíduos saudáveis<sup>(41, 42)</sup>. Entretanto, observou-se a redução da acurácia, sobretudo em pequenas concentrações, o que acrescenta desafios adicionais na interpretação dos resultados dos testes. 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<sup>(43)</sup>.

#### 1.4 MECANISMOS DE INFARTO DO MIOCÁRDIO ESPONTÂNEO

O infarto do miocárdio de ocorrência espontânea é consequência da instabilização da placa de ateroma seguida de ativação trombótica do vaso, resultando em anóxia celular e necrose tissular. Nesse cenário, a morte celular é identificada como necrose de coagulação e/ou por bandas de contração, com pouca ocorrência de apoptose. Instalada a banda de contração, observa-se o surgimento de infiltrados de leucócitos polimorfonucleados. Nesse momento, iniciam-se as alterações dinâmicas no eletrocardiograma (ECG), nas derivações correspondentes às regiões submetidas à isquemia. As ondas T tornam-se elevadas e simétricas e, posteriormente, nota-se a elevação do segmento ST.

Com as alterações tissulares e do ECG, ocorre a identificação, no soro, das enzimas marcadoras de necrose miocárdica. O processo agudo de necrose miocárdica sob risco necessita de, pelo menos, 2 a 4 horas e depende da interação dos seguintes fatores: a presença de circulação colateral na área isquêmica, a intermitência ou persistência da oclusão coronária, o pré-condicionamento isquêmico e a demanda individual de oxigênio e nutrientes. Nessa etapa, normalmente, a partir da 6<sup>a</sup> hora de seu início, o tecido em processo de cicatrização apresenta infiltrados de monócitos e fibroblastos e ausência de linfócitos polimorfonucleares.

Nesse momento, a elevação do segmento ST apresenta alterações na porção distal do QRS, que incluem o aumento da amplitude das ondas R e o desaparecimento de ondas S. As alterações elétricas ocorrem mediante

o prolongamento da condução elétrica regional nas fibras de Purkinje. Após esse processo, observa-se a inversão de onda T e o aparecimento adicional de onda Q.

Com a destruição de miócitos, aumento do espaço entre as células e chegada dos fibroblastos, são criadas condições para acomodar outros líquidos extracelulares, como o gadolínio. Assim, o realce tardio identificado pela ressonância magnética pode ser detectado nessa fase do infarto agudo.

O término de todo o processo de cicatrização leva, pelo menos, 5 a 6 semanas. Caracteriza-se pela ausência de infiltrados celulares no tecido cicatricial. Nessa fase, frequentemente, observa-se a persistência de onda Q e desaparecimento da inversão da onda T <sup>(27)</sup>.

## 1.5 INFARTO APÓS PROCEDIMENTOS DE REVASCULARIZAÇÃO MIOCÁRDICA

A elevação de biomarcadores de necrose miocárdica após procedimentos de revascularização cardíaca é frequente e constitui o evento fundamental para a realização do diagnóstico de infarto do miocárdio. O interesse pelos biomarcadores cardíacos após procedimentos cardíacos aumentou de modo exponencial ao longo das últimas 3 décadas, o que resultou em várias modificações das definições de infarto miocárdico pós procedimentos cardíacos <sup>(44)</sup>.

Entretanto, o diagnóstico de infarto nessa situação é complexo, considerando-se a dificuldade de interpretação de dor torácica anginosa e demais alterações semiológicas no pós-operatório de cirurgia cardíaca, uma vez que o desconforto torácico é altamente prevalente e apresenta múltiplas causas, como a manipulação do esterno, pericardiotomia, presença de drenos torácicos, entre outros. Além disso, a definição é baseada em critérios arbitrários e a relevância clínica e implicações terapêuticas permanecem incertas <sup>(45, 46)</sup>.

Historicamente, a definição clássica de infarto do miocárdio foi redigida inicialmente pela Organização Mundial de Saúde em 1979, em razão da necessidade de nomenclatura internacionalmente aceita para especificar doença isquêmica cardíaca e seus conceitos subjacentes, de modo com que haja objetividade para comparação entre diferentes estudos.

O termo infarto do miocárdio foi definido pela presença de dois entre três componentes: sintomas típicos de angina, elevação de biomarcadores cardíacos e padrão eletrocardiográfico típico, com o desenvolvimento de ondas Q <sup>(47)</sup>. Contudo, a interpretação das alterações de biomarcadores cardíacos provocou questionamentos relacionados sobretudo à sua imprecisão. Métodos diferentes eram utilizados para a detecção de concentrações séricas de CPK e sua subunidade CK-MB, como imunoenaios ou quantificação em massa, sendo influenciados pela expressão de CK-MB no músculo esquelético, em especial após procedimentos cirúrgicos ou traumas. Ainda, a introdução das troponinas no

final dos anos 1980, induziu raciocínios conflitantes sobre a superioridade de cada biomarcador.

Com a necessidade de aumento da precisão diagnóstica, os critérios foram revistos pela Sociedade Europeia de Cardiologia e pelo Colégio Americano de Cardiologia em 2000, estabelecendo-se que a detecção da elevação e/ou queda de biomarcadores cardíacos era essencial para o diagnóstico, associada aos sinais clínicos e eletrocardiográficos de isquemia. Nesse consenso, houve a primeira menção sobre o conceito de infarto miocárdico pós-cirurgia cardíaca, esclarecendo que nenhum biomarcador é capaz de distinguir lesões em razão do infarto agudo dos danos causados pelo próprio procedimento <sup>(48)</sup>.

Em 2007, a força tarefa da Organização Mundial de Saúde, com as sociedades americanas e europeia de cardiologia, redigiu 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 <sup>(27)</sup>. Foram denominados infarto tipo 4, o relacionado à intervenção coronária percutânea e tipo 5, após cirurgia de revascularização do miocárdio.

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, uso de endarterectomia coronariana, a isquemia provocada durante a indução anestésica e cardioplegia, a proteção miocárdica inadequada, a revascularização incompleta, o vasoespasmo 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 calicreínas e ativação do sistema complemento e de coagulação <sup>(49-53)</sup>.

Com o intuito de diminuir os efeitos não fisiológicos da circulação extracorpórea, novas técnicas cirúrgicas foram desenvolvidas para substituir o uso desse circuito. A técnica de cirurgia de revascularização miocárdica sem uso de circulação extracorpórea (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 das anastomoses, assim como técnicas de pré-condicionamento isquêmico e de “shunt” de perfusão assistida <sup>(54, 55)</sup>.

A revascularização sem uso de CEC está associada à redução de perda sanguínea, menor número de transfusão de hemoderivados,



diminuição de incidência de lesão renal aguda e fibrilação atrial, menor dano neurológico e cognitivo e diminuição do risco de acidente vascular encefálico<sup>(56, 57)</sup>. Todavia, mantém-se o risco de lesão miocárdica em razão do pinçamento da artéria coronária, agulhas cirúrgicas, manipulação cardíaca, eventos microvasculares relacionados à isquemia e reperfusão regional, assim como a manutenção de áreas isquêmicas que não são suscetíveis à anastomose de enxertos vasculares<sup>(58-60)</sup>.

O critério atual para o diagnóstico de infarto do miocárdio associado a procedimentos de revascularização cirúrgica, reformulado em 2012 e denominado tipo 5, é definido como a elevação das concentrações de troponina acima do limite de 10 vezes o percentil 99 nas primeiras 48 horas, após a intervenção cirúrgica, considerando os níveis basais dentro da normalidade. O critério laboratorial deve estar associado a um dos seguintes critérios: nova onda Q patológica ou bloqueio de ramo esquerdo novo; documentação angiográfica de nova oclusão de enxerto vascular ou de leito nativo arterial coronário ou evidência de imagem de nova perda de miocárdio viável, ou nova anormalidade de contratilidade regional miocárdica.

Esta última definição determinou como “lesão miocárdica” os casos com elevação de troponina abaixo do limite de 10 vezes o percentil 99 do ensaio utilizado, e também as ocorrências de elevação acima do limite de 10 vezes o percentil 99, porém sem alterações eletrocardiográficas, angiográficas ou nos exames de imagem<sup>(45)</sup>.

Em contrapartida, em razão das observações de limitações destas últimas diretrizes, nem todas as sociedades e organizações cardiovasculares adotaram a definição universal apresentada acima. A Sociedade de Angiografia e Intervenção Cardiovascular (*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 CK-MB. Os valores considerados adequados para o diagnóstico foram a elevação acima do valor de 10 vezes o percentil 99 para CK-MB e acima de 70 vezes 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 CK-MB e acima de 35 vezes para troponina.

## 1.6 EXAMES PARA INVESTIGAÇÃO DO INFARTO DO MIOCÁRDIO

Na presença da elevação de biomarcadores de necrose miocárdica, o exame cardiovascular complementar ocupa papel fundamental para a investigação do diagnóstico de infarto <sup>(45)</sup>.

O eletrocardiograma tem acurácia diagnóstica reduzida nesse contexto, pois diversas alterações podem estar presentes de modo inespecífico. O aparecimento de nova onda Q tem incidência de,

aproximadamente, 5%, sendo considerado evento adverso no pós-operatório, associado à elevação de mortalidade e disfunção de ventrículo esquerdo <sup>(61-63)</sup>. Do mesmo modo, do surgimento de bloqueio de ramo pode estar associado a efeitos da cardioplegia, manipulação cardíaca e isquemia transitória <sup>(63, 64)</sup>. A elevação do segmento ST no pós-operatório pode sugerir alterações no fluxo sanguíneo dos enxertos ou artérias nativas e consequente isquemia em evolução. A persistência de depressão do segmento ST, inversão profunda de onda T, arritmias ventriculares e novo bloqueio de ramo nas primeiras 48 horas sugerem lesão miocárdica, especialmente quando presentes em conjunto com alteração de contratilidade regional miocárdica. Em particular, a inversão de onda T pode ser observada, após dias ou semanas do procedimento cirúrgico, mesmo sem evidência de infarto após o procedimento e pode estar relacionada à pericardite <sup>(63)</sup>.

Apesar as dificuldades técnicas impostas no pós-operatório, o ecocardiograma transtorácico pode ser utilizado para pesquisa de isquemia miocárdica, para determinação de hipocontratilidade ventricular, regional ou global, especialmente, quando há dúvidas em relação aos achados eletrocardiográficos e à dosagem de biomarcadores de necrose. Adicionalmente, a cintilografia miocárdica tem utilidade na identificação de regiões de isquemia e infarto do miocárdio. No entanto, pontua-se que há perda de sensibilidade na detecção de pequenas áreas de necrose, o que pode ser explicado pela reduzida resolução espacial do método, de

aproximadamente 10x10x10 mm, o que representa 60 vezes menos do que o oferecido pela ressonância magnética cardíaca <sup>(65-67)</sup>.

A ressonância magnética cardíaca é utilizada como método de imagem não invasivo de alta precisão e reprodutibilidade para avaliação da anatomia e função do miocárdio. A técnica de realce tardio por gadolínio permite a detecção da presença de áreas de necrose miocárdica, assim como sua localização e quantificação. Possui elevada acurácia capaz de visualizar pequenas cicatrizes não detectadas por outras técnicas de imagem <sup>(67-71)</sup>.

O mecanismo de realce tardio é baseado em duas premissas: em primeiro lugar, pelo fato das moléculas de gadolínio serem agentes inertes de contraste extracelular, assim, são incapazes de ultrapassar membranas celulares dos miócitos cardíacos <sup>(72)</sup>. E, em segundo lugar, no tecido miocárdio normal, o volume do espaço extracelular corresponde à pequena proporção de 15%, em razão dos miócitos estarem densamente agrupados <sup>(73)</sup>. Assim sendo, durante a infusão de gadolínio, a concentração nesse tecido, normalmente, é baixa. Entretanto, em cenários de ruptura das membranas celulares, no caso de infarto agudo ou de aumento de espaço extracelular pela presença de fibrose, há alteração da cinética de distribuição das moléculas de gadolínio, com aumento do tempo de clareamento nesses tecidos, o que permite a identificação de hiper-refringência nessas regiões <sup>(71)</sup>.

Ainda que existam evidências de que a presença de pequenas áreas de realce tardio por gadolínio estejam relacionadas a pior prognóstico em

situações clínicas distintas do infarto do miocárdio <sup>(74)</sup>, sua relevância após procedimentos de revascularização miocárdica continua indeterminada.

Assim sendo, permanece incerto o padrão de 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 sem o uso de circulação extracorpórea.

## **2 Objetivos**

---

---

## 2 OBJETIVO

O objetivo deste estudo foi quantificar a liberação de troponina e CK-MB após cirurgia de revascularização do miocárdico sem 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 <sup>(75)</sup>. Em resumo, para inclusão neste estudo foram avaliados pacientes ambulatoriais do Instituto do Coração da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, referenciados para realização de cineangiocoronariografia eletiva no período entre março de 2012 e março de 2014, com o diagnóstico de isquemia miocárdica documentada clinicamente ou por meio de métodos não invasivos. Assim, foram incluídos os pacientes com 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 sem o uso de circulação extracorpórea e função ventricular preservada. Foi considerada preservada a fração de ejeção do ventrículo esquerdo superior a 55% documentada 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 em comum acordo entre a equipe.

Os critérios de não inclusão considerados foram: 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 para a realização da ressonância magnética cardíaca em razão de claustrofobia ou presença de qualquer dispositivo metálico que impedisse a realização do exame, assim como os que se recusaram à 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, sem o uso de circulação extracorpórea, com a mesma equipe de médicos cirurgiões, com o objetivo de uniformização da técnica cirúrgica. Dentre elas, estão incluídas o mesmo tipo de estabilizador, mesmo local de pinçamento da aorta e da coronária, bem como a temperatura do paciente.

### 3.3 TÉCNICA CIRÚRGICA

As cirurgias foram realizadas por cirurgiões com experiência em cirurgia de revascularização sem CEC. O acesso cirúrgico ao coração foi através de uma esternotomia mediana padrão em todos os casos. Todas as incisões e técnicas de fechamento eram idênticas, a fim de limitar a variabilidade entre os pacientes. O estabilizador Octopus® foi utilizado <sup>(76)</sup>. Em resumo, as extremidades distais dos braços de sucção do estabilizador são colocadas sobre o coração em ambos os lados da artéria coronária alvo. As partes proximais são fixas à mesa de operações. Por meio da aplicação de pressão negativa, a área alvo do coração é imobilizada suficientemente para permitir que a construção segura da anastomose do enxerto com a artéria nativa.

### 3.4 DOSAGEM DE BIOMARCADORES

A coleta de amostras de sangue de cada paciente para a aferição de troponina I e CK-MB massa foi realizada antes da cirurgia e após 6, 12, 24, 36, 48 e 72 horas do procedimento, totalizando sete coletas. Todas as amostras foram centrifugadas a 3.000 rpm durante 20 minutos e foram analisadas em até 2 horas após a coleta. O imunoenensaio utilizado para dosagem de troponina I foi ADVIA Centaur® (Siemens® Health Care Diagnostics, Tarrytown, NY), cujo valor limite inferior de detecção da

troponina I é 0,006 ng/mL. O valor do percentil 99 é 0,04 ng/mL e a percentagem do coeficiente de variação é 10% a 0,03 ng/mL.

Em relação ao biomarcador CK-MB massa, o limite de detecção do imunoenensaio utilizado (Acute Care<sup>®</sup> CK-MB assay Siemens<sup>®</sup>) foi 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, ao masculino. A percentagem do coeficiente de variação para CK-MB especificado pelo fabricante foi 3,91% em 3,55 ng/mL e 3,61% em 80 ng/mL.

### 3.5 ELETROCARDIOGRAMAS

Os eletrocardiogramas de 12 derivações foram realizados em cada paciente antes do procedimento, 6, 12, 24, 36, 48 e 72 horas depois da cirurgia. O surgimento de novas ondas Q e novo bloqueio de ramo esquerdo foi considerado necrose miocárdica. Para a identificação de nova onda Q, foi utilizado o código de Minnessota <sup>(77)</sup>.

### 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. Um scanner de ressonância magnética de 1,5 Tesla (Philips Achieva<sup>®</sup>) foi utilizado, 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<sup>®</sup>, Guerbet SA<sup>®</sup>, 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 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 <sup>(21)</sup>.

As imagens foram analisadas por dois observadores experientes, com a adição de um terceiro quando o consenso não era obtido inicialmente, todos sem o conhecimento do protocolo de estudo e dos dados bioquímicos e cirúrgicos. As áreas de realce tardio pelo gadolínio foram definidas, como uma intensidade de imagem maior que dois desvio-padrões 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

Esse estudo foi aprovado pela Comissão Científica do Instituto do Coração sob o N°3.736/11/154 e pela Comissão de Ética em Pesquisa do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da USP (CAPPesq) sob o N°8.595/2012 e financiado pela Fundação de Amparo a Pesquisa do Estado de São Paulo (FAPESP) sob o N°2.011/20.876-2. Todos os procedimentos foram realizados, de acordo com a declaração de Helsinque, e todos os pacientes participantes do estudo assinaram o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido.

### 3.9 ANÁLISE ESTATÍSTICA

O teste de Kolmogorov-Smirnov foi utilizado para verificar a distribuição das variáveis contínuas. As variáveis com distribuição simétrica foram descritas como médias e desvios-padrão, enquanto aquelas com distribuição não simétrica foram descritas como 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 do teste de Friedman. Posteriormente, foram comparados os momentos dois a dois com uso de comparações múltiplas de Bonferroni. O teste de Spearman foi realizado para análise da correlação entre os marcadores.

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

## **4 Resultados**

---

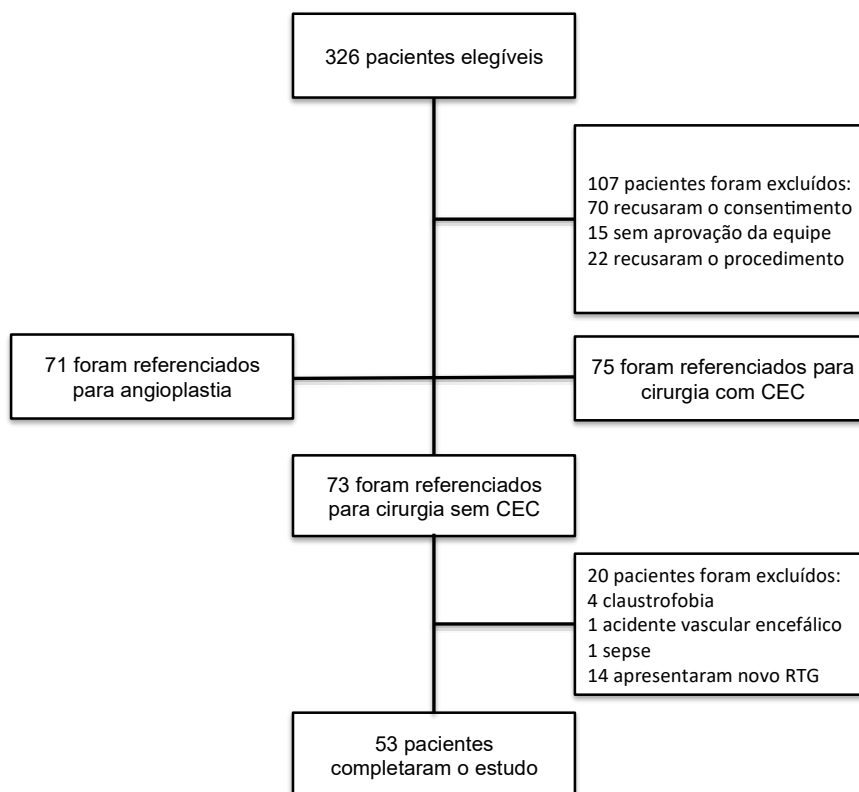
---



## 4 RESULTADOS

### 4.1 FLUXO DE ENTRADA DOS PACIENTES

No período entre março de 2012 e março de 2014, foram estudados 326 pacientes consecutivos do ambulatório de aterosclerose do Instituto do Coração. Destes, 107 foram excluídos por diversas causas, sendo as principais relatadas no fluxograma da Figura 1. Dos 219 pacientes indicados para procedimentos de revascularização do miocárdio, 71 foram encaminhados para o tratamento percutâneo e 75 para cirurgia com circulação extracorpórea. Dos 73 pacientes incluídos neste estudo, 20 foram excluídos sendo descritos no fluxograma da Figura 2.



ICP-intervenção coronária percutânea; CEC- circulação extracorpórea  
RTG-realce tardio por gadolínio

**Figura 2** - Fluxograma dos pacientes incluídos no estudo

## 4.2 CARACTERÍSTICAS BASAIS

As características clínicas, demográficas e angiográficas dos pacientes estão disponíveis nos dados da Tabela 1. A média de idade dos pacientes foi de 63 ( $\pm 10$ ) anos, sendo 37 (70%) pertencentes ao sexo masculino. Adicionalmente, 28 pacientes possuíam o diagnóstico de Diabetes mellitus tipo 2, o que correspondem a 53 % da amostra e 22 (42%) eram portadores de histórico de infarto do miocárdio. Em relação ao tabagismo, 7 pacientes (13%) mantinham o hábito de fumar no período de inclusão no estudo.

A análise das características angiográficas revelou que 15 (28%) dos pacientes apresentavam comprometimento obstrutivo de tronco de coronária esquerda, 36 (68%) pacientes, lesões obstrutivas em três ramos epicárdicos e 18 (34%), comprometimento obstrutivo de padrão biarterial. Adicionalmente, o escore SYNTAX médio da amostra foi  $20 \pm 7$ .

A presença de sintomas anginosos esteve presente em 48 (91%) pacientes, e 17 (32%) apresentavam angina com grau III ou IV, de acordo com a escala da *Canadian Cardiovascular Society (CCS)*.

Os valores da fração de ejeção do ventrículo esquerdo foram obtidos pela ressonância magnética cardíaca, realizada antes do procedimento e apresentaram valor médio  $69\% \pm 9$ .

**Tabela 1 -** Características clínicas, demográficas e angiográficas

	N= 53
Idade, (anos)	63 ( $\pm$ 10)
Sexo masculino, n (%)	37 (70%)
Diabetes, n (%)	28 (53%)
Hipertensão arterial, n (%)	44 (83%)
Tabagismo atual, n (%)	7 (13%)
Tabagismo prévio, n (%)	15 (28%)
IAM prévio, n (%)	22 (42%)
Angina, n (%)	48 (91%)
Angina CCS III-IV, n (%)	17 (32%)
Colesterol total, (mg/dL)	181 ( $\pm$ 46)
LDL colesterol, (mg/dL)	100 ( $\pm$ 38)
HDL colesterol, (mg/dL)	39 ( $\pm$ 13)
Triglicérides, (mg/dL)	164 ( $\pm$ 121)
Glicemia de jejum, (mg/dL)	118 ( $\pm$ 67)
Tronco Coronária Esquerda, n (%)	15 (28%)
Biarteriais, n (%)	18 (34%)
Triarteriais, n (%)	36 (68%)
Número de enxertos médio, n	2,98 ( $\pm$ 0,7)
Revascularização completa, n (%)	42 (79%)
SYNTAX Score,	20 ( $\pm$ 7)
FEVE, %	69 ( $\pm$ 9)

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

#### 4.3 ANÁLISE DA RESSONÂNCIA MAGNÉTICA CARDÍACA

Dos 73 pacientes incluídos neste estudo, 20 foram excluídos, 14 deles (19%) apresentaram novo realce tardio por gadolínio na segunda RMC. Os 53 pacientes restantes foram objeto deste estudo, por não apresentarem novo realce tardio na ressonância após a intervenção cirúrgica.

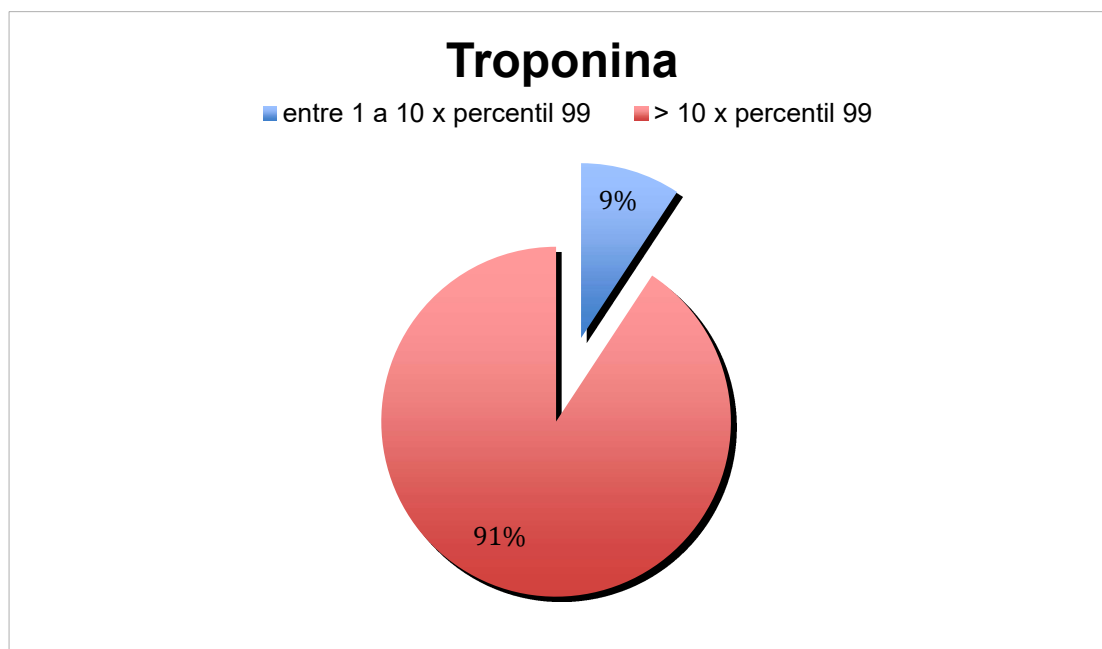
#### 4.4 ANÁLISE DO ELETROCARDIOGRAMA

Dos 53 pacientes estudados e com RMC sem novo realce, nenhum deles apresentou evidência de nova onda “Q” patológica ou novo bloqueio de ramo esquerdo nos eletrocardiogramas realizados, após o procedimento de revascularização cirúrgica.

#### 4.5 ANÁLISE DA TROPONINA

O valor da mediana do pico de troponina foi de 2,0 ng/mL, que corresponde a 50 vezes o percentil 99, o valor do intervalo interquartil 25% foi 0,8 ng/mL, o valor do intervalo interquartil 75% foi 3,7 ng/mL e o valor máximo igual a 24,8 ng/mL. Todos os pacientes apresentavam valores de troponina I abaixo do percentil 99 antes do procedimento.

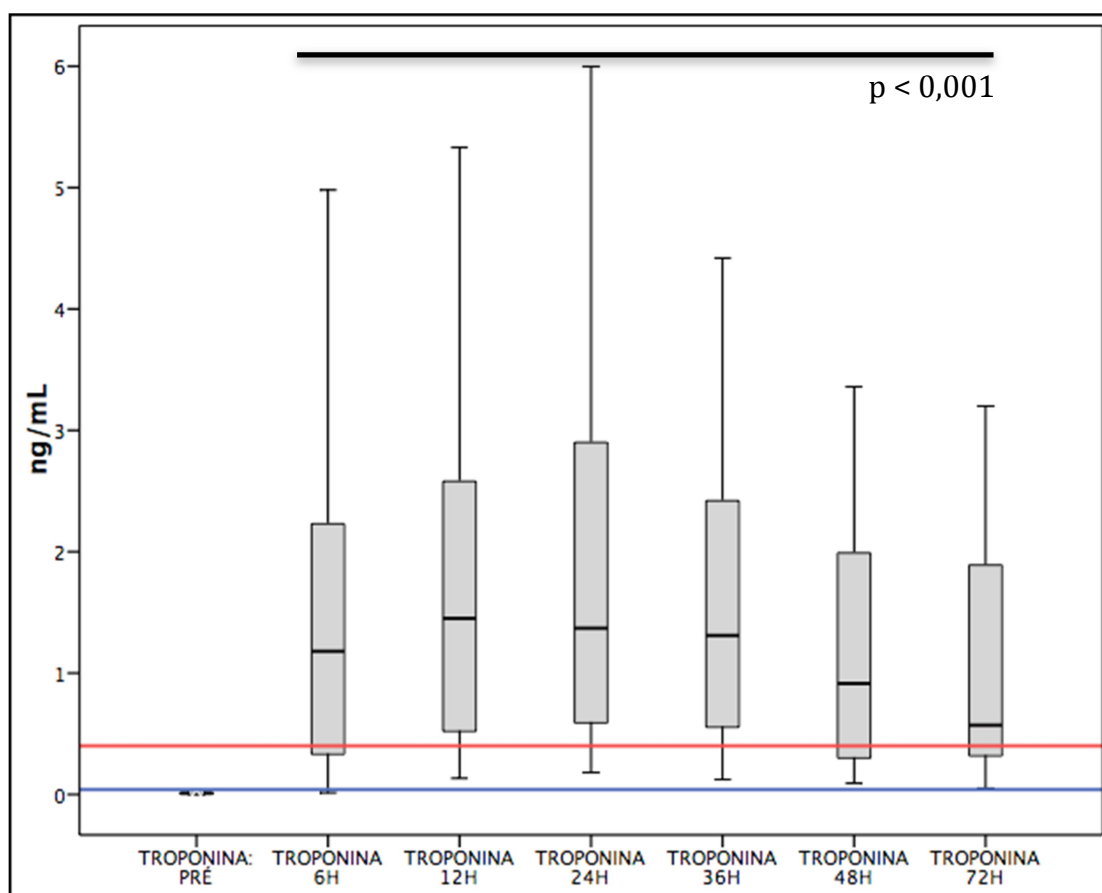
Destes pacientes, 5 (9%) apresentaram elevação entre o percentil 99 e o limiar de 10 vezes o percentil 99. Os 48 (91%) pacientes restantes apresentaram elevação acima do limiar de 10 vezes o percentil 99. Nenhum paciente apresentou valor de troponina, após o procedimento cirúrgico abaixo do percentil 99 (Figura 3). Considerando a ausência de realce tardio por gadolínio, como padrão ouro, o valor da especificidade do biomarcador troponina I, de acordo com a definição de IAM tipo 5 foi 9,4%.



**Figura 3** - Percentagem de pacientes que apresentaram elevação de troponina, de acordo com o percentil 99

O padrão de elevação da troponina antes do procedimento e nos tempos 6, 12, 24, 36, 48 e 72 horas após a cirurgia é mostrado na Figura 4.

As comparações dos marcadores nos momentos de avaliação após o procedimento apresentaram diferença estatisticamente significativa, com  $p < 0,001$ .



Legenda:

Linha azul demonstra o valor do percentil 99.

Linha vermelha demonstra o valor 10 vezes o percentil 99.

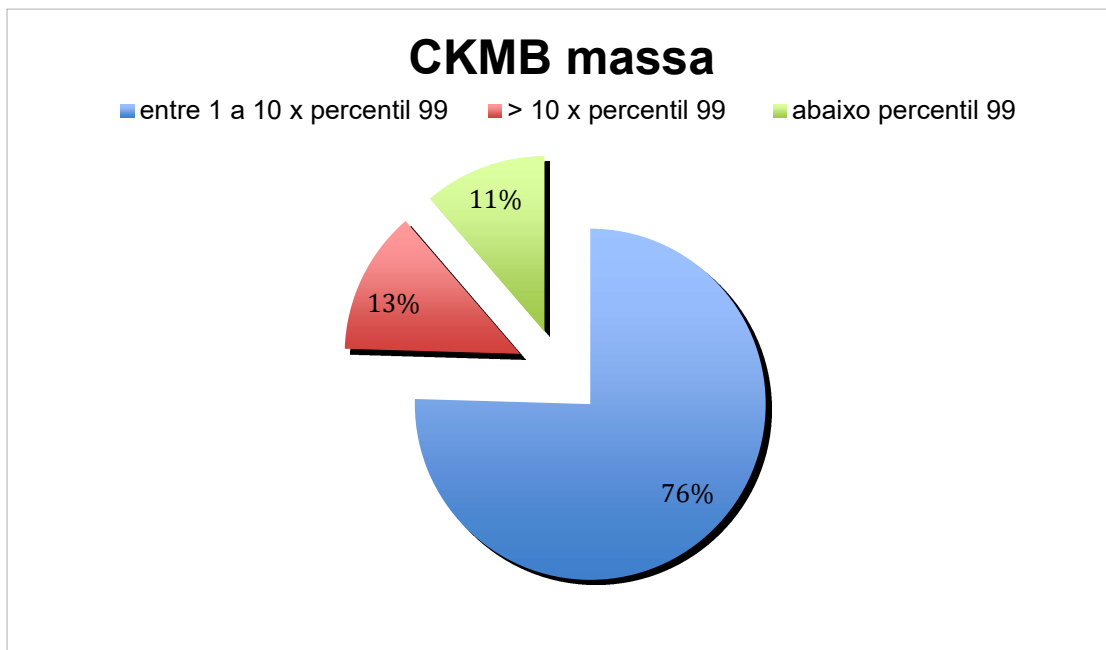
**Figura 4 -** Padrão de elevação da troponina nas 72 horas após a cirurgia

#### 4.6 ANÁLISE DA CK-MB MASSA

Em relação ao marcador CK-MB massa, o valor da mediana foi 14,6 ng/mL, o valor do intervalo interquartil 25% foi 6,7 ng/mL, o intervalo interquartil 75% foi 21,9 ng/mL, com valor máximo de 103 ng/mL, para o sexo feminino. Para o sexo masculino, o valor da mediana foi 12,7 ng/mL com valor máximo de 72 ng/mL, o valor do intervalo interquartil 25% foi 9,1 ng/mL e o valor do intervalo interquartil 75% foi 30,3 ng/mL. Todos os pacientes apresentavam valores de CK-MB, abaixo do percentil 99 antes do procedimento

Adicionalmente, 40 (76%) pacientes apresentaram elevação entre o percentil 99 e o limiar de 10 vezes o percentil 99, 7 (13%) apresentaram elevação acima do valor 10 vezes o percentil 99 e 6 (11%), não apresentaram elevação desse biomarcador (Figura 5). Considerando a ausência de realce tardio por gadolínio como padrão ouro, o valor da especificidade do biomarcador CK-MB, de acordo com a definição de IAM tipo 5 foi 86,8%.

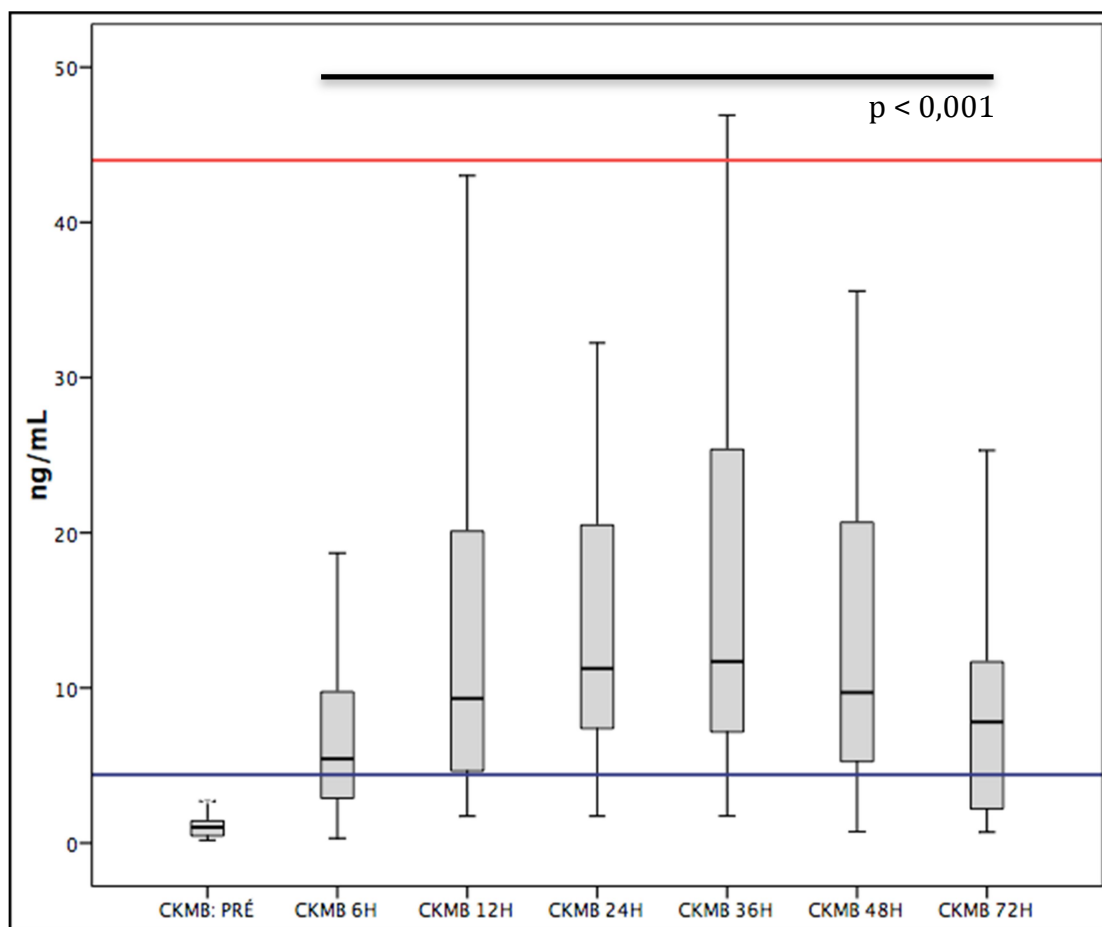




**Figura 5 -** Percentagem de pacientes que apresentaram elevação de CK-MB, de acordo com o percentil 99

O padrão de elevação da CK-MB nas 72 horas, após a cirurgia para o sexo masculino é mostrado no gráfico a seguir (Figura 6).

As comparações dos marcadores nos momentos de avaliação, após o procedimento, apresentaram diferença estatisticamente significativa, com  $p < 0,001$ .



Legenda:

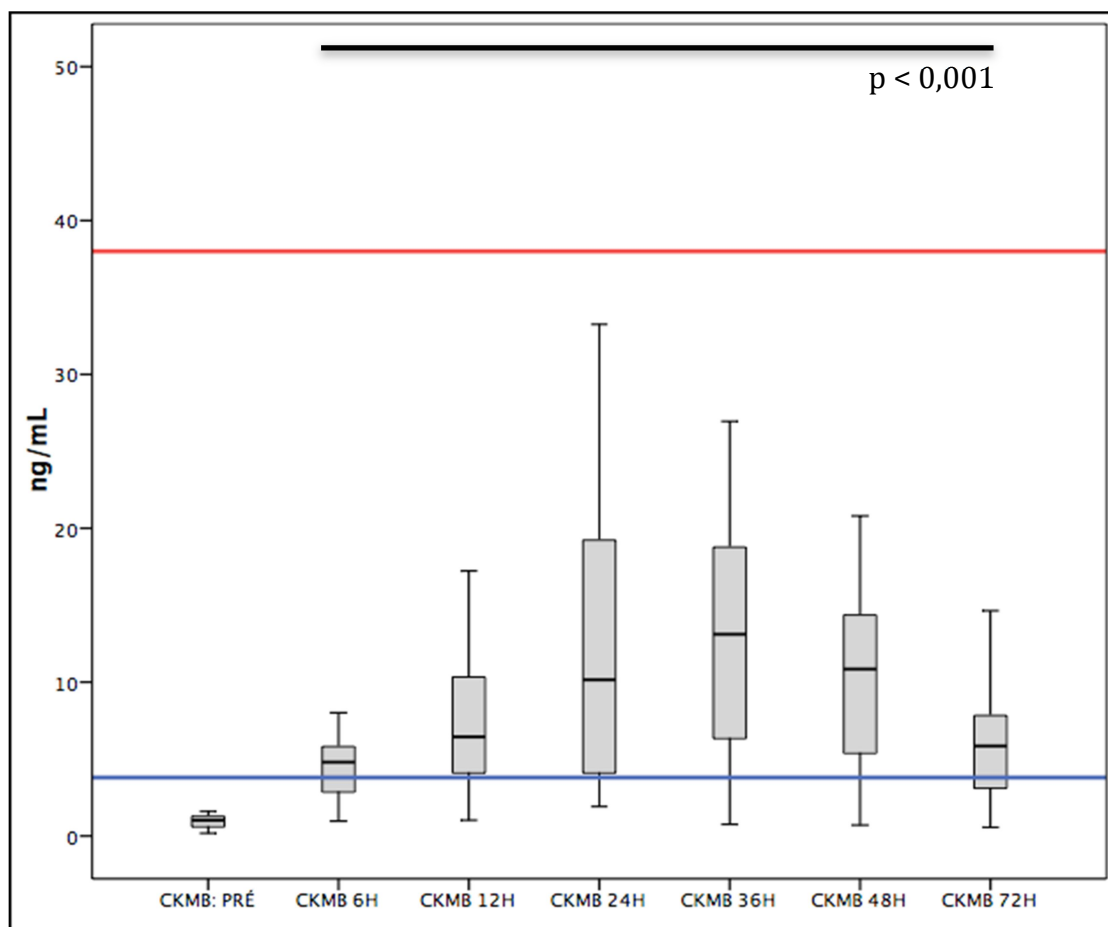
Linha azul demonstra o valor do percentil 99.

Linha vermelha demonstra o valor 10 vezes o percentil 99.

**Figura 6** - Padrão de liberação da CK-MB nos diferentes tempos de coleta para o sexo masculino

O padrão de elevação da CK-MB nas 72 horas após a cirurgia para o sexo feminino é mostrado no gráfico a seguir (Figura 7).

As comparações dos marcadores nos momentos de avaliação após o procedimento apresentaram diferença estatisticamente significativa, com  $p < 0,001$ .



Legenda:

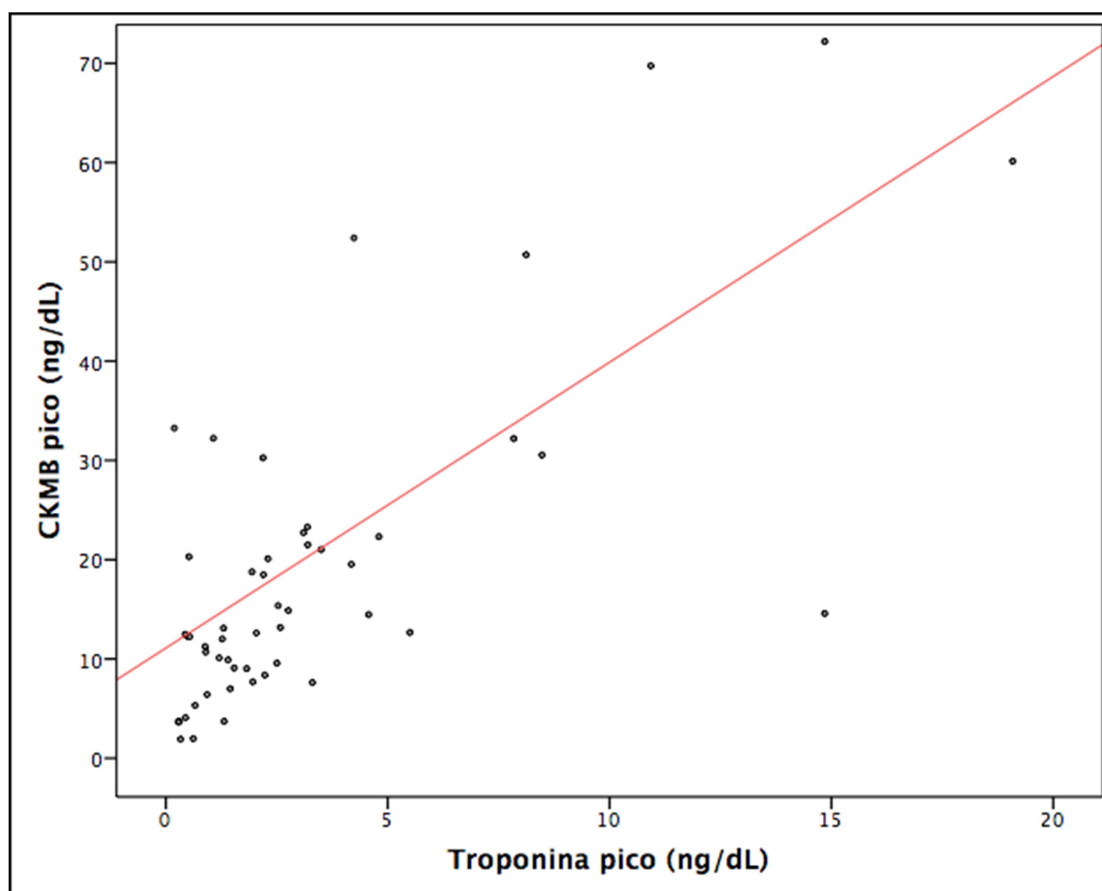
Linha azul demonstra o valor do percentil 99.

Linha vermelha demonstra o valor 10 vezes o percentil 99.

**Figura 7** - Padrão de liberação da CK-MB nos diferentes tempos de coleta para o sexo feminino

#### 4.7 CORRELAÇÃO ENTRE OS BIOMARCADORES

Os valores de pico de troponina I e CK-MB apresentaram elevada correlação ( $r^2=0,605$ ,  $p < 0,001$ ) como ilustrado na Figura 8.



**Figura 8** - Gráfico de dispersão para os valores de pico dos biomarcadores troponina I e CK-MB.

## **5 Discussão**

---

---

## 5 DISCUSSÃO

O principal resultado de nosso estudo foi a elevação da troponina acima do valor de 10 vezes o percentil 99, preconizado para o diagnóstico de infarto tipo 5, na ampla maioria dos casos. A elevação da troponina ultrapassou o valor do percentil 99 em todos os pacientes estudados. Estes resultados ocorreram na ausência de novo realce tardio na ressonância magnética cardíaca realizada após o procedimento. Por outro lado, este resultado contrasta com o padrão de liberação da CK-MB massa, cuja elevação esteve predominantemente abaixo do limiar de 10 vezes o percentil 99 estabelecido pela diretriz vigente para pacientes sem diagnóstico de infarto tipo 5. Desta forma, este estudo confirma que a liberação de biomarcadores é frequente após revascularização cirúrgica do miocárdio, sem a ocorrência de lesão miocárdica e que há notória diferença nos resultados dependendo do biomarcador utilizado.

Observou-se elevada correlação entre os valores de pico entre ambos os biomarcadores. Este resultado é semelhante a trabalhos prévios. Adabag e colaboradores encontraram índice de correlação entre troponina e CK-MB de 0,78,  $p < 0001$  <sup>(78)</sup>. Lim e colaboradores, em pacientes após intervenção coronária percutânea, observaram índice de 0,79,  $p < 0001$  <sup>(79)</sup>.

Diversas hipóteses podem justificar a discrepância do padrão de liberação entre os biomarcadores estudados, bem como a ausência de correlação com a definição atual de infarto do miocárdio.

As definições universais de infarto do miocárdio de 2007 e 2012 estabeleceram que os biomarcadores não podem indicar o diagnóstico de infarto tipo 5 de modo isolado, sendo necessário complementação diagnóstica <sup>(27, 45)</sup>. Elas estabeleceram, mesmo que de modo arbitrário, o valor de corte para a confirmação diagnóstica. O limiar de 5 vezes o percentil 99 foi baseado em estudos que apresentaram correlação significativa entre CK-MB com eventos adversos, como morte cardiovascular, choque cardiogênico e estada prolongada em Unidade de Terapia Intensiva <sup>(80)</sup>.

Um dos estudos, realizado por Klatte e colaboradores, indicou que a CK-MB foi preditora independente de mortalidade em 6 meses. A área sobre a curva, na análise da curva ROC, sugeriu que o valor de corte ideal esteja entre 5 a 10 vezes o percentil 99 e que, valores acima de 10 vezes o percentil 99 estão associados ao aumento de especificidade e valor preditivo negativo, com conseqüente redução da sensibilidade <sup>(81)</sup>. Além disso, Domansky e colaboradores revelaram, por meio de metanálise, o aumento da mortalidade cardiovascular em 30 dias em pacientes com elevação de CK-MB acima de 5 vezes o percentil 99 e com elevação de troponina acima de 40 vezes o percentil 99 <sup>(82)</sup>.

Vários estudos foram realizados após esse período para determinar o valor de corte para os marcadores CK-MB e troponina. Mohammed e colaboradores reportaram que a concentração sérica de troponina T no pós-operatório acima de 1,6 ng/mL foi preditor independente de mortalidade em 12 meses (OR 3,2 [1,5-6,9]). A sensibilidade foi 56% (IC 95% 21-86) e a

especificidade foi 73% (IC 95% 69-76), com valor preditivo negativo de 99,3% <sup>(83)</sup>. Uma concentração sérica bastante semelhante foi descrita por Januzzi e colaboradores que, no valor de 1,58 ng/mL, 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]) <sup>(84)</sup>. Em contrapartida, limiares inferiores para concentrações de troponina foram propostos. Nesher e colaboradores reportaram o valor de 0,8 ng/mL (OR 2,7 [IC 95% 2,08-3,5]), com especificidade de 97,2% e sensibilidade de 27,8% <sup>(85)</sup>.

Outro estudo, realizado por Pegg e colaboradores, avaliou a utilidade dos biomarcadores troponina I e CK-MB, após revascularização cirúrgica do miocárdio comparados com resultados de ressonância magnética cardíaca. Pacientes com fração de ejeção do ventrículo esquerdo menor que 55% foram selecionados, e houve randomização entre a realização de cirurgia com a técnica de CEC convencional com cardioplegia ou híbrida, mantendo os batimentos cardíacos. Observou-se elevação de troponina acima do valor de 10 vezes o percentil 99 em todos os pacientes. O valor da mediana dos picos de troponina I foi 4,7 ng/mL nos pacientes sem novo realce tardio na ressonância após o procedimento, o que corresponde ao dobro do valor encontrado em nosso trabalho. Contudo, o valor da mediana dos picos de CK-MB foi semelhante ao encontrado em nosso estudo nesse mesmo cenário, de 12,4 ng/mL <sup>(86)</sup>.

Inúmeras limitações podem ser identificadas nos estudos que sustentam a definição atual. Inicialmente, a reprodutibilidade dos estudos é



baixa em razão do reduzido número de indivíduos com seguimento a longo prazo e a utilização de desfechos compostos de menor relevância, como a necessidade de suporte ventilatório mecânico <sup>(83, 87)</sup>. Não houve correlação evidente entre biomarcadores cardíacos com infarto do miocárdio documentado por autópsia, novo realce tardio em RMC com gadolínio ou aparecimento de nova onda Q ou BRE novo <sup>(88-90)</sup>.

Ainda não é possível o estabelecimento do limiar universal por causa da alta heterogeneidade das populações estudadas e dos procedimentos realizados. Especificamente, para o marcador troponina I, a falta de padronização para a calibração dos diferentes ensaios existentes no mercado prejudica o estabelecimento do limiar universal de corte para o percentil 99 <sup>(91)</sup>. Além disso, a hipótese da liberação de troponina na ausência de necrose miocárdica ainda é questionada na literatura, embora seja sustentada sobretudo por estudos com troponinas com sensibilidades cada vez mais elevadas. As alterações de permeabilidade na membrana plasmática dos miócitos, resultantes dos eventos não fisiológicos no intraoperatório, seriam suficientes para a liberação do conteúdo citosólico de troponinas, com consequente elevação sérica, na ausência de dano estrutural <sup>(24)</sup>.

Sabe-se que revascularização cirúrgica, com o uso de circulação extracorpórea, está associada a valores mais elevados de troponinas no pós-operatório do que cirurgias sem o uso de CEC. O fato provoca ampla variação nos valores de pico médios de troponinas e que, frequentemente, estão acima de 10 vezes o percentil 99 <sup>(83)</sup>. Essa variabilidade prejudica a

interpretação dos resultados e aumenta erroneamente o número de pacientes com diagnóstico de infarto tipo 5.

Outra grande desvantagem é a indefinição sobre as opções terapêuticas, após a elevação significativa de biomarcadores, já que apenas a minoria dos pacientes, aqueles com complicações mecânicas e com oclusão aguda de enxerto, seriam beneficiados por procedimentos intervencionistas.

O fato contribuí para o distanciamento da hipótese de que os biomarcadores cardíacos são os indicadores definitivos para o diagnóstico de infarto tipo 5, especialmente, na ausência de evidências claras de oclusão aguda de enxerto vascular ou complicações do ato cirúrgico.

Em nosso estudo, a ressonância magnética cardíaca foi empregada, com o intuito de excluir de nossa análise os pacientes com nova área de necrose detectável no pós operatório. A RMC pode ser utilizada para avaliação da extensão de hipoperfusão coronariana e de necrose miocárdica <sup>(92)</sup>. Kim e colaboradores comprovaram a sensibilidade para detecção de necrose miocárdica de até 99% na fase aguda de IAM <sup>(93)</sup>. Além disso, Wu e colaboradores identificaram imagens focais de realce tardio pelo gadolínio na RMC após infarto agudo do miocárdio, com áreas de detecção de até 0,16 g <sup>(68)</sup>. Entretanto, estudos com RMC evidenciaram baixo poder discriminatório da troponina no contexto de infarto miocárdico após procedimentos de revascularização miocárdica. Lim e colaboradores reportaram sensibilidade excessiva da troponina I comparada com a CK-MB em pacientes após intervenção coronária percutânea, mesmo na ausência

de novo realce tardio na RMC <sup>(79)</sup>. Van Gaal e colaboradores realizaram estudo que comparou a elevação de troponinas e aparecimento de novo realce tardio na RMC após revascularização cirúrgica e percutânea. Observou-se que todos os pacientes apresentaram elevação de troponina, mesmo aqueles indivíduos sem evidência de novo realce na RMC após a cirurgia. Além disso, o valor médio do escore SYNTAX foi semelhante ao valor obtido em nosso estudo e não apresentou diferença estatisticamente significativa entre os grupos que apresentaram ou não novo realce tardio na ressonância magnética cardíaca após o procedimento <sup>(94)</sup>.

Ainda que a ressonância magnética cardíaca com a técnica de realce tardio por gadolínio seja, atualmente, considerada o método de imagem padrão ouro para a detecção não invasiva de necrose miocárdica de origem isquêmica <sup>(95)</sup>, faltam estudos que comparem sua acurácia à dos biomarcadores cardíacos contemporâneos, especialmente, no contexto de pós operatório de revascularização cirúrgica do miocárdio <sup>(46)</sup>.

Quando utilizada a atual definição de infarto do miocárdio após revascularização miocárdica cirúrgica, a CK-MB mostrou maior acurácia e deveria ser revista como marcador de escolha. A troponina não foi capaz de discriminar lesão e infarto miocárdico, por demonstrar sensibilidade excessiva com o limite arbitrário de 10 vezes o percentil 99.

## **6 Conclusão**

---

---

## **6 CONCLUSÃO**

Contrariamente à CK-MB, os resultados da troponina ultrapassaram os limites estabelecidos pela terceira definição universal, na ausência de infarto miocárdico manifesto. Estes resultados podem colaborar para a elaboração de futuras diretrizes.

## **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. Wroblewski F, Ruegsegger P, Ladue JS. Serum lactic dehydrogenase activity in acute transmural myocardial infarction. *Science.* 1956;123(3208):1122-3.
3. Hess JW, MacDonald RP, Natho GJ, Murdock KJ. Serum creatine phosphokinase: evaluation of a commercial spectrophotometric method. *Clin Chem.* 1967;13(11):994-1005.
4. 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.
5. Kagen L, Scheidt S, Roberts L, Porter A, Paul H. Myoglobinemia following acute myocardial infarction. *Am J Med.* 1975;58(2):177-82.
6. 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.
7. 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.

8. Roberts R, Henry PD, Witteveen SA, Sobel BE. Quantification of serum creatine phosphokinase isoenzyme activity. *Am J Cardiol.* 1974; 33(5):650-4.
9. Ladenson JH. Troponin I, the story. *Clin Chem.* 2010;56(3):482-3.
10. 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.
11. Tsung JS, Tsung SS. Creatine kinase isoenzymes in extracts of various human skeletal muscles. *Clin Chem.* 1986;32(8):1568-70.
12. 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.
13. 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.
14. Katus HA, Remppis A, Looser S, Hallermeier K, Scheffold T, Kubler W. Enzyme linked immuno assay of cardiac troponin T for the detection of acute myocardial infarction in patients. *J Mol Cell Cardiol.* 1989;21(12):1349-53.
15. 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.



16. 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.
17. 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.
18. Apple FS. High-sensitivity cardiac troponin for screening large populations of healthy people: is there risk? *Clin Chem*. 2011;57(4):537-9.
19. 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.
20. 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.
21. 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.
22. Apple FS. Tissue specificity of cardiac troponin I, cardiac troponin T and creatine kinase-MB. *Clin Chim Acta*. 1999;284(2):151-9.
23. Antman EM. Decision making with cardiac troponin tests. *N Engl J Med*. 2002;346(26):2079-82.
24. 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.

25. 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.
26. 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.
27. 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.
28. 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.
29. 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.
30. 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.
31. 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.

32. 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.
33. 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.
34. 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.
35. 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.
36. 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.
37. 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.
38. 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.
39. 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.

40. 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.
41. 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.
42. 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.
43. Apple FS, Collinson PO. Analytical characteristics of high-sensitivity cardiac troponin assays. *Clin Chem*. 2012;58(1):54-61.
44. Grobgen 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.
45. 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.
46. 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.

47. 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.
48. 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.
49. Levy JH, Tanaka KA. Inflammatory response to cardiopulmonary bypass. *Ann Thorac Surg*. 2003;75(2):S715-20.
50. 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.
51. 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.
52. Edmunds LH, Jr., Colman RW. Thrombin during cardiopulmonary bypass. *Ann Thorac Surg*. 2006;82(6):2315-22.
53. Raivio P, Lassila R, Petaja J. Thrombin in myocardial ischemia-reperfusion during cardiac surgery. *Ann Thorac Surg*. 2009;88(1):318-25.
54. 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.

- 
55. 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.
56. Moller CH, Penninga L, Wetterslev J, Steinbruchel DA, Gluud 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.
57. 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.
58. 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.
59. 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.
60. 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.
61. 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.

62. 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.
63. 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.
64. 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.
65. 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.
66. Garvin AA, Cullom SJ, Garcia EV. Myocardial perfusion imaging using single-photon emission computed tomography. *Am J Card Imaging.* 1994; 8(2):189-98.
67. 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.
68. 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.

69. 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.
70. 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.
71. 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.
72. 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.
73. Kim RJ, Judd RM, Chen EL, Fieno DS, Parrish TB, Lima JA. Relationship of elevated  $^{23}\text{Na}$  magnetic resonance image intensity to infarct size after acute reperfused myocardial infarction. *Circulation*. 1999;100(2):185-92.
74. Kwong RY, Chan AK, Brown KA, Chan CW, Reynolds HG, Tsang S, et al. Impact of unrecognized myocardial scar detected by cardiac magnetic resonance imaging on event-free survival in patients presenting with signs or symptoms of coronary artery disease. *Circulation*. 2006;113(23):2733-43.



75. 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.
76. Borst C, Jansen EW, Tulleken CA, Gründeman PF, Mansvelt Beck HJ, van Dongen JW, et al. Coronary artery bypass grafting without cardiopulmonary bypass and without interruption of native coronary flow using a novel anastomosis site restraining device ("Octopus"). *J Am Coll Cardiol.* 1996;27(6):1356-64.
77. 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.
78. Adabag AS, Rector T, Mithani S, Harmala J, Ward HB, Kelly RF, et al. Prognostic significance of elevated cardiac troponin I after heart surgery. *Ann Thorac Surg.* 2007;83(5):1744-50.
79. 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.
80. Brener SJ, Lytle BW, Schneider JP, Ellis SG, Topol EJ. Association between CK-MB elevation after percutaneous or surgical revascularization and three-year mortality. *J Am Coll Cardiol.* 2002;40(11):1961-7.

81. Klatte K, Chaitman BR, Theroux P, Gavard JA, Stocke K, Boyce S, et al. Increased mortality after coronary artery bypass graft surgery is associated with increased levels of postoperative creatine kinase-myocardial band isoenzyme release: results from the GUARDIAN trial. *J Am Coll Cardiol*. 2001;38(4):1070-7.
82. Domanski MJ, Mahaffey K, Hasselblad V, Brener SJ, Smith PK, Hillis G, et al. Association of myocardial enzyme elevation and survival following coronary artery bypass graft surgery. *JAMA*. 2011;305(6):585-91.
83. Mohammed AA, Agnihotri AK, van Kimmenade RR, Martinez-Rumayor A, Green SM, Quiroz R, et al. Prospective, comprehensive assessment of cardiac troponin T testing after coronary artery bypass graft surgery. *Circulation*. 2009;120(10):843-50.
84. 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.
85. Neshar N, Alghamdi AA, Singh SK, Sever JY, Christakis GT, Goldman BS, et al. Troponin after cardiac surgery: a predictor or a phenomenon? *Ann Thorac Surg*. 2008;85(4):1348-54.
86. 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.
87. 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.

88. Selvanayagam JB, Pigott D, Balacumaraswami L, Petersen SE, Neubauer S, Taggart DP. Relationship of irreversible myocardial injury to troponin I and creatine kinase-MB elevation after coronary artery bypass surgery: insights from cardiovascular magnetic resonance imaging. *J Am Coll Cardiol*. 2005;45(4):629-31.
89. Steuer J, Bjerner T, Duvernoy O, Jideus L, Johansson L, Ahlstrom H, et al. Visualisation and quantification of peri-operative myocardial infarction after coronary artery bypass surgery with contrast-enhanced magnetic resonance imaging. *Eur Heart J*. 2004;25(15):1293-9.
90. Van Lente F, Martin A, Ratliff NB, Kazmierczak SC, Loop FD. The predictive value of serum enzymes for perioperative myocardial infarction after cardiac operations. An autopsy study. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 1989;98(5 Pt 1):704-10.
91. Lewandowski KB. Cardiac markers of myocardial necrosis: a history and discussion of milestones and emerging new trends. *Clin Lab Med*. 2014;34(1):31-41, xi.
92. Klem I, Shah DJ, White RD, Pennell DJ, van Rossum AC, Regenfus M, et al. Prognostic value of routine cardiac magnetic resonance assessment of left ventricular ejection fraction and myocardial damage: an international, multicenter study. *Circ Cardiovasc Imaging*. 2011;4(6):610-9.
93. 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.

94. 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.
95. Ambale-Venkatesh B, Lima JAC. Cardiac MRI: a central prognostic tool in myocardial fibrosis. *Nat Rev Cardiol*. 2015;12(1):18-29.