

**GUILHERME URPIA MONTE**

**Detecção de infarto do miocárdio perioperatório pela  
ressonância magnética em pacientes submetidos a cirurgia  
de revascularização miocárdica**

Tese apresentada ao Departamento de Cardio-  
Pneumologia da Faculdade de Medicina da  
Universidade de São Paulo para a obtenção do  
título de Doutor em Ciências

Área de concentração: Cardiologia

Orientador: Prof. Dr. Roberto Kalil Filho

São Paulo

2007

## DEDICATÓRIA

Aos meus pais,  
Normando e Luciana (*i.m.*),  
sempre ao meu lado,  
e ao meu filho Gustavo,  
nova luz em minha vida,  
dedico esta tese.

## **AGRADECIMENTO ESPECIAL**

À minha amada esposa, Luciana,  
pelo apoio, compreensão e incentivo  
durante a realização desta obra  
e sempre.

## **AGRADECIMENTOS**

Aos **PACIENTES**, que gentilmente concordaram em participar do estudo.

Ao meu orientador, **Prof. Dr. ROBERTO KALIL FILHO**, médico assistente da Unidade Clínica de Coronariopatia Aguda do Instituto do Coração – HC/FMUSP, pelo apoio durante a elaboração desta tese.

Ao **Prof. Dr. CARLOS EDUARDO ROCHITTE**, médico coordenador do Serviço de Ressonância Magnética e Tomografia Computadorizada Cardiovascular do Instituto do Coração – HC/FMUSP, por todo o apoio, disposição e confiança. Um exemplo de dedicação à pesquisa. Sempre com valiosas contribuições, sua ajuda foi fundamental para a concretização deste estudo.

Ao **Dr. LUCIANO FERREIRA DRAGER**, médico assistente da Unidade Clínica de Hipertensão do Instituto do Coração – HC/FMUSP, por seu entusiasmo, sensatez e ajuda inestimável durante toda a realização deste trabalho.

Ao **Dr. FÁBIO SOLANO DE FREITAS SOUZA**, médico estagiário da Unidade de Hemodinâmica do Instituto do Coração – HC/FMUSP, pela participação fundamental na coleta de dados desta tese.

Ao **Dr. ANDREI CARVALHO SPOSITO**, diretor científico do Instituto do Coração – DF/Fundação Zerbini, pelo apoio e importantes sugestões, que, certamente, enriqueceram o conteúdo deste material.

Ao **Dr. LUIZ ANTÔNIO MACHADO CÉSAR**, chefe da Unidade Clínica de Coronariopatia Crônica do Instituto do Coração – HC/FMUSP, pelo auxílio na elaboração do projeto e no encaminhamento dos pacientes para o estudo.

Ao **Dr. JOSÉ CLÁUDIO MENEGHETTI**, chefe do Serviço de Radioisótopos do Instituto do Coração – HC/FMUSP, pelo auxílio na elaboração do projeto e realização dos exames de cintilografia miocárdica.

À **Dra. MARISA IZAKI**, médica assistente do Serviço de Radioisótopos do Instituto do Coração – HC/FMUSP, pela colaboração na realização e interpretação dos exames de cintilografia miocárdica.

Ao **Dr. MARCELO LUIZ CAMPOS VIEIRA**, médico assistente do Serviço de Ecocardiografia do Instituto do Coração – HC/FMUSP, pelo empenho e sugestões durante a condução deste trabalho.

À **Dra. MIRIAM MAGALHÃES PARDI**, médica assistente do Serviço de Ecocardiografia do Instituto do Coração – HC/FMUSP, pela colaboração na coleta de dados do estudo.

Aos **Dr. LUIZ FRANCISCO RODRIGUES DE ÁVILA** e **Dr. JOSÉ RODRIGUES PARGA FILHO**, médicos assistentes do Serviço de Ressonância Magnética e Tomografia Computadorizada Cardiovascular do Instituto do Coração – HC/FMUSP, pelos valiosos conselhos e sugestões técnicas durante a realização deste estudo.

Aos **Dr. MARCELO SÁ VIEIRA DE BRITO** e **Dr. JEAN MICHEL AJL**, ex-médicos estagiários do Serviço de Ressonância Magnética e Tomografia Computadorizada Cardiovascular do Instituto do Coração – HC/FMUSP, pela participação na coleta de dados na fase inicial deste estudo.

À **Dra. JULIANA ASCENÇÃO DE SOUZA**, médica assistente do Instituto do Coração – DF/Fundação Zerbini, pela colaboração na marcação dos exames dos pacientes.

A toda a **EQUIPE DE BIOMÉDICOS** do Serviço de Ressonância Magnética e Tomografia Computadorizada Cardiovascular do Instituto do Coração – HC/FMUSP, pela disposição e empenho durante a aquisição e gravação dos exames.

A toda a **EQUIPE DE ENFERMAGEM** do Serviço de Ressonância Magnética e Tomografia Computadorizada Cardiovascular do Instituto do Coração – HC/FMUSP, pela cooperação e paciência na realização dos exames.

Aos **MÉDICOS ESTAGIÁRIOS** do Serviço de Ressonância Magnética e Tomografia Computadorizada Cardiovascular do Instituto do Coração – HC/FMUSP, pelo auxílio na marcação e condução dos exames.

Às **SECRETÁRIAS** do Serviço de Ressonância Magnética e Tomografia Computadorizada Cardiovascular do Instituto do Coração – HC/FMUSP, especialmente à Sra. **LENIRA CIPRIANO**, pela disponibilidade e assistência durante todo o estudo.

Aos demais **FAMILIARES** e **AMIGOS**, que, de alguma forma, contribuíram para a concretização deste trabalho.

À **FACULDADE DE MEDICINA DA USP**, por ter me acolhido e oferecido, gratuitamente, uma formação acadêmica de excelência.

E, principalmente, a **DEUS**, por ter permitido que esta tese se tornasse realidade.

Esta tese está de acordo com:

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

Universidade de São Paulo. Faculdade de Medicina. Serviço de Biblioteca e Documentação. *Guia de apresentação de dissertações, teses e monografias*. Elaborado por Annelise Carneiro da Cunha, Maria Julia de A. L. Freddi, Maria F. Crestana, Marinalva de Souza Aragão, Suely Campos Cardoso, Valéria Vilhena. São Paulo: Serviço de Biblioteca e Documentação; 2004.

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

## SUMÁRIO:

Lista de siglas e abreviaturas

Lista de símbolos

Resumo

Summary

1. INTRODUÇÃO	02
2. OBJETIVOS	09
2.1. Geral	09
2.2. Específicos	09
3. MÉTODOS	11
3.1. População	11
3.2. Protocolo de estudo	12
3.3. Ressonância magnética cardiovascular	13
3.4. Eletrocardiograma	17
3.5. Marcadores bioquímicos de lesão miocárdica	17
3.6. Diagnóstico clínico de infarto do miocárdio perioperatório	18
3.7. Cintilografia miocárdica para pesquisa de necrose	18
3.8. Procedimento cirúrgico	19
3.9. Análise estatística e cálculo amostral	20
4. RESULTADOS	23
4.1. Características da população estudada	23
4.2. Ressonância magnética cardiovascular	24
4.3. Eletrocardiograma	30
4.4. Marcadores bioquímicos de lesão miocárdica	31
4.5. Diagnóstico clínico de infarto do miocárdio perioperatório	35
4.6. Cintilografia miocárdica para pesquisa de necrose	35
4.7. Evolução clínica	37
4.8. Ressonância magnética cardiovascular pós-operatória tardia	38
5. DISCUSSÃO	42
5.1. Comparação entre a RMC e os critérios de diagnóstico clínico de IMPO	43
5.2. Comparação entre a RMC e a cintilografia miocárdica para pesquisa de necrose	47
5.3. Impacto funcional do IMPO sobre o ventrículo esquerdo	49
5.4. Aspectos fisiopatogênicos do IMPO	50
5.5. Limitações	52
5.6. Considerações finais	52
6. CONCLUSÕES	55
7. ANEXOS	58
8. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	61

## **LISTA DE SIGLAS E ABREVIATURAS:**

CEC = circulação extracorpórea

CKMB = isoenzima MB da creatino-fosfoquinase

DAC = doença arterial coronária

DM = diabetes mellitus

ECG = eletrocardiograma

HAS = hipertensão arterial sistêmica

ICC = insuficiência cardíaca congestiva

IM = infarto do miocárdio

IMPO = infarto do miocárdio perioperatório

min. = minuto

RMC = ressonância magnética cardiovascular

ROC = *receiver operating characteristic* (característica operacional do receptor)

SPECT = *Single Photon Emission Computed Tomography*

(Tomografia Computadorizada por Emissão de Fóton Único)

VE = ventrículo esquerdo

## **LISTA DE SÍMBOLOS:**

cm = centímetro

cm<sup>3</sup> = centímetro cúbico

dl = decilitro

g = grama

keV = kiloelétron-volt

kHz = kilohertz

L = litro

m = metro

m<sup>2</sup> = metro quadrado

μg, mcg = micrograma

mg = miligrama

ml = mililitro

mT = militesla

ms = milissegundo

ng = nanograma

s = segundo

T = tesla

## RESUMO

Monte, GU. *Deteção de infarto do miocárdio perioperatório pela ressonância magnética em pacientes submetidos a cirurgia de revascularização miocárdica* [tese]. São Paulo: Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo; 2007.

**INTRODUÇÃO:** Apesar dos avanços nas técnicas cirúrgicas e cuidados intensivos, o infarto do miocárdio perioperatório (IMPO) ainda é uma complicação da cirurgia de revascularização miocárdica (CRM), de difícil diagnóstico. Nessa situação, os parâmetros clínicos habitualmente utilizados para o seu reconhecimento têm limitações, podendo estar alterados pelo trauma cirúrgico. A ressonância magnética cardiovascular (RMC), por sua vez, detém alta acurácia para a detecção de necrose miocárdica. **OBJETIVOS:** Avaliar a detecção de IMPO pela RMC, comparando-a com os critérios de diagnóstico clínico (DC) e com a cintilografia miocárdica, com pirofosfato de tecnécio-99m (SPECT), assim como investigar a repercussão das áreas de IMPO visualizadas à RMC sobre a função sistólica ventricular esquerda. **MÉTODOS:** Entre agosto de 2003 e março de 2006, foram estudados 24 pacientes adultos, portadores de doença arterial coronária crônica, com indicação de CRM. Eles foram submetidos a RMC, com técnicas de cine-ressonância e realce tardio, antes e depois da cirurgia, analisando-se o surgimento de novas áreas de necrose miocárdica (IMPO) e/ou disfunção contrátil ventricular esquerda. Também foram realizados: eletrocardiogramas (ECG) seriados, visando detectar o surgimento de novas ondas Q patológicas, depois da cirurgia; dosagens seriadas de marcadores bioquímicos de lesão miocárdica (CKMB e troponina I), para determinar o pico de sua elevação, depois da cirurgia; e SPECT, pré e pós-operatória, analisando-se a presença de novas áreas de hipercaptação do radiofármaco. O DC foi feito com base nos achados de ECG, contração segmentar do ventrículo esquerdo e níveis séricos dos marcadores bioquímicos. Os pacientes foram acompanhados por, pelo menos, 6 meses, depois da cirurgia e submetidos a uma terceira RMC, ao final deste período, para reavaliação da função ventricular. **RESULTADOS:** A RMC detectou IMPO em significativamente mais pacientes do que o DC (8 [33%] x 1 [4%],  $p=0,016$ ). Em sua maioria, as áreas de necrose miocárdica visualizadas à RMC foram de pequena extensão (massa média de  $5,7\pm 10,2$ g) e padrão focal. Apesar disto, nos pacientes com IMPO à RMC, houve significativa redução pós-operatória da fração de ejeção ventricular esquerda (de  $50\pm 18$  para  $43\pm 18\%$ ,  $p=0,044$ ), que se manteve após 6 meses, e elevação maior do que 10 vezes o nível sérico normal dos marcadores bioquímicos, após a CRM, o que não ocorreu no grupo sem IMPO. Houve moderada correlação entre a massa de IMPO, medida pela RMC e o pico de elevação sérica dos marcadores bioquímicos (CKMB:  $r=0,705$ ,  $p<0,001$ ; troponina I:  $r=0,625$ ,  $p=0,003$ ). Observou-se moderada concordância diagnóstica entre a RMC e a SPECT para a detecção de necrose miocárdica perioperatória (Kappa=0,46). As características clínicas e cirúrgicas foram semelhantes entre os dois grupos, com exceção do perfil lipídico e a dose média de estatina (sinvastatina), em uso pelos pacientes, antes da cirurgia (significativamente menor no grupo com IMPO à RMC). **CONCLUSÕES:** A RMC revelou-se um método útil para o diagnóstico de IMPO, que foi subestimado pelo DC. O achado de necrose perioperatória à RMC associou-se a significativa diminuição da função sistólica ventricular esquerda e grande elevação sérica dos marcadores bioquímicos de lesão miocárdica.

Descritores: 1. Infarto do miocárdio/cirurgia 2. Revascularização miocárdica 3. Imagem por ressonância magnética 4. Assistência perioperatória 5. Necrose 6. Marcadores biológicos

## SUMMARY

Monte, GU. *Detection of perioperative myocardial infarction after coronary artery bypass graft surgery with magnetic resonance imaging* [thesis]. São Paulo: Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo; 2007.

**INTRODUCTION:** Despite advances in surgical technique and intensive care, perioperative myocardial infarction (POMI) remains a complication of coronary artery bypass graft surgery (CABG) with a challenging diagnosis. In this condition, clinical parameters usually utilized in the detection of POMI have limitations, since they can be affected by surgical trauma. Cardiovascular magnetic resonance imaging (CMRI), on the other hand, provides highly accurate detection of myocardial necrosis. **OBJECTIVE:** To evaluate POMI findings on CMRI and compare them to clinical diagnosis (CD) and technetium-99m pyrophosphate myocardial scintigrams (SPECT), as well as investigate the impact of POMI areas detected by CMRI on left ventricular systolic function. **METHODS:** Between August 2003 and March 2006, 24 adult patients with stable coronary artery disease, referred for CABG surgery, were studied. CMRI with cine and delayed-enhancement techniques was performed, before and after surgery, in order to evaluate the occurrence of new areas of myocardial necrosis (POMI) and/or left ventricular systolic dysfunction. Additional procedures included: serial electrocardiograms (ECG), to assess the appearance of new pathologic Q waves after surgery; serial measurements of biochemical markers of myocardial injury (CKMB and troponin I), to determine their peak serum levels after surgery; and SPECT, before and after surgery, in order to analyse the occurrence of new areas of radionuclide increased uptake. CD was based on ECG findings, left ventricle regional contraction results and serum levels of biochemical markers. Patients were followed for, at least, 6 months after surgery, and a third CMRI scan was then repeated, in order to reassess ventricular function. **RESULTS:** CMRI revealed POMI in significantly more patients than CD (8 [33%] x 1 [4%],  $p=0.016$ ). In most cases, areas of myocardial necrosis detected by CMRI were small (mean mass of  $5.7\pm 10.2g$ ) and had focal distribution. Notwithstanding, patients who presented with POMI on CMRI had a significant decrease in postoperative left ventricular ejection fraction (from  $50\pm 18$  to  $43\pm 18\%$ ,  $p=0.044$ ), which persisted after 6 months, and a more than ten-fold increase in serum levels of biochemical markers after CABG. There was a moderate correlation between POMI mass measured by CMRI and peak serum levels of biochemical markers (CKMB:  $r=0.705$ ,  $p<0.001$ ; troponin I:  $r=0.625$ ,  $p=0.003$ ). Also, there was a moderate diagnostic agreement between CMRI and SPECT for the detection of perioperative myocardial necrosis ( $Kappa=0.46$ ). Patient clinical and surgical characteristics were similar between groups, except for plasma lipid profile and mean statin (simvastatin) dosage before surgery (which was significantly lower in the group with POMI on CMRI). **CONCLUSIONS:** CMRI was found to be a useful tool in the diagnosis of POMI, which was underestimated by CD. Detection of perioperative myocardial necrosis by CMRI was associated with a significant decrease in left ventricular systolic function and high serum levels of biochemical markers of myocardial injury.

**Keywords:** 1.Myocardial infarction/surgery 2.Myocardial revascularization 3.Magnetic resonance imaging 4.Perioperative care 5.Necrosis 6.Biological markers

## **INTRODUÇÃO**

## 1. INTRODUÇÃO:

Apesar dos avanços nas técnicas cirúrgicas e cuidados intensivos, o infarto do miocárdio perioperatório (IMPO) ainda é uma complicação observada após a cirurgia de revascularização miocárdica, com potencial impacto prognóstico<sup>1-5</sup>. Na sua gênese, vários mecanismos foram sugeridos, tais como revascularização incompleta, doença coronária aterosclerótica difusa e distal, espasmo coronariano, embolia, trombose de artérias nativas ou de enxertos, problemas técnicos com as anastomoses dos enxertos, proteção miocárdica inadequada, aumento da demanda miocárdica de oxigênio e instabilidade hemodinâmica. Embora exista grande variação na literatura médica, a incidência de IMPO é citada, pela maioria dos autores, como sendo de 5 a 15%<sup>4;6;7</sup>. Sua real incidência, no entanto, é duvidosa, uma vez que os parâmetros clínicos habitualmente utilizados para o seu diagnóstico têm limitações, podendo estar alterados pelo trauma cirúrgico.

A dor torácica isquêmica, por exemplo, tem baixa utilidade no pós-operatório de cirurgia cardíaca. Nas primeiras horas após o procedimento, o paciente ainda está sob ventilação mecânica e efeito anestésico residual, dificultando a sua percepção. Nos dias subsequentes, pode ser mascarada pela dor torácica osteomuscular ou pleurítica, em função da incisão e dos drenos.

Em grande número de estudos, o eletrocardiograma (ECG) tem sido empregado como método de referência para IMPO, mas existem evidências de que a sua utilização, nessa situação clínica, não seja confiável. Alterações do segmento ST e da onda T, semelhantes às alterações isquêmicas, podem decorrer de mudanças na

posição cardíaca, pericardiotomia, hipóxia e distúrbios metabólicos<sup>8;9</sup>. Além disso, o surgimento de novas ondas Q - critério de infarto - também é um sinal de baixa sensibilidade<sup>4;10;11</sup> e de especificidade questionável<sup>12</sup>.

A análise comparativa da função contrátil segmentar do ventrículo esquerdo (VE), antes e depois da cirurgia, também é um dos critérios clínicos utilizados para o diagnóstico de IMPO. Sua acurácia, entretanto, é igualmente duvidosa. Acredita-se que a maioria dos infartos perioperatórios seja de distribuição subendocárdica e pequena extensão<sup>13</sup>, e por isso, provavelmente não determine alteração contrátil regional, na maioria dos casos, levando a resultados falso-negativos desse tipo de análise. Alterações pós-operatórias de contratilidade podem representar isquemia miocárdica, mas também podem ser reversíveis e decorrentes apenas do atordoamento do miocárdio pelo trauma cirúrgico<sup>13</sup>, gerando resultados falso-positivos. Além disso, habitualmente essa avaliação é realizada empregando-se o ecocardiograma transtorácico, que pode exibir grande dificuldade técnica, por conta da toracotomia (janela acústica insatisfatória), sendo necessário, em boa parte das vezes, o uso do exame transesofágico, invasivo e de maior custo.

O papel dos marcadores bioquímicos, no diagnóstico de infarto agudo do miocárdio, está bem estabelecido. A sua acurácia, no pós-operatório de cirurgia cardíaca, porém, é também questionável. Eles podem se elevar devido a múltiplos fatores, tais como lesão da musculatura esquelética durante a cirurgia, dissecação de artérias coronárias intramiocárdicas, átrio ou ventriculotomia, desfibrilação, circulação extracorpórea (CEC), autotransfusão de sangue mediastinal, dentre outros<sup>8;13;14</sup>. Sua sensibilidade e especificidade têm variado entre os estudos, de acordo com o método de referência e os níveis de corte utilizados. Holmwang et al.<sup>8</sup>,

utilizando o ECG como referência, determinaram valores de sensibilidade e especificidade de 57% e 67%, respectivamente, para CKMB (isoenzima MB da creatino-fosfoquinase) massa, com nível de corte de 30 µg/L e valores de 71% e 68% para troponina T, com nível de corte de 1,75 µg/L. Bonnefoy et al.<sup>15</sup>, por sua vez, também usando o ECG como padrão, encontraram sensibilidade e especificidade de 82% e 79% para CKMB massa, com nível de corte de 20 µg/L, valores de 75% e 75% para troponina T, com nível de corte de 0,3 µg/L e valores de 91% e 82% para troponina I, com nível de corte de 5 µg/L. Nenhum marcador bioquímico, até o momento, mostrou-se capaz de distinguir o IMPO da lesão cardíaca condicionada pelo próprio trauma cirúrgico<sup>16</sup>.

A cintilografia miocárdica para pesquisa de necrose, com pirofosfato de tecnécio-99m, também tem sido empregada para o diagnóstico de IMPO. O método baseia-se na ligação entre o radiofármaco e o cálcio mitocondrial dos miócitos acometidos pelo infarto. A cintilografia planar tem boa sensibilidade para a detecção de infarto transmural, mas baixa sensibilidade para a detecção de infarto subendocárdico, o mais comum após cirurgia de revascularização miocárdica<sup>13</sup>. O método de aquisição tomográfica SPECT (*Single Photon Emission Computed Tomography* - Tomografia Computadorizada por Emissão de Fóton Único), por outro lado, detém maior sensibilidade para a detecção de IM subendocárdico, mas sua especificidade é questionável, particularmente na presença de reperfusão de miocárdio isquêmico<sup>17</sup>. Hipercaptação do radiotraçador também pode ser gerada pela massa sanguínea intracárdica<sup>18</sup> e cardioversão elétrica<sup>13</sup>, determinando achados falso-positivos. Finalmente, o seu período relativamente curto de positividade, em torno de 7 dias<sup>13;19;20</sup>, pode limitar a sua utilização nos pacientes clinicamente

instáveis, nos primeiros dias pós-operatórios, que não possam ser transportados para o setor de Medicina Nuclear.

Como discutido previamente, os critérios atualmente utilizados para o diagnóstico de IMPO, em cirurgia cardíaca, têm limitações, especialmente nos casos de lesões localizadas, subendocárdicas. O desenvolvimento de um exame que tenha a capacidade de determinar, com acurácia e de forma não invasiva, a área de IMPO, seria de grande interesse clínico. Este exame poderia auxiliar no diagnóstico dos casos duvidosos, identificar os pacientes que devem receber acompanhamento e tratamento mais intensivos e servir como controle de drogas ou intervenções, visando à proteção miocárdica.

A ressonância magnética cardiovascular (RMC), por sua vez, vem se firmando como um exame de excelência para a visualização de áreas de IM, com a técnica de realce tardio miocárdico. Essa técnica utiliza uma seqüência de gradiente-eco rápido, com pulso preparatório de inversão-recuperação e é realizada cerca de 10 a 20 minutos após a administração intravenosa de contraste à base de gadolínio – metal paramagnético, capaz de aumentar a intensidade de sinal das estruturas, nas imagens de ressonância magnética<sup>21</sup>. A técnica fundamenta-se na diferença de intensidade de sinal proporcionada pelas diferentes concentrações do contraste, no miocárdio normal e infartado. O contraste baseado no gadolínio tem distribuição intersticial, sendo excluído do espaço intracelular, em condições normais, pela membrana celular<sup>22</sup>. No miocárdio infartado, a lesão da membrana celular permite o livre acesso de suas moléculas ao meio intracelular, aumentando o seu volume de distribuição<sup>23</sup>. Além disso, no miocárdio infartado e reperfundido, ocorrem alterações na cinética do contraste. Em função de comprometimento microvascular, a

chegada (*wash-in*) e a saída (*wash-out*) do contraste são lentificadas, promovendo sua retenção nas áreas de lesão<sup>23</sup>. Dessa forma, nas imagens de realce tardio, o miocárdio normal apresenta-se sem sinal (escuro), enquanto as áreas de infarto (necrose e/ou fibrose) aparecem com alto sinal, em função do realce paramagnético pelo gadolínio, permitindo sua clara distinção.

Com essa técnica, tem sido possível a determinação precisa de áreas de infarto recentes ou antigas, em animais e humanos, com ou sem onda Q ao ECG<sup>24</sup> e até mesmo microinfartos, sem alteração eletrocardiográfica ou de contração e com mínima elevação de enzimas cardíacas<sup>25</sup>. Essa nova técnica detém alta resolução espacial, superior à da cintilografia e excelente correlação com a anatomia patológica, em estudos experimentais com animais<sup>26;27</sup>. Além de detectar a área de infarto, a RMC permite a caracterização de sua extensão (massa infartada), distribuição e transmuralidade, em relação à parede do ventrículo (infarto subendocárdico ou transmural) – informações importantes para a definição da viabilidade miocárdica<sup>28</sup>.

Tirando proveito desta poderosa ferramenta não-invasiva de detecção de IM, foi idealizado este estudo, a partir da formulação de duas hipóteses principais: 1) a frequência de IMPO, em pacientes submetidos à cirurgia de revascularização miocárdica, é subestimada pelo diagnóstico clínico, baseado nos métodos complementares tradicionais, deixando de detectar pequenas áreas de necrose miocárdica; 2) essas áreas de IMPO podem ter repercussão sobre a função ventricular esquerda.

Até o delineamento e início deste projeto de pesquisa, não havia sido publicado nenhum estudo avaliando IMPO pela RMC, com a técnica de realce tardio

miocárdico. Em 2004, Selvanayagam et al.<sup>29</sup> divulgaram a primeira publicação acerca desse tema. Nesse estudo, os autores utilizaram a técnica de realce tardio para a detecção de lesões miocárdicas perioperatórias, em pacientes submetidos à cirurgia de revascularização miocárdica, com e sem CEC. No mesmo ano, Steuer et al.<sup>30</sup> também publicaram um artigo, abordando o papel da RMC no diagnóstico de IMPO. Os autores empregaram a RMC, com técnica de realce tardio, em pacientes que apresentaram elevação de CKMB, troponina I e T, após cirurgia de revascularização miocárdica. Apesar do surgimento destas duas publicações, inexitem, até o momento, evidências científicas para substanciar o entendimento das duas hipóteses centrais deste estudo.

## **OBJETIVOS**

## **2. OBJETIVOS:**

### **2.1. Geral**

Empregar a ressonância magnética cardiovascular (RMC), com técnica de realce tardio miocárdico, para a detecção de IMPO, em pacientes submetidos à cirurgia de revascularização miocárdica.

### **2.2. Específicos**

- Comparar os achados da RMC com os critérios tradicionalmente utilizados para o diagnóstico clínico de IMPO (ECG, marcadores bioquímicos e contratilidade miocárdica segmentar do ventrículo esquerdo).
  
- Avaliar o impacto das lesões miocárdicas perioperatórias, detectadas pela RMC, sobre a função ventricular esquerda.
  
- Comparar os achados da RMC com a cintilografia miocárdica para pesquisa de necrose.
  
- Descrever as principais características clínicas e cirúrgicas dos pacientes com e sem o diagnóstico de IMPO pela RMC.

## **MÉTODOS**

### **3. MÉTODOS:**

#### **3.1. População**

No período compreendido entre agosto de 2003 e março de 2006, foram incluídos 32 pacientes adultos, portadores de doença arterial coronária (DAC) crônica, acompanhados no Instituto do Coração do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo e com indicação de cirurgia de revascularização miocárdica. Todos os casos foram submetidos à cineangiocoronariografia convencional, demonstrando estenose crítica de, pelo menos, uma artéria coronária ( $\geq 50\%$  para o tronco da coronária esquerda e  $\geq 70\%$  para qualquer outra artéria). Foram observados os seguintes critérios de exclusão:

- planejamento de outro tratamento cirúrgico cardíaco, além da revascularização miocárdica (troca valvar, por exemplo);
- arritmias cardíacas crônicas, capazes de prejudicar a aquisição das imagens de RMC (fibrilação atrial, por exemplo);
- contra-indicações ao exame de ressonância magnética (marcapasso/ cardioversor-desfibrilador implantável, próteses ou implantes metálicos incompatíveis com o exame, alergia ao gadolínio e claustrofobia conhecida).

Os pacientes receberam orientação detalhada sobre os procedimentos da pesquisa e assinaram o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido, após a sua leitura. O estudo foi aprovado pela Comissão de Ética para Análise de Projetos de Pesquisa (CAPPesq) da Diretoria Clínica do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, sob o número 1092/02.

### **3.2. Protocolo de estudo**

Os pacientes foram encaminhados para exame de RMC, antes e logo depois da cirurgia, avaliando-se o surgimento de novas áreas de realce tardio no miocárdio e/ou alterações da função ventricular esquerda global e regional, após o procedimento. Eles foram acompanhados durante toda a internação, a fim de se monitorizar o aparecimento de dor torácica anginosa e outras intercorrências cardiovasculares. Também foram realizados os seguintes exames: ECG pré-operatório e pós-operatório, de forma seriada, visando detectar alterações indicativas de IMPO (surgimento de novas ondas Q patológicas); marcadores bioquímicos (CKMB e troponina I), de forma seriada, no pós-operatório, para determinar o pico e a curva de sua elevação; e cintilografia miocárdica, com pirofosfato de tecnécio-99m, pré e pós-operatória, analisando-se a presença de novas áreas de hipercaptação do radiofármaco, depois da cirurgia.

Cada indivíduo foi acompanhado por, pelo menos, 6 meses depois da cirurgia, a fim de se avaliar sua condição clínica e eventuais complicações cardiovasculares, ocorridas depois da alta hospitalar. Após esse período, foi repetido o exame de ressonância magnética, para reestudo da função ventricular esquerda (global e segmentar), em todos os pacientes e do realce tardio miocárdico, nos casos com áreas de necrose perioperatória (Figura 1).

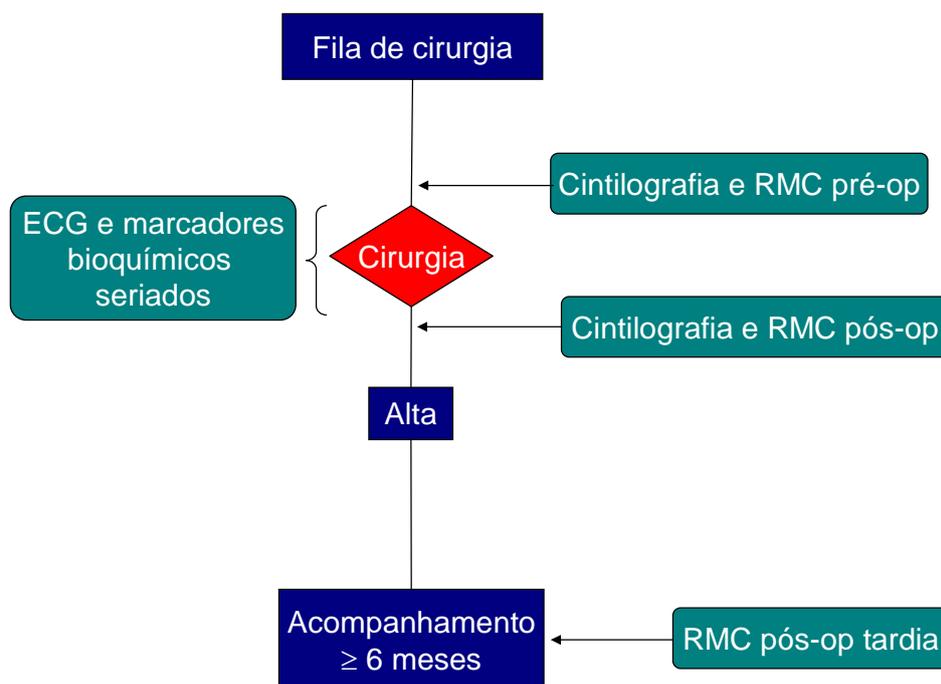


Figura 1 – Fluxograma do protocolo de estudo.

### 3.3. Ressonância magnética cardiovascular

Os exames de RMC foram realizados em aparelho com campo magnético principal de 1,5 T (*Signa CV/i, General Electric Medical Systems, Waukesha, MN, EUA*), equipado com sistema de gradientes com intensidade de 40 mT/m e taxa de ascensão (*slew rate*) de 150 T/m/s. Foi utilizada bobina de superfície, composta de quatro elementos, para exames cardíacos, comercialmente disponível. Para a monitorização e sincronização eletrocardiográficas, foram acoplados quatro eletrodos na parede anterior do hemitórax esquerdo do paciente. Todos os exames foram obtidos com pausa expiratória, a fim de se minimizar os artefatos decorrentes dos movimentos respiratórios.

Inicialmente, foram feitas aquisições nos três planos ortogonais (transversal, sagital e coronal), para localização do coração, usando uma seqüência convencional de gradiente-eco. A partir dessas imagens preliminares, planejou-se a prescrição das

seqüências de cine-ressonância e realce tardio miocárdico. Com o intuito de garantir sua comparabilidade, as imagens foram adquiridas nos mesmos planos de corte, antes e depois da cirurgia.

### **Cine-Ressonância**

Para a avaliação da contratilidade miocárdica global e regional, foi realizada aquisição de imagens dinâmicas de cine-ressonância, empregando seqüência de gradiente-eco com precessão livre e em estado de equilíbrio (FIESTA – *Fast Imaging Employing Steady Technique Acquisition*). Os principais parâmetros dessa seqüência estão expostos no Quadro 1. As imagens foram geradas em planos de corte de eixo curto e eixo longo do VE. Os cortes de eixo curto foram adquiridos com 8 mm de espessura e 2 mm de espaçamento, em número suficiente (8 a 12) para a cobertura de toda a extensão do VE. Os cortes de eixo longo foram planejados a partir das imagens de eixo curto, com 8 mm de espessura e a intervalos radiais de 45°, sendo em número de quatro, no total. As dimensões de cada *voxel* foram, em média, de 1,4 x 2,5 x 8,0 mm.

### **Realce Tardio Miocárdico**

Para a avaliação das áreas de necrose e fibrose miocárdicas, foi empregada seqüência específica de gradiente-eco rápido, com pulso preparatório de inversão-recuperação. As imagens foram adquiridas cerca de 10 a 20 minutos após a administração intravenosa de 0,2 mmol/kg de contraste à base de gadolínio (ácido gadotérico, Dotarem®, *Guerbet, Aulnay Sous Bois*, França), através de acesso venoso periférico, a cada dois batimentos cardíacos (intervalos RR) e o tempo de inversão

foi meticulosamente ajustado, com o objetivo de anular o sinal do miocárdio normal. Os principais parâmetros dessa seqüência estão expostos no Quadro 1. Os planos de corte foram prescritos exatamente nas mesmas posições da cine-ressonância, de forma a garantir a correspondência entre as imagens dinâmicas e as de realce tardio miocárdico. As dimensões de cada *voxel* foram, em média, de 1,4 x 1,9 x 8,0 mm.

Quadro 1 – Principais parâmetros das seqüências de RMC

<b>Parâmetro</b>	<b>Cine</b>	<b>Realce Tardio</b>
Matriz ( <i>pixel</i> )	256 x 128-160	256 x 192
Campo de visão (cm)	34 a 38	34 a 38
Tempo de repetição (ms)	3,9	7,2
Tempo de eco (ms)	1,6	3,2
Largura de banda (kHz)	31,2	31,2
<i>Flip angle</i>	45°	20°
Número de excitações	1	1
Número de fases	35 a 50	-
Tempo de inversão (ms)	-	150 a 250

### **Análise das Imagens**

As imagens foram analisadas com o auxílio do programa *CineTool*, versão 3.4 (*Dan Rettmann & Sandeep Gupta, General Electric Medical Systems*), por um observador sem o conhecimento das características clínicas dos pacientes, assim como dos achados dos demais métodos diagnósticos. A avaliação das seqüências de cine-ressonância e de realce tardio miocárdico também foi realizada de forma cega e independente. Foram registradas as medidas da espessura diastólica do septo e parede posterior, bem como dos diâmetros diastólico e sistólico do VE. Por meio da planimetria dos contornos endocárdico e epicárdico diastólicos e endocárdico sistólico do VE, em todos os cortes de eixo curto, foram calculados os seguintes parâmetros: índices de volume diastólico e sistólico finais, fração de ejeção (pelo

método de *Simpson*) e índice de massa do VE. O valor de 1,05 g/cm<sup>3</sup> de densidade miocárdica foi utilizado para o cálculo da massa ventricular.

Para a análise segmentar, foi seguido o padrão de segmentação miocárdica recomendado pela *American Heart Association*, que define a divisão do VE em 17 segmentos: seis basais, seis mediais, quatro apicais e o ápex<sup>31</sup>. Quanto à contração regional, cada segmento foi classificado subjetivamente, de acordo com o seguinte escore de contratilidade: 1, contração normal; 2, hipocinesia discreta a moderada; 3, hipocinesia acentuada; 4, acinesia; e 5, discinesia.

As áreas de realce tardio miocárdico (necrose/fibrose) foram demarcadas com o auxílio do mesmo programa, delimitando-se, apenas, as áreas com intensidade de sinal maior do que dois desvios-padrão acima da média do valor de intensidade de sinal do miocárdio em uma área remota considerada normal, de acordo com metodologia já descrita<sup>32</sup>. Foi definido, como IMPO, o achado de nova área de realce tardio miocárdico, no exame pós-operatório, ausente no exame anterior à cirurgia. A fim de se assegurar a real existência das áreas de realce tardio e diferenciá-las de possíveis artefatos, os achados das imagens de eixo curto foram confirmados nas imagens de eixo longo. Apenas as alterações no ápex do VE (segmento 17) foram visualizadas somente nos planos de eixo longo.

As regiões de necrose perioperatória foram classificadas, de acordo com a sua massa, como pequenas (< 10% da massa ventricular esquerda), médias (10 a 30% da massa ventricular esquerda) ou grandes (> 30% da massa ventricular esquerda)<sup>33</sup>e, quanto ao padrão de acometimento parietal, como transmuraais (envolvendo mais do que 50% da extensão transmural<sup>28</sup>), não-transmuraais (envolvendo até 50% da

extensão transmural) ou focais (áreas localizadas de necrose, não classificáveis como transmurais ou não-transmurais).

### **3.4. Eletrocardiograma**

Em todos os pacientes, foi realizado eletrocardiograma de 12 derivações antes e, de forma seriada, depois da cirurgia: na chegada à unidade de cuidados pós-operatórios, diariamente, até a alta hospitalar e na eventualidade de intercorrências hemodinâmicas. Os traçados foram interpretados por um observador sem o conhecimento dos achados dos demais métodos diagnósticos, segundo critérios internacionais<sup>34</sup>. Foi considerada, como evidência eletrocardiográfica de IMPO, o surgimento de novas ondas Q patológicas (com duração  $\geq 30$  ms e amplitude  $\geq 25\%$  da onda R), persistentes nos exames pós-operatórios.

### **3.5. Marcadores bioquímicos de lesão miocárdica**

Dois biomarcadores séricos de lesão miocárdica (CKMB e troponina I) foram mensurados antes e, de forma seriada, depois da cirurgia, para se determinar sua curva de elevação pós-operatória. As dosagens de ambos os marcadores foram determinadas com a utilização de kits específicos em sistema analítico *Immulite*® 1000 (*Diagnostic Products Corporation, Los Angeles, CA, EUA*), por método imunométrico por quimioluminescência. Os valores de referência desses testes são de até 4,0 ng/ml para CKMB e até 1,0  $\mu\text{g/L}$  para troponina I. As amostras sanguíneas, para dosagem de CKMB, foram colhidas: antes da cirurgia; a cada 6 horas depois da cirurgia, até se determinar o pico de elevação; e a cada 24 horas, a partir de então, até a alta da UTI. As amostras para dosagem de troponina I foram colhidas: antes da

cirurgia; a cada 8 horas depois da cirurgia, até se determinar o pico de elevação; e a cada 24 horas, a partir de então, até a alta da UTI. Foi considerada significativa (indicando lesão miocárdica perioperatória) uma elevação de biomarcadores maior do que cinco vezes o limite superior da normalidade<sup>35</sup>, tanto para CKMB como para troponina I.

### 3.6. Diagnóstico clínico de infarto do miocárdio perioperatório

Três critérios foram considerados para o diagnóstico clínico de IMPO: 1) surgimento de novas ondas Q persistentes, nos eletrocardiogramas pós-operatórios; 2) aparecimento de nova área de disfunção contrátil segmentar, depois da cirurgia ou piora da contração, em segmento previamente hipocinético, observados à cine-ressonância; 3) elevação significativa de CKMB (> 5 vezes o limite superior da normalidade). O diagnóstico clínico de IMPO foi definido como **provável**, quando presentes dois desses critérios e **definitivo**, quando presentes todos os três critérios.

### 3.7. Cintilografia miocárdica para pesquisa de necrose

Como parte do protocolo de estudo, também foi realizada cintilografia miocárdica, com pirofosfato de tecnécio-99m, antes e depois da cirurgia, para avaliar o surgimento de áreas de necrose perioperatória. Os exames foram adquiridos em modo tomográfico (SPECT), em equipamento de dois detectores, modelo *Forte* (ADAC Philips Medical Systems, Milpitas, CA, EUA), cerca de 3 horas após a administração intravenosa de 740 MBq (20 mCi) do radiofármaco (pirofosfato-<sup>99m</sup>Tc, fornecido pelo Instituto de Pesquisas Energéticas e Nucleares – IPEN, São Paulo, SP, Brasil). Durante o exame, os pacientes foram mantidos em decúbito dorsal

horizontal. Foi empregado colimador de alta resolução, matriz de 64 x 64 *pixels*, órbita de 360°, com 96 projeções e 30 segundos por projeção, com aquisição na energia do tecnécio de 140 keV e janela de aceitação de 15%. As imagens foram reconstruídas nos planos ortogonais (axial, coronal e sagital), usando reconstrução iterativa com cinco iterações. Considerando o período de positividade de captação do pirofosfato, o exame pós-operatório foi realizado até o sétimo dia após a cirurgia, de preferência entre o terceiro e o quinto dias. Naqueles casos que tiveram descompensação clínica, impedindo o transporte para o setor de Medicina Nuclear, nesse intervalo de tempo, o exame pós-operatório não foi realizado. A decisão quanto à possibilidade do transporte ficou a critério dos médicos responsáveis pelos cuidados pós-operatórios dos pacientes.

A interpretação das imagens foi feita por consenso de dois observadores, sem o conhecimento das características clínicas dos pacientes, assim como dos achados dos demais métodos diagnósticos. Foram comparados os exames pré e pós-operatórios, registrando-se o aparecimento de novas áreas focais de captação do radiofármaco, seguindo o mesmo modelo de 17 segmentos utilizado para a análise das imagens de RMC.

### **3.8. Procedimento cirúrgico**

Não houve determinação da técnica cirúrgica, ficando sua escolha a critério dos cirurgiões. Deu-se preferência à confecção de enxertos arteriais. Nas cirurgias realizadas com CEC, foram utilizados oxigenadores comercialmente disponíveis e foi empregada uma das seguintes estratégias de proteção miocárdica: pinçamento aórtico intermitente ou cardioplegia sanguínea fria, administrada de forma anterógrada (vide

Anexo A para a composição da solução cardioplégica). Os períodos de tempo sob CEC e de clampeamento aórtico foram anotados. Nas cirurgias realizadas sem CEC, utilizou-se estabilizador coronário comercialmente disponível (*Octopus®*, *Medtronic*, *Minneapolis, MN*, EUA). Em todos os casos, foram monitorizados os parâmetros hemodinâmicos e traçados eletrocardiográficos, sendo registradas quaisquer intercorrências hemodinâmicas e/ou arritmias durante o procedimento, assim como a necessidade e o número de cardiodesfibrilações elétricas e autotransfusões de sangue mediastinal.

A anestesia foi conduzida segundo a rotina da equipe de Anestesiologia do hospital, sendo administrados os seguintes agentes, nas doses habituais: isoflurano ou sevoflurano, fentanil ou sufentanil, atracúrio ou pancurônio, midazolam, etomidato e propofol. Todos os pacientes receberam heparinização plena.

### **3.9. Análise estatística e cálculo amostral**

A análise estatística foi elaborada com o auxílio dos programas *SPSS for Windows*, versão 10.0.1 e *MedCalc®*, versão 6.16.0. O cálculo do tamanho amostral foi feito, tomando como base, uma frequência de 40% de IMPO, detectado pela RMC, com técnica de realce tardio miocárdico, segundo o estudo publicado por Selvanayagam et al.<sup>29</sup> e uma incidência de IMPO de 15%, utilizando os parâmetros clínicos convencionais como método de detecção. Considerando um erro alfa de 5% e um poder de estudo de 80%, seria necessário um número mínimo de 20 pacientes para demonstrar, de forma significativa, uma diferença de, pelo menos, 25% na frequência de detecção de IMPO a favor da RMC, quando comparada aos parâmetros clínicos convencionais.

A estatística descritiva incluiu o cálculo da distribuição de frequências para as variáveis categóricas e da média, mediana, desvio-padrão e valores extremos para as variáveis contínuas, conforme a necessidade. A distribuição das variáveis contínuas foi verificada, quanto à sua normalidade, pelo teste de Kolmogorov-Smirnov: havendo distribuição normal, a significância estatística foi medida pelo teste t de Student para amostras emparelhadas ou independentes, conforme indicado; havendo distribuição não-paramétrica, a significância estatística foi medida pelo método de Mann-Whitney. Para a comparação de dados ordinais (escores), foi empregado o método de Mann-Whitney e, para as variáveis categóricas, o teste exato de Fisher. Para a comparação da frequência de IMPO entre os métodos diagnósticos, foi empregado o teste de McNemar e a concordância entre eles foi verificada com a estatística Kappa. As correlações entre a massa infartada perioperatória e a fração de ejeção do VE e entre a massa infartada perioperatória e o valor máximo de elevação dos biomarcadores séricos foram mensuradas por meio do coeficiente de Spearman. Em todas as análises, adotou-se o nível de significância  $\alpha < 5,00\%$  ( $p < 0,05$ ) bicaudal.

## **RESULTADOS**

## **4. RESULTADOS:**

### **4.1. Características da população estudada**

Dos 32 pacientes inicialmente incluídos, oito não completaram o estudo: um faleceu no segundo dia pós-operatório, por dissecção aguda de aorta; uma paciente teve grave complicação (embolia aérea) depois da cirurgia, não tendo condições clínicas para a realização dos exames de imagem pós-operatórios; em outra paciente, foi diagnosticado um aneurisma cerebral, durante a internação e submetida a clipagem (contra-indicação à ressonância magnética); em dois casos, foi decidida, durante a internação, mudança de conduta terapêutica para angioplastia coronária, ao invés de revascularização cirúrgica; dois pacientes recusaram a RMC pós-operatória; e um caso foi excluído do estudo depois da cirurgia, a pedido de seu médico assistente. Portanto, 24 pacientes realizaram a RMC, antes e logo depois da cirurgia e constituíram o grupo fundamental de estudo. Dois desses indivíduos foram submetidos a aneurismectomia do VE, previamente não planejada, associada à revascularização miocárdica. Eles foram avaliados quanto à ocorrência de IMPO, porém foram excluídos da análise da curva de elevação dos marcadores bioquímicos de lesão miocárdica, assim como da variação da fração de ejeção ventricular esquerda, antes e depois da cirurgia, de forma a evitar influências da aneurismectomia sobre estes parâmetros.

A idade média foi de  $63 \pm 10$  (46 a 84) anos e houve um predomínio de participantes do sexo masculino (87%). A maioria dos pacientes apresentava disfunção ventricular esquerda (58%), definida como uma fração de ejeção, medida

pela RMC, inferior a 55%, associada a obstruções coronárias triarteriais. Todos eram portadores de DAC crônica, com diagnóstico de angina pectoris (79%), insuficiência cardíaca congestiva (ICC) (25%) ou isquemia miocárdica silenciosa (4%) e a maioria já havia sofrido IM previamente (58%). A Tabela 1 lista as principais características da população estudada.

#### **4.2. Ressonância magnética cardiovascular**

Os 24 pacientes que realizaram a RMC, antes e depois da cirurgia, conseguiram completar todas as etapas do exame e não foram registradas intercorrências durante a sua execução. O exame pré-operatório foi realizado, em média,  $16 \pm 15$  (mediana, 9) dias antes da cirurgia e o pós-operatório,  $10 \pm 8$  (mediana, 8) dias depois.

##### **Realce tardio miocárdico**

Dos 24 pacientes, oito (33%) apresentaram novas áreas de realce tardio miocárdico no VE, no exame pós-operatório, inexistentes anteriormente, compatíveis com lesões perioperatórias. Essas áreas foram, em sua maioria, de pequena extensão, configurando uma massa infartada média de  $5,7 \pm 10,2$  (mediana, 2,5) g, com variação de 0,7 a 30,7 g, correspondendo a  $4,1 \pm 8,0$  (mediana, 1,3) %, com variação de 0,5 a 23,9 % da massa total do VE. Em apenas um caso, o IMPO foi de média extensão e nenhum foi de grande proporção. Na maioria dos casos, o padrão de lesão perioperatória foi focal (62%). Em três pacientes (38%), o padrão predominante foi transmural (Figura 2). Em um desses casos, observou-se área de obstrução microvascular associada ao infarto transmural, em território da artéria circunflexa.

Este paciente foi submetido à cineangiocoronariografia, solicitada pela equipe clínica, que evidenciou oclusão do enxerto (veia safena) para o ramo marginal esquerdo. Em nenhum outro caso, houve demonstração de obstrução microvascular. Um paciente, com pequena lesão perioperatória focal no ápex, também foi submetido à cineangiocoronariografia, que revelou enxertos pÉrvios e ausência de oclusões de artÉrias nativas.

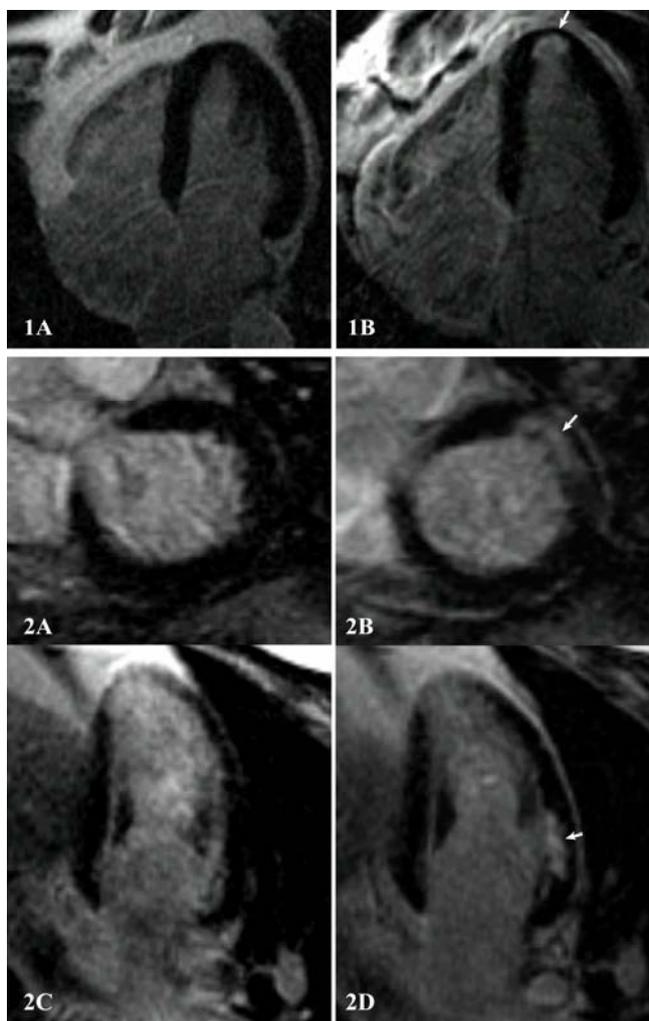


Figura 2 – Exemplos de infartos do miocÁrdio perioperatÓrios, visualizados à RMC. 1A: imagem pré-operatória, em eixo longo, sem Áreas de realce tardio miocÁrdico; 1B: imagem pós-operatória do mesmo paciente e no mesmo plano, evidenciando lesão miocÁrdica focal no ápex do VE (seta). 2A e 2C: imagens pré-operatórias, em eixos curto e longo do VE, respectivamente, de outro paciente, sem evidências de realce tardio miocÁrdico; 2B e 2D: imagens pós-operatórias correspondentes do mesmo paciente, revelando lesão miocÁrdica transmural, nos segmentos anterior e ântero-lateral da região basal do VE (setas).

Tabela 1 – Características clínicas e cirúrgicas da população estudada e dos grupos com e sem IMPO detectado pela RMC

CARACTERÍSTICA	TODOS (n=24)	IMPO (n=8)	SEM IMPO (n=16)	P <sup>(1)</sup>
Idade (anos)	63 ± 10	60 ± 9	64 ± 11	0,399
Sexo masculino (%)	87	87	87	1,000
EuroSCORE <sup>(2)</sup>	3,3 ± 2,0	2,5 ± 2,1	3,7 ± 1,9	0,175
Fração de ejeção do VE <sup>(3)</sup> (%)	45 ± 15	50 ± 17	42 ± 14	0,247
Disfunção ventricular esquerda <sup>(4)</sup> (%)	58	69	37	0,204
HAS (%)	71	75	69	1,000
DM (%)	29	0	44	0,054
Tabagismo (%)	33	50	25	0,363
Obesidade (%)	17	25	12	0,578
História familiar de DAC (%)	29	25	31	1,000
Insuficiência vascular periférica (%)	17	12	19	1,000
História de IM prévio (%)	58	62	56	1,000
Realce tardio miocárdico pré-op (%)	67	50	75	0,363
Massa infartada <sup>(3)</sup> pré-op	(n=16)	(n=4)	(n=12)	
g	21,2 ± 14,3	17,9 ± 10,6	22,3 ± 15,6	0,613
% da massa ventricular esquerda	14,4 ± 11,4	10,1 ± 5,6	15,9 ± 12,6	0,232
N de artérias coronárias c/ estenose crítica	3,7 ± 1,9	3,5 ± 2,4	3,7 ± 1,7	0,617
1 (%)	17	25	13	
2 (%)	8	12	6	
3 ou mais (%)	75	63	81	
Colesterol sérico				
Total (mg/dl)	175 ± 36	195 ± 51	166 ± 25	0,189
LDL (mg/dl)	104 ± 31	119 ± 44	96 ± 21	0,234
Não-HDL (mg/dl)	135 ± 38	160 ± 49	123 ± 25	<b>0,026</b>
HDL (mg/dl)	41 ± 10	35 ± 9	43 ± 9	0,073
Triglicérides séricos (mg/dl)	154 ± 75	204 ± 88	131 ± 58	<b>0,031</b>
Creatinina sérica (mg/dl)	1,2 ± 0,4	1,3 ± 0,4	1,2 ± 0,3	0,728
Medicações				
Betabloqueador (%)	96	100	94	1,000
Nitrato (%)	75	100	62	0,066
AAS (%)	79	87	75	0,631
Inibidor de ECA <sup>(5)</sup> (%)	83	75	87	0,578
Antagonista de canais de cálcio (%)	12	0	19	0,526
Estatina <sup>(6)</sup> (%)	92	75	100	0,101
Dose de estatina <sup>(6)</sup> (mg)	17 ± 12	10 ± 8	21 ± 13	<b>0,019</b>
Duração da cirurgia (min.)	308 ± 98	369 ± 132	277 ± 61	0,095
N de enxertos realizados	2,8 ± 1,0	2,9 ± 0,6	2,8 ± 1,1	0,723
Revascularização completa (%)	75	87	69	0,621
CEC				
%	75	87	69	0,621
Duração (min.)	102 ± 36	117 ± 31	93 ± 38	0,196
Duração do clampeamento aórtico (min.)	72 ± 29	86 ± 28	63 ± 28	0,102
Técnica de proteção miocárdica	(n=18)	(n=7)	(n=11)	0,326
Cardioplegia sanguínea (%)	72	57	82	
Pinçamento intermitente (%)	28	43	18	
Intercorrência cardiovascular periop (%)	29	50	19	0,167
Permanência na UTI (dias)	3,6 ± 3,1	3,4 ± 2,4	3,7 ± 3,5	0,824
Permanência hospitalar (dias)	11,2 ± 6,7	9,7 ± 4,3	12,0 ± 7,7	0,453

(1) Diferença entre os grupos com e sem IMPO (2) *European System for Cardiac Operative Risk Evaluation*<sup>36</sup> (3) Medida pela RMC (4) Fração de ejeção < 55% (5) Enzima conversora de angiotensina (6) Sinvastatina

A distribuição longitudinal das áreas de infarto ocorreu, principalmente, na região medial do VE (50%) e, em menor proporção, nas demais regiões (basal, 28% e apical, 22%). Na maioria dos casos, a lesão perioperatória ocorreu em território da artéria descendente anterior (67%), seguida da circunflexa (22%) e coronária direita (11%). Em um paciente, observou-se lesão focal em território da artéria descendente anterior, que não apresentava estenose crítica à cineangiocoronariografia pré-operatória e, portanto, não foi revascularizada.

Também foi avaliada a presença de novas áreas pós-operatórias de realce tardio miocárdico no ventrículo direito. Essa análise foi possível em 67% dos casos. Nos demais, a análise foi prejudicada pela fina espessura parietal e/ou qualidade de imagem limitada. Em nenhum dos casos interpretáveis, foi visualizada área de realce tardio miocárdico depois da cirurgia, indicando ausência de necrose perioperatória ventricular direita à RMC.

Não houve diferença significativa, em relação à maioria das características clínicas, entre os pacientes com e sem IMPO detectado pela RMC, tais como idade, sexo, principais fatores de risco cardiovascular, presença de disfunção ventricular esquerda e escore de risco cirúrgico (Tabela 1). As únicas características significativamente diferentes, entre os grupos, foram: o perfil lipídico (níveis séricos de colesterol não-HDL e triglicérides mais elevados no grupo com IMPO à RMC) e a dose média de estatina (sinvastatina), em uso pelos pacientes antes da cirurgia, que foi menor (cerca de metade) no grupo com lesões perioperatórias identificadas à RMC ( $10 \pm 8$  mg versus  $21 \pm 13$  mg;  $p = 0,019$ ). Houve uma diferença limítrofe entre a frequência de diabetes mellitus e o uso de nitrato entre os grupos, porém sem

significância estatística. Não existiu diferença significativa em relação às principais variáveis cirúrgicas entre os dois grupos.

### **Cine-Ressonância**

Apenas em dois pacientes (8%), houve o desenvolvimento de novo déficit contrátil regional ou piora de hipocinesia segmentar, depois da cirurgia. Em um deles, os segmentos com disfunção contrátil corresponderam à região de lesão perioperatória pela técnica de realce tardio miocárdico. No outro caso, não houve o surgimento de nova área de realce tardio. Este paciente também não apresentou elevação significativa dos marcadores bioquímicos de lesão miocárdica, depois da cirurgia e, na terceira RMC (após 6 meses), observou-se a normalização da contração nesses segmentos. Em sete (88%) dos oito pacientes com áreas de lesão miocárdica perioperatória pelo realce tardio, não ocorreu o aparecimento de nova disfunção contrátil segmentar (Figura 3).

Nos pacientes com lesão miocárdica perioperatória detectada pela técnica de realce tardio, houve uma redução discreta, porém significativa, da fração de ejeção ventricular esquerda pós-operatória, medida pela RMC (de  $50 \pm 18\%$  para  $43 \pm 18\%$ ;  $p = 0,044$ ), o que não ocorreu no grupo sem novas áreas de realce tardio (de  $44 \pm 14\%$  para  $43 \pm 14\%$ ;  $p = 0,521$ ) (Figura 4). Essa diferença fica ainda mais evidente, quando comparadas as reduções absolutas da fração de ejeção ventricular esquerda depois da cirurgia nos dois grupos (7% no grupo com lesão perioperatória versus 1% no grupo sem lesão perioperatória;  $p = 0,029$ ). Houve uma tendência de aumento do índice de volume sistólico final do VE no grupo com lesão perioperatória e redução desse parâmetro no grupo sem lesão à RMC, porém esta diferença não foi estatisticamente significativa (Tabela 2). Observou-se, também, correlação negativa

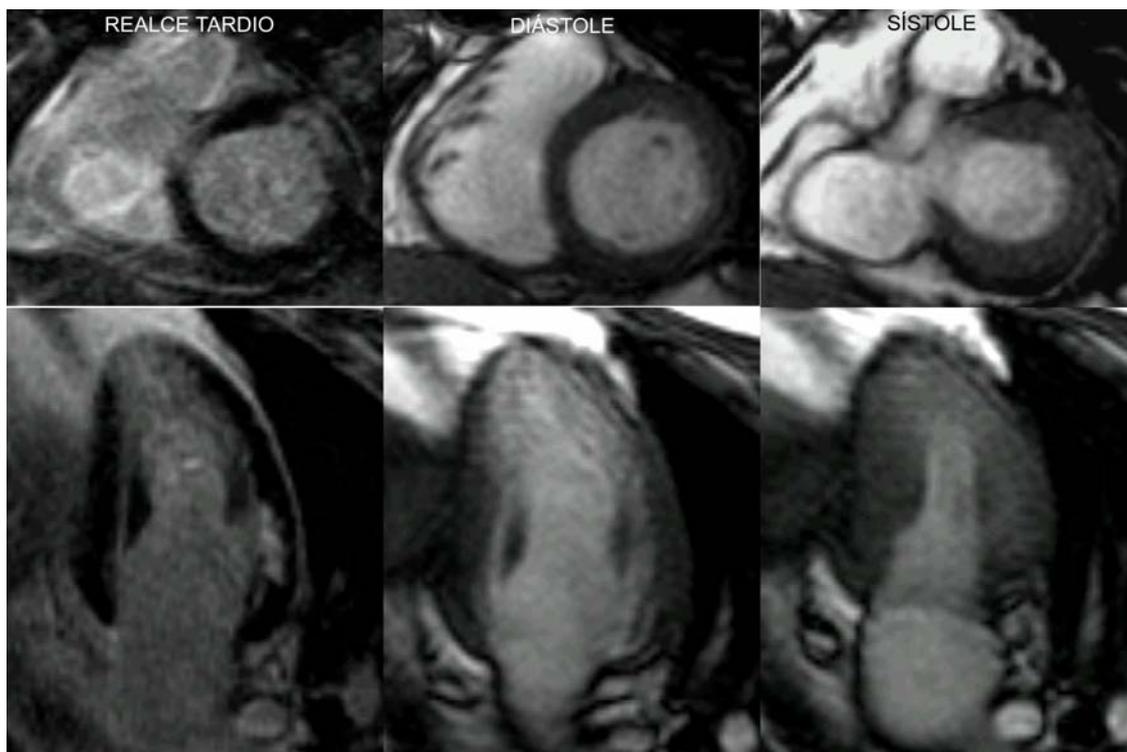
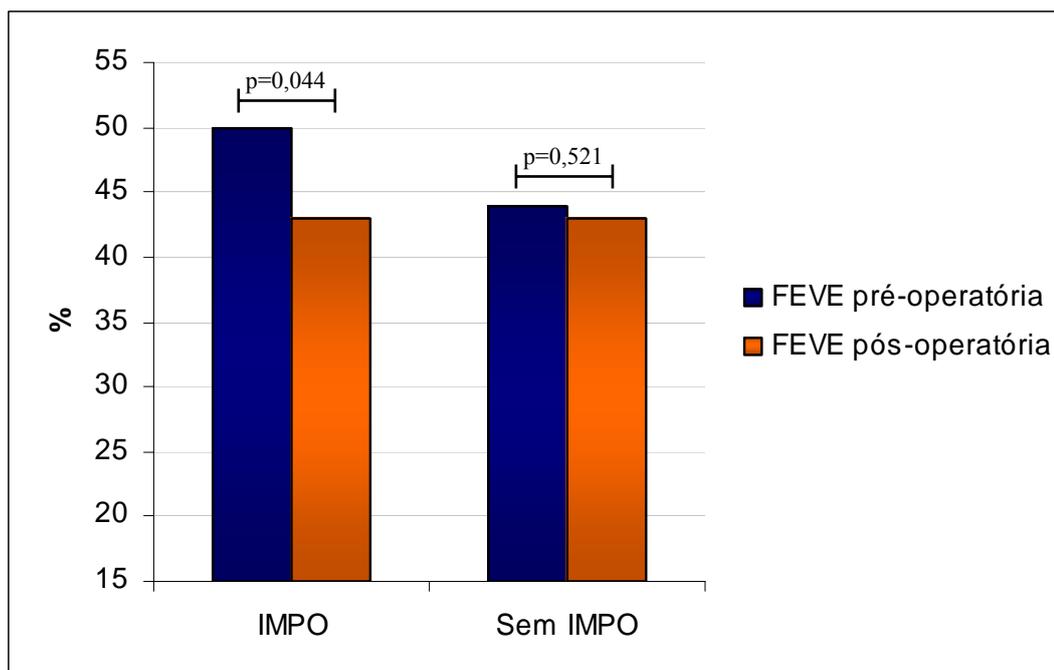


Figura 3 – Imagens de cine-ressonância, em diástole (coluna central) e sístole (coluna da direita), demonstrando contração ventricular preservada, apesar do achado de infarto perioperatório, em região basal do ventrículo esquerdo, pela técnica de realce tardio miocárdico (coluna da esquerda).

Figura 4 – Comparação da fração de ejeção ventricular esquerda pré e pós-operatória, medida pela RMC, nos pacientes com e sem IMPO detectado pelo método



entre a massa de IMPO, medida pela RMC e a variação da fração de ejeção ventricular esquerda, depois da cirurgia, de moderada magnitude ( $r = -0,534$ ;  $p = 0,010$ ).

Tabela 2 – Parâmetros de função e massa do ventrículo esquerdo pré e pós-operatórios, nos grupos com e sem IMPO detectado pela RMC

CARACTERÍSTICA	IMPO (n=7) <sup>1</sup>	SEM IMPO (n=15) <sup>1</sup>	P
FEVE <sup>2</sup> (%)			
Pré-op	50 ± 18	44 ± 14	0,409
Pós-op	43 ± 18	43 ± 14	0,991
Δ (%)	- 7	- 1	<b>0,029</b>
IVDFVE <sup>3</sup> (ml/m <sup>2</sup> )			
Pré-op	106 ± 46	101 ± 31	0,728
Pós-op	96 ± 39	94 ± 31	0,902
Δ (%)	- 7	- 6	0,854
IVSFVE <sup>4</sup> (ml/m <sup>2</sup> )			
Pré-op	60 ± 47	60 ± 30	0,984
Pós-op	60 ± 41	57 ± 30	0,819
Δ (%)	+ 7	- 3	0,346
IMVE <sup>5</sup> (g/m <sup>2</sup> )			
Pré-op	84 ± 25	79 ± 18	0,614
Pós-op	86 ± 27	80 ± 18	0,500
Δ%	+ 3	+ 1	0,643

(1) Excluídos da análise os pacientes submetidos a aneurismectomia do VE, previamente não planejada (2) Fração de ejeção do VE (3) Índice de volume diastólico final do VE (4) Índice de volume sistólico final do VE (5) Índice de massa do VE

### 4.3. Eletrocardiograma

Em nenhum paciente, ocorreu o surgimento de novas ondas Q patológicas persistentes, depois da cirurgia, mesmo nos casos com realce tardio miocárdico pós-operatório. Seis dos 24 pacientes (25%) apresentaram supradesnível transitório do segmento ST, depois da cirurgia. Este achado, no entanto, teve pobre concordância com a observação de áreas de realce tardio pós-operatório pela RMC (Kappa = 0,13).

#### 4.4. Marcadores bioquímicos de lesão miocárdica

##### CKMB

Houve elevação pós-operatória significativa de CKMB em 64% dos casos. Todos os pacientes com lesão perioperatória pela RMC tiveram elevação de, pelo menos, 10 vezes o limite superior da normalidade desse biomarcador. Em 47% dos casos sem novas áreas de realce tardio miocárdico, ocorreu elevação significativa de CKMB, sendo observada moderada concordância entre os métodos (Kappa = 0,42), quanto à detecção de lesão miocárdica perioperatória, considerando o nível de corte de cinco vezes o limite normal do biomarcador. Os pacientes com necrose perioperatória identificada pela RMC tiveram um pico de elevação de CKMB significativamente maior do que o grupo sem novas áreas de realce tardio miocárdico ( $110,6 \pm 63,8$  versus  $28,4 \pm 23,3$  ng/ml;  $p = 0,014$ ) (Figura 5) e houve moderada correlação entre a massa de IMPO, medida pela RMC e o pico de CKMB ( $r = 0,705$ ;  $p < 0,001$ ). Analisando-se a curva ROC (*receiver operating characteristic* – característica operacional do receptor) dos valores de pico de CKMB, depois da cirurgia, verifica-se uma área sob a curva de 0,952 (IC 95%: 0,870 a 1,035) e deduz-se que o nível de corte com maior acurácia para a detecção de IMPO, nesse grupo de pacientes, quando comparado à RMC, seria de 62,8 ng/ml, correspondendo a cerca de 16 vezes o limite superior do normal (sensibilidade = 86%, especificidade = 93% e acurácia = 91%), e o nível de corte com maior sensibilidade seria de 43,9 ng/ml, cerca de 11 vezes o limite superior do normal (sensibilidade = 100%, especificidade = 80% e acurácia = 86%) (Figura 6).

Figura 5 – Comparação do valor de pico de CKMB, nos pacientes com e sem IMPO detectado pela RMC

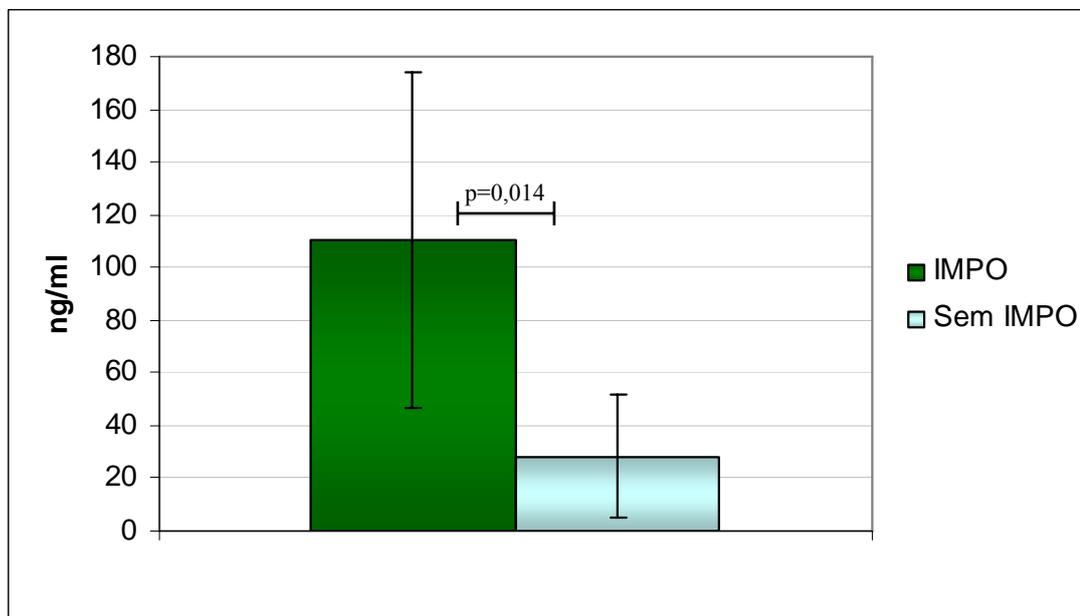
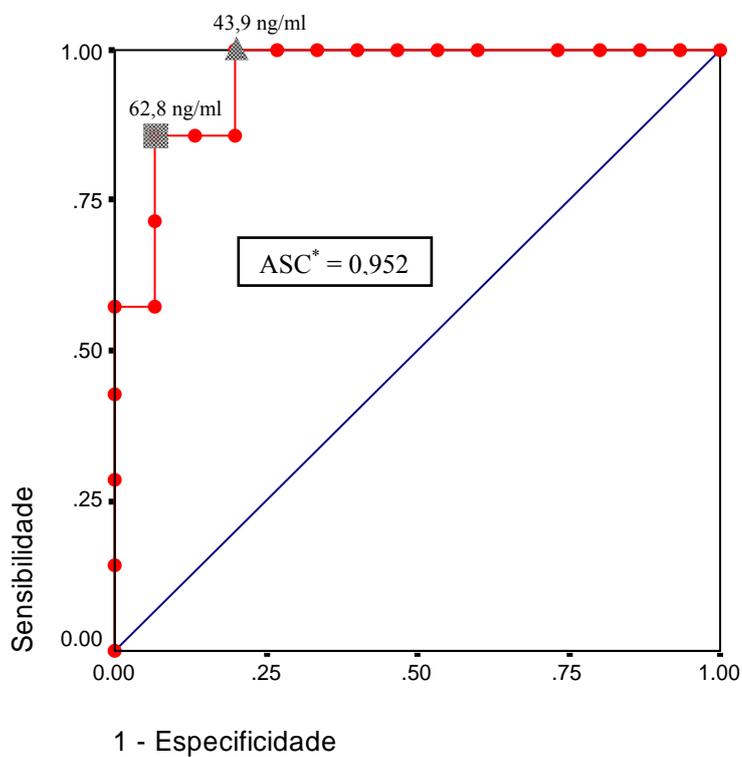


Figura 6 – Curva ROC dos valores de pico de CKMB para a detecção de IMPO, assumindo a RMC como método diagnóstico de referência



\* Área sob a curva

### **Troponina I**

Em dois pacientes, não foi realizada a dosagem seriada desse biomarcador, depois da cirurgia, impossibilitando a determinação do pico de sua elevação. Houve elevação pós-operatória significativa de troponina I em 55% dos casos. Todos os pacientes com lesão perioperatória detectada pela RMC tiveram elevação de, pelo menos, 10 vezes o seu limite superior da normalidade. Em 36% dos casos sem novas áreas de realce tardio miocárdico, ocorreu elevação significativa de troponina I, sendo observada moderada concordância entre os métodos (Kappa = 0,60), quanto à detecção de lesão miocárdica perioperatória, considerando o nível de corte de cinco vezes o limite normal do biomarcador. Os pacientes com necrose perioperatória identificada pela RMC também tiveram um pico de elevação de troponina I significativamente maior do que o grupo sem novas áreas de realce tardio miocárdico ( $36,7 \pm 32,6$  versus  $5,4 \pm 5,5$   $\mu\text{g/L}$ ;  $p = 0,006$ ) (Figura 7) e houve moderada correlação entre a massa de IMPO, medida pela RMC e o pico de troponina I ( $r = 0,625$ ;  $p = 0,003$ ). Analisando-se a curva ROC dos valores de pico de troponina I, depois da cirurgia, verifica-se uma área sob a curva de 0,893 (IC 95%: 0,749 a 1,037) e deduz-se que o melhor nível de corte para a detecção de IMPO, nesse grupo de pacientes, quando comparado à RMC, seria de 8,3  $\mu\text{g/L}$ , correspondendo a cerca de oito vezes o limite superior do normal (sensibilidade = 100%, especificidade = 79% e acurácia = 85%) (Figura 8).

Figura 7 – Comparação do valor de pico de troponina I, nos pacientes com e sem IMPO detectado pela RMC

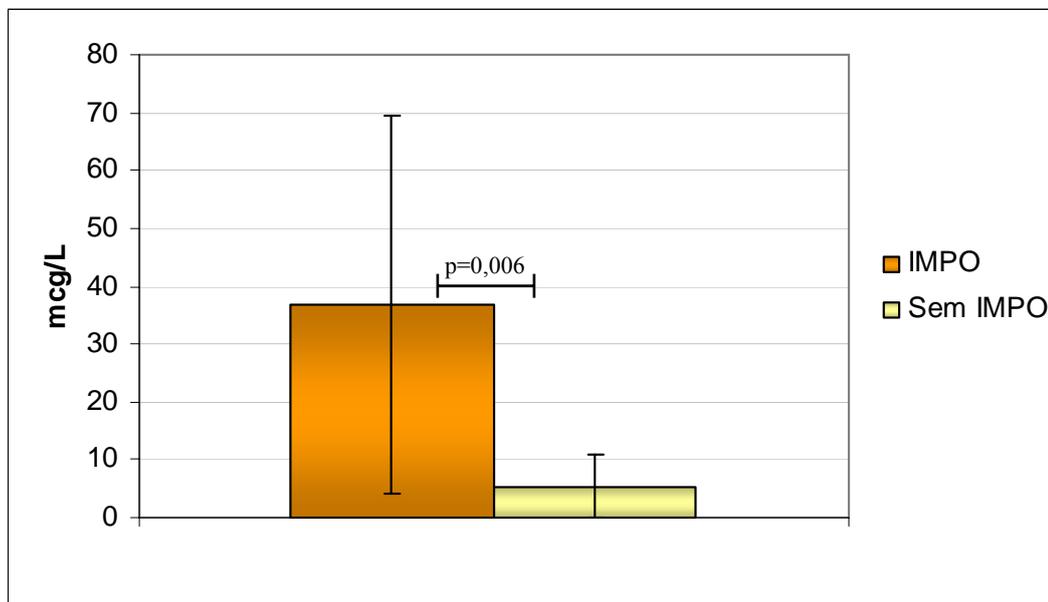
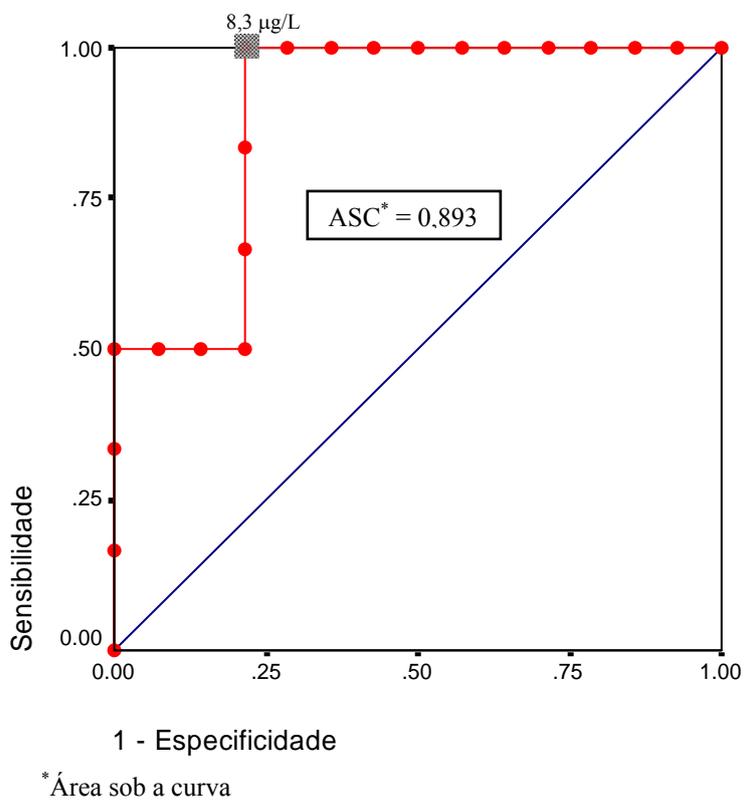


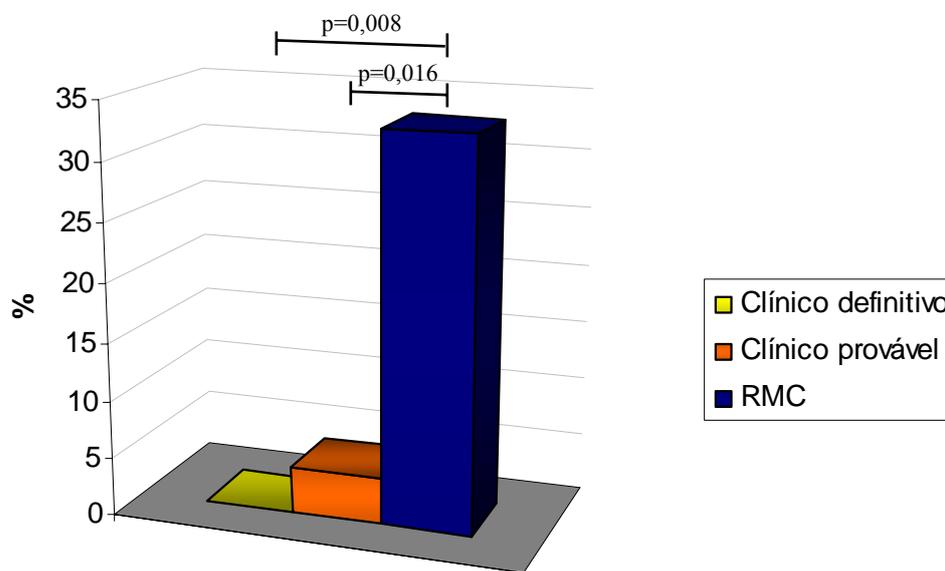
Figura 8 – Curva ROC dos valores de pico de troponina I para a detecção de IMPO, assumindo a RMC como método diagnóstico de referência



#### 4.5. Diagnóstico clínico de infarto do miocárdio perioperatório

O diagnóstico clínico de IMPO definitivo (todos os três critérios presentes) não foi feito em nenhum paciente e o diagnóstico de IMPO provável (presença de dois critérios) foi feito em apenas um. Este caso foi o que apresentou a maior massa infartada perioperatória à RMC, correspondendo a 23,9% da massa total do VE. Comparada aos achados do realce tardio miocárdico pela ressonância, a frequência de IMPO foi significativamente menor pelo diagnóstico clínico, no grupo estudado (diagnóstico clínico definitivo: 0 versus 33%;  $p = 0,008$ ; diagnóstico clínico provável: 4% versus 33%;  $p = 0,016$ ) (Figura 9).

Figura 9 – Comparação entre o diagnóstico clínico e a RMC, quanto à frequência de detecção de IMPO



#### 4.6. Cintilografia miocárdica para pesquisa de necrose

O exame pré-operatório foi realizado, em média,  $18 \pm 15$  (mediana, 10) dias antes da cirurgia e o pós-operatório,  $5 \pm 2$  (mediana, 5) dias depois. Em cinco

pacientes, não foi possível a execução do exame pós-operatório nos 7 primeiros dias depois da cirurgia (período estimado de captação do pirofosfato): quatro, por complicações clínicas, que impediram seu deslocamento para o setor de Medicina Nuclear e o outro caso, em função de defeito com o equipamento. Portanto, 19 pacientes conseguiram completar o exame pós-operatório no período estipulado. Desses, quatro (21%) apresentaram nova área de captação do radiofármaco, depois da cirurgia, indicando necrose perioperatória. Em três deles, as áreas de captação corresponderam às regiões de realce tardio miocárdico pós-operatório, visualizadas à RMC (Figura 10). De forma geral, houve moderada concordância diagnóstica entre os métodos ( $Kappa = 0,46$ ). Em três dos seis casos (50%) que tiveram lesão perioperatória detectada pela RMC e fizeram a cintilografia pós-operatória, não ocorreu nova captação do pirofosfato. A massa infartada, medida pela RMC, nesses casos, foi pequena (média de 1,8 g). Em um caso, existiu captação pós-operatória do radiofármaco, apesar da ausência de nova área de realce tardio miocárdico à RMC. Este paciente não evoluiu com elevação significativa de CKMB nem com alteração eletrocardiográfica ou da contração ventricular depois da cirurgia.

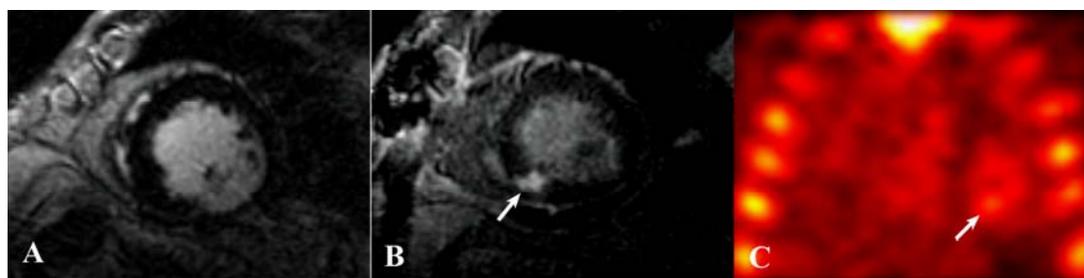


Figura 10 – Correspondência entre o achado de necrose miocárdica perioperatória à RMC e à cintilografia miocárdica, com pirofosfato de tecnécio-99m, em um dos pacientes estudados. A: imagem pré-operatória de ressonância, em eixo curto, sem áreas de realce tardio miocárdico. B: imagem pós-operatória de ressonância, no mesmo plano, evidenciando lesão focal, em segmento ínfero-septal medial do ventrículo esquerdo (seta). C: cintilografia pós-operatória, demonstrando captação do radiofármaco no mesmo segmento (seta).

## **4.7. Evolução clínica**

### **Intra-hospitalar**

Dos 24 pacientes que realizaram a RMC pré e pós-operatória, nenhum óbito ocorreu durante a internação. Dois pacientes com IMPO detectado pela RMC sofreram intercorrências hemodinâmicas durante a cirurgia: um teve fibrilação ventricular persistente, na saída de CEC, necessitando de nove cardiodesfibrilações elétricas; no outro caso, houve aumento significativo da pressão arterial pulmonar, no retorno da circulação espontânea. Não foram registradas complicações intra-operatórias no grupo sem IMPO detectado pela RMC. No período pós-operatório precoce, seis casos evoluíram com complicações cardiovasculares: três no grupo com IMPO identificado pela RMC (choque cardiogênico, com necessidade de droga vasoativa até o nono dia pos-operatório; síndrome vasoplégica pós-CEC; e fibrilação atrial revertida com medicação) e três no outro grupo (angina instável, controlada com tratamento clínico; fibrilação atrial de alta resposta ventricular, revertida quimicamente; e fibrilação ventricular, revertida com uma desfibrilação). Considerando-se todo o período perioperatório, não houve diferença, entre os grupos, quanto à frequência de intercorrências cardiovasculares. Também não se observou diferença em relação ao tempo de permanência na UTI e hospitalar, entre os grupos (Tabela 1).

### **Tardia**

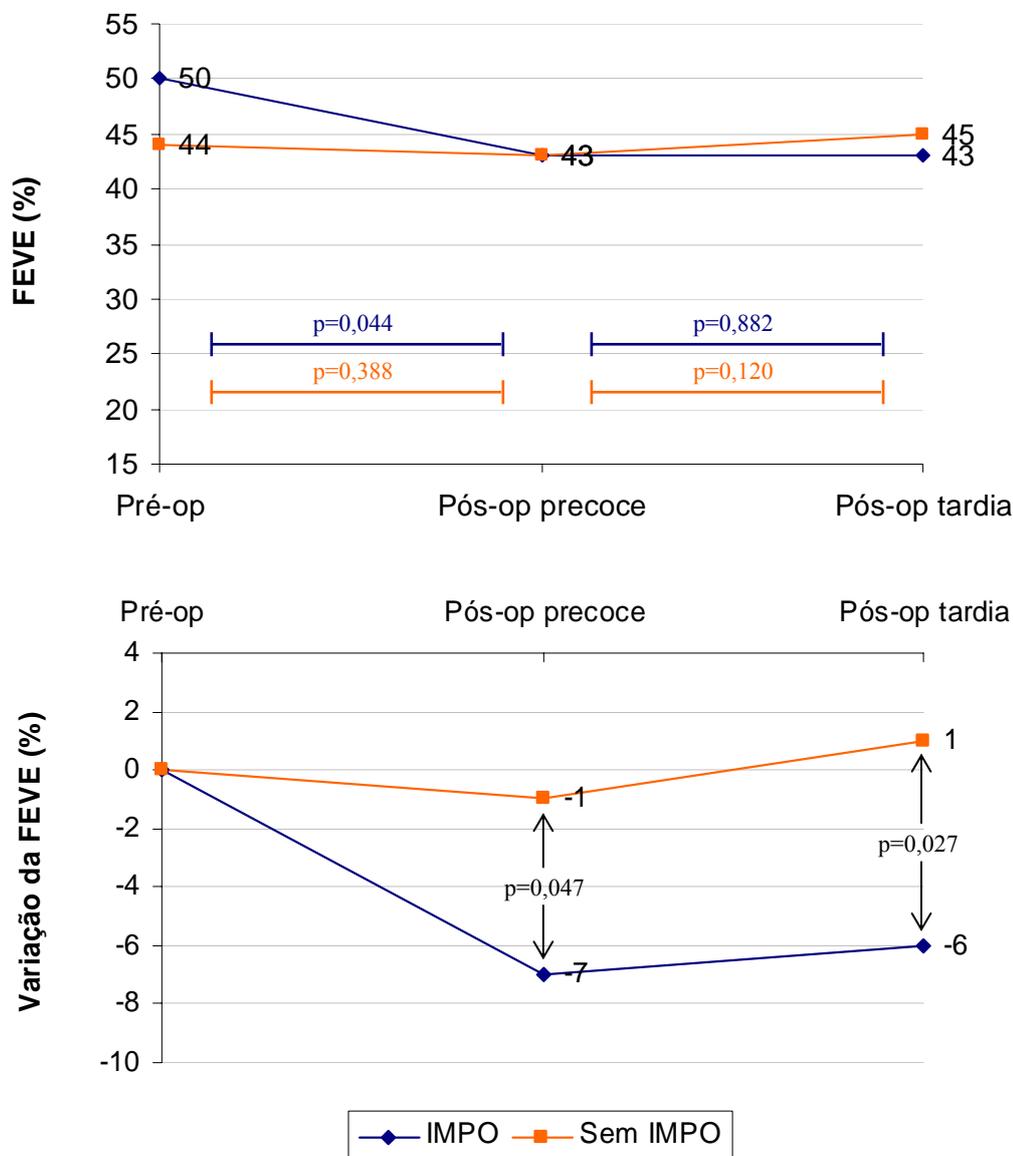
Os pacientes foram acompanhados por um período médio de  $12 \pm 8$  (mediana, 8) meses, depois da cirurgia. Cinco (21%) sofreram eventos cardiovasculares, nesse intervalo de tempo: três no grupo com detecção de IMPO

pela RMC (infarto do miocárdio, internação por ICC descompensada e ataque isquêmico transitório, respectivamente) e dois no grupo sem detecção de IMPO (um deles teve morte súbita, no quinto mês e o outro sofreu acidente vascular cerebral isquêmico).

#### **4.8. Ressonância magnética cardiovascular pós-operatória tardia**

Dos 24 pacientes, 22 (8 no grupo com e 14 no grupo sem IMPO à RMC) foram submetidos à terceira RMC (a partir do sexto mês de acompanhamento). Além daquele que faleceu no quinto mês pós-operatório, outro paciente mudou-se de cidade, não podendo repetir o exame. A terceira RMC foi realizada, em média,  $8 \pm 3$  (mediana, 8) meses depois da cirurgia. A análise da fração de ejeção ventricular esquerda desses pacientes, na RMC pós-operatória tardia, evidenciou uma tendência de aumento, em relação ao valor aferido no exame pós-operatório precoce, no grupo sem necrose miocárdica perioperatória (de  $43 \pm 15\%$  para  $45 \pm 12\%$ ;  $p = 0,120$ ). Por outro lado, os valores de fração de ejeção ventricular esquerda pós-operatória precoce e tardia, no grupo com necrose miocárdica perioperatória à RMC, permaneceram no mesmo patamar (de  $43 \pm 18\%$  para  $43 \pm 16\%$ ;  $p = 0,882$ ). Comparando-se a evolução da função sistólica global ventricular esquerda, ao longo de todo o estudo, constatou-se uma diferença significativa na variação total da fração de ejeção entre os grupos ( $-6\%$  no grupo com lesão miocárdica perioperatória versus  $+1\%$  no grupo sem lesão perioperatória;  $p = 0,027$ ). Essa diferença deveu-se, sobretudo, à redução pós-operatória precoce da fração de ejeção do VE, no grupo com necrose miocárdica perioperatória (Figura 11).

Figura 11 – Variação da fração de ejeção ventricular esquerda (FEVE), medida pela RMC, nos pacientes com e sem IMPO detectado pelo método e que completaram o terceiro exame, após 6 meses de acompanhamento (n = 20\*)



\* Excluídos da análise os pacientes submetidos a aneurismectomia do VE, previamente não planejada.

Nos casos em que foi repetida a seqüência pós-contraste, na terceira RMC (pelo menos 6 meses depois da cirurgia), observou-se a persistência das imagens de realce tardio miocárdico nas áreas de lesão perioperatória, identificadas no segundo exame, confirmando sua irreversibilidade (Figura 12). Notou-se, porém, redução da

área infartada, provavelmente relacionada ao recolhimento cicatricial da lesão, em função da substituição por tecido fibroso.

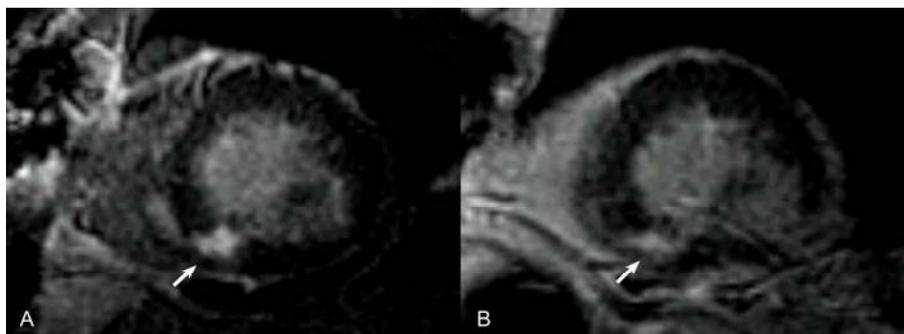


Figura 12 – Imagens de realce tardio miocárdico do mesmo paciente ilustrado na Figura 10, evidenciando lesão focal (setas), no exame pós-operatório precoce (A), persistindo, no exame pós-operatório tardio, transcorridos mais de 6 meses depois da cirurgia (B).

## **DISCUSSÃO**

## 5. DISCUSSÃO:

Este é um dos primeiros estudos sobre a utilização da RMC, com técnica de realce tardio miocárdico, para a detecção de IMPO. Os resultados confirmaram a primeira hipótese formulada, de que a frequência de IMPO, em pacientes submetidos à cirurgia de revascularização miocárdica, é subestimada pelo diagnóstico clínico, quando comparado à RMC. Tão importante quanto esta constatação, foi a confirmação da segunda hipótese elaborada, de que o achado de pequenas lesões miocárdicas perioperatórias pode ter impacto funcional, observando-se significativa redução pós-operatória da fração de ejeção ventricular esquerda, no grupo com evidências de IMPO à RMC.

Até o momento em que foi escrita esta tese, apenas dois grupos haviam estudado esse tema. Em 2004, Selvanayagam et al.<sup>29</sup> utilizaram a técnica de realce tardio para a detecção de lesões miocárdicas perioperatórias, em pacientes submetidos à cirurgia de revascularização miocárdica, com e sem CEC. Para isso, a RMC foi realizada antes e depois da cirurgia e seus achados correlacionados com o surgimento de novas ondas Q ao ECG e com os níveis séricos de troponina I. Foram observadas lesões perioperatórias, pela RMC, em 36% dos pacientes submetidos a cirurgia com CEC e em 44% daqueles submetidos a cirurgia sem CEC (diferença estatisticamente não significativa). O surgimento de novas ondas Q, ao ECG, mostrou-se um sinal de baixa sensibilidade para o reconhecimento das lesões miocárdicas perioperatórias e houve moderada correlação entre a massa infartada, medida pela RMC e a elevação de troponina I. No mesmo ano, Steuer et al.<sup>30</sup>

empregaram a RMC, com técnica de realce tardio, em pacientes que apresentaram elevação de CKMB, troponina I e T após cirurgia de revascularização miocárdica. Foi relatado IMPO em 78% dos 23 pacientes avaliados. Esse estudo, porém, teve algumas limitações metodológicas: como não foi realizado o exame pré-operatório, é provável que parte das lesões miocárdicas observadas no pós-operatório correspondesse a infartos miocárdicos antigos silenciosos, já presentes antes da cirurgia, elevando falsamente a frequência de IMPO. Além disso, não foi utilizada a bobina mais apropriada para a aquisição dos exames (bobina de superfície cardíaca), o que pode ter influenciado a qualidade das imagens, dificultando a diferenciação de pequenas áreas de infarto do miocárdio.

### **5.1. Comparação entre a RMC e os critérios de diagnóstico clínico de IMPO**

A elevada frequência encontrada de lesões perioperatórias (33%) à RMC, no presente estudo, foi semelhante à observada por Selvanayagam et al.<sup>29</sup>, muito superior àquela determinada pelo diagnóstico clínico (4%). Não é surpreendente esta diferença, entre os achados da RMC e o diagnóstico clínico. A técnica de realce tardio miocárdico é uma poderosa ferramenta para a visualização de infarto, com alta resolução espacial e estreita correspondência com as áreas de necrose e fibrose à anatomia patológica. Os atuais critérios clínicos de diagnóstico de IMPO, por sua vez, apresentam várias limitações.

O desenvolvimento de novas ondas Q, ao ECG, é um sinal de baixa sensibilidade<sup>4;10;11</sup>, acusando apenas áreas de necrose miocárdica de maior extensão, que são a minoria, na situação perioperatória. No presente estudo, nenhum paciente evoluiu com o surgimento de novas ondas Q persistentes, depois da cirurgia.

A análise da contração segmentar, apesar de amplamente empregada, também se revelou um critério de baixa acurácia diagnóstica, havendo piora desse parâmetro em apenas um caso, com infarto de moderada extensão, permanecendo inalterada nos outros pacientes com lesão perioperatória visualizada pela técnica de realce tardio miocárdico. Em um dos casos, houve o surgimento de hipocinesia segmentar, apesar da inexistência de necrose perioperatória à RMC e elevação significativa dos biomarcadores séricos, em consequência, provavelmente, de atordoamento miocárdico pós-operatório. A recuperação contrátil dessa área, observada na RMC pós-operatória tardia, fortalece essa hipótese. A função contrátil ventricular foi avaliada por meio da cine-ressonância, considerada método de referência para esse fim<sup>37</sup>. Pode-se vislumbrar resultado ainda mais limitado com a utilização do ecocardiograma transtorácico (o mais comum na prática clínica), em função da dificuldade técnica gerada pela toracotomia (janela acústica insatisfatória), além de maior variabilidade intra e interobservador.

Dos critérios clínicos de IMPO, os marcadores bioquímicos de lesão miocárdica (CKMB e troponina I) foram os que obtiveram maior concordância com os achados da RMC. Existiu moderada correlação entre a massa de IMPO, mensurada pela técnica de realce tardio miocárdico e o valor de pico dos biomarcadores depois da cirurgia, assim como relatado por Selvanayagam et al.<sup>29</sup> e Steuer et al.<sup>30</sup> Todos os pacientes com necrose miocárdica perioperatória identificada pela RMC evoluíram com aumento de, pelo menos, 10 vezes o limite superior do normal dos biomarcadores e o valor de pico também foi maior neste grupo, em comparação aos pacientes sem necrose perioperatória, atestando que, de fato, houve maior lesão miocárdica, no primeiro grupo. Em cerca de metade (47%) dos pacientes

sem novas áreas de realce tardio miocárdico, entretanto, houve elevação significativa de CKMB e, em cerca de um terço (36%) desses casos, elevação significativa de troponina I, depois da cirurgia. Sabe-se que diversos fatores podem levar a aumento perioperatório dos biomarcadores séricos, sem representar infarto do miocárdio ventricular, particularmente da CKMB, menos específica para o músculo cardíaco. Este aumento pode ser decorrente de lesão da musculatura esquelética, canulação para a CEC, dissecação de artérias coronárias intramiocárdicas, desfibrilação e autotransusão de sangue mediastinal<sup>8;13;14</sup>. Em estudo experimental, Lee et al.<sup>38</sup> demonstraram que o miocárdio atrial é rico em CKMB e que a parede aórtica também contém este marcador, sugerindo que a canulação dessas estruturas, durante a CEC, poderia determinar considerável elevação sérica dessa enzima. Além dos fatores citados, existem evidências iniciais de que parte da elevação dos biomarcadores séricos poderia decorrer de sua liberação citoplasmática, por fenômeno de isquemia-reperfusão<sup>29;39</sup>, mesmo na ausência de necrose celular. Por outro lado, não se pode afastar a possibilidade de ocorrência de necrose miocárdica microscópica difusa, como conseqüência de hipoperfusão global, durante a cirurgia. Esse fenômeno poderia justificar aumento dos biomarcadores sem lesões correspondentes à RMC, que estariam abaixo de sua resolução espacial. Outra possibilidade seria o acometimento do ventrículo direito por necrose perioperatória. Essa câmara é de limitada avaliação pela técnica de realce tardio miocárdico, em função da fina espessura de suas paredes e do efeito de volume parcial com a cavidade ventricular e a gordura epicárdica. No presente estudo, a análise pós-operatória do ventrículo direito foi possível em cerca de 67% dos casos, que não apresentavam novas áreas de realce tardio miocárdico. Finalmente, a atriotomia e a

ventriculotomia também podem causar elevação significativa dos marcadores bioquímicos. Dois pacientes, incluídos no estudo, foram submetidos a aneurismectomia previamente não planejada do VE e apresentaram altos níveis pós-operatórios de CKMB (129,0 e 101,0 ng/ml) e troponina I (49,5 e 39,0 µg/L). Apesar do aumento de magnitude semelhante, um deles apresentou área de necrose miocárdica perioperatória à RMC, com massa de 2,9 g. Nessa situação e em outras condições, em que seja necessária a incisão e/ou ressecção atrial ou ventricular (como no tratamento cirúrgico das valvopatias, por exemplo), os biomarcadores séricos perdem seu valor diagnóstico, uma vez que não permitem distinguir o trauma cirúrgico de eventual IMPO, com base na sua elevação.

Existe grande controvérsia, em relação aos melhores níveis de corte dos biomarcadores séricos para a detecção de lesão miocárdica perioperatória. Essa incerteza deve-se, em boa parte, à ausência, até o momento, de um método diagnóstico não-invasivo de referência, suficientemente comparável à anatomia patológica. Na maioria dos estudos publicados, esta comparação foi feita com o ECG ou com as alterações de contração segmentar pelo ecocardiograma, que, como já mencionado, têm baixa acurácia para o diagnóstico de IMPO. Neste projeto, optou-se pelo nível de corte de cinco vezes o limite superior do normal, tanto para CKMB como para troponina I. Esta decisão foi baseada em estudos que correlacionaram o prognóstico dos pacientes, depois da cirurgia, com o nível de elevação pós-operatória dos biomarcadores<sup>5</sup> e em sugestão de consenso publicado<sup>35</sup>. Entretanto, assumindo a RMC, com realce tardio miocárdico, como o método diagnóstico de referência, foi extraída a curva ROC dos valores máximos dos biomarcadores séricos (CKMB e troponina I), depois da cirurgia, para o grupo de pacientes estudados (excluindo-se os

casos de aneurismectomia). A maior sensibilidade diagnóstica seria alcançada com os níveis de corte de 43,9 ng/ml para CKMB e 8,3 µg/L para troponina I (11 e 8 vezes o limite superior do normal, respectivamente), ambos com sensibilidade de 100%. Este valor de corte, para CKMB, está de acordo com os resultados do recentemente publicado estudo “GUARDIAN”, uma das maiores coortes já estudadas de pacientes submetidos à cirurgia de revascularização miocárdica, com mais de 2000 participantes<sup>40</sup>. Nesse estudo, só se observou impacto prognóstico (menor sobrevida) no grupo de pacientes com elevação pós-operatória de CKMB acima de 10 vezes o limite superior da normalidade. A dosagem desses biomarcadores séricos poderia servir como método de “triagem” de IMPO, sendo excluída a sua ocorrência, nos casos em que não fossem atingidos esses níveis de corte. Contudo, esses valores devem ser vistos com cautela, antes de se pretender generalizá-los, levando em consideração algumas características, como o método laboratorial empregado, técnica cirúrgica, estratégia de proteção miocárdica, dentre outros.

## **5.2. Comparação entre a RMC e a cintilografia miocárdica para pesquisa de necrose**

No presente estudo, comparando-se os resultados da cintilografia miocárdica com os achados da RMC, verificou-se moderada concordância entre os métodos. Houve divergência entre eles em quatro (21%) casos. Na maioria deles, foi identificada lesão perioperatória à RMC sem captação do pirofosfato, depois da cirurgia. Esses pacientes tiveram pequena massa de IMPO, medida pela RMC (média < 2,0 g). Levando em consideração a maior resolução espacial desta última, é mais provável tratar-se de falso-negativos da cintilografia. A grande elevação (maior do

que 10 vezes o valor normal) dos biomarcadores séricos, nesses casos, reforça essa hipótese. No entanto, é importante salientar que, em dois desses casos, a cintilografia só foi realizada no sétimo dia pós-operatório, em função de restrições clínicas dos pacientes, o que pode ter reduzido a sensibilidade do exame. O período, relativamente curto, de positividade da captação do pirofosfato, depois da ocorrência de necrose miocárdica, pode limitar sua utilização para o diagnóstico de IMPO, uma vez que não são incomuns instabilidades clínicas, nos primeiros dias após a cirurgia, impossibilitando sua realização. De fato, neste estudo, quatro pacientes não puderam ser transportados para a realização do exame, no prazo determinado de 7 dias e, portanto, não realizaram a cintilografia pós-operatória. Uma opção é o uso da cintilografia planar, que pode ser realizada à beira do leito. Contudo, sua acurácia é reconhecidamente inferior à da aquisição tomográfica (SPECT) para a detecção de infartos não-transmurais<sup>13</sup>, os mais comuns na situação perioperatória. Em um caso, houve captação pós-operatória do pirofosfato, sem o surgimento de nova área de realce tardio miocárdico à RMC. Embora não seja possível descartar resultado falso-negativo desta última, a evolução bioquímica (ausência de elevação significativa de CKMB) novamente sugere falha diagnóstica da cintilografia. A captação do pirofosfato pelo *pool* sanguíneo é uma das possíveis causas de resultados falso-positivos do exame. Até o momento de conclusão desta tese, não havia nenhum outro estudo comparando a técnica de realce tardio miocárdico com a cintilografia miocárdica, com pirofosfato de tecnécio-99m, para a detecção de IM. Wagner et al.<sup>27</sup> compararam a RMC com a cintilografia (SPECT) com duplo isótopo (tálio e sestamibi). Os métodos foram equivalentes para a identificação de infartos transmuraais, porém a cintilografia foi inferior à RMC para a detecção de lesões

subendocárdicas, de menor extensão. Essa diferença deve-se, provavelmente, à maior resolução espacial da RMC.

### **5.3. Impacto funcional do IMPO sobre o ventrículo esquerdo**

Apesar de sua pequena extensão, na maioria dos casos, os pacientes com áreas de necrose miocárdica perioperatória à RMC apresentaram uma discreta, porém significativa, redução da fração de ejeção ventricular esquerda pós-operatória, que se manteve após 6 meses de evolução. Essa redução parece ter sido gerada, pelo menos em sua maior parte, por uma diferença na variação do índice de volume sistólico final do VE (aumento no grupo com e redução no grupo sem necrose miocárdica perioperatória à RMC), denotando pior função contrátil global nos pacientes com novas áreas de realce tardio. Como essas áreas, individualmente, foram de pequena extensão e não ocasionaram disfunção contrátil segmentar, em sua maioria, é plausível especular que elas sejam marcadores de mecanismos geradores de maior efeito global do trauma cirúrgico sobre o ventrículo, tais como pior proteção miocárdica, doença microvascular mais intensa e/ou maior atividade inflamatória sistêmica, levando à queda do desempenho ventricular nesse grupo e influenciando negativamente o remodelamento ventricular. Além disso, todos os pacientes com necrose perioperatória visualizada pela RMC evoluíram com elevação de, pelo menos, 10 vezes o limite superior da normalidade dos marcadores bioquímicos de lesão miocárdica (CKMB e troponina I). Como já citado anteriormente, grandes estudos, recentemente publicados, comprovaram a associação de aumentos significativos de CKMB, depois da cirurgia, com um pior prognóstico a longo prazo, havendo maior incidência de eventos cardiovasculares e menor sobrevida<sup>5;40</sup>. Embora

os pacientes tenham sido acompanhados, no presente estudo, por um período mínimo de 6 meses, o número de eventos cardiovasculares, durante o seguimento, foi pequeno e o projeto não foi desenhado para revelar diferenças na incidência desses eventos entre os grupos com e sem IMPO detectado pela RMC.

#### **5.4. Aspectos fisiopatogênicos do IMPO**

A maioria das lesões perioperatórias visualizadas à RMC foi de pequena extensão. A massa média de necrose perioperatória mensurada (5,7 g ou 4,1% da massa ventricular esquerda) foi semelhante ao valor encontrado por Selvanayagam et al.<sup>29</sup> (6,5 g ou 4,6% da massa ventricular esquerda). O padrão mais freqüente de lesão perioperatória foi focal (62%). Estudando o coração de pacientes que faleceram até um mês depois de revascularização miocárdica cirúrgica e que foram submetidos a necropsia, Bulkley et al.<sup>41</sup> também constataram uma maior proporção de lesões miocárdicas focais, em relação às transmurais. O tipo histológico predominante foi de necrose de contração de banda, que pode se desenvolver em áreas de miocárdio reperfundido, após períodos de isquemia ou certos insultos não-isquêmicos, como exposição a catecolaminas. Esse padrão foi observado em territórios de irrigação de enxertos que se encontravam pérvios. O tipo histológico menos encontrado foi de necrose de coagulação, que usualmente se desenvolve em áreas de oclusão vascular permanente. Esse padrão foi observado, mais comumente, em territórios de irrigação de enxertos que se encontravam ocluídos<sup>41</sup>. Embora não tenha sido objetivo do presente estudo investigar mecanismos fisiopatogênicos das lesões perioperatórias identificadas pela RMC, algumas indagações podem ser feitas, a partir dos resultados. O padrão predominante de necrose focal, de pequena extensão, muitas

vezes sem envolvimento subendocárdico, poderia sugerir mecanismo de lesão não relacionado à oclusão vascular (enxerto). Possíveis causas seriam: proteção miocárdica inadequada, hipotensão arterial, estresse catecolaminérgico, doença microvascular difusa e/ou atividade inflamatória exacerbada. Como descrito previamente, um dos pacientes, com pequena lesão perioperatória focal, foi submetido à cineangiocoronariografia, depois da cirurgia, que revelou enxertos pérvios, reforçando esta hipótese. Já o padrão, menos freqüente, de necrose transmural, de maior extensão, sempre com envolvimento subendocárdico, poderia estar associado à oclusão de enxerto ou complicação trombótica de artéria nativa, em território não revascularizado. Um dos pacientes que sofreram IMPO transmural também foi submetido à cineangiocoronariografia pós-operatória, que evidenciou oclusão de enxerto (veia safena) para o ramo marginal esquerdo, favorecendo esta hipótese.

Um achado interessante foi a constatação de que a dose de estatina (sinvastatina), em uso pelo grupo com IMPO detectado pela RMC, foi significativamente menor do que aquela em uso pelo grupo sem lesões pós-operatórias. É intuitiva a especulação de que a dose mais elevada de estatina, no grupo sem necrose perioperatória, poderia ter exercido maior efeito protetor (antinflamatório, melhora da função endotelial, supressão de trombose e aumento da fibrinólise, dentre outros), minimizando a agressão cirúrgica e as complicações vasculares nesses pacientes. Existem evidências iniciais de que a estatina pode aumentar a proteção miocárdica em pacientes submetidos à cirurgia de revascularização<sup>42;43</sup>. Todas essas hipóteses levantadas deverão ser testadas em estudos especificamente delineados para este fim.

### **5.5. Limitações**

Este estudo possui algumas limitações. A primeira, e principal delas, é a pequena casuística, que pode ter encoberto diferenças sutis entre os grupos e limitado a magnitude das diferenças observadas. Em segundo lugar, a inclusão não consecutiva de pacientes restringe as conclusões, quanto à incidência de IMPO, que podem ser extraídas desse estudo. Além disso, não houve determinação da técnica cirúrgica ou método de proteção miocárdica utilizados, nem do cirurgião executante. Entretanto, o intuito do trabalho não foi avaliar uma técnica em particular, e sim, averiguar os achados da RMC e compará-los com os demais métodos diagnósticos, em pacientes operados rotineiramente num hospital de referência cardiológica. Por fim, a análise da função contrátil segmentar do VE foi feita de forma subjetiva, pelas imagens de cine-ressonância. Embora esta última seja considerada método de referência para a avaliação da função ventricular, acurado e com baixa variabilidade intra e interobservador, medidas quantitativas da contração segmentar (como aquelas derivadas da marcação miocárdica – *myocardial tagging*<sup>44</sup>), poderiam trazer maior precisão a esta análise.

### **5.6. Considerações finais**

A cirurgia de revascularização miocárdica é um procedimento seguro e que oferece, quando apropriadamente indicado, grande benefício em termos de morbimortalidade. Por sua vez, o desenvolvimento tecnológico dos métodos de diagnóstico tem permitido uma avaliação mais detalhada dos resultados terapêuticos. Os achados desse estudo indicam que os critérios clínicos atualmente utilizados para o diagnóstico de IMPO não são os mais adequados para esse fim, deixando de detectar

grande parte das lesões e que o surgimento de necrose miocárdica perioperatória, detectada pela RMC, influencia negativamente a função sistólica ventricular esquerda, a curto e médio prazos. A RMC, graças à sua alta capacidade de detecção de infarto do miocárdio e caráter não-invasivo, parece ser de grande utilidade nessa situação, constituindo-se em valiosa ferramenta para a monitorização de novas técnicas de revascularização e proteção miocárdicas, que possam minimizar o trauma cirúrgico. O aprimoramento da técnica de realce tardio miocárdico pela RMC, especialmente com as seqüências tridimensionais de aquisição rápida<sup>45</sup>, poderá ampliar, ainda mais, o potencial de aplicação desse método na avaliação perioperatória de pacientes submetidos à cirurgia cardíaca.

**CONCLUSÕES**

## 6. CONCLUSÕES:

➤ A RMC, com técnica de realce tardio miocárdico, proporcionou o diagnóstico de IMPO em 33% dos pacientes estudados, permitindo a detecção de pequenas áreas de necrose (com massa inferior a 1,0 g) e a caracterização do seu padrão de distribuição.

➤ Comparado aos achados da RMC, o diagnóstico clínico subestimou a frequência de IMPO, no grupo estudado, em função da baixa sensibilidade dos critérios eletrocardiográfico e de análise da contração segmentar do VE. Houve grande elevação sérica (pelo menos 10 vezes o limite superior da normalidade) dos marcadores bioquímicos de lesão miocárdica, nos pacientes com IMPO à RMC e moderada correlação entre a massa de IMPO, medida pela RMC e o pico de elevação sérica dos biomarcadores.

➤ Apesar de sua pequena extensão, na maioria dos casos, o achado de lesões miocárdicas perioperatórias à RMC associou-se a significativa redução da fração de ejeção ventricular esquerda pós-operatória, mantendo-se após 6 meses de evolução.

➤ Observou-se moderada concordância diagnóstica entre a RMC e a cintilografia miocárdica para pesquisa de necrose, havendo maior divergência nos pacientes com pequena massa de IMPO à RMC, não detectada pela cintilografia.

➤ As características clínicas e cirúrgicas foram semelhantes entre os dois grupos, com exceção do perfil lipídico (níveis séricos de colesterol não-HDL e triglicérides significativamente mais elevados no grupo com IMPO à RMC) e a dose média de estatina (sinvastatina), em uso pelos pacientes, antes da cirurgia (significativamente menor no grupo com IMPO à RMC).

**ANEXOS**

## 7. ANEXOS:

### ANEXO A: Composição da solução de cardioplegia sanguínea

#### 1. Indução

- Soro glicosado 5% 350 ml
- KCl 19,1% 15 ml
- NaHCO<sub>3</sub> 10% 60 ml
- Solução de anticoagulante derivado 30 ml
- Aspartato e glutamato 20 ml

#### 2. Manutenção

- Soro glicosado 5% 350 ml
- KCl 19,1% 5 ml
- NaHCO<sub>3</sub> 10% 60 ml
- Solução de anticoagulante derivado 30 ml

## ANEXO B: Resultados dos métodos diagnósticos e evolução clínica dos pacientes com IMPO detectado pela RMC

Caso	RMC pré-op		RMC pós-op			Onda Q ao ECG	Marcadores bioquímicos (pico)		Cintilografia miocárdica pós-op	Diagnóstico clínico de IMPO	Evolução clínica		RMC pós-op tardia
	FEVE (%)	Massa infartada prévia (g)	FEVE (%)	Massa IMPO (g)	Nova disfunção segmentar do VE		CKMB (ng/ml)	Troponina I (µg/L)			Intra-hospitalar	Tardia	FEVE (%)
1	32	0	22	2.1	Não	Não	120.0	46.1	H	Não	NDN	AIT	32
2	43	25.7	39	3.6	Não	Não	63.9	10.0	H	Não	FV na saída de CEC	NDN	37
3	63	3.7	42	30.7	Sim	Não	238.0	92.9	H	Sim (provável)	NDN	IM	44
4	70	0	64	1.1	Não	Não	65.7	11.0	AH	Não	FA	NDN	53
5	64	0	63	0.7	Não	Não	98.6	13.0	AH	Não	NDN	NDN	63
6	21	26.4	18	0.9	Não	Não	134.0	47.4	-	Não	Choque cardiogênico	ICC	17
7*	56	15.8	49	2.9	Não	Não	129.0	49.5	-	Não	↑ PAP e vasoplegia pós-CEC	NDN	44
8	55	0	53	3.6	Não	Não	54.0	-	AH	Não	NDN	NDN	58

FEVE = fração de ejeção do VE; H = hiper captação do pirofosfato; AH = ausência de hiper captação; NDN = nada digno de nota; FV = fibrilação ventricular; FA = fibrilação atrial; PAP = Pressão arterial pulmonar; AIT = Ataque isquêmico transitório

\* Submetido a aneurismectomia, previamente não planejada, do VE.

## **REFERÊNCIAS**

## 8. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS:

1. Namay DL, Hammermeister KE, Zia MS, DeRouen TA, Dodge HT, Namay K. Effect of perioperative myocardial infarction on late survival in patients undergoing coronary artery bypass surgery. *Circulation*. 1982;65:1066-1071.
2. Schaff HV, Gersh BJ, Fisher LD, Frye RL, Mock MB, Ryan TJ, Ells RB, Chaitman BR, Alderman EL, Kaiser GC, . Detrimental effect of perioperative myocardial infarction on late survival after coronary artery bypass. Report from the Coronary Artery Surgery Study--CASS. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 1984;88:972-981.
3. McGregor CG, Muir AL, Smith AF, Miller HC, Hannan WJ, Cameron EW, Wheatley DJ. Myocardial infarction related to coronary artery bypass graft surgery. *Br Heart J*. 1984;51:399-406.
4. Guiteras VP, Pelletier LC, Hernandez MG, Jais JM, Chaitman BR, Dupras G, Solymoss BC. Diagnostic criteria and prognosis of perioperative myocardial infarction following coronary bypass. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 1983;86:878-886.
5. Costa MA, Carere RG, Lichtenstein SV, Foley DP, de V, V, Lindenboom W, Roose PC, van Geldorp TR, Macaya C, Castanon JL, Fernandez-Aviles F, Gonzales JH, Heyer G, Unger F, Serruys PW. Incidence, predictors, and significance of abnormal cardiac enzyme rise in patients treated with bypass surgery in the arterial revascularization therapies study (ARTS). *Circulation*. 2001;104:2689-2693.
6. Adams DH, Antman EM. Medical management of the patient undergoing cardiac surgery. In: Braunwald's Heart Disease: A Textbook of Cardiovascular Medicine. Braunwald E, Zipes DP, Libby P, eds. 2001. Elsevier Saunders, Philadelphia.
7. Greaves SC, Rutherford JD, Aranki SF, Cohn LH, Couper GS, Adams DH, Rizzo RJ, Collins JJ, Jr., Antman EM. Current incidence and determinants of perioperative myocardial infarction in coronary artery surgery. *Am Heart J*. 1996;132:572-578.
8. Holmvang L, Jurlander B, Rasmussen C, Thiis JJ, Grande P, Clemmensen P. Use of biochemical markers of infarction for diagnosing perioperative myocardial infarction and early graft occlusion after coronary artery bypass surgery. *Chest*. 2002;121:103-111.
9. Righetti A, O'Rourke RA, Schelbert H, Henning H, Hardarson T, Daily PO, Ashburn W, Ross J, Jr. Usefulness of preoperative and postoperative Tc-99m (Sn)-pyrophosphate scans in patients with ischemic and valvular heart disease. *Am J Cardiol*. 1977;39:43-49.

10. Force T, Kemper AJ, Bloomfield P, Tow DE, Khuri SF, Josa M, Parisi AF. Non-Q wave perioperative myocardial infarction: assessment of the incidence and severity of regional dysfunction with quantitative two-dimensional echocardiography. *Circulation*. 1985;72:781-789.
11. Li W, Hanelin LG, Riggins RC, Agnew RC, Annest LS, Anderson RP. Perioperative ischemic injury after coronary bypass graft surgery. *Am J Surg*. 1985;150:122-126.
12. Bassan MM, Oatfield R, Hoffman I, Matloff J, Swan HJ. New Q waves after aortocoronary bypass surgery. Unmasking of an old infarction. *N Engl J Med*. 1974;290:349-353.
13. Jain U. Myocardial infarction during coronary artery bypass surgery. *J Cardiothorac Vasc Anesth*. 1992;6:612-623.
14. Horvath KA, Parker MA, Frederiksen JW, Palmer AS, Fullerton DA. Postoperative troponin I values: insult or injury? *Clin Cardiol*. 2000;23:731-733.
15. Bonnefoy E, Filley S, Kirkorian G, Guidollet J, Roriz R, Robin J, Touboul P. Troponin I, troponin T, or creatine kinase-MB to detect perioperative myocardial damage after coronary artery bypass surgery. *Chest*. 1998;114:482-486.
16. Jaffe AS, Ravkilde J, Roberts R, Naslund U, Apple FS, Galvani M, Katus H. It's time for a change to a troponin standard. *Circulation*. 2000;102:1216-1220.
17. Burns RJ, Gladstone PJ, Tremblay PC, Feindel CM, Salter DR, Lipton IH, Ogilvie RR, David TE. Myocardial infarction determined by technetium-99m pyrophosphate single-photon tomography complicating elective coronary artery bypass grafting for angina pectoris. *Am J Cardiol*. 1989;63:1429-1434.
18. Sato H, Murakami Y, Shimada T, Ochiai K, Kitamura J, Sano K, Morioka S. Detection of right ventricular infarction by gadolinium DTPA-enhanced magnetic resonance imaging. *Eur Heart J*. 1995;16:1195-1199.
19. Platt MR, Mills LJ, Parkey RW, Willerson JT, Bonte FJ, Shapiro W, Sugg WL. Perioperative myocardial infarction diagnosed by technetium 99m stannous pyrophosphate myocardial scintigrams. *Circulation*. 1976;54:III24-III27.
20. Codini MA, Turner DA, Battle WE, Hassan P, Ali A, Messer JV. Value and limitations of technetium-99m stannous pyrophosphate in the detection of acute myocardial infarction. *Am Heart J*. 1979;98:752-762.
21. Simonetti OP, Kim RJ, Fieno DS, Hillenbrand HB, Wu E, Bundy JM, Finn JP, Judd RM. An improved MR imaging technique for the visualization of myocardial infarction. *Radiology*. 2001;218:215-223.

22. Koenig SH, Spiller M, Brown RD, III, Wolf GL. Relaxation of water protons in the intra- and extracellular regions of blood containing Gd(DTPA). *Magn Reson Med*. 1986;3:791-795.
23. Kim RJ, Chen EL, Lima JA, Judd RM. Myocardial Gd-DTPA kinetics determine MRI contrast enhancement and reflect the extent and severity of myocardial injury after acute reperfused infarction. *Circulation*. 1996;94:3318-3326.
24. 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;357:21-28.
25. 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;103:2780-2783.
26. Kim RJ, Fieno DS, Parrish TB, Harris K, Chen EL, Simonetti O, Bundy J, Finn JP, Klocke FJ, Judd RM. Relationship of MRI delayed contrast enhancement to irreversible injury, infarct age, and contractile function. *Circulation*. 1999;100:1992-2002.
27. 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;361:374-379.
28. Kim RJ, Wu E, Rafael A, Chen EL, Parker MA, Simonetti O, Klocke FJ, Bonow RO, Judd RM. The use of contrast-enhanced magnetic resonance imaging to identify reversible myocardial dysfunction. *N Engl J Med*. 2000;343:1445-1453.
29. Selvanayagam JB, Petersen SE, Francis JM, Robson MD, Kardos A, Neubauer S, Taggart DP. 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;109:345-350.
30. Steuer J, Bjerner T, Duvernoy O, Jideus L, Johansson L, Ahlstrom H, Stahle E, Lindahl B. Visualisation and quantification of peri-operative myocardial infarction after coronary artery bypass surgery with contrast-enhanced magnetic resonance imaging. *Eur Heart J*. 2004;25:1293-1299.
31. Cerqueira MD, Weissman NJ, Dilsizian V, Jacobs AK, Kaul S, Laskey WK, Pennell DJ, Rumberger JA, Ryan T, Verani MS. Standardized myocardial segmentation and nomenclature for tomographic imaging of the heart: a statement for healthcare professionals from the Cardiac Imaging Committee

- of the Council on Clinical Cardiology of the American Heart Association. *Circulation*. 2002;105:539-542.
32. Mahrholdt H, Wagner A, Holly TA, Elliott MD, Bonow RO, Kim RJ, Judd RM. Reproducibility of chronic infarct size measurement by contrast-enhanced magnetic resonance imaging. *Circulation*. 2002;106:2322-2327.
  33. Myocardial infarction redefined--a consensus document of The Joint European Society of Cardiology/American College of Cardiology Committee for the redefinition of myocardial infarction. *Eur Heart J*. 2000;21:1502-1513.
  34. Blackburn H, Keys A, Simonson E, RAUTAHARJU P, PUNSAR S. The electrocardiogram in population studies. A classification system. *Circulation*. 1960;21:1160-1175.
  35. Califf RM, Abdelmeguid AE, Kuntz RE, Popma JJ, Davidson CJ, Cohen EA, Kleiman NS, Mahaffey KW, Topol EJ, Pepine CJ, Lipicky RJ, Granger CB, Harrington RA, Tardiff BE, Crenshaw BS, Bauman RP, Zuckerman BD, Chaitman BR, Bittl JA, Ohman EM. Myonecrosis after revascularization procedures. *J Am Coll Cardiol*. 1998;31:241-251.
  36. Nashef SA, Roques F, Michel P, Gauducheau E, Lemeshow S, Salamon R. European system for cardiac operative risk evaluation (EuroSCORE). *Eur J Cardiothorac Surg*. 1999;16:9-13.
  37. Bellenger NG, Davies LC, Francis JM, Coats AJ, Pennell DJ. Reduction in sample size for studies of remodeling in heart failure by the use of cardiovascular magnetic resonance. *J Cardiovasc Magn Reson*. 2000;2:271-278.
  38. Lee ME, Sethna DH, Conklin CM, Shell WE, Matloff JM, Gray RJ. CK-MB release following coronary artery bypass grafting in the absence of myocardial infarction. *Ann Thorac Surg*. 1983;35:277-279.
  39. Bleier J, Vorderwinkler KP, Falkensammer J, Mair P, Dapunt O, Puschendorf B, Mair J. Different intracellular compartmentations of cardiac troponins and myosin heavy chains: a causal connection to their different early release after myocardial damage. *Clin Chem*. 1998;44:1912-1918.
  40. Gavard JA, Chaitman BR, Sakai S, Stocke K, Danchin N, Erhardt L, Gallo R, Chi E, Jessel A, Theroux P. Prognostic significance of elevated creatine kinase MB after coronary bypass surgery and after an acute coronary syndrome: results from the GUARDIAN trial. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2003;126:807-813.
  41. Bulkely BH, Hutchins GM. Myocardial consequences of coronary artery bypass graft surgery. The paradox of necrosis in areas of revascularization. *Circulation*. 1977;56:906-913.

42. Lazar HL, Bao Y, Zhang Y, Bernard SA. Pretreatment with statins enhances myocardial protection during coronary revascularization. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2003;125:1037-1042.
43. Lazar HL. Role of statin therapy in the coronary bypass patient. *Ann Thorac Surg*. 2004;78:730-740.
44. Zerhouni EA, Parish DM, Rogers WJ, Yang A, Shapiro EP. Human heart: tagging with MR imaging--a method for noninvasive assessment of myocardial motion. *Radiology*. 1988;169:59-63.
45. Foo TK, Stanley DW, Castillo E, Rochitte CE, Wang Y, Lima JA, Bluemke DA, Wu KC. Myocardial viability: breath-hold 3D MR imaging of delayed hyperenhancement with variable sampling in time. *Radiology*. 2004;230:845-851.