

# JOÃO MANOEL ROSSI NETO

Proteção miocárdica com betabloqueador oral em cirurgia de revascularização miocárdica: avaliação pela troponina I

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

São Paulo  
2004

# JOÃO MANOEL ROSSI NETO

Proteção miocárdica com betabloqueador oral em cirurgia de revascularização miocárdica: avaliação pela troponina I

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

Área de concentração: Cardiologia

Orientador: Prof. Dr. Leopoldo Soares Piegas

São Paulo  
2004

**FICHA CATALOGRÁFICA**

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

©reprodução autorizada pelo autor

Rossi Neto, João Manoel

**Proteção miocárdica com betabloqueador oral em cirurgia de  
revascularização miocárdica : avaliação pela troponina I /** João Manoel Rossi  
Neto. -- São Paulo, 2004.

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

Departamento de Cardio-Pneumologia.

Área de concentração: Cardiologia.

Orientador: Leopoldo Soares Piegas.

Descritores: 1.CORONARIOPATIA/cirurgia 2.BETA-ANTAGONISTAS  
ADRENÉRGICOS/uso terapêutico 3.REVASCULARIZAÇÃO MIOCÁRDICA/  
métodos 4.TROPONINA I/uso diagnóstico 5.ENSAIOS CONTROLADOS  
ALEATÓRIOS 6.GRUPOS CONTROLE

USP/FM/SBD-118/04

## DEDICATÓRIA

À minha esposa Marcia, mulher guerreira e amorosa, que completou a minha vida. A realização desta etapa só foi possível com sua ajuda e compreensão. Minha eterna gratidão, amor e admiração como mãe, companheira e profissional.

Aos meus filhos, Carolina – menina especial que nos iluminou, Raphael – bondade e sabedoria e Juliana – independente e carinhosa. Todos, representando nosso amor e razão única da minha vida.

À minha mãe Marly, mulher dedicada aos filhos, responsável pelo meu caráter e determinação, todo meu amor e agradecimento.

Ao meu pai João Paulo, responsável direto pela escolha da Medicina e fonte de inspiração profissional, todo meu carinho e respeito.

Aos meus irmãos João Paulo e João Fernando, referências de luta e dedicação, que sempre estiveram ao meu lado nos principais momentos, minha admiração.

À minha avó Izaura, cuja longividade é fonte de saber e generosidade.

Aos meus sogros, Antonio e Djanira, pessoas maravilhosas e dedicadas aos netos e à família, que me aceitaram como um filho.

Aos meus cunhados, Marcos, Mariana e Fernanda, amigos que vieram preencher a minha família.

Aos meus sobrinhos Constanza, Breno e Gianluca, motivos de alegria. Suas presenças contagiantes enriquecem nossa vida.

## AGRADECIMENTO

Ao Prof. Dr. Leopoldo Soares Piegas, pela dedicação, orientação, inspiração e incentivo durante todas as fases da Pós-Graduação. Responsável pelo término de mais uma etapa em minha vida. Agradeço às sugestões e ensinamentos dedicados tanto na esfera profissional, como também pessoal. Desejos de felicidades e sucesso como Diretor do Instituto Dante Pazzanese de Cardiologia.

Ao Prof. Dr. J. Eduardo M. R. Sousa pelo apoio e incentivo profissional.

Ao Dr. Paulo Paredes Paulista, Diretor da Divisão de Cirurgia do Instituto Dante Pazzanese de Cardiologia, e os cirurgiões Dr. Luiz Carlos Bento e Souza, Dr. Antoninho Sanfins Arnoni, Dr. Paulo Chacur, Dr. Camilo Abdulmassih Neto, Dr. Jarbas Jackson Dinkhuysen e Dr. Renato Tambellini Arnoni meus agradecimentos à todos pela ajuda, e de forma especial ao Dr. Mario Issa e Dr. Antonio Flavio Sanches de Almeida pelo apoio, contribuição inestimável e voto de confiança.

Aos membros do Setor de Emergências, Drs Ari Timerman, Elisabeth Silva Santos, Antonio M. Bianco, Ronald Freire e demais plantonistas da Unidade de Terapia Intensiva do Instituto Dante Pazzanese de Cardiologia, pelo apoio e convivência profissional enriquecedora.

À enfermeira Coralice Kantarowitz e a toda enfermagem, auxiliares de enfermagem e pessoal do laboratório do Instituto Dante Pazzanese de Cardiologia pelo cuidado com que tiveram com os pacientes e as coletas dos exames.

Aos Drs Rui Fernando Ramos, Carlos Gun e Álvaro Avezum, pelas discussões, ensinamentos e esclarecimentos, minha admiração profissional e amizade.

Aos colegas do Centro Coordenador Brasileiro de Estudos Clínicos em Cardiologia, Drs Patrícia Smith e Helio Pena, pela ajuda importante.

À Camila Sarteschi e Valéria Troncoso Baltar, membros do Laboratório de Epidemiologia e Estatística do Instituto Dante Pazzanese, meus sinceros agradecimentos pela competente análise dos cálculos estatísticos.

Às secretárias Janeide Alves dos Santos, Rita de Cássia L. Oliveira, Alice Amake e Jussara Simões, meus agradecimentos pela dedicação, disponibilidade e ajuda prestada ao longo deste trabalho.

## SUMÁRIO

Lista de abreviaturas

Resumo

Summary

1	INTRODUÇÃO	01
1.1	Geral	02
1.2	Lesão miocárdica após cirurgia de revascularização miocárdica	03
1.3	Infarto do miocárdio após cirurgia de revascularização miocárdica	04
1.4	Proteção miocárdica para cirurgia de revascularização com circulação extracorpórea	06
1.4.1	Cardioplegia	06
1.4.2	Pinçamento aórtico intermitente	07
1.4.3	Pinçamento aórtico intermitente versus cardioplegia	08
1.4.4	Proteção farmacológica para cirurgia de revascularização miocárdica	10
1.5	Novos marcadores de necrose miocárdica – as troponinas	10
1.5.1	Na síndrome coronária aguda	14
1.5.2	Na cirurgia de revascularização miocárdica	15
1.6	Estudos clínicos com troponina I e cirurgia de revascularização miocárdica	18
1.7	Betabloqueadores	20
1.7.1	Propriedades dos betabloqueadores	21
1.7.2	Características principais do metoprolol	22
1.8	Estudos clínicos com betabloqueadores em cirurgia não-cardíaca	23
1.9	Estudos clínicos com betabloqueadores na cirurgia de revascularização miocárdica	24
1.9.1	Uso na fase pré-hospitalar	24
1.9.2	Uso durante a cirurgia	26

1.9.3	Uso após a cirurgia	-----	26
1.10	Hipótese e justificativa	-----	27
1.11	Objetivos	-----	28
1.11.1	Primário	-----	28
1.11.2	Secundários	-----	28
2	CASUÍSTICA	-----	29
2.1	População-alvo	-----	30
2.2	Critérios de inclusão	-----	30
2.2	Critérios de exclusão	-----	31
3	MÉTODOS	-----	32
3.1	Fluxograma do estudo	-----	33
3.2	Cirurgia	-----	35
3.2.1	Rotina do serviço	-----	35
3.2.2	Tipos de enxerto e revascularização das artérias nativas	-----	36
3.3	Administração do metoprolol por via oral	-----	37
3.4	Unidade de Terapia Intensiva e enfermaria	-----	38
3.5	Dosagens de troponina	-----	38
3.6	Critérios diagnósticos e variáveis analisadas	-----	39
3.7	Escore de risco - EuroSCORE	-----	40
3.8	Cálculo do tamanho da amostra	-----	41
3.9	Análise estatística	-----	42
3.9.1	Análise univariada	-----	42
3.9.2	Análise multivariada	-----	43
4	RESULTADOS	-----	44
4.1	Divisão dos grupos	-----	45
4.2	Características clínicas	-----	46
4.3	Medicação pré-cirurgia	-----	48
4.4	Características Cirúrgicas	-----	48
4.5	Complicações na Unidade de Terapia Intensiva e eventos hospitalares	-----	49
4.6	Avaliação da liberação da troponina I	-----	50

4.6.1	Na população geral do estudo	50
4.6.1.1	Medianas e quartis	50
4.6.1.2	Curva ROC	52
4.6.2	Nos grupos controle e betabloqueador	53
4.6.3	Variáveis relacionadas à liberação de troponina I com 12 horas de pós-operatório	55
4.7	Análise multivariada	58
5	DISCUSSÃO	60
5.1	Resultados principais da investigação	61
5.2	Características clínicas	62
5.3	Alterações dos níveis de troponina I	63
5.4	Importância clínica das alterações dos níveis de troponina I com 12 horas de pós-operatório	65
5.5	Prognóstico hospitalar da liberação da troponina	67
5.6	Infarto do miocárdio após cirurgia de revascularização miocárdica, alterações eletrocardiográficas e marcadores de necrose miocárdica	68
5.7	Possíveis mecanismos dos betabloqueadores na proteção miocárdica	70
5.8	Limitações	73
5.9	Implicações clínicas	75
6	CONCLUSÕES	77
7	ANEXOS	79
8	REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	83

## LISTA DE ABREVIATURAS

AHA	“American College of Cardiology”
ASI	Atividade simpaticomimética intrínseca
ATP	trifosfato de adenosina
BIA	balão intra-aórtico
CEC	circulação extracorpórea
CK	Creatina cinase
CK-MB	Creatina cinase fração MB
CPG	cardioplegia
CRM	cirurgia de revascularização miocárdica
DAC	doença arterial coronária
DHL	desidrogenase láctica
ECG	eletrocardiograma
EP	erro padrão
ESC	“European Society of Cardiology”
et al.	e outros
EuroSCORE	“European System for Cardiac Operative Risk Evaluation”
FAPO	fibrilação atrial no pós-operatório
IA	ramo interventricular anterior da artéria coronária esquerda
IC	intervalo de confiança
ICO	insuficiência coronariana obstrutiva
IECA	inibidores da enzima de conversão da angiotensina
IM	infarto do miocárdio
IMPO	infarto do miocárdio no pós-operatório
LM	lesão miocárdica
MNM	marcadores de necrose miocárdica
n	número de pacientes
OR	“odds ratio”
PAI	pinçamento aórtico intermitente
ROC	“Receiver Operating Characteristic”
RR	risco relativo
SCA	síndrome coronária aguda
TIC	complexo triproteico
TIE	artéria torácica interna esquerda
TnC	troponina C
TnI	troponina I
TnT	troponina T
UTI	Unidade de Terapia Intensiva (unidade de recuperação operatória)

## RESUMO

ROSSI NETO, J.M. **Proteção miocárdica com betabloqueador oral em cirurgia de revascularização miocárdica: avaliação pela troponina I.** São Paulo, 2004. 106p. Tese (Doutorado) – Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo.

Valores alterados dos marcadores bioquímicos cardíacos em pacientes com dor precordial aguda e/ou submetidos a procedimentos de angioplastia e implante de *stents* já estão bem estabelecidos. Os marcadores bioquímicos de lesão miocárdica estão freqüentemente elevados após cirurgia cardíaca. Por outro lado, a variação esperada das troponinas cardíacas após cirurgia cardíaca ainda não está bem determinada. Os benefícios clínicos da terapia com betabloqueadores já estão comprovados no tratamento do infarto do miocárdio, insuficiência cardíaca e na proteção pré-operatória de indivíduos com doença isquêmica do coração. Porém, não existem evidências do papel dos betabloqueadores na redução da lesão miocárdica na cirurgia de revascularização miocárdica. **Objetivos:** o objetivo principal deste estudo foi determinar se a administração oral profilática do tartarato de metoprolol reduz lesão miocárdica, determinada pela dosagem sérica de troponina cardíaca I, em pacientes submetidos a cirurgia de revascularização miocárdica isolada com pinçamento aórtico intermitente. Como objetivos secundários, avaliamos a segurança da administração do metoprolol em relação às complicações pós-operatórias, assim como o valor de corte da troponina I para determinação de eventos hospitalares. **Métodos:** foram avaliados, prospectivamente, 68 pacientes, randomizados para receber tartarato de metoprolol oral (200 mg/dia) por pelo menos 72 horas antes da cirurgia de revascularização, grupo betabloqueador (n=33) e um grupo controle (n=35). Todos realizaram cirurgia de revascularização com pinçamento aórtico intermitente e sem presença de novas ondas Q no eletrocardiograma pós-operatório. A lesão miocárdica foi avaliada pelas medidas dos níveis séricos de troponina I (limite normal < 1,0 ng/ml) com 1 hora e 12 horas após a cirurgia de revascularização. **Resultados:** nenhuma diferença estatisticamente significativa foi observada entre os grupos betabloqueador e controle em relação às variáveis pré-cirúrgicas e cirúrgicas. O valor da mediana da troponina I com 12 horas na população estudada foi de 3,3 ng/ml e foi menor no grupo betabloqueador do que no grupo controle (2,5 ng/ml versus 3,7 ng/ml; p<0,05). O valor de corte da troponina I foi > 4,4 ng/ml e diferenciou pacientes que apresentaram eventos hospitalares. Não houve diferenças significativas entre os grupos controle e betabloqueador em relação a incidência de complicações na unidade de tratamento intensivo (15% versus 14%; respectivamente, p=0,92) ou ao número total de eventos hospitalares (21% versus 14%; p=0,45). **Conclusão:** a administração oral de metoprolol conferiu proteção miocárdica nos pacientes submetidos à cirurgia de revascularização com pinçamento aórtico intermitente, avaliada pela redução da liberação de troponina I, podendo estar associada com menores taxas de eventos hospitalares.

## SUMMARY

ROSSI NETO, J.M. **Myocardial protection with oral metoprolol during coronary artery bypass grafting surgery: evaluation by troponin I.** São Paulo, 2004. 106p. Tese (Doutorado) – Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo.

Abnormal values for cardiac biomarkers in patients presenting with acute chest pain and/or undergoing percutaneous coronary interventions have already been established. Biochemical markers of myocardial injury are frequently elevated after cardiac surgery. By contrast, normality range of cardiac troponins is not well established for patients undergoing cardiac surgery. The clinical benefits of betablocker therapy are already defined for the treatment of myocardial infarction, heart failure and in the perioperative protection of patients with ischemic cardiac disease. However, there is no data regarding the value of betablockers for reducing myocardial injury in the setting of coronary artery bypass grafting surgery. **Objective:** the aim of this study was to determine whether the prophylactic administration of metoprolol tartrate reduces myocardial injury assessed by cardiac troponin I in patients underwent isolated coronary artery bypass grafting surgery with intermittent aortic cross-clamping. In addition, we evaluated the safety of metoprolol administration by assessing the postoperative complications as well as the proper cut-off point value of TnI for determining postoperative events. **Methods:** we prospectively evaluated 68 patients, randomized to receive an oral dosage of metoprolol tartrate (200 mg daily) for at least 72 hours before coronary revascularization, betablocker group (n=33), and a control group (n=35). All patients underwent isolated coronary artery bypass grafting performed with intermittent aortic cross-clamping technique and presented no new Q wave in the postoperative electrocardiogram. Myocardial injury was evaluated by measurement of serum levels of cTnI (upper normal limit =1.0 ng/ml), performed in the first hour and at 12 hours of postoperative care. **Results:** betablocker and control groups had no different clinical and surgical characteristics. The median value of troponina I with 12 hours was 3.3 ng/ml, and it was lower in the betablocker group than in the control group (2.5 ng/ml versus 3.7 ng/ml;  $p<0.05$ ). The cut-off value of troponina I was 4.4 ng/ml and was able to differentiate patients that evolved with in-hospital events. There were no significant differences between control group and betablocker group regarding the incidence of complications at the intensive care unit (15% versus 14%, respectively,  $p=0.92$ ) and the total number of events during hospitalization (21% versus 14%;  $p=0.45$ ). **Conclusion:** the oral administration of metoprolol conferred myocardial protection in patients undergoing isolated coronary artery bypass grafting surgery with intermittent aortic cross-clamping as assessed by a reduced release of troponin I, and may be associated with lower rates of in-hospital events.

# 1. *INTRODUÇÃO*

## 1.1 Geral

A doença arterial coronária (DAC), que inclui infarto do miocárdio e outras doenças isquêmicas do coração, é uma das principais causas isoladas de óbito no Brasil, contando, segundo o DATASUS, com 175.464 internações e com mais de 10.000 mortes no ano de 2002 (aumento de 8,4% em relação a 2000)<sup>1</sup>. A cirurgia de revascularização miocárdica (CRM) é um dos tratamentos existentes com indicação precisa para reduzir a morbidade e a mortalidade da DAC<sup>2</sup>. No Brasil, no ano de 2002, foram realizadas 18.858 CRM com taxa de mortalidade de 6,99 % e média de dias de internação de 12,8<sup>1</sup>.

Valores alterados dos marcadores bioquímicos de lesão miocárdica (LM) em pacientes com dor torácica aguda e/ou submetidos a procedimento de angioplastia ou implante de *stents* já estão bem estudados<sup>3-5</sup>. Por outro lado, os valores considerados normais ou esperados ainda não foram determinados em pacientes que realizaram CRM. A CRM desencadeia diferentes processos fisiopatológicos, que podem culminar em LM. Elevação dos marcadores de necrose miocárdica (MNM) e alterações eletrocardiográficas são achados freqüentes no período de pós-operatório da CRM<sup>6</sup>.

Do ponto de vista clínico e de pesquisa, é desejável descrever os níveis plasmáticos de troponina I (TnI) liberados na CRM que não são causados pelo infarto no pós-operatório (IMPO) e avaliar possíveis procedimentos de proteção miocárdica simples que poderiam reduzir a L.M.

## **1.2 Lesão miocárdica após cirurgia de revascularização miocárdica**

A CRM pode causar LM e esta manifestar-se na forma de disfunção contrátil transitória do coração ou como infarto do miocárdio (IM). Este último é uma das principais complicações que ocorrem durante a cirurgia cardíaca e uma das principais causas da morbidade e mortalidade hospitalares<sup>7</sup>. Continua a ocorrer, apesar dos avanços importantes no manejo anestésico, nas técnicas cirúrgicas e na preservação miocárdica.

Os fatores que contribuem para o desenvolvimento da LM incluem:

- Isquemia miocárdica. Risco inerente a qualquer técnica cirúrgica relacionada à interrupção da perfusão sanguínea coronária para propiciar a imobilidade do coração, além de promover um campo cirúrgico com pouco sangue para a construção adequada das anastomoses entre as artérias coronárias e os enxertos<sup>8</sup>.
- Resposta inflamatória. A circulação extracorpórea (CEC) é responsável pelo desencadeamento e ativação da cascata inflamatória, sendo outra fonte de dano visceral (incluindo dano miocárdio), intrínseco às técnicas padrão da cirurgia que a utilizam<sup>8</sup>.

- Lesão de reperfusão. A completa e rápida reperfusão da circulação coronária após CEC pode resultar em miocárdio atordado e arritmia cardíaca. Os prováveis mecanismos da lesão de reperfusão são: formação de radicais livres, alterações da homeostase intracelular de cálcio, recrutamento de neutrófilos, disfunções endotelial e microvascular, alteração do metabolismo miocárdico, ativação de complemento e plaquetas<sup>9</sup>.
- Outros fatores. Excessiva distensão do coração, sua retração, embolia ateromatosa, perfusão coronária inadequada e excessivo trabalho cardíaco no período perioperatório são outros fatores de LM. Estes últimos fatores podem ser minimizados pela decompressão cardíaca intra-operatória, cuidados apropriados em se manusear o coração e a aorta, assim como monitorização cuidadosa dos controles de frequência cardíaca, pressão de enchimento e resistência vascular sistêmica<sup>8</sup>.

### **1.3 Infarto do miocárdio após cirurgia de revascularização miocárdica**

Na CRM existem elementos que podem confundir os critérios diagnósticos que são geralmente empregados para caracterizar IM.

O diagnóstico de IMPO na CRM é muito difícil, porque não há dor torácica em decorrência da utilização de anestesia geral, as alterações eletrocardiográficas nem sempre estão presentes e a isquemia subendocárdica é diagnosticada, muitas vezes, apenas pela análise

contínua do segmento ST. Permanece como uma complicação importante, elevando o risco de mortalidade tanto precoce como tardia<sup>4;10;11</sup>. Embora sua incidência tenha sido de 6,4% no estudo Coronary Artery Surgery Study<sup>11</sup>, pode oscilar entre 7% e 15%<sup>12</sup>. Isto se deve, em parte, às técnicas ou aos critérios usados para definir IM.

A presença de novas ondas Q no ECG, caracterizando o IM transmural subestima a freqüência dessa complicação, já que a necrose miocárdica menor ou mínima pode não ser reconhecida por esse método<sup>13</sup>.

Os MNM encontram-se habitualmente elevados após a CRM. No caso da creatina cinase fração MB (CK-MB), o aumento pode ocorrer entre 5% e 30% dos pacientes, e uma proporção similar poderá desenvolver alterações no ECG. A identificação de novas ondas Q no ECG do pós-operatório ou a elevação da CK-MB em pelo menos cinco vezes os valores convencionados como normais são considerados evidências quantitativas de importante dano miocárdio no período pós-operatório<sup>14</sup>. Nos últimos anos, a TnI mostrou-se ser marcador específico e sensível de isquemia miocárdica após CRM. A sensibilidade e a especificidade são mais elevadas que a CK-MB atividade<sup>15</sup>.

Além disso, não existe definição precisa para o critério diagnóstico de infarto que ocorre após CRM na diretriz do “American College of Cardiology” e da “European Society of Cardiology” (AHA/ESC) para a redefinição do IM<sup>4</sup>.

A importância da elevação dos MNM durante CRM e a magnitude dessa elevação continuam alvo de grande discussão.

## **1.4 Proteção miocárdica para cirurgia de revascularização com circulação extracorpórea**

Existem duas estratégias principais para proteção intra-operatória do músculo cardíaco: a cardioplegia (CPG) e o pinçamento aórtico intermitente (PAI). Ambos têm por objetivo proteger o miocárdio das conseqüências da isquemia produzida pela interrupção da circulação coronária.

A principal diferença entre os dois métodos de proteção do miocárdio está no conceito fisiopatológico de cada um.

### **1.4.1 Cardioplegia**

Confere proteção miocárdica, acentuando e prolongando a tolerância do miocárdio à isquemia. A CPG, seja com solução cristalóide ou sanguínea, utiliza substâncias específicas (potássio, magnésio) para interromper a atividade eletromecânica do coração e, dessa forma, reduzir o consumo de oxigênio e a utilização dos principais metabólitos energéticos (trifosfato de adenosina [ATP] e creatina cinase [CK]). A hipotermia pode ou não ser usada em conjunto. Outras substâncias podem ser acrescentadas, como substratos diversos (glicose, aspartato, glutamato, etc), manitol, alcalinizantes (bicarbonato) e agentes osmóticos (albumina)<sup>16</sup>.

### 1.4.2 Pinçamento aórtico intermitente

Confere proteção, produzindo pequenos e reversíveis períodos de isquemia. A base experimental do PAI é a evolução da isquemia miocárdica. Em experimentos animais, a oclusão da artéria coronária ou a interrupção da perfusão coronária (mediante o pinçamento aórtico) causa a seguinte seqüência de eventos<sup>17</sup>:

1. Nos primeiros 15 a 20 minutos da isquemia ocorrem lesões limitadas à esfera bioquímica (como reduções na pressão de oxigênio, do metabolismo anaeróbico, da perda de glicogênio, do esgotamento do ATP, CK, etc). A reperfusão do miocárdio permite a reversão completa das alterações ocorridas durante esses minutos de isquemia.
2. Caso o pinçamento se prolongue para os 15 a 30 minutos seguintes, associam-se lesões celulares estruturais, que podem ser apenas parcialmente reversíveis.
3. O pinçamento acima dos 30 minutos, produz lesões estruturais predominantemente irreversíveis, destacando-se a necrose (infarto) miocárdica.
4. A hipotermia (sistêmica ou tópica) pode prolongar os tempos de tolerância ao desenvolvimento da lesão isquêmica, nas fases acima analisadas.

### 1.4.3 Pinçamento aórtico intermitente versus cardioplegia

Tanto o PAI, como a CPG requerem método adequado para maximizar a sua eficácia. O PAI, na prática clínica, consiste em períodos de 15 a 20 minutos de pinçamento aórtico à temperatura de 28° C a 35° C, alternados por três a cinco minutos de reperfusão miocárdica, com ou sem coração batendo. O método da CPG varia com o tipo e a temperatura escolhidos (cristalóide ou sanguínea, contínua ou intermitente, normotérmica ou hipotérmica).

Um dos questionamentos em relação à técnica de PAI é que a repetição dos episódios de isquemia, que individualmente seriam reversíveis, poderiam causar danos cumulativos com conseqüente necrose. Assim, os primeiros 15 minutos de pinçamento seriam acompanhados da recuperação de 90% da lesão, os 15 minutos seguintes, de 80%; e assim por diante. A lesão seria cumulativa. Esta afirmativa foi negada por REIMER et al.<sup>17</sup> e HENRICHS et al.<sup>18</sup>, que demonstraram haver redução do consumo dos fosfatos de alta energia nos episódios subseqüentes a um primeiro episódio de isquemia e que estes não eram cumulativos em relação aos déficits metabólicos, estruturais e funcionais.

Paradoxalmente, documentou-se que breves períodos de isquemia aumentam a tolerância do coração ao invés de torná-lo mais vulnerável aos episódios subseqüentes de isquemia, e esta indução da tolerância foi denominada de pré-condicionamento isquêmico<sup>19</sup>. FERNANDES et al.<sup>20</sup> e

GHOSH ; GALINANES<sup>21</sup> sugerem que o próprio PAI pode ser uma forma efetiva de pré-condicionamento.

Alguns autores sugerem que o PAI deve ser restrito à CRM; outros, contudo, utilizam o PAI para os outros tipos de cirurgias. Há equipes que usam o PAI para os procedimentos mais simples ou quando o miocárdio não está substancialmente comprometido e reservam a CPG para os demais casos<sup>16</sup>.

A comparação dos resultados com as duas modalidades de proteção do miocárdio, entre os diferentes serviços, torna-se difícil, pelas variações dos fatores relacionados à perfusão e à cirurgia. SUNDERDIEK et al.<sup>22</sup> demonstraram que não existiram diferenças significativas entre as duas técnicas, apesar de um número maior de alterações neurológicas e mortalidade no grupo PAI.

A escolha do método de proteção do miocárdio é tema complexo, porque envolve preferências pessoais, nem sempre estabelecidas em função do método científico. O PAI é criticado pela maioria dos defensores das diversas modalidades de cardioplegia sem que, contudo, possa ser condenado em bases experimentais ou clínicas. A experiência individual, nesse contexto, é dado importante. Apenas os resultados cirúrgicos devem determinar a necessidade de mudanças técnicas ou tecnológicas<sup>23</sup>.

No Brasil, JATENE<sup>24</sup> tem utilizado a PAI desde 1969, com bons resultados clínicos. Existem poucos estudos randomizados comparando a eficácia do PAI e das soluções cardioplégicas<sup>22;25</sup>, e nenhum deles concluiu pela superioridade de um dos métodos empregados.

#### **1.4.4 Proteção farmacológica para cirurgia de revascularização miocárdica**

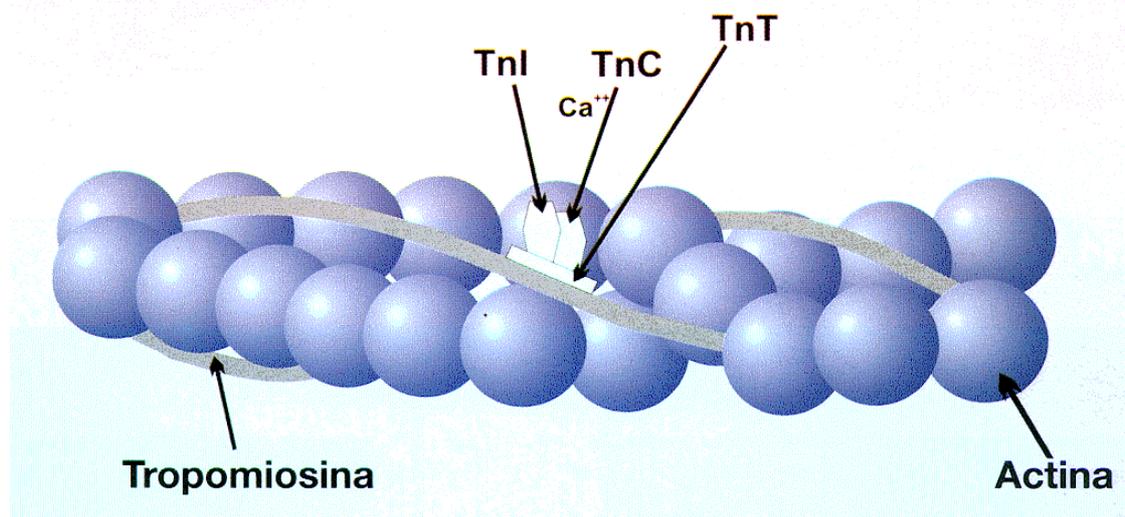
Alguns medicamentos foram adicionados à solução cardioplégica para tentar melhorar o desempenho da proteção cardíaca durante a CRM. Podem ser citados, entre muitos, o diltiazem<sup>26</sup>, a aprotinina<sup>27</sup>, a adenosina<sup>28</sup>, a frutose-1,6- difosfato<sup>29</sup> e a N-acetilcisteína<sup>30</sup>.

Outros foram iniciados 24 horas antes da CRM para cardioproteção, como nitroglicerina e diltiazem endovenosos<sup>31;32</sup>, nicorandil<sup>33</sup> e aminofilina<sup>34</sup>.

#### **1.5 Novos marcadores de necrose miocárdica - as troponinas**

As troponinas estão presentes nos filamentos finos dos músculos estriados, formando um complexo com três polipeptídios — troponina C (TnC), TnI e troponina T (TnT), envolvidos com o mecanismo de regulação do cálcio celular (Figura 1). A TnC liga-se ao cálcio, a TnI inibe o acoplamento actino-miosina e a TnT liga este complexo triprotéico (TIC) à tropomiosina. Existem três isoformas de TnI e de TnT : duas nos músculos periféricos (a de contração lenta e a de contração rápida) e uma no músculo cardíaco. As formas cardíacas de TnI e de TnT diferenciam-se das formas musculares periféricas por possuírem uma cadeia de aminoácidos diferente em suas moléculas. Isso as torna específicas para o coração. Em contraste,

a TnC tem uma seqüência de aminoácidos idêntica nos músculos esqueléticos, excluindo-a como um marcador específico cardíaco<sup>35,36</sup>.

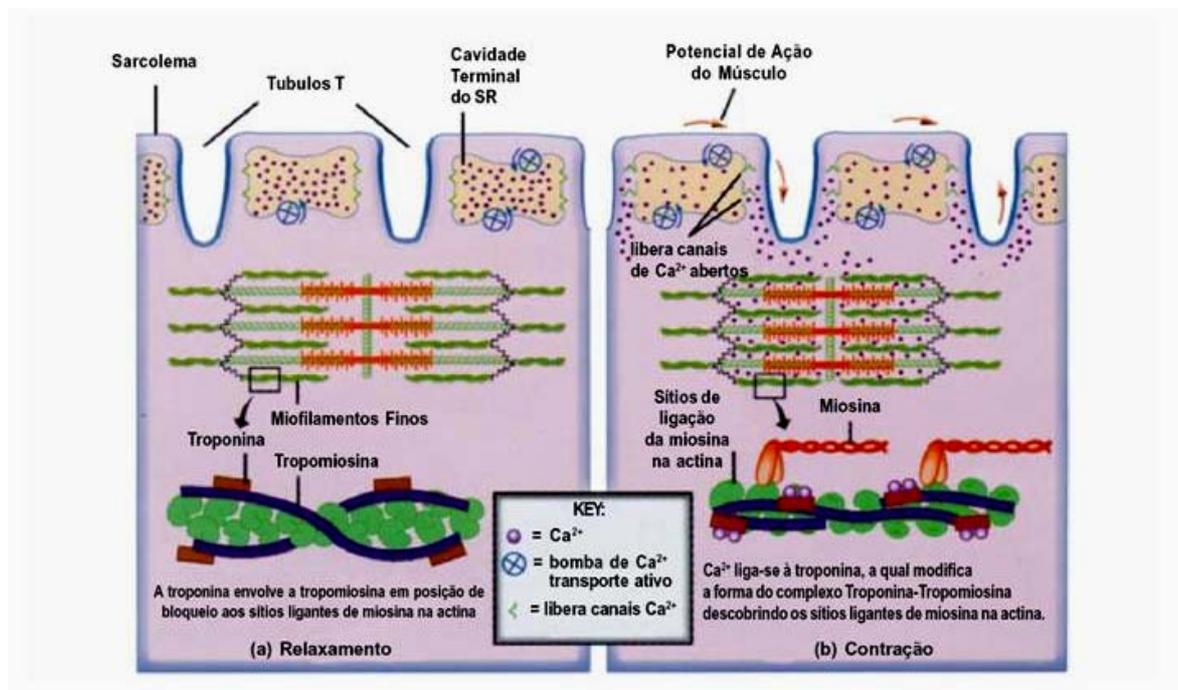


**Figura 1.** Desenho esquemático do complexo troponina-tropomiosina-actina TnI=troponina I; TnT=troponina T; TnC=troponina ligada ao cálcio; Ca<sup>2+</sup>=cálcio

Durante a contração (Figura 2), o potencial de ação responsável pela despolarização muscular, induz à liberação de cálcio intracelular, que se liga a TnC. Esta ligação causa uma alteração na conformação do complexo troponina-actinmiosina e as moléculas de actina podem interagir com a miosina, fazendo com que o músculo se contraia. Por outro lado, no relaxamento, a troponina envolve a tropomiosina em posição de bloqueio aos sítios ligantes da miosina na actina, impedindo esta interação<sup>37</sup>.

Alguns fatores podem determinar a taxa de aparecimento no sangue de um marcador como a TnI, incluindo o peso molecular, carga de liberação, ligação com componentes intra e extracelulares, degradação intra e extracelular e depurações renais, hepáticas ou pelo sistema retículo-

endotelial<sup>38</sup>. Embora as troponinas possuam peso molecular baixo, de 23 kda para a TnI cardíaca e de 39 kda para a TnT cardíaca, elas atingem a circulação sanguínea em tempo semelhante ao da CK-MB. Isso ocorre porque são liberadas em forma de TIC, com peso molecular semelhante ao da CK-MB, ou seja, 84 kda<sup>39</sup>.



**Figura 2.** Complexo de troponinas cardíacas no músculo estriado durante relaxamento (a) e contração (b). Adaptado de McCord RG<sup>40</sup>

A TnI e a TnT apresentam um desempenho clínico semelhante, porém com diferenças nas características analíticas, bioquímicas e clínicas (Tabela 1)<sup>41</sup>.

**TABELA 1. COMPARAÇÃO ENTRE A TROPONINA I E A TROPONINA T<sup>41</sup>.**

<b>Troponina I</b>	<b>Troponina T</b>
- Muitos testes laboratoriais produzidos por diferentes fabricantes.	- Todos os testes fabricados por um único laboratório.
- Falta de padronização entres os ensaios; impossibilidade de comparar os resultados.	- Boa padronização.
- Desempenho analítico não comparável nos diferentes testes.	- Maior número de estudos clínicos para validação já foram realizados com o mesmo teste laboratorial.
- Sem elevação observada em pacientes com doença muscular	- Possibilidade de resultado falso positivo em pacientes com doença muscular

Existem pelo menos 18 tipos de testes laboratoriais para a TnI, que diferem no tipo, no reagente usado, no desempenho clínico, nos anticorpos monoclonais, no reconhecimento usado e nos valores de corte para a caracterização de IM<sup>42</sup>. A falta de padronização dos testes laboratoriais entre os fabricantes demanda que os clínicos interpretem os resultados para aquele determinado fabricante. Ou seja, valores absolutos de TnI obtidos a partir de diferentes fabricantes podem variar entre si; portanto, a comparação dos resultados entre os diferentes testes laboratoriais pode ser limitada, já que o valor absoluto de um teste não é necessariamente equivalente ao valor de outro<sup>36</sup>.

Elevações nas troponinas têm sido relatadas em grande variedade de doenças não-cardíacas. Polimiosite/dermatomiosite (TnT), neoplasias hematológicas (TnI), hemorragia subaracnóide e acidente vascular cerebral

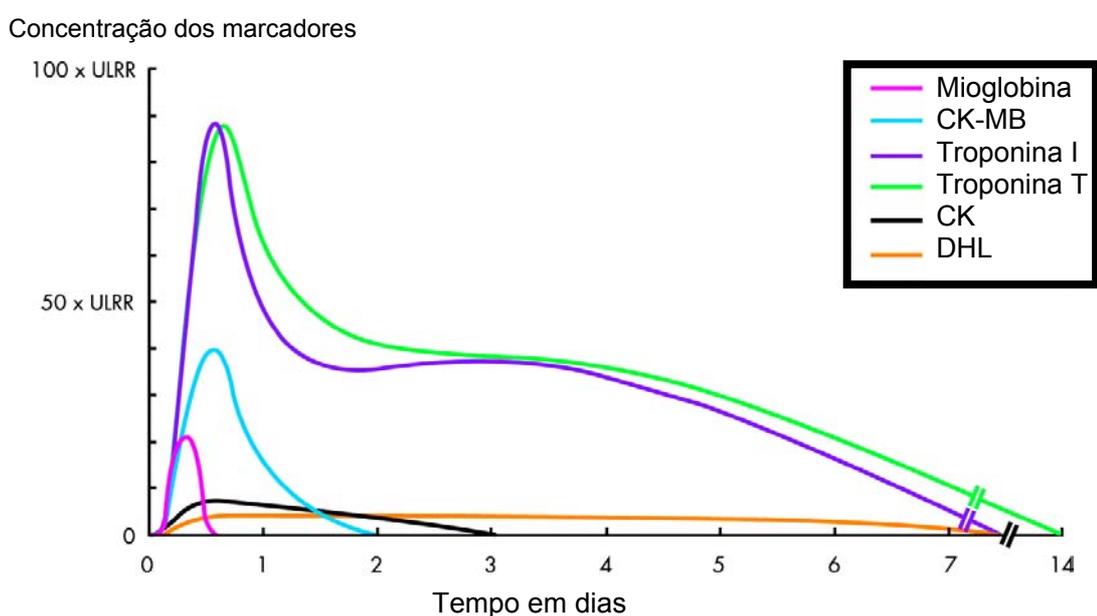
(TnI), septicemia (TnI), insuficiência cardíaca e doenças endócrinas (TnI) são alguns exemplos. Pesquisas intensas têm sido também realizadas em pacientes com insuficiência renal e desordens musculares<sup>37</sup>.

Existem relatos de reações cruzadas dos componentes do teste laboratorial com o fator reumatóide, anticorpo heterofílico, bilirrubinas e hemólise. Este problema parece estar mais relacionado com as micropartículas das enzimas utilizadas na técnica imunológica de muitos testes. Quando há suspeita, a coleta de amostras simultâneas e a análise com diferentes testes podem ajudar a diferenciar a elevação verdadeira de uma reação cruzada<sup>36</sup>.

### **1.5.1 Na síndrome coronária aguda**

O papel da TnI e da TnT na estratificação de risco em pacientes com síndrome coronária aguda (SCA) está bem estabelecido, independente da troponina utilizada, na presença ou não do supradesnivelamento do segmento ST<sup>41;43-48</sup>. Convém salientar que essas troponinas fornecem informação prognóstica adicional à história clínica, às alterações eletrocardiográficas e ao teste ergométrico na alta hospitalar<sup>47</sup>. Após IM, as troponinas têm aparecimento relativamente precoce no plasma entre quatro e 10 horas, atingem o pico entre 12 e 24 horas e permanecem alteradas de quatro a 10 dias. Este padrão cinético da liberação pode ser explicado quando se analisa a distribuição das proteínas nas células miocárdicas. A maioria da TnI e da TnT está ligada à miofibrila (94-97%) e pequena

quantidade (aproximadamente 3%) fica livre no citoplasma. Após o estabelecimento da LM, a quantidade livre no citoplasma é liberada primeiramente, com conseqüente liberação contínua e lenta do restante que está presente na miofibrila. A Figura 3 mostra a cinética dos principais MNM após quadro de IM <sup>49</sup>.



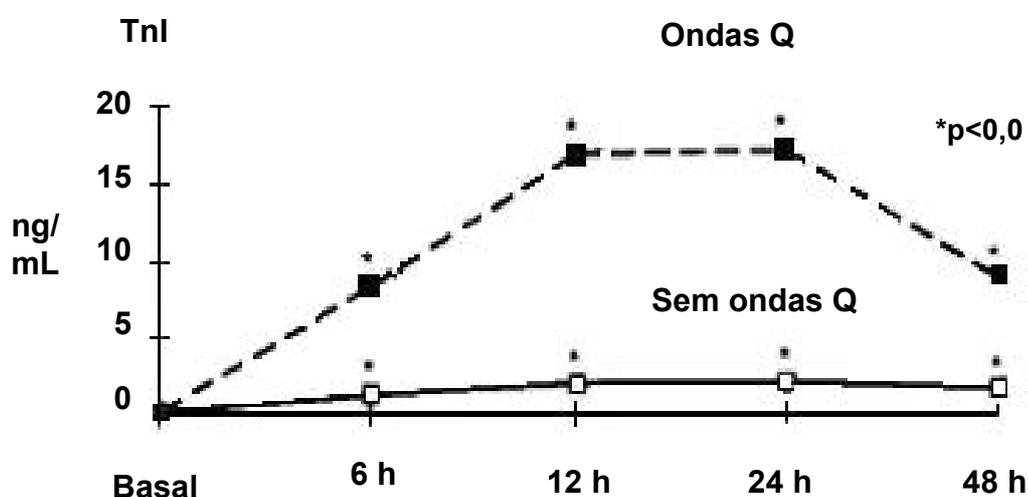
**Figura 3.** Perfil cinético dos marcadores cardíacos no sangue após infarto agudo miocárdio com elevação do segmento ST. CK=creatina cinase, CK-MB= creatina cinase fração MB; DHL=desidrogenase láctica; ULRR= valor de referencia limite . Adaptado de FRENCH; WHITE<sup>49</sup>.

### 1.5.2 Na cirurgia de revascularização miocárdica

No período pós-operatório de CRM, as troponinas (I e T), mostraram ser marcadores mais específicos e sensíveis de necrose miocárdica que a CK-MB<sup>50-52</sup>.

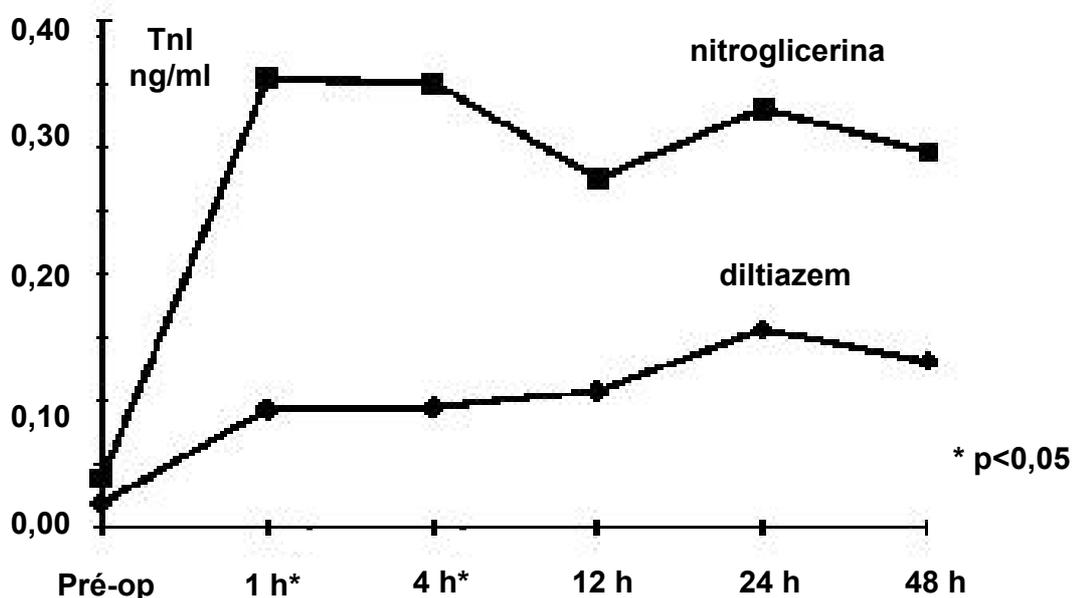
A disseção do miocárdio com a conseqüente exposição das artérias intramiocárdicas, a manipulação do coração e a colocação dos fios de sutura em bolsa para a canulação da CEC podem causar LM. Um estudo demonstrou que após a CRM, existe pequeno aumento da TnI na circulação sanguínea, mesmo no grupo de pacientes sem os achados clássicos de IMPO<sup>53</sup>. Este pequeno aumento também pode ser observado com a TnT. A cinética da liberação da TnI é diferente, porém, entre os pacientes que apresentaram os critérios para IMPO<sup>54-57;57;58</sup>.

A Figura 4 mostra a cinética de liberação da TnI em pacientes com e sem novas ondas Q ao ECG após CRM.



**Figura 4.** Liberação da troponina I em pacientes com onda Q e sem novas ondas Q após CRM. Os dados estão expressos em medianas. O sinal de \* $\delta$  representa  $p < 0,01$ . Adaptado de BONNEFOY et al.<sup>55</sup>.

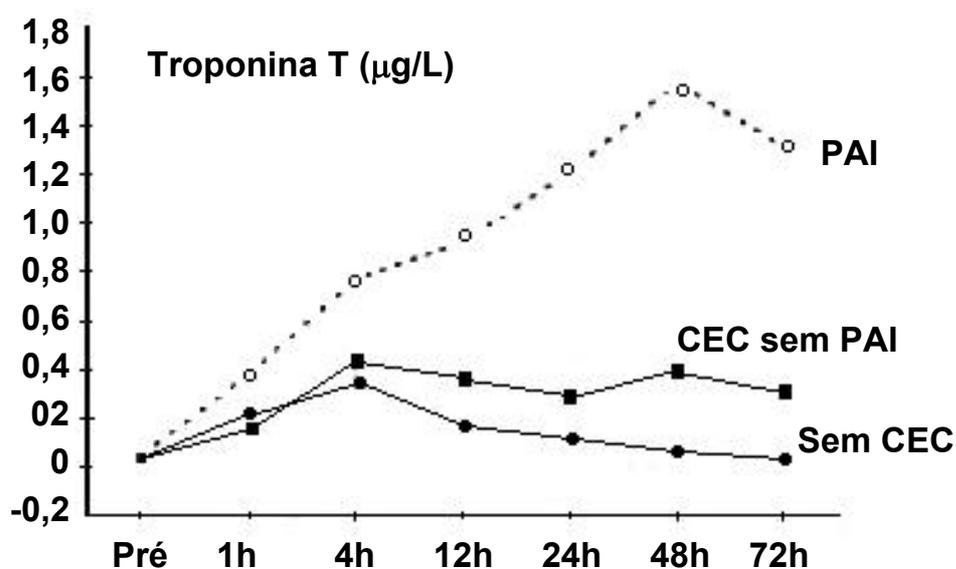
Além da presença ou ausência de IMPO, ASCIONE et al.<sup>31</sup> demonstraram que a cinética da liberação da TnI também pode ser influenciada pela utilização de medicamentos na fase pré-operatória. Esses autores compararam o diltiazem e a nitroglicerina, ambos administrados por via endovenosa, nas 24 horas prévias à CRM (Figura 5). A TnI aumentou nos dois grupos, mas este aumento foi menor no grupo que recebeu diltiazem durante todo o período da avaliação. Essa diferença foi estatisticamente significativa no período de pós-operatório imediato e com quatro horas. Não houve diferenças em relação aos parâmetros hemodinâmicos entre os grupos.



**Figura 5.** Liberação seriada de troponina I em 48 horas após CRM em pacientes que receberam nitroglicerina (quadrados) ou diltiazem (losangos) endovenosos 24 horas antes da cirurgia. Os valores são expressos em médias. \* $p < 0,05$ . Adaptado de ASCIONE et al.<sup>31</sup>

O tipo de proteção cardíaca utilizada na CRM também pode influenciar na liberação da troponina. KREJCA et al.<sup>59</sup> demonstraram que existe diferença quando se utiliza PAI com fibrilação ventricular, uso de CEC sem PAI e cirurgia sem CEC. A CRM sem CEC apresentou menor liberação da TnT (Figura 6).

A liberação da troponina após CRM, portanto, nem sempre traduz a presença de um processo isquêmico como ocorre na SCA.



**Figura 6.** Comparação da liberação de TnT após cirurgia de revascularização miocárdica com uso de pinçamento intermitente com fibrilação ventricular (PAI), uso de CEC sem pinçamento e sem CEC. Adaptado de KREJCA et al.<sup>59</sup>

## **1.6 Estudos clínicos com troponina I e cirurgia de revascularização miocárdica**

Estudos randomizados que envolvem a seleção de pacientes cirúrgicos, geralmente, contêm um número menor de indivíduos e de publicações quando comparado aos estudos não-cirúrgicos. Se for feita uma procura por troponina e CRM no campo “título” do banco de dados do PubMed ([www.pubmed.org](http://www.pubmed.org)), pode-se notar que existem 42 artigos relacionados a este tópico; em contrapartida, se forem utilizados os termos troponina e infarto agudo do miocárdio este resultado será de 181 artigos<sup>60</sup>.

Um resumo dos principais estudos clínicos com dosagens de TnI no pós-operatório de CRM isolada com CEC que incluíram mais de 50 pacientes encontra-se na Tabela 2. O valor de corte refere-se aos valores acima dos quais os pacientes apresentaram IMPO ou que tiveram pior prognóstico na evolução clínica. Todos os estudos demonstram elevação da TnI após CRM. As lesões miocárdicas já descritas que acontecem após a CRM podem explicar a razão do aparecimento precoce deste marcador que ocorre antes da liberação do “clamp” da aorta e de seu aumento prematuro. Pode-se concluir, portanto, que quanto maiores os valores de TnI pior o prognóstico dos pacientes.

**TABELA 2.** ESTUDOS CLÍNICOS COM MAIS DE 50 PACIENTES SUBMETIDOS À CIRURGIA DE REVASCULARIZAÇÃO ISOLADA E OS VALORES DA TROPONINA I (NG/ML).

<b>Autor</b>	<b>N</b>	<b>Tempo em horas</b>	<b>Normal (método)</b>	<b>Valor encontrado</b>	<b>Valor de corte</b>
SADONY et al. <sup>61</sup>	119	12	0,35 (SII)	4,8 *	9,8
BONNEFOY et al. <sup>55</sup>	082	12	0,35 (D)	2,1 **	5,0
JACQUET et al. <sup>62</sup>	117	10	<0,40 (S)	3,6 **	14,9
CARRIER et al. <sup>63</sup>	097	24	<0,50 (S)	1,8 *	> 3,9
EIGEL et al. <sup>64</sup>	540	TC	0,04 (D)	0,37 *	0,49
VERMES et al. <sup>65</sup>	086	12	<0,40 (SII)	6,35 *	-
GREENSON et al. <sup>66</sup>	071	24-48	0,50 (O)	-	> 40,0
LASOCKI et al. <sup>67</sup>	187	20	0,40 (SII)	3,0 **	> 13,0
MARTINEZ et al. <sup>68</sup>	064	10	< 0,45 (D)	-	> 12,0
FELLAHI et al. <sup>69</sup>	202	24	< 0,60 (?)	4,1 vs 23,8 *	> 13,0
LEAL et al. <sup>70</sup>	088	24	< 0,10 (A)	0,55 **	> 2,5

TC= término da cirurgia. S= STRATUS; SII= STRATUS II; D= DADE; O= OPUS; A= ACESS; ?= não informado. \*média e \*\*mediana.

## 1.7 Betabloqueadores

A existência de dois receptores adrenérgicos, alfa ( $\alpha$ ) e beta ( $\beta$ ), foi inicialmente proposta por AHLQUIST<sup>71</sup>, em 1948. Nos anos 60, BLACK<sup>72</sup> desenvolveu a partir da molécula da isoprenalina, o pronetalol e o propranolol, drogas que reduzem a performance cardíaca e o consumo de oxigênio.

### 1.7.1 Propriedades dos betabloqueadores

Os agonistas são agentes que interagem com receptores e desencadeiam uma resposta. Os antagonistas interagem com receptores e previnem a ação dos agonistas. Os agonistas do sistema adrenérgico são designados catecolaminas<sup>73</sup>.

Os bloqueadores beta-adrenérgicos, ou betabloqueadores, podem ser definidos como substâncias que antagonizam de forma específica, competitiva e reversível a ação das catecolaminas endógenas ou exógenas nos receptores beta-adrenérgicos<sup>73</sup>.

Embora os betabloqueadores tenham efeitos cardiovasculares semelhantes, suas propriedades farmacocinéticas são acentuadamente diferentes, assim como as suas propriedades farmacodinâmicas.

Dependendo da capacidade seletiva de antagonizar os efeitos das catecolaminas em alguns tecidos, em doses menores do que as requeridas em outros, os betabloqueadores podem ser classificados em seletivos e não-seletivos. Os bloqueadores  $\beta$ -1 seletivos são considerados cardiosseletivos, porque o coração contém predominantemente receptores  $\beta$ -1 e poucos  $\beta$ -2; já a broncodilatação é mediada por receptores  $\beta$ -2, sendo essa característica dose-dependente e diminui ou desaparece quando se empregam doses elevadas. A cardiosseletividade parece conferir algumas vantagens, já que ensaios clínicos em pacientes com asma brônquica evidenciaram menor incidência de broncoespasmo com agentes cardiosseletivos. Contudo,

mesmo os cardiosseletivos podem precipitar ou agravar o broncoespasmo em pacientes suscetíveis<sup>74;75</sup>.

Alguns  $\beta$ -bloqueadores além de impedirem o acesso das catecolaminas aos receptores bloqueados, ativam ligeiramente os  $\beta$ -receptores, isto é, possuem atividade agonista parcial ou atividade simpaticomimética intrínseca (ASI). Em consequência, suprimem a hiperatividade simpática anormal, porém, ao contrário dos betabloqueadores isentos dessa propriedade, asseguram a manutenção de um tono simpático basal, quase fisiológico<sup>73</sup>.

A duração dos efeitos farmacológicos dos betabloqueadores (meia-vida biológica) é sensivelmente maior do que a meia-vida plasmática esperada<sup>76</sup>. A maioria dos betabloqueadores é eficaz com apenas uma ou duas doses diárias, embora a meia-vida plasmática possa indicar a necessidade de administração mais freqüente. Outrossim, após a administração crônica de doses elevadas, a supressão do tratamento não se acompanha de cessação imediata dos efeitos farmacológicos, os quais podem persistir por alguns dias. As concentrações plasmáticas dos betabloqueadores são pouco importantes como guia terapêutico, exceto para o diagnóstico e o tratamento de dosagem excessiva<sup>73</sup>.

### **1.7.2 Características principais do metoprolol**

É uma droga  $\beta_1$ -seletiva sem ASI. É metabolizado predominantemente no fígado e tem meia-vida de três a sete horas. Atravessa a barreira

hematencefálica, sendo os efeitos colaterais do sistema nervoso central mais observados com a utilização crônica. A dose deve ser reduzida em pacientes com disfunção hepática. Não necessita de ajuste de dose na insuficiência renal e no idoso<sup>77</sup>.

Em relação às propriedades farmacocinéticas, o metoprolol pode ser de liberação imediata, que incorpora o sal tartarato, e de liberação prolongada que utiliza o sal succinato (CR/XL), menos solúvel em água que o tartarato. Um comprimido de 100 mg de CR/XL tem 95 mg de succinato de metoprolol e tem atividade equivalente a 100 mg de tartarato de metoprolol. Após a ingestão, o CR/XL se desintegra em pequenos pedaços que liberam a droga por um período de 20 horas em uma taxa relativamente constante<sup>78</sup>.

### **1.8 Estudos clínicos com betabloqueadores em cirurgia não-cardíaca**

Estudos com betabloqueadores têm demonstrado benefício em pacientes não-cirúrgicos e com IM ou isquemia miocárdica<sup>79-88</sup>. Estes estudos demonstraram que o betabloqueio é eficaz em reduzir complicações cardíacas em pacientes com isquemia ambulatorial ou óbito em pacientes após IM.

Nos últimos anos, a terapia com betabloqueadores demonstrou resultados favoráveis na redução de eventos perioperatórios em pacientes de alto-risco submetidos a cirurgia não-cardíaca de grande porte e cirurgia vascular<sup>77;89</sup>.

## **1.9 Estudos clínicos com betabloqueadores na cirurgia de revascularização miocárdica**

### **1.9.1 Uso na fase pré-hospitalar**

É plausível esperar que os resultados dos efeitos protetores dos betabloqueadores no período pré-operatório de cirurgia não-cardíaca possam ser extrapolados para CRM. Os possíveis efeitos deletérios decorrentes da depressão miocárdica e/ou piora de uma doença pulmonar vigente, porém, constituem preocupação para muitos cirurgiões cardíacos.

WEIGHTMAN et al.<sup>90</sup> examinaram a associação do uso prévio de dois tratamentos para a doença isquêmica do coração e a sobrevida em curto prazo após CRM. O risco relativo (RR) de mortalidade hospitalar foi de 3,8 (intervalo de confiança de 95% [IC] de 1,5 a 9,6) para os nitratos e 0,4 (IC de 0,2 a 0,8) para os betabloqueadores, concluindo que a mortalidade hospitalar foi maior com os nitratos e menor com os betabloqueadores.

FILLINGER et al.<sup>91</sup> identificaram que menor frequência cardíaca durante a indução anestésica para CRM era preditora de eventos perioperatórios, porém não foi possível determinar se essa redução na frequência cardíaca decorria do uso de betabloqueadores ou da maior estabilidade hemodinâmica.

FERGUSON et al.<sup>92</sup> analisaram de forma retrospectiva o uso de betabloqueadores na fase pré-operatória de pacientes submetidos a CRM isolada entre 1996 e 1999, em 629.877 pacientes em 497 centros canadenses e americanos. Neste grande estudo observacional, o uso de betabloqueadores estava associado à menor mortalidade em 30 dias (2,8% versus 3,4%; *odds ratio* [OR] de 0,80 com IC de 0,78 a 0,82), exceto em pacientes com fração de ejeção menor que 30% (OR de 1,13 e IC de 0,96 a 1,33).

TEN BROECKE et al.<sup>93</sup> demonstraram, em estudo retrospectivo em 1.586 pacientes submetidos a CRM, que a idade avançada e a cirurgia de urgência estavam associados a maior mortalidade, enquanto o uso de betabloqueadores estava associado a menor mortalidade em 30 dias.

Aproximadamente 25-30% dos pacientes irão desenvolver fibrilação atrial no pós-operatório (FAPO) de CRM com uso de CEC. Os avanços nas técnicas cirúrgicas não foram acompanhados na redução da incidência da fibrilação atrial pós-operatória. A fisiopatologia da FAPO ainda não está completamente compreendida. Alguns fatores, como proteção miocárdica inadequada, desequilíbrio hidroeletrolítico, retirada do betabloqueador, alterações no tônus autonômico ou uma resposta à CEC podem precipitar a fibrilação atrial nesses pacientes<sup>94</sup>. Uma metanálise demonstrou que a redução da FAPO com o uso profilático de betabloqueadores foi de 50%<sup>95</sup>, enquanto em outro estudo com 1.000 pacientes a redução com metoprolol foi de 20%<sup>96</sup>. No Brasil, LÚCIO et al<sup>97</sup> demonstraram, em estudo randomizado, que o metoprolol foi efetivo na prevenção de fibrilação e

“flutter” atriais no pós-operatório de CRM, sendo esse efeito mais marcante no grupo de pacientes idosos. Em nossa Instituição, GUN<sup>98</sup> demonstrou que o propranolol utilizado de modo profilático reduziu a incidência de FAPO.

### **1.9.2 Uso durante a cirurgia**

Em pacientes submetidos à CRM, betabloqueador de ação ultracurta com perfusão contínua das artérias coronárias com sangue normotérmico e supressão do cronotropismo e inotropismo, mantendo-se contrações miocárdicas mínimas, foi utilizado como alternativa à parada por CPG. Essa técnica protege o miocárdio contra o metabolismo anaeróbio com fluxo sangüíneo coronário retrógrado e redução do consumo de oxigênio, além de proteger o miocárdio contra a formação de edema por evitar a interrupção do fluxo linfático do miocárdio<sup>99</sup>.

### **1.9.3 Uso após a cirurgia**

Os betabloqueadores conferem aumento da sobrevivência e redução dos eventos cardíacos após IM<sup>83;88</sup>. Não existem evidências sugerindo que pacientes submetidos a CRM não possam ter estes benefícios. CHEN et al.<sup>100</sup> ao examinarem retrospectivamente o efeito do betabloqueador em pacientes idosos sobreviventes de infarto e que sofreram revascularização

miocárdica (CRM ou angioplastia), demonstraram redução significativa da mortalidade em um ano para o betabloqueador .

Além da análise da fibrilação atrial, não existem estudos controlados que tenham avaliado de forma prospectiva e direta os efeitos do betabloqueador no pós-CRM<sup>101</sup>.

### **1.10 Hipótese e justificativa**

Os valores dos marcadores bioquímicos de LM considerados normais ou esperados ainda não foram determinados em pacientes que realizaram CRM, por isso o interesse em avaliar esta liberação em pacientes não-complicados por IMPO.

Os betabloqueadores reduziram eventos cardíacos em pacientes de alto risco submetidos à cirurgia não-cardíaca. Na CRM, estudos retrospectivos sugerem que os betabloqueadores reduzem a mortalidade quando usados de forma profilática.

Até o momento não existem estudos clínicos que tenham avaliado de forma prospectiva o uso do betabloqueador profilático na CRM e sua possível influência na redução da LM. Entre os betabloqueadores disponíveis, o tartarato de metoprolol foi escolhido pela meia-vida curta e experiência na literatura na prevenção de eventos cardíacos.

## **1.11 Objetivos**

### **1.11.1 Primário**

- Testar a hipótese de que o uso profilático do tartarato de metoprolol oral reduz a LM, avaliada pela liberação de TnI nas primeiras 12 horas de pós-operatório de CRM não complicada pela presença de novas ondas Q no ECG.

### **1.11.2 Secundários**

- Determinar o valor da liberação de TnI com 12 horas e seu valor de corte para eventos hospitalares na população geral do estudo.
- Avaliar a possibilidade de redução de eventos hospitalares entre os grupos controle e betabloqueador.
- Avaliar a segurança da utilização do metoprolol oral em relação às complicações na UTI.

## 2. CASUÍSTICA

## **2.1 População-alvo**

No período de agosto de 2001 a dezembro de 2003, em acompanhamento prospectivo, aberto e com seleção aleatória para o grupo controle, que fez uso de medicação habitual, e grupo betabloqueador, que fez uso prévio de metoprolol por pelo menos 72 horas, foram incluídos pacientes que tinham indicação para CRM.

A presente investigação foi conduzida na Enfermaria e na Unidade de Terapia Intensiva do Instituto Dante Pazzanese de Cardiologia, sendo seu protocolo aprovado pelos Comitês de Ética em Pesquisa do Instituto Dante Pazzanese de Cardiologia e da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo e estando, portanto, de acordo com os princípios de Helsinki para pesquisa em humanos.

## **2.2 Critérios de inclusão:**

A seguir estão relacionados os critérios de inclusão para o estudo:

1. Cirurgia de revascularização miocárdica isolada.
2. Sem limite de idade ou sexo.

3. Níveis de creatinina sérica abaixo de 1,2 mg/dL.

### **2.3 Critérios de exclusão:**

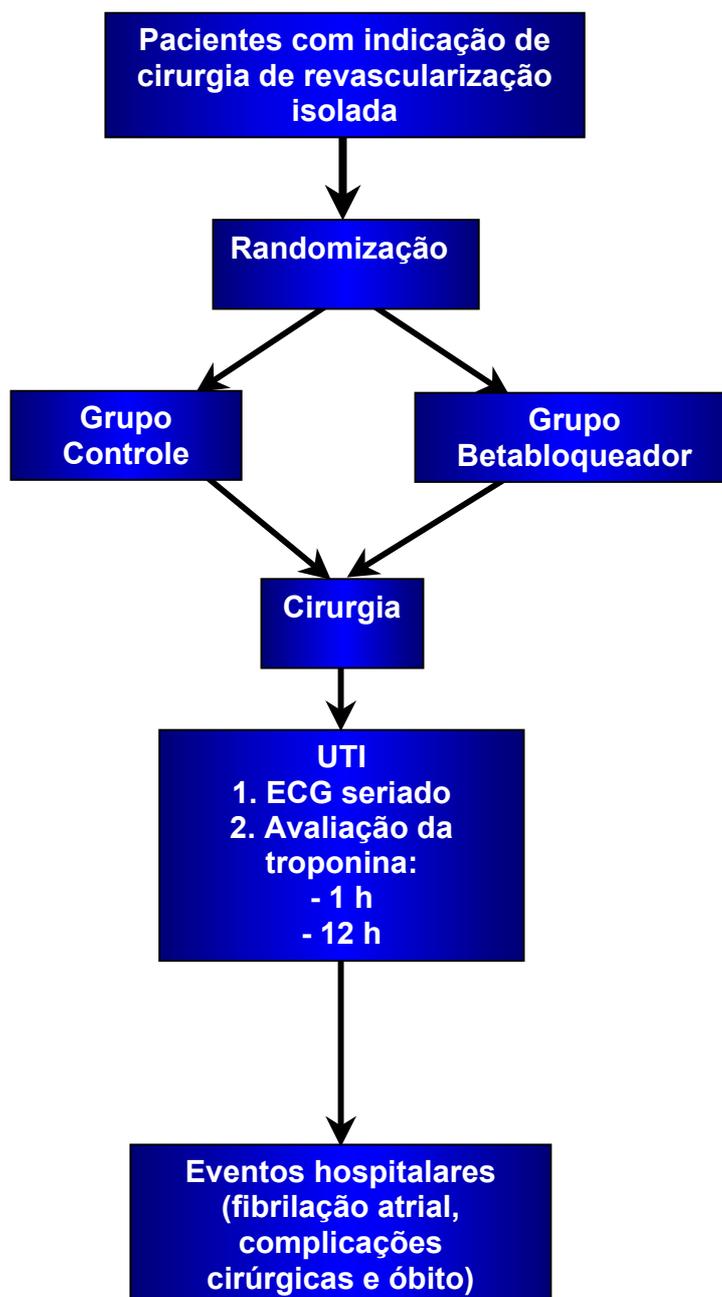
A seguir estão relacionados os critérios de exclusão para o estudo:

1. Uso prévio de betabloqueadores.
2. Doença pulmonar obstrutiva crônica.
3. Insuficiência vascular periférica, com indicação de tratamento cirúrgico.
4. Doença do nó sinusal.
5. Bloqueio atrioventricular de segundo e terceiro grau.
6. Bradicardia sinusal sintomática ou frequência cardíaca menor que 50 bpm.
7. Sinais clínicos de insuficiência cardíaca sistólica (presença de 3a bulha cardíaca ou estertores crepitantes em bases pulmonares).
8. Fração de ejeção global menor que 50%, obtida a partir da ventriculografia esquerda.
9. Revascularização miocárdica associada a outros procedimentos (troca valvar, aneurismectomia ou endoaneurismorrafia).
10. Presença de novas ondas Q no ECG durante período de permanência na Unidade de Terapia Intensiva (UTI).
11. Infarto agudo do miocárdio com menos de 30 dias de evolução.

### 3. *MÉTODOS*

### **3.1 Fluxograma do estudo**

Após avaliação clínica para confirmação da elegibilidade para o estudo, todos os indivíduos selecionados que concordaram em participar assinaram o termo de consentimento livre e esclarecido (ANEXO A) e foram informados sobre o protocolo, seus objetivos e sua dinâmica de realização (Figura 7).



**Figura 7.** Fluxograma do estudo. UTI= Unidade de Terapia Intensiva; ECG= eletrocardiograma, h= horas, ↑= elevação, MNM= marcadores de necrose miocárdica.

## **3.2 Cirurgia**

### **3.2.1 Rotina do serviço**

— Realização de CRM isolada com técnica de PAI. Todos os pacientes foram submetidos a toracotomia mediana transesternal. Heparinização com 3,5 mg/kg de peso.

— Cânula arterial posicionada na aorta ascendente, próximo à emergência do tronco braquiocefálico (ou próximo aos vasos da base). Cânula venosa posicionada em átrio direito, introduzida pelo apêndice atrial direito em direção à veia cava inferior ou com canulação bicaval.

— CEC conduzida com bomba de rolete ou bomba centrífuga (usada quando era esperada perfusão mais prolongada ou quando a árvore coronária era de anatomia desfavorável).

— Proteção miocárdica realizada por meio de pinçamento intermitente da raiz da aorta, provocando parada anóxica que não excedeu 10 a 15 minutos e com intervalos de reperfusão das coronárias liberando a pinça da aorta, com duração de no mínimo dois minutos. Foi utilizada hipotermia leve (33°C a -34°C, esofágica).

— Descompressão das cavidades esquerdas realizada por meio de aspirador posicionado na raiz da aorta, por onde também foi retirado o ar residual.

### 3.2.2 Tipos de enxerto e revascularização das artérias nativas

Tentou-se sempre revascularização completa, evitando o uso de anastomoses seqüenciais.

Foram utilizados os seguintes enxertos: artéria torácica interna esquerda (TIE), artéria radial e veia safena magna.

Foram realizadas primeiras as anastomoses distais, perfundindo o enxerto através da linha arterial retirada da cânula da aorta (exceto a TIE, que é utilizada "*in situ*"). Com essa perfusão setorial foi possível verificar o enchimento da coronária, a contratilidade regional e também facilitar a medida do tamanho ideal para o enxerto alcançar a raiz da aorta (evitando dobras que poderiam prejudicar o fluxo e levar ao fechamento da ponte).

Foi utilizado o trajeto retroaórtico para as pontes realizadas para artéria coronária esquerda e ramos marginais do ramo circunflexo e para alguns ramos diagonais do ramo interventricular anterior (IA) que estavam posicionadas mais lateralmente.

As anastomoses foram realizadas com sutura contínua. Os enxertos venosos ou as artérias radiais foram preparados distendendo-os suavemente com solução salina com sangue heparinizado e ligação por fios de seus ramos.

Após a revascularização, foram usadas drogas vasoativas, dopamina e/ou dobutamina e nitroprussiato de sódio (conforme a necessidade).

Os fios para uso de marcapasso foram instalados com eletrodos posicionados na parede anterior ao ventrículo direito.

A cânula de intubação orotraqueal de todos os pacientes foi retirada na UTI, após período de estabilidade hemodinâmica e na ausência de sangramento significativo pelo dreno mediastinal.

Todos os pacientes receberam pelo menos um enxerto da TIE-IA.

Não foi necessário o uso de balão intra-aórtico (BIA) em nenhum paciente.

A cirurgia foi conduzida em 90% por dois cirurgiões e o restante pela equipe de cirurgiões da instituição.

### **3.3 Administração do metoprolol por via oral**

O tartarato de metoprolol oral foi iniciado pelo menos 72 horas antes da cirurgia, na dose alvo de 200 mg/dia, conforme o esquema apresentado a seguir:

- Primeiro dia: 25 mg a cada seis horas, atingindo 100mg/dia.
- Segundo dia em diante: 50 mg a cada seis horas, atingindo 200 mg/dia, se não houvesse o aparecimento de efeitos colaterais.

O metoprolol foi administrado até o dia da cirurgia, respeitando os horários obrigatórios de jejum. Na UTI procurou-se seguir o protocolo da instituição que preconiza a utilização do betabloqueador a partir do segundo dia de pós-operatório, se não houver contra-indicação, assim como na enfermaria, onde a continuidade do uso do betabloqueador ficou a critério do médico assistente.

### **3.4 Unidade de Terapia Intensiva e enfermaria**

Após a chegada na UTI os pacientes recebiam os primeiros cuidados, e foram submetidos a avaliação tanto clínica como laboratorial. Os ECG foram realizados na chegada e a cada manhã de permanência na UTI.

Os pacientes receberam os tratamentos de pós-operatório padronizados, e as mudanças ocorreram na dependência da evolução clínica. As intercorrências e complicações foram registradas no prontuário médico e repassadas para a ficha clínica do estudo (ANEXO B).

A alta para a enfermaria seguiu a rotina da UTI. A alta hospitalar foi determinada pela equipe médica da enfermaria seguindo o protocolo da instituição.

### **3.5 Dosagens de troponina**

As concentrações da TnI foram determinadas por meio de método imunométrico empregando o Immulite Analyser® (DPC – Diagnostic Products Corporation – Los Angeles, USA). Tais testes utilizam anticorpos antitroponina I (monoclonais e policlonais) e reações de quimioluminescência, expressando seus resultados em ng/ml. Foram colhidas três amostras de sangue para a dosagem da TnI assim distribuídas:

- no período pré-operatório;
- com uma hora de chegada na UTI; e
- com 12 horas da chegada na UTI.

Foram considerados valores normais aqueles abaixo de 1,0 ng/ml.

### **3.6 Critérios diagnósticos e variáveis analisadas**

- Idade: em anos.
- Peso: em quilogramas.
- Altura: em metros.
- Índice de massa corpórea: em quilogramas por metro ao quadrado.
- Função ventricular boa: cálculo da fração de ejeção acima de 50%.
- Infarto no pós-operatório: ocorrência de novas ondas Q no ECG realizado no pós-operatório imediato, dia 1 e dia 2 e acompanhados de alteração enzimática (Tnl) acima do valor normal de referência (1,0 ng/ml).
- Complicações na UTI (unidade de recuperação pós-operatória): ocorrência de fibrilação atrial, uso de inotrópicos positivos endovenosos por período superior a 24 horas, uso de BIA, uso de marcapasso artificial, intubação orotraqueal superior a 48 horas, permanência na UTI por mais de 48 horas.
- Óbito hospitalar: ocorrência de óbito por qualquer causa durante o período de internação.

— Eventos hospitalares: ocorrência de qualquer complicação na UTI, IM na enfermaria ou óbito no período de internação hospitalar.

— Frequência cardíaca pré-operatória: último registro no prontuário da frequência cardíaca antes da CRM em batimentos por minuto.

— Número de vasos tratados: total de artérias coronárias nativas que receberam enxertos durante a CRM.

— Tempo de perfusão: tempo total em minutos do início até o final da CEC.

— Tempo de anoxia: tempo total em minutos de parada cardíaca durante os episódios de PAI.

### **3.7 Escore de risco – EuroSCORE**

O EuroSCORE (“European System for Cardiac Operative Risk Evaluation”) é um método de escores lineares para calcular a mortalidade operatória esperada para pacientes submetidos à cirurgia cardíaca validado na Europa e América do Norte<sup>102;103</sup>. Este sistema dá notas para a idade, sexo, doença pulmonar obstrutiva crônica, arteriopatía não-cardíaca, doença neurológica, cirurgia cardíaca prévia, valor da creatinina sérica, endocardite ativa, estado crítico antes da cirurgia, angina instável, disfunção ventricular, IM recente, hipertensão pulmonar, cirurgia de emergência, outra cirurgia que não a CRM isolada, cirurgia na aorta torácica e ruptura do septo interventricular pós-infarto<sup>102;103</sup>. Os pacientes podem ser divididos em:

- baixo risco (escore de 0-2), com mortalidade de 0,8%;
- médio risco (escore de 3-5), com mortalidade de 3%;
- alto risco (escore maior que 6), com mortalidade de 11,2%.

Um programa desenvolvido pelos autores do Euroscore foi utilizado para o cálculo de cada paciente<sup>104</sup>.

### **3.8 Cálculo do tamanho da amostra**

Várias simulações foram realizadas para a estimativa do tamanho da amostra porque não existiam trabalhos publicados na literatura que determinassem o desvio-padrão (DP) da Tnl e o valor da redução (diferença das médias) desse MNM com a utilização de um betabloqueador antes da CRM. A Tabela 3 mostra o resultado dessas simulações com poder de 80%, nível de significância de 5% e teste da hipótese bicaudal. O cruzamento entre a coluna da diferença a ser detectada e a coluna do desvio padrão representa o número necessário em cada grupo.

**TABELA 3.** SIMULAÇÃO PARA ESTIMATIVA DO TAMANHO DA AMOSTRA EM CADA GRUPO DO ESTUDO LEVANDO EM CONSIDERAÇÃO O DESVIO PADRÃO E O VALOR DA DIFERENÇA DA TROPONINA I.

Diferença (D)	Desvio Padrão			
	2	3	4	5
0,25	1004	2258	4014	6272
0,5	251	564	1004	1568
1,0	63	141	251	392
1,5	28	63	112	174
2,0	16	35	63	98
2,5	10	23	40	63
3,0	7	16	28	44

D= diferença a ser detectada entre os grupos utilizando a diferença das médias

### 3.9 Análise estatística

A análise estatística foi realizada por meio do programa *SPSS for Windows* versão 10.0 (SPSS Institute, Chigaco, Illinois).

#### 3.9.1 Análise univariada

Os resultados foram expressos em média e erro padrão para as variáveis quantitativas, ao passo que as variáveis qualitativas foram expressas em frequências relativas (porcentuais). As possíveis associações entre as variáveis qualitativas foram avaliadas por meio do teste do Qui-Quadrado ou do teste exato de Fischer. Para a comparação das variáveis quantitativas entre os grupos controle e betabloqueador, foi utilizado o teste t-

Student para as variáveis que apresentaram distribuição normal e para aqueles sem distribuição normal (TnI I com uma hora, TnI com 12 horas e número de vasos tratados) foi usado o teste de Mann-Whitney. Os testes de Friedman e Wilcoxon foram utilizados para comparar os três períodos de avaliação da TnI.

Foi utilizada a curva ROC (“Receiver Operating Characteristic”) para determinar o valor de corte (melhor ponto discriminatório para a sensibilidade e especificidade) entre TnI de 12 horas e eventos hospitalares.

A correlação de Spearman foi usada para verificar a associação entre as variáveis quantitativas e a troponina I de 12 horas.

Foram considerados estatisticamente significantes resultados cujos valores de p fossem inferiores a 0,05.

### **3.9.2 Análise multivariada**

Para a escolha das variáveis independentes no modelo da análise multivariada, selecionamos as que tinham correlação significativa e as que por julgamento clínico poderiam também influenciar a liberação da TnI de 12 horas.

Para a seleção do melhor modelo, que tinha um número reduzido de variáveis, utilizamos o método de AKAIKE<sup>105</sup>, que usa um modelo linear generalizado de distribuição gama<sup>106</sup>.

O modelo gama foi selecionado por apresentar um melhor ajuste na análise de resíduos.

## 4. *RESULTADOS*

Foram selecionados, inicialmente, 70 pacientes na Enfermaria do Instituto Dante Pazzanese de Cardiologia, no período de agosto de 2001 a dezembro de 2003.

Após o recrutamento, dois casos foram desconsiderados da análise por apresentarem novas ondas Q no ECG de 12 horas do pós-operatório e elevação da TnI acima de 1,0 ng/mL. Eram ambos do sexo masculino, sendo um do grupo controle e o outro do grupo betabloqueador, com valores respectivos de TnI de 61,8 ng/ml e de 20,3 ng/ml. Receberam alta hospitalar sem outras complicações.

Restaram, portanto, 68 pacientes para a avaliação prevista neste protocolo de estudo conforme os critérios de inclusão e exclusão pré-especificados.

#### **4.1 Divisão dos grupos**

De acordo com a randomização, os pacientes foram alocados para dois grupos, 33 pacientes (48,5%) compuseram o grupo controle, e os outros 35 pacientes (51,5%) formaram o grupo betabloqueador. Todos os pacientes do grupo betabloqueador receberam a dose total de 200 mg/dia de metoprolol,

e em apenas um a dose foi reduzida para 100 mg/dia em decorrência de bradicardia assintomática (frequência cardíaca menor que 50 bpm).

#### **4.2 Características clínicas**

As características clínicas dos grupos estão descritas nas Tabelas 4 e 5. Ao exame físico, foram detectadas, entre o grupo controle e o grupo betabloqueador, média de pesos de 72,3 kg vs. 74,6 Kg ( $p=0,561$ ), média de alturas 1,64 m vs. 1,66 m ( $p=0,351$ ) e a média do índice da massa corporal 26,7 vs. 27,0 ( $p=0,783$ ), caracterizando uma população com sobrepeso. Não foi verificado qualquer outro dado anormal no exame clínico geral e no aparelho cardiovascular em especial que pudesse influenciar os aspectos investigados neste trabalho. Em mais de 70% dos casos a indicação cirúrgica foi pela presença de angina estável. Todos os pacientes tinham níveis de creatinina plasmática dentro dos limites normais (até 1,2 mg/dL).

Deve-se ressaltar que as características clínicas distribuíram-se igualmente nos dois grupos, à exceção da frequência cardíaca pré-operatória, que foi menor no grupo betabloqueador (73,8 vs. 68,2;  $p= 0,035$ ) (Tabelas 4 e 5).

**TABELA 4.** VARIÁVEIS QUALITATIVAS, COMPARAÇÃO ENTRE OS GRUPOS CONTROLE E BETABLOQUEADOR

<b>Variáveis</b>	<b>Controle N (%)</b>	<b>Betabloqueador N (%)</b>	<b>Valor de p</b>
Sexo feminino	11 (33)	11 (31)	0,867
<b>Indicação</b>			0,312
- Angina estável	23 (70)	27 (80)	
- Angina instável	04 (12)	01 (03)	
- Anatômica	02 (06)	04 (11)	
- Isquemia silenciosa	04 (12)	02 (06)	
<b>Eventos prévios</b>			
Infarto prévio	12 (36)	16 (46)	0,434
Revascularização prévia	01 (03)	0	0,299
Ataque isquêmico transitório	0	02 (06)	0,163
<b>Fatores de risco</b>			
Diabetes mellitus	11 (33)	12 (34)	0,934
Hipertensão arterial	25 (76)	25 (71)	0,686
Dislipidemia	18 (54)	25 (71)	0,149
Tabagismo atual	08 (24)	05 (14)	0,554
História familiar ICO	05 (15)	08 (23)	0,419

n= número de pacientes; ICO= insuficiência coronária

**TABELA 5.** VARIÁVEIS QUANTITATIVAS, COMPARAÇÃO ENTRE OS GRUPOS CONTROLE E BETABLOQUEADOR

<b>Variáveis</b>	<b>Controle Média ± EP</b>	<b>Betabloqueador Média ± EP</b>	<b>Valor de p</b>
Idade (anos)	59,0 ± 1,7	57,9 ± 1,4	0,619
Peso (Kg)	72,3 ± 3,0	74,8 ± 2,4	0,519
Altura (m)	1,63 ± 1,0	1,65 ± 1,0	0,330
IMC (Kg/m <sup>2</sup> )	26,7 ± 0,8	27,1 ± 0,8	0,740
Escore de risco – EUROSCORE	02,1 ± 0,3	02,0 ± 0,3	0,757
<b>Características pré-cirúrgicas</b>			
Fração de ejeção	64,0 ± 1,0	66,3 ± 1,1	0,153
Frequência cardíaca pré-cirurgia	73,8 ± 1,7	68,0 ± 1,7	<b>0,021</b>

EP= erro padrão; IMC= índice de massa corpórea

### 4.3 Medicação pré-cirurgia

A Tabela 6 mostra a medicação pré-cirúrgica. Não houve diferença estatística entre os grupos, e nenhum usou amiodarona.

**TABELA 6.** USO DAS MEDICAÇÕES PRÉ-CIRÚRGICAS ENTRE OS GRUPOS CONTROLE E BETABLOQUEADOR

Medicação	Controle n (%)	Betabloqueador n (%)	Valor de p
Nitratos	24 (73)	27 (77)	0,749
Antagonistas do cálcio	07 (21)	04 (11)	0,384
Aspirina	16 (48)	15 (43)	0,736
Estatinas	16 (48)	18 (51)	0,864
Diuréticos	04 (12)	04 (11)	0,841
IECA	21 (64)	18 (51)	0,388
Digoxina	0	01 (03)	0,368

n= número de pacientes; IECA = inibidores da enzima de conversão da angiotensina

### 4.4 Características cirúrgicas

As características cirúrgicas entre os grupos estão apresentadas nas Tabelas 7 e 8. Não houve diferenças no que diz respeito às variáveis analisadas. Deve-se ressaltar que nenhum apresentou elevação acima dos níveis normais de creatinina plasmática no pós-operatório.

**TABELA 7. CARACTERÍSTICAS CIRÚRGICAS ENTRE OS GRUPOS CONTROLE E BETABLOQUEADOR**

<b>Variáveis</b>	<b>Grupo Controle Média ± EP</b>	<b>Grupo Betabloqueador Média ± EP</b>	<b>Valor de p</b>
Tempo de perfusão (minutos)	86,8 ± 5,2	84,1 ± 5,1	0,705
Tempo de anóxia (minutos)	60,3 ± 3,0	57,0 ± 3,6	0,477
Tempo de UTI (horas)	45,4 ± 1,4	54,3 ± 6,2	0,181

EP= erro padrão; UTI= Unidade de Terapia Intensiva

**TABELA 8. NÚMERO DE VASOS TRATADOS ENTRE OS GRUPOS CONTROLE E BETABLOQUEADOR**

	<b>Grupo Controle Mediana (25%-75%)</b>	<b>Grupo Betabloqueador Mediana (25%-75%)</b>	<b>Valor de p</b>
Número de vasos tratados	3,0 (2,0-3,0)	3,0 (2,0-3,0)	0,215

#### **4.5 Complicações na Unidade de Terapia Intensiva e eventos hospitalares**

Não houve diferenças significativas em relação às complicações no pós-operatório na UTI e nos eventos hospitalares entre os grupos (Tabela 9). Um paciente faleceu no grupo betabloqueador por acidente vascular cerebral e outro no grupo controle por morte súbita no quinto pós-operatório, na enfermaria.

**TABELA 9.** COMPARAÇÃO DAS COMPLICAÇÕES NA UTI E EVENTOS HOSPITALARES ENTRE OS GRUPOS CONTROLE E BETABLOQUEADOR.

<b>Variáveis</b>	<b>Grupo Controle n (%)</b>	<b>Grupo Betabloqueador n (%)</b>	<b>Valor de p</b>
<b>Complicações na UTI</b>			
- Inotrópicos > 24 horas	0	03 (09)	0,085
- Marcapasso provisório	01 (03)	0	0,299
- Intubação > 48 horas	01 (03)	03 (09)	0,332
- UTI > 48 horas	04 (12)	05 (14)	0,792
- Acidente vascular cerebral	01 (03)	01 (03)	0,966
- Fibrilação atrial	03 (09)	01 (03)	0,275
- Óbitos na UTI	00	01 (03)	0,328
- Total complicações na UTI	06 (18)	05 (14)	0,457
<b>Eventos hospitalares</b>			
- Óbito hospitalar	01 (03)	01 (03)	0,966
- Total de eventos hospitalares	07 (21)	05 (14)	0,454

n= número de pacientes; UTI= Unidade de Terapia Intensiva

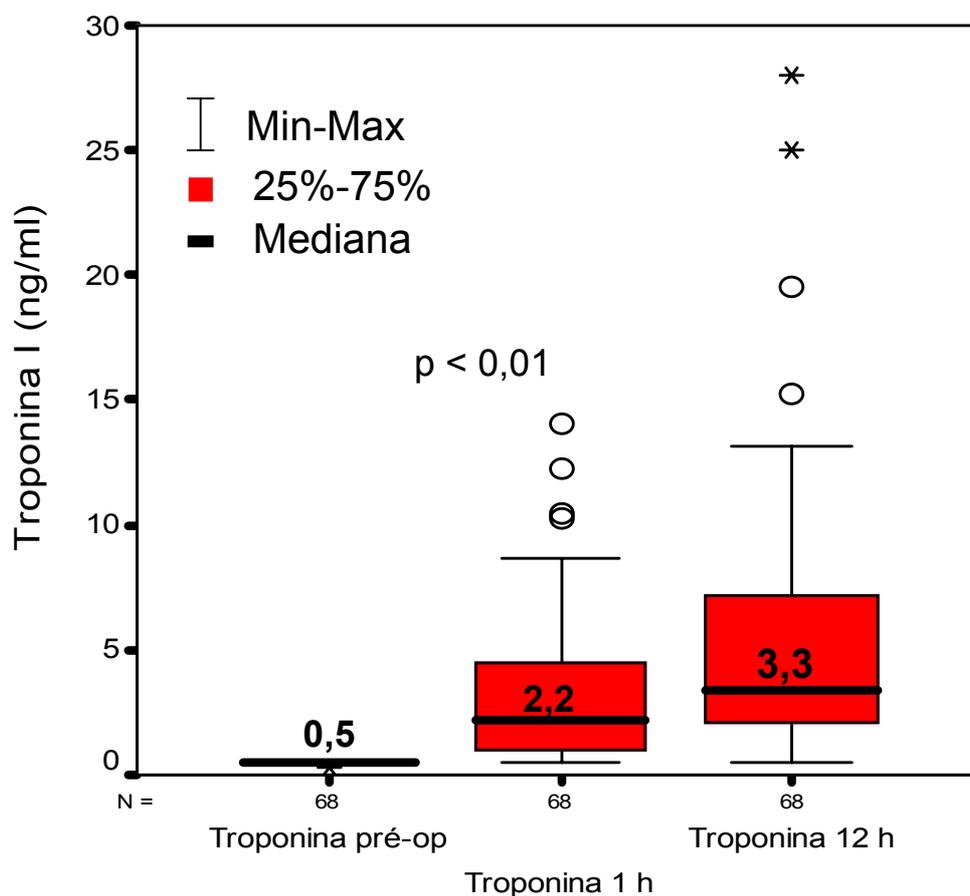
## **4.6 Avaliação da liberação da troponina I**

### **4.6.1 Na população geral do estudo**

#### **4.6.1.1 Medianas e quartis**

Em relação à liberação de TnI, todos tinham os valores pré-operatórios < 0,5 ng/mL e posteriormente apresentaram elevação acima de 1,0 ng/ml na amostra de 12 horas (Figura 8).

A Tabela 10 resume os medianas e os quartis da Tnl no pré-operatório, com uma hora e com 12 horas de pós-operatório levando-se em conta todos os pacientes, independentes do grupo alocado.



**Figura 8.** Evolução cinética da liberação de troponina I (ng/ml) com medianas, os quartis (25%-75%) e os valores extremos individuais da troponina I com 12 horas (ng/ml) na população geral do estudo ( $p < 0,001$  entre os grupos). Min-Max= mínimo-máximo; pré-op= pré-operatória; h= horas.

**TABELA 10.** VALORES DA TROPONINA I (NG/ML) NOS TEMPOS DETERMINADOS NA POPULAÇÃO GERAL DO ESTUDO.

	Troponina I pré-operatória	Troponina I com 1 hora	Troponina I com 12 horas	Valor de p
Mediana	0,5	2,2	3,3	<math>< 0,001</math>
(quartil 25-75%)	(0,5-0,5)	(1,0-4,5)	(2,0-7,2)	

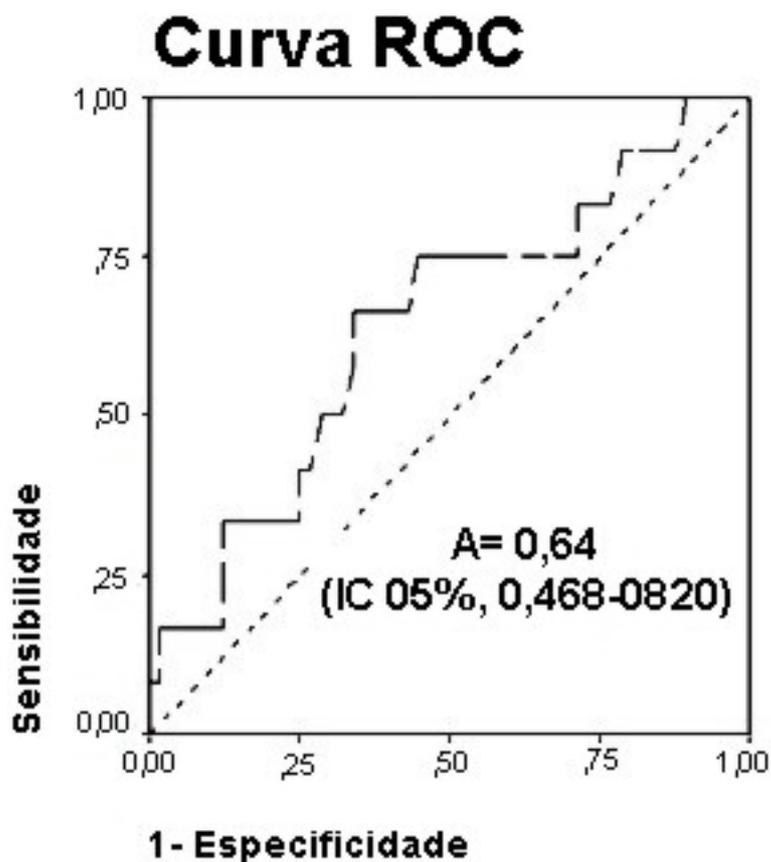
#### 4.6.1.2 Curva ROC

A análise da curva ROC indica o ponto de corte que trará a melhor especificidade e sensibilidade para um teste. O critério de escolha deste ponto baseou-se no maior resultado encontrado da soma da sensibilidade com a especificidade, e foi de 4,40 ng/ml (Tabela 11). Este ponto representa a melhor discriminação para eventos hospitalares.

**TABELA 11.** VALORES DE TROPONINA I (NG/ML) PARA EVENTOS HOSPITALARES E RESPECTIVOS SENSIBILIDADE, 1- ESPECIFICIDADE, ESPECIFICIDADE E SOMA.

<b>Positivo se maior ou igual</b>	<b>Sensibilidade</b>	<b>1 - Especificidade</b>	<b>Especificidade</b>	<b>Soma= sensibilidade + especificidade</b>
3,90	0,67	0,39	0,61	1,27
4,15	0,67	0,38	0,63	1,29
<b>4,40</b>	<b>0,67</b>	<b>0,34</b>	<b>0,66</b>	<b>1,33</b>
4,70	0,58	0,34	0,66	1,24
4,85	0,50	0,32	0,68	1,18

Outro critério para avaliar se o ponto de corte tem uma boa classificação para presença ou não de eventos hospitalares, é verificar se a área sob a curva está entre 0,5 e 1. Essa área pode ser interpretada como a probabilidade do indivíduo ter sido classificado corretamente. No caso deste trabalho, a área foi de 0,644.



**Figura 9.** Curva ROC da liberação de troponina I de 12 horas em relação aos eventos hospitalares. A= área sob a curva, IC= intervalo de confiança.

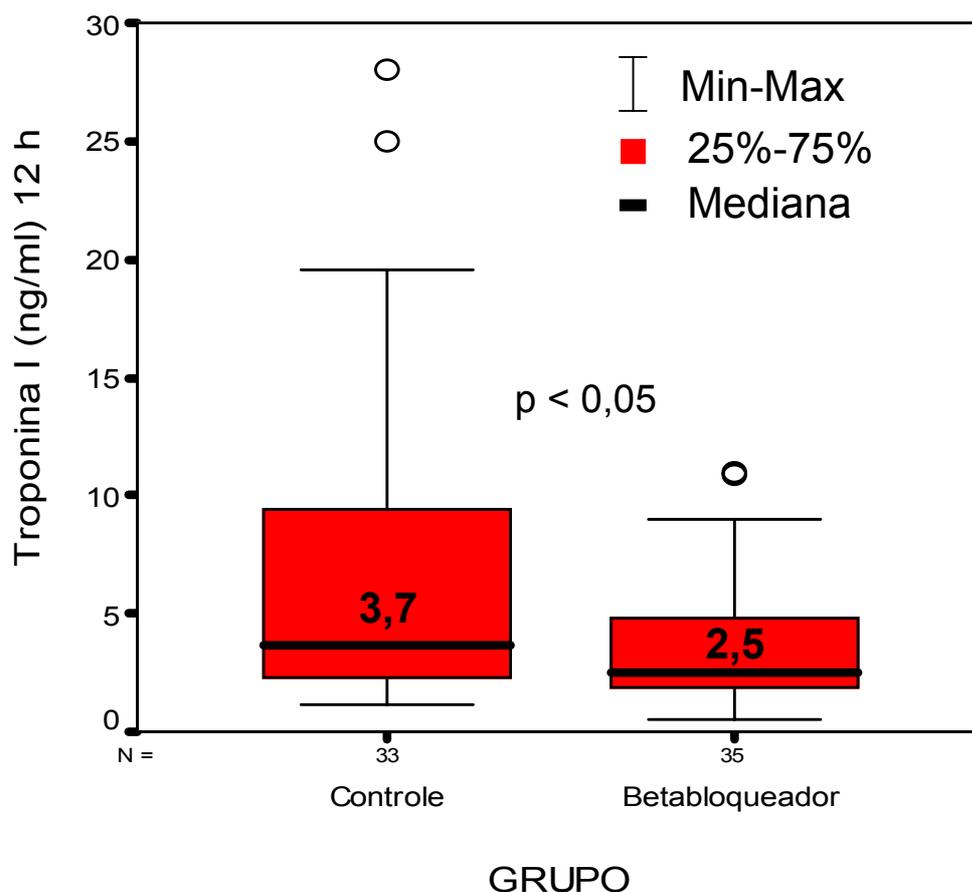
#### 4.6.2 Nos grupos controle e betabloqueador

A Tabela 12 apresenta os resultados dos valores de troponina I com uma hora e com 12 horas de chegada no setor de pós-operatório entre os grupos controle e betabloqueador. Os valores de TnI no grupo betabloqueador foram menores que no grupo controle. Entretanto, essa diferença só foi estatisticamente significativa nos dados de 12 horas de pós-operatório (2,50 versus 3,70;  $p=0,048$ ).

**TABELA 12. ANÁLISE DOS RESULTADOS DA TROPONINA I (NG/ML)  
ENTRE OS GRUPOS**

<b>Troponina I</b>	<b>Grupo Controle Mediana (25%-75%)</b>	<b>Grupo Betabloqueador Mediana (25%-75%)</b>	<b>Valor de p</b>
Pré-operatória	0,5 (0,5-0,5)	0,5 (0,5-0,5)	0,303
Com 1 hora	2,7 (1,2-5,0)	2,1 (1,0-4,2)	0,360
Com 12 horas	3,7 (2,2-9,9)	2,5 (1,9-4,9)	<b>0,048</b>

A Figura 10 demonstra os resultados dos valores da troponina I com 12 horas entre os grupos controle e betabloqueador.



**Figura 10.** Medianas, quartis (25%-75%) e valores extremos individuais da troponina I com 12 horas (ng/ml) entre os grupos controle e betabloqueador. Min-Max= mínimo-máximo; pré-op= pré-operatória; h= horas.

#### 4.6.3 Variáveis relacionadas à liberação de troponina I com 12 horas de pós-operatório

Foram analisadas as alterações da TnI com 12 horas de pós-operatória e sua associação com algumas variáveis clínicas e cirúrgicas.

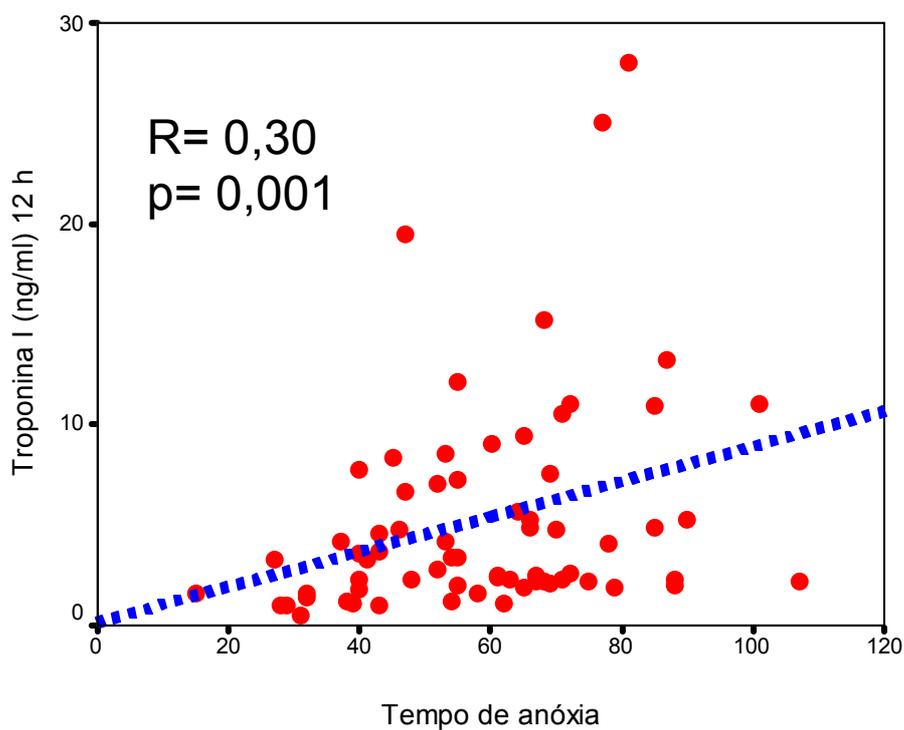
Além da variável grupo, na análise univariada os únicos fatores que mostraram ter uma correlação com a liberação de TnI com 12 horas foram o tempo de perfusão, o tempo de anóxia e o número de vasos tratados.

Apesar de ser estatisticamente significativa, esta relação foi considerada fraca ao analisarmos os valores da correlação (R) (Tabela 13).

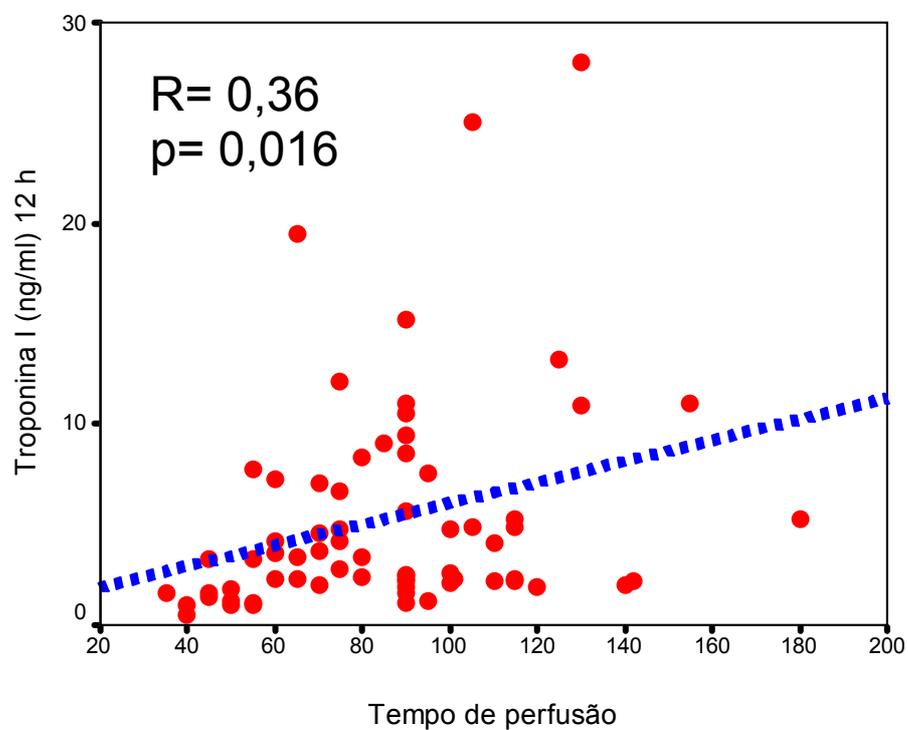
**TABELA 13.** CORRELAÇÃO DA TROPONINA I COM 12 HORAS DE PÓS-OPERATÓRIO COM VARIÁVEIS ESCOLHIDAS QUE PODERIAM INFLUENCIAR A SUA LIBERAÇÃO.

<b>Variável</b>	<b>Correlação (R)</b>	<b>Valor de p</b>
Peso	-0,10	0,379
Altura	0,02	0,886
IMC (índice massa corpórea)	-0,17	0,160
Idade	0,06	0,622
Fração de ejeção	-0,10	0,557
Frequência cardíaca pré	0,11	0,466
Tempo de perfusão	0,30	<b>0,016</b>
Tempo de anóxia	0,30	<b>0,011</b>
Número de vasos tratados	0,36	<b>0,003</b>

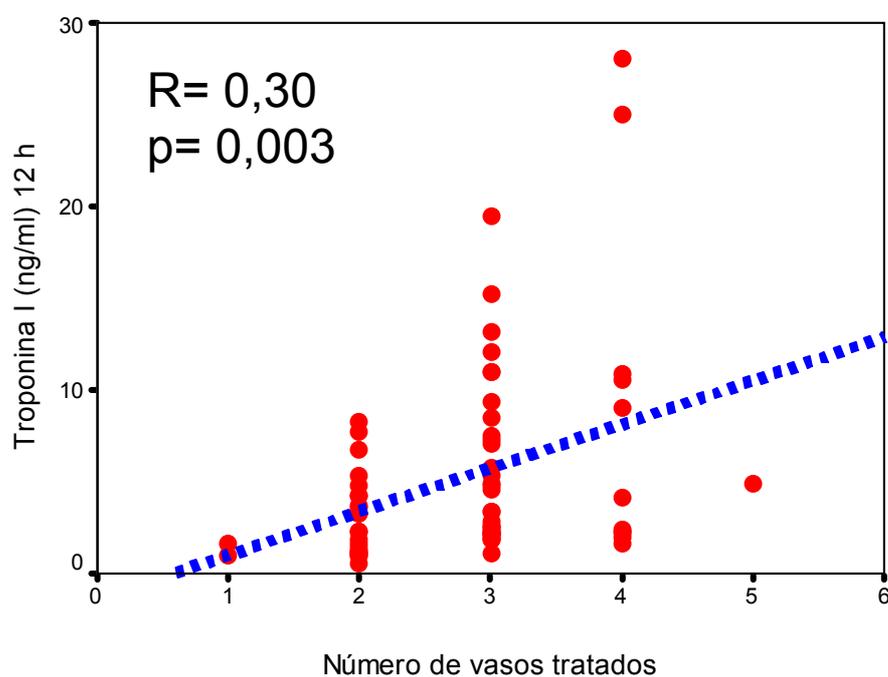
Esta correlação pode ser mais bem visualizada com os gráficos de dispersão entre o tempo de anóxia (Figura 11A), tempo de perfusão (Figura 11B) e número de vasos tratados (Figura 11C) e liberação de TnI com 12 horas.



**Figura 11A.** Curva de dispersão entre o tempo de anóxia e a liberação de troponina I com 12 horas. R= correlação



**Figura 11B.** Curva de dispersão entre o tempo de perfusão (tp) e a liberação de troponina I com 12 horas. R= correlação.



**Figura 11C.** Curva de dispersão entre o número de vasos tratados e a liberação de troponina I com 12 horas. R= correlação.

#### 4.7 Análise multivariada

No modelo final da análise multivariada, as variáveis que mostraram serem preditoras independentes da liberação de TnI com 12 horas foram: não usar betabloqueador e número de vasos tratados.

A Tabela 13 mostra os resultados e o *odds ratio*. O fato de ser controle aumenta em 22% o valor esperado da troponina de 12 horas e para cada vaso tratado adiciona-se um aumento de 33%.

**TABELA 13. RESULTADOS DA ANÁLISE MULTIVARIADA EM RELAÇÃO À LIBERAÇÃO DA TROPONINA COM 12 HORAS.**

	<b>“Odds ratio”</b>	<b>IC 95%</b>	<b>p-valor</b>
Grupo controle	1,22	1,02-1,46	<b>0,027</b>
Número de vasos tratados	1,33	1,01-1,77	<b>0,046</b>
Evento hospitalar	1,65	0,97-2,80	0,063
Tempo de perfusão	1,00	0,99-1,01	0,077
Complicações no pós-operatório	0,64	0,36-1,14	0,132

IC= intervalo de confiança

## 8. *DISCUSSÃO*

O uso de betabloqueadores em nosso meio, tanto na fase pré-operatória como no pós-operatório imediato de pacientes submetidos a CRM, parece ser restrito, chegando, muitas vezes, a ser proscrito pelo receio de dificuldades na retirada do paciente da circulação extracorpórea. Na literatura, ao contrário, esses medicamentos são prescritos de forma rotineira, visando a maior proteção do miocárdio isquêmico e o melhor controle da pressão arterial, da frequência cardíaca e dos episódios isquêmicos, além de serem utilizados na profilaxia de arritmias cardíacas, principalmente a fibrilação atrial<sup>107;108</sup>.

Este estudo avaliou de forma quantitativa, pela comparação dos níveis de TnI, o uso profilático de um betabloqueador oral, o metoprolol, na proteção miocárdica no pós-operatório imediato de CRM isolada. O interesse maior foi pela observação da elevação da TnI com 12 horas de pós-operatório sem a presença de novas ondas Q nos ECGs seriados na UTI.

### **5.1 Resultados principais da investigação**

Os resultados desta investigação prospectiva, avaliando 68 pacientes submetidos à CRM isolada revelaram, pela primeira vez na literatura, uma

redução na LM no grupo que utilizou betabloqueador oral na dose de 200 mg/dia por pelo menos 72 horas no período pré-operatório. Esses resultados podem ajudar a entender o possível benefício que os betabloqueadores proporcionaram quando utilizados antes da cirurgia, conforme relatos de estudos não-prospectivos<sup>90;92</sup>.

Mais importante, a análise multivariada demonstrou que o não uso do metoprolol profilático aumenta a chance de ocorrer uma elevação nos níveis da Tnl.

## **5.2 Características clínicas**

Algumas características demográficas na população geral do estudo devem ser ressaltadas, como: presença de sexo feminino em um terço dos pacientes, média das idades abaixo de 60 anos, mais de um terço com infarto prévio, um terço com diabetes mellitus, mais de 70% com hipertensão arterial sistêmica, mais de 50% com dislipidemia e todos com a função ventricular considerada boa. Essa população foi considerada de baixo-risco, pois na literatura os pacientes operados atualmente são mais idosos e muitos com infarto prévio (mais de 50%), acidente vascular cerebral e cirurgia cardíaca prévia<sup>108</sup>. Além disso, os grupos apresentaram EuroSCORE médio próximo a dois.

É importante salientar que não houve diferença significativa entre os grupos quanto às características clínicas, mostrando uma homogeneidade

entre aqueles que utilizaram betabloqueador e os que não o utilizaram. A única diferença constatada e esperada foi a frequência cardíaca pré-operatória, menor no grupo betabloqueador.

As semelhanças das características clínicas entre os grupos não foram inesperadas, visto que os grupos foram determinados pela randomização, conseguindo, assim, evitar algum viés de seleção.

### **5.3 Alterações dos níveis de troponina I**

BIMMEL et al.<sup>15</sup> confirmaram a maior especificidade e sensibilidade das troponinas em relação à CK-MB quanto à detecção da LM após CRM, advogando somente a utilização das troponinas. Outro trabalho sugere que a especificidade da TnI na detecção de dano miocárdico é maior do que a troponina T<sup>109</sup>.

Segundo a redefinição de infarto da AHA/ESC: “A lesão miocárdica está associada com a cirurgia cardíaca e pode ser causada por diferentes mecanismos, incluindo: trauma direto pelo manuseio das agulhas; trauma focal pela manipulação do coração; isquemia global por perfusão inadequada, má proteção celular ou anóxia; embolia da artéria coronária ou do enxerto venoso; e outras complicações do procedimento. Uma parte deste dano não pode ser evitado. Além disso, nenhum marcador biológico é capaz de distinguir a lesão provocada por um infarto agudo daquela que ocorre em pequenas quantidades nas células miocárdicas, e que

usualmente estão associadas ao próprio procedimento. No entanto, quanto maior o valor para um marcador bioquímico cardíaco após o procedimento, maior a lesão do miocárdio, independente do mecanismo de lesão”<sup>4</sup>.

Esse texto é a única referência em todo o artigo que discute a LM causada durante uma CRM. Para uma nova definição de IMPO não existe um critério específico, ou seja, não há um valor de corte e nem a magnitude da alteração dos marcadores bioquímicos para definir o diagnóstico de infarto das alterações que ocorrem durante a própria cirurgia. Portanto, uma definição baseada nos valores de troponina ocorrendo neste contexto ainda necessita ser estabelecida.

A qualidade das artérias nativas que recebem um enxerto na CRM também poderia influenciar na liberação da troponina. Isto pode ser verdade, já que hoje em dia, aparentemente, a seleção dos pacientes cirúrgicos inclui aqueles que tiveram contra-indicação para intervenção coronária percutânea por apresentarem DAC avançada. Estas artérias podem apresentar maiores quantidades de cálcio, reduções no fluxo sanguíneo coronário e maiores dificuldades técnicas para realização do enxerto, fazendo com que o risco de espasmo e trombose sejam mais elevados.

A elevação da troponina I pode indicar mais que isquemia miocárdica. HIGGINS; HIGGINS<sup>36</sup> sugerem que a TnI ou fragmentos da TnI podem ser liberados das células miocárdicas sob circunstâncias outras que não a necrose celular, ou seja, sem a ruptura da membrana celular. Desta maneira a TnI atuaria como marcador de estiramento e de tensão no miocárdio, tanto agudamente (embolia pulmonar, choque séptico, insuficiência cardíaca

aguda) como de forma crônica (insuficiências hepática e renal)<sup>110</sup>. O estiramento ou a tensão excessiva da parede e a incapacidade do miocárdio em se adaptar devido ao dano miofibrilar ou miólise de células viáveis, poderiam levar a liberação da TnI ou porções antigênicas da proteína da TnI<sup>38;110</sup>.

Por outro lado, quando o trauma cirúrgico é importante, a lesão nas células miocárdicas pode interferir com a lesão isquêmica. SWAANENBURG et al.<sup>111</sup> demonstraram que pacientes submetidos a troca da valva mitral ou aórtica tiveram uma liberação precoce e importante de TnI, mesmo nos casos sem IMPO.

Apesar das dificuldades na interpretação do nível de troponina após uma CRM, sabe-se que quanto maior este valor, pior o prognóstico dos pacientes.

Neste estudo, os pacientes que fizeram uso de betabloqueador tiveram uma redução significativa nos níveis de TnI (2,50 ng/ml versus 3,70 ng/ml;  $p=0,048$ ), com tendência na redução dos eventos hospitalares, apesar de não atingir significância estatística (14% versus 21%;  $p=0,454$ ).

#### **5.4 Importância clínica das alterações dos níveis de troponina I com 12 horas de pós-operatório**

Os estudos referidos na Tabela 2 demonstraram que quanto maiores os valores de TnI, pior o prognóstico hospitalar e de longo prazo nos

pacientes submetidos à CRM isolada. Podemos observar a grande variabilidade dos resultados da TnI nestes estudos, demonstrando que os valores encontrados podem ter um aumento de três vezes a quase 70 vezes o valor normal, provavelmente relacionado aos diferentes métodos de detecção, tipos de proteção miocárdica, diversidade dos pacientes e técnica cirúrgica empregada. Também demonstraram que existe uma liberação mínima da TnI em pacientes que não apresentaram complicações no pós-operatório. Esta liberação mínima pode depender de muitos fatores, incluindo as técnicas cirúrgicas empregadas, tipo de proteção miocárdica, tempo de perfusão, tempo de anóxia e número de vasos tratados.

Neste estudo foi demonstrado que quanto maior o tempo de perfusão, o tempo de anóxia e o número de vasos tratados, maiores níveis de TnI com 12 horas de pós-operatório. Entretanto, na análise multivariada, os preditores independentes da liberação de troponina foram o número de vasos tratados e o fato de não fazer uso de betabloqueadores.

A importância clínica decorrente desta liberação mínima ou esperada da TnI ainda não foi elucidada. Neste estudo, apesar da menor liberação no grupo betabloqueador, não houve diferença significativa em relação aos eventos hospitalares, provavelmente porque a magnitude desta redução não tinha poder clínico suficiente para alterar os eventos hospitalares ou porque a amostra foi insuficiente.

Ainda necessita ser esclarecido se as alterações da TnI em pacientes não-complicados com novas ondas Q no ECG terão alguma repercussão

clínica após a alta, pois este estudo limitou-se ao acompanhamento hospitalar.

### **5.5 Prognóstico hospitalar da liberação da troponina**

Espera-se, habitualmente, uma liberação mínima de TnI, que está relacionada a vários mecanismos fisiopatológicos que ocorrem durante CRM.

O interesse principal deste estudo foi o de observar o comportamento das alterações da TnI com uma intervenção farmacológica profilática simples. Por isso, foram excluídos aqueles que tinham um critério diagnóstico específico para IMPO (presença de novas ondas Q no pós-operatório imediato) que sabidamente elevam em muito os níveis da TnI.

Foi observado, neste estudo, que, mesmo nos pacientes não-complicados pela presença de IMPO, o nível de corte da TnI para eventos hospitalares foi  $> 4,4$  ng/ml.

Esse nível de corte representa quase cinco vezes o valor normal. Apesar de o valor absoluto não poder ser extrapolado para as outras instituições, pela falta de padronização na técnica de realização da TnI, a magnitude da elevação em quatro a cinco vezes o valor normal poderia servir como um parâmetro na identificação de pacientes de alto-risco para desenvolvimento de eventos hospitalares.

Esses achados indicam a necessidade de se reduzir os níveis de Tnl, mesmo em pacientes não-complicados. A utilização de um método de proteção miocárdica simples, como o uso do metoprolol oral profilático, associado aos novos avanços nas técnicas cirúrgicas e ao cuidado de pós-operatório, poderá reduzir ainda mais a liberação mínima esperada dos MNM e, com isso, possivelmente melhorar o prognóstico na CRM.

#### **5.6 Infarto do miocárdio após cirurgia de revascularização miocárdica, alterações eletrocardiográficas e marcadores de necrose miocárdica**

O IMPO é a principal causa de morbidade e de mortalidade após CRM. Apesar da gravidade, não existe um consenso em relação aos critérios diagnósticos, e, por isso, sua prevalência relatada apresenta grande variabilidade. Os sintomas e sinais clínicos de uma isquemia aguda podem não estar evidentes no período de pós-operatório. Os achados físicos usuais e os sinais de isquemia miocárdica – dor precordial, dispnéia e náusea, entre outros – podem estar presentes por outras causas, a maioria delas relacionada a intervenção cirúrgica e aos efeitos residuais da anestesia, fazendo com que o paciente não tenha capacidade de comunicar os sintomas<sup>13;56;112</sup>.

As alterações eletrocardiográficas de IM não são confiáveis no pós-operatório, especialmente se a suspeita recair em um IM sem onda Q. As

alterações do segmento ST e das ondas T são inespecíficas, comuns e podem ter muitas causas. Entre elas, podem ser citadas alterações metabólicas, efeito de drogas vasoativas e pericardite pós-cirúrgica. A pericardite em especial pode causar uma discreta e localizada alteração do segmento ST ou da onda T. Estas alterações eletrocardiográficas podem persistir por períodos diferentes de tempo, mesmo se a causa for corrigida. A presença dessas anormalidades, portanto, pode confundir mais que ajudar no estabelecimento do diagnóstico de IMPO<sup>13;56;112</sup>. Por isso, quase não se utiliza a terminologia de IM com ou sem supradesnivelamento do segmento ST no pós-operatório de CRM, sendo preferível a denominação de IM com onda Q.

Para os IM com onda Q, por outro lado, os achados eletrocardiográficos são de certa forma mais confiáveis. A presença da onda Q, tradicionalmente, indica LM irreversível de uma região do miocárdio, freqüentemente associada a oclusão de uma artéria coronária epicárdica. O ECG do pós-operatório, porém, pode mostrar uma redução na voltagem do QRS por um desvio sutil do eixo, podendo dificultar a interpretação de novas ondas Q, que poderiam estar no limite da significância normal. A colocação dos eletrodos no tórax em regiões não padronizadas, para evitar os curativos cirúrgicos, pode também contribuir para a interpretação errada do ECG. Apesar dessas possibilidades, a presença de novas ondas Q associadas a elevação de MNM são consideradas hoje um critério de diagnóstico do IMPO<sup>13;56;112</sup>.

A elevação da TnI tem a vantagem de determinar lesões miocárdicas específicas, ao contrário da CK-MB. Estudos confirmaram que a TnI aumenta em pacientes com infarto com onda Q no pós-operatório de CRM<sup>13;56;112</sup>.

Alterações segmentares dos ventrículos ao ecocardiograma no pós-operatório de CRM podem não estar presentes, principalmente no IM sem onda Q<sup>112</sup>.

O emprego da TnI no diagnóstico de IM sem onda Q ainda não está padronizado e necessitará de estudos complementares que incluam a verificação pela cinecoronariografia da situação das artérias coronárias e dos enxertos utilizados.

Este estudo é um passo antes dessa análise de patência, já que avaliou a liberação de TnI em pacientes não-complicados por um infarto com onda Q. Permitiu determinar o valor prognóstico da TnI na instituição, além de demonstrar menor lesão miocárdica nos pacientes que fizeram uso prévio de betabloqueador.

## **5.7 Possíveis mecanismos dos betabloqueadores na proteção miocárdica**

Os mecanismos de proteção miocárdica dos betabloqueadores na CRM ainda não estão totalmente esclarecidos.

Experimentos em animais sugerem que o beta-bloqueio é cardioprotetor durante a reperfusão, seja pela redução no tamanho do infarto, na melhora da função ventricular ou na diminuição do edema miocárdico. Os possíveis mecanismos envolvidos nesta proteção incluem redução da liberação de radicais livres de oxigênio e da adesão dos polimorfos nucleares ao endotélio (maior fonte de resposta inflamatória)<sup>113</sup>.

A lesão de reperfusão provoca isquemia miocárdica e o betabloqueio pode causar alterações metabólicas como redução da liberação de ácidos graxos livres (que podem desencadear arritmias ventriculares e podem diminuir a atividade da bomba de cálcio no sistema retículo-sarcoplasmático), redução do lactato miocárdico, redução da peroxidação lipídica e diminuição do consumo de energia pelo miocárdio em decorrência da redução da frequência cardíaca<sup>113;114</sup>. A isquemia miocárdica decorrente da lesão de reperfusão está associada com uma significativa formação de edema intracelular e intersticial, o qual contribui para o dano tissular. O edema miocárdico pode piorar a lesão de reperfusão por aumentar a distância da difusão do oxigênio, comprometendo o fluxo sanguíneo regional, aumentando a espessura miocárdica e piorando a função ventricular. O excesso de líquido intersticial é geralmente removido do coração via sistema linfático<sup>113</sup>.

Durante a cirurgia cardíaca com CEC existe um aumento significativo dos níveis de catecolaminas, resultando em uma dessensibilização aguda dos receptores beta-adrenérgicos induzida por estes agonistas. É uma das causas da depressão miocárdica que ocorre após a cirurgia<sup>115-117</sup>. Em

modelo animal existe atenuação com a utilização dos betabloqueadores<sup>118</sup>, porém em estudos iniciais com humanos isso não pode ser confirmado (tanto na administração aguda do metoprolol endovenoso como cronicamente com metoprolol oral)<sup>115;119</sup>.

O aumento da frequência cardíaca poderia ser outra causa de maior mortalidade por aumentar a isquemia miocárdica. A associação entre a frequência cardíaca e mortalidade hospitalar após CRM foi investigada por SLOGOFF; KEATS<sup>120</sup>, que observaram que a incidência de isquemia miocárdica era maior entre os pacientes com taquicardia. REICH et al.<sup>121</sup> observaram que a associação de taquicardia com mortalidade e IM entre 2.149 pacientes estava relacionada à frequência cardíaca pré-CEC acima de 100 bpm. Recentemente, FILLINGER et al.<sup>91</sup>, demonstraram em análise retrospectiva de 5.934 pacientes, que a frequência cardíaca pré-indução acima de 80 bpm estava associada a maior mortalidade e que frequências cardíacas elevadas poderiam ser um marcador da subutilização de betabloqueadores. Neste estudo, o grupo betabloqueador teve menor frequência cardíaca, porém sem relação na redução da liberação de TnI com 12 horas de pós-operatório.

Provavelmente os mecanismos de proteção miocárdica com o uso do metoprolol estão relacionados, em parte, com as reduções de algum processo isquêmico ou de alterações metabólicas que ocorrem após a cirurgia. Não existem dados na literatura que possam confirmar se a redução dos níveis de TnI é resultado de menor trauma direto do coração com o uso

de betabloqueadores, e qual o papel deste mecanismo na lesão miocárdica e sua relevância clínica.

## **5.8 Limitações**

Os métodos laboratoriais utilizados nesta pesquisa para as dosagens da TnI são reconhecidos e empregados rotineiramente em outros serviços, porém persiste a questão da não padronização dos testes disponíveis. A Sociedade Americana de Química Clínica e a Federação Internacional de Química Clínica têm se empenhado em desenvolver substratos que possam no futuro ser utilizados como referência internacional reduzindo a variabilidade entre os métodos. A TnI utilizada nesta pesquisa (DPC/Immulate) foi testada para uso clínico pelo Comitê de Padronização dos Marcadores de Lesão Cardíaca da Federação Internacional de Medicina Laboratorial e Química Clínica que recomenda um coeficiente de variação (imprecisão do teste) inferior a 10% do valor de corte para o diagnóstico de IM<sup>122</sup>.

O julgamento adequado do impacto prognóstico das alterações da TnI após uma CRM isolada também deve considerar um acompanhamento clínico mais prolongado, idealmente superior a cinco anos, que foge ao objetivo deste estudo.

Casos de IM sem onda Q no pós-operatório de CRM não são identificados, já que não existe definição para o seu diagnóstico em estudos

clínicos. Provavelmente não será possível fazer essa definição, já que existem muitas variáveis que dependem não só da perícia do cirurgião, mas também dos mecanismos fisiopatológicos envolvidos na CRM. Por outro lado, os critérios atuais do IMPO exigem a presença de novas ondas Q no ECG com elevação dos MNM. Portanto, as elevações da TnI neste estudo podem ter sido contaminadas por um componente isquêmico não reconhecido pela ausência de novas ondas Q no ECG. Teoricamente essa influência foi balanceada entre os grupos estudados pelo processo de randomização na inclusão dos pacientes.

Este estudo utilizou uma população de baixo risco (risco EuroSCORE médio de 2), e, portanto, com prevalência menor de eventos hospitalares, o que pode ter contribuído para que não houvesse diferença estatística entre os grupos.

Por fim, uma amostra maior de pacientes poderia ampliar os resultados obtidos; porém, como a morbidade e a mortalidade hospitalares são consideradas baixas nos pacientes de baixo risco submetidos a cirurgia de revascularização isolada, seriam necessários estudos clínicos multicêntricos com uma população muito grande para avaliar a redução de IMPO e dos eventos hospitalares com o uso de betabloqueadores profiláticos, além do impacto das alterações mínimas da TnI nos possíveis fatores de risco e prognósticos.

## 5.9 Implicações clínicas

Após uma CRM isolada, um marcador específico de LM tem grande valor tanto diagnóstico como prognóstico. Algum grau de LM é esperado, elevando os níveis da TnI, mesmo em pacientes não-complicados.

Torna-se obrigatório, portanto, definir qual o valor mínimo de referência da TnI após CRM isolada e correlacionar os valores elevados com o prognóstico desses pacientes.

Em decorrência da falta de padronização internacional da TnI, atualmente é imprescindível conhecer os valores deste MNM nos laboratórios locais, já que poderão variar com as técnicas cirúrgicas empregadas e com o teste laboratorial usado. Utilizando a mesma técnica cirúrgica e teste laboratorial da TnI do nosso estudo, valores acima de cinco vezes o valor normal poderão ser considerados referência para estudos clínicos na identificação de pacientes com pior prognóstico.

Da mesma forma, individualizando os pacientes como de alto risco pelos níveis de TnI, poderiam ser adotadas algumas medidas preventivas assim que estes pacientes fossem identificados no pós-operatório (uso de balão intra-aórtico, análise contínua do segmento ST, cinecoronariografia, intensificação ou alteração de drogas vasoativas, etc).

A redução dos níveis de TnI no grupo betabloqueador neste estudo pode colaborar para entender os benefícios deste medicamento em estudos retrospectivos, já que sabidamente quanto maiores os níveis de troponina,

pior o prognóstico dos pacientes, independente dos mecanismos fisiopatológicos envolvidos.

Fica evidente a necessidade de se aumentar o uso profilático dos betabloqueadores na CRM, conforme os resultados deste estudo e da literatura<sup>90-93;95</sup>. Além do mais, alguns autores já consideram esta medida como um marcador de controle de qualidade no tratamento de pacientes que necessitam dessa cirurgia<sup>107</sup>.

Sem dúvida a utilização de betabloqueadores é uma medida complexa que avalia a incorporação de novas evidências na prática clínica, em que a cooperação entre clínicos e cirurgiões se faz necessária.

O papel do beta-bloqueio nos pacientes com disfunção ventricular submetidos a CRM isolada ainda precisa ser definido.

## 8. *CONCLUSÕES*

Os resultados desta investigação na CRM isolada, não-complicada pela presença de novas ondas Q no ECG, comparando a liberação pós-operatória de TnI com 12 horas entre os grupos controle e o que usou metoprolol oral profilático por pelo menos 72 horas, permitem concluir que:

- 1- Houve menor lesão miocárdica no grupo betabloqueador, conferindo proteção miocárdica.
- 2- Na população geral do estudo a mediana da troponina I foi de 3,3 ng/ml e seu valor de corte para eventos hospitalares foi de 4,4 ng/ml.
- 3- Não foram observadas diferenças significativas na redução de eventos hospitalares entre os grupos.
- 4- O metoprolol oral mostrou-se seguro quanto utilizado de forma profilática.

## 8. ANEXOS

## **ANEXO A** Termo de consentimento livre e esclarecido

### **PROTEÇÃO MIOCÁRDICA COM BETABLOQUEADOR ORAL EM CIRURGIA DE REVASCULARIZAÇÃO MIOCÁRDICA: AVALIAÇÃO PELA TROPONINA I**

#### **Consentimento Informado**

##### **Introdução:**

O(a) senhor(a) foi internado nesta instituição para ser submetido à cirurgia de ponte de safena (revascularização miocárdica).

Após esse tipo de cirurgia, pode ocorrer, no pós-operatório imediato, um pequeno dano no músculo do coração, denominado isquemia miocárdica, em cerca de 1-6% dos pacientes.

A isquemia miocárdica, pode prolongar o seu período tanto na unidade de pós-operatório, assim como no hospital, por aumentar o risco de infarto no coração.

O objetivo desta carta é informá-lo sobre um estudo para reduzir a isquemia miocárdica através de um sorteio para um medicamento chamado de betabloqueador. Estudos anteriores em pacientes com infarto do miocárdio e angina instável, mostraram que o betabloqueador é eficaz em reduzir a mortalidade e isquemia miocárdica (reinfarto). A utilização rotineira desse medicamento para reduzir a isquemia miocárdica no pós-operatório imediato de cirurgia de ponte de safena ainda não está estabelecido como de uso regular na literatura mundial.

##### **Objetivo do Estudo:**

Este estudo tem por finalidade comparar dois grupos de pacientes (caso x controle), para receberem ou não betabloqueador oral, no sentido de reduzir a isquemia miocárdica medida pela liberação no sangue de uma enzima cardíaca, chamada troponina, e comparando-a no período pré e pós-operatório de revascularização miocárdica.

##### **Desenvolvimento do Estudo:**

Sua participação neste estudo é voluntária. Se o senhor concordar em participar, será sorteado para receber ou não o medicamento em questão. O medicamento será administrado na enfermaria, iniciando nas 72 horas que antecedem a sua cirurgia. Serão necessárias as coletas de 3 amostras adicionais de sangue ( $\pm$  5ml cada uma, o que equivale a uma colher de sopa) para este estudo, assim distribuídas: no período de pré-operatório (enfermaria), na primeira hora após a chegada na unidade de pós-operatório

e finalmente com 12 horas de pós-operatório. Esse estudo não aumentará seu tempo de internação, pois rotineiramente o período de internação na UTI é de 48 horas.

O senhor também será acompanhado através das visitas médicas de rotina e/ou contatos telefônicos para informações do seu estado de saúde.

Podem ocorrer efeitos colaterais, principalmente broncoespasmo (parecido com asma), queda da pressão arterial importante (hipotensão) e redução excessiva nos batimentos do coração (bradicardia), porém esta droga já é utilizada há vários anos na prática clínica e considerada segura.

Sua participação, neste estudo é voluntária, sigilosa, não remunerada, e o Sr. poderá abandoná-lo a qualquer momento, sem prejuízo em seu tratamento.

Somente o pesquisador e o médico terão os seus dados.

Caso ocorra alguma complicação, o Sr. será assistido neste hospital.

Consinto voluntariamente em participar deste estudo, compreendi todas as suas propostas e entendo que possa sair dele a qualquer momento que desejar. Ao assinar essa ficha, dou meu consentimento informado à participar neste estudo.

\_\_\_\_\_  
Assinatura do paciente

\_\_\_\_ / \_\_\_\_ / \_\_\_\_  
dia    mês    ano

\_\_\_\_\_  
Nome paciente letra de forma

Eu expliquei cuidadosamente ao paciente a natureza da proposta de pesquisa acima. Certifico que pelo que sei, a pessoa que está assinando este termo de consentimento informado, entendeu claramente a natureza, necessidades, benefícios e riscos envolvendo sua participação e que sua assinatura é legalmente válida.

\_\_\_\_\_  
Nome do pesquisador

\_\_\_\_ / \_\_\_\_ / \_\_\_\_  
dia    mês    ano

**ANEXO B** Ficha Clínica

INICIAIS:	RG:	Sexo:	Tel1(res):
GRUPO ALOCADO:		Idade:	Tel2(fam):

HISTÓRIA	NÃO	SIM		NÃO	SIM
Infarto do Miocárdio prévio			AIT (Ataque Isquêmico Transitório)		
Revascularização Miocárdica prévia			Cirurgia carótida		
Diabetes Mellitus			Antecedente familiar ICO		
Hipertensão Arterial Sistêmica			Doença vascular periférica		
Hipercolesterolemia			Doença Pulmonar Obstrutiva Crônica		
Fumante atual			Fração de Ejeção: %		
Sem fumar há 6 meses					
Nunca fumou					

TRATAMENTO PRÉ	NÃO	SIM		NÃO	SIM
Nitratos ação prolongada			Redutores de colesterol		
Antagonistas do cálcio			Diuréticos		
Aspirina			Inibidores da Enzima de Conversão Angiotensina		
Ticlopidina/Clopidogrel			Digital		
Amiodarona					

CIRURGIA	FC pré:			
DATA início: / /	HORA:	Tempo:	ELETIVA ( )	URGÊNCIA ( )
TIPO PROTEÇÃO:	Clampagem Intermitente ( )	Cardioplegia Cristaloide ( )	Cardioplegia Sanguinea ( )	Hipotermia ( )
TP (min):	TA (min):			
No Total Enxertos:		MIEDA ( )	AO- ( ) total de enxertos	Radial ( )
Endarterectomia ( )	Revascularização completa ( )	Revascularização incompleta ( )	Leitos distais Bons ( )	Leitos distais Ruins ( )
COMPLICAÇÃO CC:				
DATA UTI: / /	HORA:	Tempo total:		

ENZIMAS	NÃO	SIM	VALOR		NÃO	SIM	VALOR	ECG NOVA Q	NÃO	SIM
Troponina Pré				CKMB Pré				PRÉ		
Troponina 1h				CKMB 1h				1 h		
Troponina 12h				CKMB 12h				12 h		

Medicação/Suporte ROP	NÃO	SIM		NÃO	SIM
Inotrópicos > 24 horas			Entubação > 48 hs		
MP permanente			Permanência ROP > 48 hs		
BIA					

EVENTOS MAIORES	NÃO	SIM		NÃO	SIM
ÓBITO			→ causa:		
AVC			CHOQUE CARDIOGÊNICO		
INFARTO PERI-OPERATÓRIO			SANGRAMENTO COM > 4 TRANSFUSÕES		

	NÃO	SIM	DATA
ALTA ENFERMARIA			/ / .
ÓBITO ENFERMARIA			/ / .
ALTA HOSPITALAR			/ / .

## 8. *REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS*

- 1- *DATASUS. Ministério da Saúde. Secretaria Executiva.* [Citado em nov 5 2003].Disponível em: <http://www.datasus.gov.br>.
- 2- Eagle KA, Guyton RA, Davidoff R, Ewy GA, Fonger J, Gardner TJ, Gott JP, Herrmann HC, Marlow RA, Nugent W, O'Connor GT, Orszulak TA, Rieselbach RE, Winters WL, Yusuf S, et al. *ACC/AHA guidelines for coronary artery bypass graft surgery: executive summary and recommendations : A report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Committee to revise the 1991 guidelines for coronary artery bypass graft surgery).* Circulation 1999 Sep 28;100(13):1464-80.
- 3- Ramos RF. *Valor diagnóstico da CK-MB atividade comparado a CK-MB massa, a mioglobina e a troponina I nas síndromes isquêmicas agudas.* São Paulo. 120p. Tese (Doutorado) - Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo; 2001.

- 4- Alpert JS, Thygesen K, Antman E, Bassand JP. *Myocardial infarction redefined--a consensus document of The Joint European Society of Cardiology/American College of Cardiology Committee for the redefinition of myocardial infarction*. J Am Coll Cardiol 2000 Sep;36(3):959-69.
- 5- Centemero MP. *Avaliação comparativa do valor prognóstico de quatro marcadores bioquímicos de lesão miocárdica pós-intervenção percutânea eletiva utilizando stents coronários*. São Paulo. 160p. Tese (Doutorado) - Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo; 2003.
- 6- Comunale ME, Body SC, Ley C, Koch C, Roach G, Mathew JP, Herskowitz A, Mangano DT. *The concordance of intraoperative left ventricular wall-motion abnormalities and electrocardiographic S-T segment changes: association with outcome after coronary revascularization*. Multicenter Study of Perioperative Ischemia (McSPI) Research Group. Anesthesiology 1998 Apr;88(4):945-54.
- 7- 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 Dec;86(6):878-86.
- 8- Wheatley DJ. *Protecting the damaged heart during coronary surgery*. Heart 2003 Apr;89(4):367-8.

- 9- Verma S, Fedak PW, Weisel RD, Butany J, Rao V, Maitland A, Li RK, Dhillon B, Yau TM. *Fundamentals of reperfusion injury for the clinical cardiologist*. Circulation 2002 May 21;105(20):2332-6.
- 10- Force T, Hibberd P, Weeks G, Kemper AJ, Bloomfield P, Tow D, Josa M, Khuri S, Parisi AF. *Perioperative myocardial infarction after coronary artery bypass surgery. Clinical significance and approach to risk stratification*. Circulation 1990 Sep;82(3):903-12.
- 11- *Coronary artery surgery study (CASS): a randomized trial of coronary artery bypass surgery. Survival data*. Circulation 1983 Nov;68(5):939-50.
- 12- Newman MF. *Troponin I in cardiac surgery: marking the future*. Am Heart J 2001 Mar;141(3):325-6.
- 13- Svedjeholm R, Dahlin LG, Lundberg C, Szabo Z, Kagedal B, Nylander E, Olin C, Rutberg H. *Are electrocardiographic Q-wave criteria reliable for diagnosis of perioperative myocardial infarction after coronary surgery?* Eur J Cardiothorac Surg 1998 Jun;13(6):655-61.
- 14- 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, et al. *Myonecrosis after revascularization procedures*. J Am Coll Cardiol 1998 Feb;31(2):241-51.

- 15- Bimmel D, Patermann B, Schlosser T, Winkler K, Tiemann K, Likungu JA, Preusse CJ, Welz A. *Do we still need CK-MB in coronary artery bypass grafting surgery?* J Cardiovasc Surg (Torino) 2003 Apr;44(2):191-6.
- 16- Braile DM. *Cardioplegia sangüínea isotérmica anterógrada retrógrada de baixo volume*. 2. ed. revis. e aumentada ed. São José do Rio Preto: 1997.
- 17- Reimer KA, Murry CE, Yamasawa I, Hill ML, Jennings RB. *Four brief periods of myocardial ischemia cause no cumulative ATP loss or necrosis*. Am J Physiol 1986 Dec;251(6 Pt 2):H1306-H1315.
- 18- Henrichs KJ, Matsuoka H, Schaper J. *Influence of repetitive coronary occlusions on myocardial adenine nucleosides, high energy phosphates and ultrastructure*. Basic Res Cardiol 1987 Nov;82(6):557-65.
- 19- Murry CE, Jennings RB, Reimer KA. *Preconditioning with ischemia: a delay of lethal cell injury in ischemic myocardium*. Circulation 1986 Nov;74(5):1124-36.
- 20- Fernandes PM, Jatene FB, Gentil AF, Coelho FF, Kwasnicka K, Stolf NA, de Oliveira SA. *Influência do pré-condicionamento isquêmico na proteção miocárdica em revascularização do miocárdio com pinçamento intermitente da aorta. Análise de íons e gasometria*. Arq Bras Cardiol 2001 Oct;77(4):311-23.

- 21- Ghosh S, Galinanes M. *Protection of the human heart with ischemic preconditioning during cardiac surgery: role of cardiopulmonary bypass.* J Thorac Cardiovasc Surg 2003 Jul;126(1):133-42.
- 22- Sunderdiek U, Feindt P, Gams E. *Aortocoronary bypass grafting: a comparison of HTK cardioplegia vs. intermittent aortic cross-clamping.* Eur J Cardiothorac Surg 2000 Oct;18(4):393-9.
- 23- Raco L, Mills E, Millner RJ. *Isolated myocardial revascularization with intermittent aortic cross-clamping: experience with 800 cases.* Ann Thorac Surg 2002 May;73(5):1436-9.
- 24- Jatene AD. *Late results of aorto-coronary artery saphenous vein bypass grafts.* J Cardiovasc Surg (Torino) 1973;Spec No:91-4.
- 25- Jatene FB, Ferreira HP, Ramires JA, Oliveira e Silva, Froes LB, Siauly M, de Oliveira SA, Jatene AD. *Estudo comparativo da cardioplegia e do clampeamento intermitente da aorta em cirurgia de revascularização do miocárdio.* Arq Bras Cardiol 1990 Feb;54(2):105-9.
- 26- Hannes W, Fasol R, Zajonc H, Schindler M, Schumacher B, Schlosser V, Holubarsch CH, Seitelberger R. *Diltiazem provides anti-ischemic and anti-arrhythmic protection in patients undergoing coronary bypass grafting.* Eur J Cardiothorac Surg 1993;7(5):239-45.

- 27- Bull DA, Maurer J. *Aprotinin and preservation of myocardial function after ischemia-reperfusion injury*. *Ann Thorac Surg* 2003 Feb;75(2):S735-S739.
- 28- Wei M, Kuukasjarvi P, Laurikka J, Honkonen EL, Kaukinen S, Laine S, Tarkka M. *Cardioprotective effect of adenosine pretreatment in coronary artery bypass grafting*. *Chest* 2001 Sep;120(3):860-5.
- 29- Riedel BJ, Gal J, Ellis G, Marangos PJ, Fox AW, Royston D. *Myocardial protection using fructose-1,6-diphosphate during coronary artery bypass graft surgery: a randomized, placebo-controlled clinical trial*. *Anesth Analg* 2004 Jan;98(1):20-9, table.
- 30- Tossios P, Bloch W, Huebner A, Raji MR, Dodos F, Klass O, Suedkamp M, Kasper SM, Hellmich M, Mehlhorn U. *N-acetylcysteine prevents reactive oxygen species-mediated myocardial stress in patients undergoing cardiac surgery: results of a randomized, double-blind, placebo-controlled clinical trial*. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2003 Nov;126(5):1513-20.
- 31- Ascione R, Cox C, Lloyd CT, Angelini GD. *Troponin I release and myocardial protection with diltiazem in coronary artery bypass surgery*. *Eur J Cardiothorac Surg* 1998 Jun;13(6):721-2.
- 32- Malhotra R, Mishra M, Kler TS, Kohli VM, Mehta Y, Trehan N. *Cardioprotective effects of diltiazem infusion in the perioperative period*. *Eur J Cardiothorac Surg* 1997 Sep;12(3):420-7.

- 33- Blanc P, Aouifi A, Bouvier H, Joseph P, Chiari P, Ovize M, Girard C, Jegaden O, Khder Y, Lehot JJ. *Safety of oral nicorandil before coronary artery bypass graft surgery*. Br J Anaesth 2001 Dec;87(6):848-54.
- 34- Kaplan S, Ozisik K, Morgan JA, Dogan R. *Measurement of Troponin T and I to detect cardioprotective effect of aminophylline during coronary artery bypass grafting*. Interactive Cardiovascular and Thoracic Surgery 2003;2:310-5.
- 35- Apple FS. *Cardiac troponin I*. In: Wu AHB, editor. Cardiac Markers. New Jersey: Human Press; 1998. p. 229-43.
- 36- Higgins JP, Higgins JA. *Elevation of cardiac troponin I indicates more than myocardial ischemia*. Clin Invest Med 2003 Jun;26(3):133-47.
- 37- Sarko J, Pollack CV, Jr. *Cardiac troponins*. J Emerg Med 2002 Jul;23(1):57-65.
- 38- Sobel BE, LeWinter MM. *Ingenuous interpretation of elevated blood levels of macromolecular markers of myocardial injury: a recipe for confusion*. J Am Coll Cardiol 2000 Apr;35(5):1355-8.
- 39- 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 Sep 12;102(11):1216-20.

- 40- McCord RG, Clarck AW. *Ultrastructure of the striated muscle*. In: Wu AHB, editor. *Cardiac markers*. Totowa, NJ: Humana Press; 1998. p. 96.
- 41- Panteghini M. *Acute coronary syndrome: biochemical strategies in the troponin era*. *Chest* 2002 Oct;122(4):1428-35.
- 42- Collinson PO, Boa FG, Gaze DC. *Measurement of cardiac troponins*. *Ann Clin Biochem* 2001 Sep;38(Pt 5):423-49.
- 43- Ohman EM, Armstrong PW, Christenson RH, Granger CB, Katus HA, Hamm CW, O'Hanesian MA, Wagner GS, Kleiman NS, Harrell FE, Jr., Califf RM, Topol EJ. *Cardiac troponin T levels for risk stratification in acute myocardial ischemia. GUSTO IIA Investigators*. *N Engl J Med* 1996 Oct 31;335(18):1333-41.
- 44- Antman EM, Tanasijevic MJ, Thompson B, Schactman M, McCabe CH, Cannon CP, Fischer GA, Fung AY, Thompson C, Wybenga D, Braunwald E. *Cardiac-specific troponin I levels to predict the risk of mortality in patients with acute coronary syndromes*. *N Engl J Med* 1996 Oct 31;335(18):1342-9.
- 45- Christenson RH, Duh SH, Newby LK, Ohman EM, Califf RM, Granger CB, Peck S, Pieper KS, Armstrong PW, Katus HA, Topol EJ. *Cardiac troponin T and cardiac troponin I: relative values in short-term risk stratification of patients with acute coronary syndromes. GUSTO-IIa Investigators*. *Clin Chem* 1998 Mar;44(3):494-501.

- 46- Olatidoye AG, Wu AH, Feng YJ, Waters D. *Prognostic role of troponin T versus troponin I in unstable angina pectoris for cardiac events with meta-analysis comparing published studies*. Am J Cardiol 1998 Jun 15;81(12):1405-10.
- 47- Bertrand ME, Simoons ML, Fox KA, Wallentin LC, Hamm CW, McFadden E, de Feyter PJ, Specchia G, Ruzylo W. *Management of acute coronary syndromes: acute coronary syndromes without persistent ST segment elevation; recommendations of the Task Force of the European Society of Cardiology*. Eur Heart J 2000 Sep;21(17):1406-32.
- 48- Newby LK, Goldmann BU, Ohman EM. *Troponin: an important prognostic marker and risk-stratification tool in non-ST-segment elevation acute coronary syndromes*. J Am Coll Cardiol 2003 Feb 19;41(4 Suppl S):31S-6S.
- 49- French JK, White HD. *Clinical implications of the new definition of myocardial infarction*. Heart 2004 Jan;90(1):99-106.
- 50- Etievent JP, Chocron S, Toubin G, Taberlet C, Alwan K, Clement F, Cordier A, Schipman N, Kantelip JP. *Use of cardiac troponin I as a marker of perioperative myocardial ischemia*. Ann Thorac Surg 1995 May;59(5):1192-4.

- 51- Katus HA, Schoeppenthau M, Tanzeem A, Bauer HG, Saggau W, Diederich KW, Hagl S, Kuebler W. *Non-invasive assessment of perioperative myocardial cell damage by circulating cardiac troponin T*. Br Heart J 1991 May;65(5):259-64.
- 52- Mangano DT. *Beyond CK-MB. Biochemical markers for perioperative myocardial infarction*. Anesthesiology 1994 Dec;81(6):1317-20.
- 53- Dehoux M, Provenchere S, Benessiano J, Lasocki S, Lecharny JB, Bronchard R, Dilly MP, Philip I. *Utility of cardiac troponin measurement after cardiac surgery*. Clin Chim Acta 2001 Sep 15;311(1):41-4.
- 54- Alyanakian MA, Dehoux M, Chatel D, Seguret C, Desmonts JM, Durand G, Philip I. *Cardiac troponin I in diagnosis of perioperative myocardial infarction after cardiac surgery*. J Cardiothorac Vasc Anesth 1998 Jun;12(3):288-94.
- 55- 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 Aug;114(2):482-6.

- 56- Gensini GF, Fusi C, Conti AA, Calamai GC, Montesi GF, Galanti G, Noferi D, Carbonetto F, Palmarini MF, Abbate R, Vaccari M. *Cardiac troponin I and Q-wave perioperative myocardial infarction after coronary artery bypass surgery*. Crit Care Med 1998 Dec;26(12):1986-90.
- 57- Mair J, Larue C, Mair P, Balogh D, Calzolari C, Puschendorf B. *Use of cardiac troponin I to diagnose perioperative myocardial infarction in coronary artery bypass grafting*. Clin Chem 1994 Nov;40(11 Pt 1):2066-70.
- 58- Fellahi JL, Leger P, Philippe E, Arthaud M, Riou B, Gandjbakhch I, Coriat P. *Pericardial cardiac troponin I release after coronary artery bypass grafting*. Anesth Analg 1999 Oct;89(4):829-34.
- 59- Krejca M, Skiba J, Szmagala P, Gburek T, Bochenek A. *Cardiac troponin T release during coronary surgery using intermittent cross-clamp with fibrillation, on-pump and off-pump beating heart*. Eur J Cardiothorac Surg 1999 Sep;16(3):337-41.
- 60- *PubMed (NLM)*. [cited 2004 Jan 9]. Available from: <http://www.ncbi.nih.gov/entrez/query.fcgi>.

- 61- Sadony V, Korber M, Albes G, Podtschaske V, Etgen T, Trosken T, Ravens U, Scheulen ME. *Cardiac troponin I plasma levels for diagnosis and quantitation of perioperative myocardial damage in patients undergoing coronary artery bypass surgery*. Eur J Cardiothorac Surg 1998 Jan;13(1):57-65.
- 62- Jacquet L, Noirhomme P, El Khoury G, Goenen M, Philippe M, Col J, Dion R. *Cardiac troponin I as an early marker of myocardial damage after coronary bypass surgery*. Eur J Cardiothorac Surg 1998 Apr;13(4):378-84.
- 63- Carrier M, Pellerin M, Perrault LP, Solymoss BC, Pelletier LC. *Troponin levels in patients with myocardial infarction after coronary artery bypass grafting*. Ann Thorac Surg 2000 Feb;69(2):435-40.
- 64- Eigel P, van Ingen G, Wagenpfeil S. *Predictive value of perioperative cardiac troponin I for adverse outcome in coronary artery bypass surgery*. Eur J Cardiothorac Surg 2001 Sep;20(3):544-9.
- 65- Vermes E, Mesguich M, Houel R, Soustelle C, Le Besnerais P, Hillion ML, Loisanche D. *Cardiac troponin I release after open heart surgery: a marker of myocardial protection?* Ann Thorac Surg 2000 Dec;70(6):2087-90.

- 66- Greenson N, Macoviak J, Krishnaswamy P, Morrissey R, James C, Clopton P, Fitzgerald R, Maisel AS. *Usefulness of cardiac troponin I in patients undergoing open heart surgery*. Am Heart J 2001 Mar;141(3):447-55.
- 67- Lasocki S, Provenchere S, Benessiano J, Vicaut E, Lecharny JB, Desmonts JM, Dehoux M, Philip I. *Cardiac troponin I is an independent predictor of in-hospital death after adult cardiac surgery*. Anesthesiology 2002 Aug;97(2):405-11.
- 68- Martinez JC, Rizaldos SC, Amo CV, Valera JH, Valera CV, Mora MII. *Troponina I cardíaca en el infarto de miocardio perioperatorio tras cirugía de revascularización coronaria*. Rev Esp Cardiol 2002;55(3):245-50.
- 69- Fellahi JL, Gue X, Richomme X, Monier E, Guillou L, Riou B. *Short- and long-term prognostic value of postoperative cardiac troponin I concentration in patients undergoing coronary artery bypass grafting*. Anesthesiology 2003 Aug;99(2):270-4.
- 70- Leal JC, de Paula NA, Avanci LE, Braile MC, de Godoy MF, Braile DM. *Risk stratification with troponin I in patients undergoing myocardial revascularization surgery*. Arq Bras Cardiol 2003 Mar;80(3):279-88.
- 71- Ahlquist RP. *A study of adrenergic receptors*. Am J Physiol 1948;153(586):600.

- 72- Black J, Crowther AFA, Shanks R, Smith LR, Dornhorst AC. *A new adrenergic betareceptor antagonist*. Lancet 1964;13:1080-1.
- 73- Michel Batlouni, José Antonio F.Ramires. *Bloqueadores beta-adrenérgicos*. In: Michel Batlouni, José Antonio F.Ramires, editors. Farmacologia e terapêutica cardiovascular. São Paulo: Atheneu; 1999. p. 215-43.
- 74- Koch-Weser J. *Drug therapy: metoprolol*. N Engl J Med 1979 Sep 27;301(13):698-703.
- 75- Frishman WH. *Drug therapy: atenolol and timolol, two new systemic beta-adrenoceptor antagonists*. N Engl J Med 1982 Jun 17;306(24):1456-62.
- 76- Conolly ME, Kersting F, Dollery CT. *The clinical pharmacology of beta-adrenoceptor-blocking drugs*. Prog Cardiovasc Dis 1976 Nov;19(3):203-34.
- 77- Akhtar S, Barash PG. *Significance of beta-blockers in the perioperative period*. Curr Opin Anaesthesiol 2002;15:27-35.
- 78- Prakash A, Markham A. *Metoprolol: a review of its use in chronic heart failure*. Drugs 2000 Sep;60(3):647-78.

- 79- Braunwald E, Jones RH, Mark DB, Brown J, Brown L, Cheitlin MD, Concannon CA, Cowan M, Edwards C, Fuster V, . *Diagnosing and managing unstable angina. Agency for Health Care Policy and Research. Circulation* 1994 Jul;90(1):613-22.
- 80- Wang TJ, Stafford RS. *National patterns and predictors of beta-blocker use in patients with coronary artery disease. Arch Intern Med* 1998 Sep 28;158(17):1901-6.
- 81- Pollack CV, Jr., Roe MT, Peterson ED. *2002 update to the ACC/AHA guidelines for the management of patients with unstable angina and non-ST-segment elevation myocardial infarction: implications for emergency department practice. Ann Emerg Med* 2003 Mar;41(3):355-69.
- 82- *Randomised trial of intravenous atenolol among 16 027 cases of suspected acute myocardial infarction: ISIS-1. First International Study of Infarct Survival Collaborative Group. Lancet* 1986 Jul 12;2(8498):57-66.
- 83- Herlitz J, Dellborg M, Karlson BW, Lindqvist J, Wedel H. *Long-term mortality after acute myocardial infarction in relation to prescribed dosages of a beta-blocker at hospital discharge. Cardiovasc Drugs Ther* 2000 Dec;14(6):589-95.

- 84- *Mechanisms for the early mortality reduction produced by beta-blockade started early in acute myocardial infarction: ISIS-1. ISIS-1 (First International Study of Infarct Survival) Collaborative Group. Lancet 1988 Apr 23;1(8591):921-3.*
- 85- *Metoprolol in acute myocardial infarction. Patients and methods. The MIAMI Trial Research Group. Am J Cardiol 1985 Nov 22;56(14):3G-9G.*
- 86- Wikstrand J, Warnold I, Tuomilehto J, Olsson G, Barber HJ, Eliasson K, Elmfeldt D, Jastrup B, Karatzas NB, Leer J, . *Metoprolol versus thiazide diuretics in hypertension. Morbidity results from the MAPHY Study. Hypertension 1991 Apr;17(4):579-88.*
- 87- Pepine CJ, Cohn PF, Deedwania PC, Gibson RS, Handberg E, Hill JA, Miller E, Marks RG, Thadani U. *Effects of treatment on outcome in mildly symptomatic patients with ischemia during daily life. The Atenolol Silent Ischemia Study (ASIST). Circulation 1994 Aug;90(2):762-8.*

- 88- Ryan TJ, Antman EM, Brooks NH, Califf RM, Hillis LD, Hiratzka LF, Rapaport E, Riegel B, Russell RO, Smith EE, III, Weaver WD, Gibbons RJ, Alpert JS, Eagle KA, Gardner TJ, et al. *1999 update: ACC/AHA guidelines for the management of patients with acute myocardial infarction. A report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Committee on Management of Acute Myocardial Infarction)*. J Am Coll Cardiol 1999 Sep;34(3):890-911.
- 89- Wallace A, Layug B, Tateo I, Li J, Hollenberg M, Browner W, Miller D, Mangano DT. *Prophylactic atenolol reduces postoperative myocardial ischemia. McSPI Research Group*. Anesthesiology 1998 Jan;88(1):7-17.
- 90- Weightman WM, Gibbs NM, Sheminant MR, Whitford EG, Mahon BD, Newman MA. *Drug therapy before coronary artery surgery: nitrates are independent predictors of mortality and beta-adrenergic blockers predict survival*. Anesth Analg 1999 Feb;88(2):286-91.
- 91- Fillinger MP, Surgenor SD, Hartman GS, Clark C, Dodds TM, Rassias AJ, Paganelli WC, Marshall P, Johnson D, Kelly D, Galatis D, Olmstead EM, Ross CS, O'Connor GT. *The association between heart rate and in-hospital mortality after coronary artery bypass graft surgery*. Anesth Analg 2002 Dec;95(6):1483-8, table.

- 92- Ferguson TB, Jr., Coombs LP, Peterson ED. *Preoperative beta-blocker use and mortality and morbidity following CABG surgery in North America*. JAMA 2002 May 1;287(17):2221-7.
- 93- ten Broecke PW, De Hert SG, Mertens E, Adriaensen HF. *Effect of preoperative beta-blockade on perioperative mortality in coronary surgery*. Br J Anaesth 2003 Jan;90(1):27-31.
- 94- Zaman AG, Archbold RA, Helft G, Paul EA, Curzen NP, Mills PG. *Atrial fibrillation after coronary artery bypass surgery: a model for preoperative risk stratification*. Circulation 2000 Mar 28;101(12):1403-8.
- 95- Kowey PR, Taylor JE, Rials SJ, Marinchak RA. *Meta-analysis of the effectiveness of prophylactic drug therapy in preventing supraventricular arrhythmia early after coronary artery bypass grafting*. Am J Cardiol 1992 Apr 1;69(9):963-5.
- 96- Connolly SJ, Cybulsky I, Lamy A, Roberts RS, O'brien B, Carroll S, Crystal E, Thorpe KE, Gent M. *Double-blind, placebo-controlled, randomized trial of prophylactic metoprolol for reduction of hospital length of stay after heart surgery: the beta-Blocker Length Of Stay (BLOS) study*. Am Heart J 2003 Feb;145(2):226-32.

- 97- Lucio EA, Flores A, Blacher C., Leaes P.E., Lucchese F., Ribeiro J.P. *Efetividade do metoprolol na prevenção de fibrilação e flutter atrial no pós-operatório de cirurgia de revascularização miocárdica*. Arq Bras Cardiol 2004;82(1):42-6.
- 98- Gun C. *Betabloqueador e prevenção da fibrilação atrial na revascularização miocárdica*. São Paulo. 87p. Tese (Doutorado) - Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo; 1998.
- 99- Mehlhorn U, Sudkamp M. *Beta-blockade as an alternative to cardioplegia*. Thorac Cardiovasc Surg 1998 Sep;46 Suppl 2:302-7.
- 100- Chen J, Radford MJ, Wang Y, Marciniak TA, Krumholz HM. *Are beta-blockers effective in elderly patients who undergo coronary revascularization after acute myocardial infarction?* Arch Intern Med 2000 Apr 10;160(7):947-52.
- 101- Geraci SA, Haan CK. *Effect of beta blockers after coronary artery bypass in postinfarct patients: what can we learn from available literature?* Ann Thorac Surg 2002 Nov;74(5):1727-32.
- 102- 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 Jul;16(1):9-13.

- 103- Nashef SA, Roques F, Hammill BG, Peterson ED, Michel P, Grover FL, Wyse RK, Ferguson TB. *Validation of European System for Cardiac Operative Risk Evaluation (EuroSCORE) in North American cardiac surgery*. Eur J Cardiothorac Surg 2002 Jul;22(1):101-5.
- 104- *EuroScore. Calculators*. [cited 2003 Dec 20]. Available from: <http://www.euroscore.org/calc.html> .
- 105- Akaike H. *A new look at statistical model identification*. IEEE Transactions on Automatic Control 1974;19:716-22.
- 106- Cordeiro GM. Modelos Lineares Generalizados, VII Simpósio Nacional de Probabilidade e Estatística. Campinas: UNICAMP; 1986.
- 107- Ferguson TB, Jr., Peterson ED, Coombs LP, Eiken MC, Carey ML, Grover FL, DeLong ER. *Use of continuous quality improvement to increase use of process measures in patients undergoing coronary artery bypass graft surgery: a randomized controlled trial*. JAMA 2003 Jul 2;290(1):49-56.
- 108- Nalysnyk L, Fahrbach K, Reynolds MW, Zhao SZ, Ross S. *Adverse events in coronary artery bypass graft (CABG) trials: a systematic review and analysis*. Heart 2003 Jul;89(7):767-72.
- 109- Lofberg M, Tahtela R, Harkonen M, Somer H. *Cardiac troponins in severe rhabdomyolysis*. Clin Chem 1996 Jul;42(7):1120-1.

- 110- Nunes JP, Magalhaes D, Dias P, Faria DB. *Troponin I elevation after pericardiocentesis for cardiac tamponade: a role for myocardial strain?* Int J Cardiol 2001 Dec;81(2-3):277-8.
- 111- Swaanenburg JC, Loef BG, Volmer M, Boonstra PW, Grandjean JG, Mariani MA, Epema AH. *Creatine kinase MB, troponin I, and troponin T release patterns after coronary artery bypass grafting with or without cardiopulmonary bypass and after aortic and mitral valve surgery.* Clin Chem 2001 Mar;47(3):584-7.
- 112- Barron JT. *Cardiac troponin I and non-Q-wave myocardial infarction: how useful is it after coronary artery bypass surgery?* Crit Care Med 1998 Dec;26(12):1936-7.
- 113- Geissler HJ. *Reduction of myocardial reperfusion injury by high-dose beta-blockade with esmolol.* Thorac Cardiovasc Surg 2002 Dec;50(6):367-72.
- 114- Kalaycioglu S, Sinci V, Imren Y, Oz E. *Metoprolol prevents ischemia-reperfusion injury by reducing lipid peroxidation.* Jpn Circ J 1999 Sep;63(9):718-21.

- 115- Booth JV, Landolfo KP, Chesnut LC, nett-Guerrero E, Gerhardt MA, Atwell DM, El-Moalem HE, Smith MS, Funk BL, Kuhn CM, Kwatra MM, Schwinn DA. *Acute depression of myocardial beta-adrenergic receptor signaling during cardiopulmonary bypass: impairment of the adenylyl cyclase moiety. Duke Heart Center Perioperative Desensitization Group.* Anesthesiology 1998 Sep;89(3):602-11.
- 116- Reves JG, Karp RB, Buttner EE, Tosone S, Smith LR, Samuelson PN, Kreuzsch GR, Oparil S. *Neuronal and adrenomedullary catecholamine release in response to cardiopulmonary bypass in man.* Circulation 1982 Jul;66(1):49-55.
- 117- Smiley RM, Vulliemoz Y. *Cardiac surgery causes desensitization of the beta-adrenergic receptor system of human lymphocytes.* Anesth Analg 1992 Feb;74(2):212-8.
- 118- Booth JV, Spahn DR, McRae RL, Chesnut LC, El-Moalem H, Atwell DM, Leone BJ, Schwinn DA. *Esmolol improves left ventricular function via enhanced beta-adrenergic receptor signaling in a canine model of coronary revascularization.* Anesthesiology 2002 Jul;97(1):162-9.
- 119- Booth JV, Ward EE, Colgan KC, Funk BL, El-Moalem H, Smith MP, Milano C, Smith PK, Newman MF, Schwinn DA. *Metoprolol and coronary artery bypass grafting surgery: does intraoperative metoprolol attenuate acute beta-adrenergic receptor desensitization during cardiac surgery?* Anesth Analg 2004 May;98(5):1224-31, table.

- 120- Slogoff S, Keats AS. *Does chronic treatment with calcium entry blocking drugs reduce perioperative myocardial ischemia?* Anesthesiology 1988 May;68(5):676-80.
- 121- Reich DL, Bodian CA, Krol M, Kuroda M, Osinski T, Thys DM. *Intraoperative hemodynamic predictors of mortality, stroke, and myocardial infarction after coronary artery bypass surgery.* Anesth Analg 1999 Oct;89(4):814-22.
- 122- Apple FS, Wu AH, Jaffe AS. *European Society of Cardiology and American College of Cardiology guidelines for redefinition of myocardial infarction: how to use existing assays clinically and for clinical trials.* Am Heart J 2002 Dec;144(6):981-6.