

FERNANDO FAGLIONI RIBAS

Papel do edema miocárdico após
procedimentos de revascularização avaliado por
ressonância magnética cardíaca

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

Programa de Cardiologia

Orientador: Prof. Dr. Whady Armindo Hueb

São Paulo

2022

FERNANDO FAGLIONI RIBAS

Papel do edema miocárdico após
procedimentos de revascularização avaliado por
ressonância magnética cardíaca

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

Programa de Cardiologia

Orientador: Prof. Dr. Whady Armindo Hueb

São Paulo

2022

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação (CIP)

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

©reprodução autorizada pelo autor

Ribas, Fernando Faglioni

Papel do edema miocárdico após procedimentos de revascularização avaliado por ressonância magnética cardíaca / Fernando Faglioni Ribas. -- São Paulo, 2022.

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

Programa de Cardiologia.

Orientador: Whady Armindo Hueb.

Descritores: 1.Edema cardíaco 2.Doença da artéria coronariana 3.Revascularização miocárdica 4.Troponina I 5.Creatinoquinase-MB 6.Biomarcadores 7.Ressonância magnética

USP/FM/DBD-172/22

Responsável: Erinalva da Conceição Batista, CRB-8 6755

Dedicatória

Ao meu pai, José Alceu (in memoriam), que sempre protegeu, educou, cuidou e amou. Meu exemplo de honestidade, respeito, coragem e dedicação. Obrigado por tudo, pai.

À minha mãe, Emília, representante do amor mais nobre e incondicional. Meu exemplo de perseverança, carinho e cuidado, mas também de luta e resiliência. Gratidão eterna.

À minha esposa Taísa, amor de toda a minha vida, mãe do meu filho, companheira da minha caminhada, obrigado pelo convívio e cuidado diário, por tornar nossa casa um lar, pelo apoio e estímulo aos estudos e trabalho e pela paciência nos momentos mais desafiadores.

Ao meu filho Henrique, por ter ressignificado a minha vida, e por ter deixado o restante do mundo tão pequeno perto da sua importância, meu amor infinito.

Aos meu irmãos Andreza e Eduardo, pelo companheirismo no crescimento juntos e compartilhando valores e princípios, e em especial pela nossa união nos momentos mais desafiadores das nossas vidas.

Agradecimentos

Ao meu orientador Prof. Dr. Whady Hueb, pela paciência, atenção, solicitude e grandeza de me passar sua experiência e seus ensinamentos. Agradeço as suas brilhantes ideias e toda sua dedicação, não só à esta pesquisa, mas também à toda sua história na cardiologia, reconhecida nacional e internacionalmente.

Ao Dr. Paulo Cury Rezende, pelas inestimáveis horas de apoio e auxílio, por todo seu conhecimento técnico, científico e estatístico, pela paciência nos momentos difíceis, pela parceria em diversos projetos de pesquisa e assistência, e finalmente pela sua paixão em pesquisa clínica, que certamente lhe torna único.

À toda equipe do GRUPO MASS, Myrthes Takiuti, Eliana Lima, Laura Caringe e Marcela Silva, pela parceria, pelo ambiente acolhedor e agradável que vocês proporcionaram. Obrigado aos colegas pós graduandos contemporâneos, Jaime Linhares, Daniel Valente, Rafael Rocha, Felipe Camara, Gustavo Boros, Anderson Dallazen, Mauricio Mocha, Matheus Ribeiro, Guilherme Fernandes, Victor Coutinho e Arthur Cicupira. Todos tornaram mais suave o desafio da pós graduação, obrigado pela parceria, pelo convívio e por dividirem o conhecimento.

Aos meus familiares Carlos, Arthur, Sabrina, Jéssica, Nico, Ana Flávia, Bernardo e Pedro, que me dão a alegria de estarmos juntos em tantos momentos, obrigado pelo amor e carinho de todos vocês.

Aos meus sogros Eugenio e Marta, pelos quais tenho a mais profunda admiração e respeito, gratidão por toda a dedicação por nossa família. Aos queridos Rafael e Nayara, pelo carinho e inúmeros momentos juntos que nos estimulam a sermos pessoas melhores.

Normalização adotada

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

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

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

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

Sumário

Lista de Abreviaturas e Siglas	vii
Lista de Tabelas.....	ix
Lista de Figuras.....	x
Resumo.....	xi
Abstract.....	xiii
1 INTRODUÇÃO	1
1.1 Edema na ressonância magnética.....	2
1.2 Edema miocárdico e injúria.....	5
1.3 Edema miocárdico após procedimentos de revascularização	6
1.4 Edema miocárdico e prognóstico.....	7
2 OBJETIVO	9
3 MÉTODOS	11
3.1 Desfechos	14
3.2 Grupos analisados	14
3.3 Seguimento Clínico	15
3.4 Revascularização do miocárdio	15
3.5 Ressonância magnética cardíaca.....	16
3.6 Eletrocardiograma	18
3.7 Dosagem de biomarcadores	18
3.8 Definição de injúria miocárdica relacionada a revascularização	19
3.9 Análise estatística	21
4 RESULTADOS	22
4.1 Características iniciais da população estudada	25
4.2 Análise dos biomarcadores de necrose miocárdica e a presença do hipersinal T2 – Grupos 1 e 2	27
4.3 Análise dos biomarcadores de necrose miocárdica e a presença de hipersinal T2 (HT2) e realce tardio (RT)	38
4.4 Análise de eventos clínicos e função ventricular	44
5 DISCUSSÃO	48
6 CONCLUSÃO	54
7 REFERÊNCIAS	56

Listas

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

CAPPesq	Comissão de Ética em Pesquisa do HC da FMUSP
CEC	Circulação extracorpórea
CK-MB	Creatinofosfoquinase fração MB
CMR	<i>Cardiac magnetic resonance</i>
CMR42	<i>Circle Cardiovascular Imaging</i> (software)
CRM	Cirurgia de revascularização miocárdica
c-TnI	Troponina cardíaca I de alta sensibilidade
DAC	Doença arterial coronariana
EM	Edema miocárdico
ETL	<i>Echo train length</i>
FEVE	Fração de ejeção do ventrículo esquerdo
FMUSP	Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo
FSE	<i>Fast spin-echo</i>
FWHM	<i>Full-width at half-maximum</i>
HR	<i>Hazard Ratio</i>
HT2	<i>High T2-signal intensity</i>
IAM	Infarto agudo do miocárdio
IC	Intervalo de confiança
ICP	Intervenção coronariana percutânea
IQR	<i>Interquartile range</i>
LDL	<i>Low density lipoprotein</i>
LGE	<i>late gadolinium enhancement</i>
MASS	<i>Medicine, Angioplasty or Surgery Study</i>
PCR	Proteína C reativa
PSIR	<i>Phase-sensitive inversion recovery</i>
RMC	Ressonância magnética cardíaca
ROC	<i>Receiver Operating Characteristic (ROC curve)</i>

RT	Realce tardio de gadolínio
SPSS	<i>Statistical Package for the Social Sciences (SPSS)</i>
SSFP	<i>Steady state free precession</i>
SYNTAX	<i>Synergy between Percutaneous Coronary Intervention with Taxus and Cardiac Surgery Study</i>
TE	tempo de <i>echo</i>
TR	tempo de repetição
TI	tempo de inversão

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 -	Características basais da população estudada.....	25
Tabela 2 -	Características basais da população dos grupos 1 e 2.....	29
Tabela 3 -	Liberação de marcadores de necrose miocárdica nos grupos com edema miocárdico (grupo 1) e sem edema miocárdico (grupo 2)	30
Tabela 4 -	Incidência de Hipersinal T2 miocárdico por segmento do ventrículo esquerdo.....	35
Tabela 5 -	Incidência de déficit contrátil por segmento do ventrículo esquerdo nos pacientes com hipersinal T2.....	36
Tabela 6 -	Definição dos grupos A, B, C e D, e representação dos picos da liberação de CKMB.....	39
Tabela 7 -	Definição dos grupos A, B, C e D, e representação dos picos da liberação de Troponina I.....	40

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 -	Representação do surgimento do hipersinal T2.....	4
Figura 2 -	Fluxograma do projeto	20
Figura 3 -	Gráfico do fluxo da seleção de pacientes	24
Figura 4 -	Análise da presença de edema miocárdico na população estudada	27
Figura 5 -	Representação da liberação de CK-MB nos pacientes com e sem edema miocárdico, expressa em mediana e intervalos interquartis	31
Figura 6 -	Representação da liberação de Troponina I nos pacientes com e sem edema miocárdico	32
Figura 7 -	Gráficos de dispersão demonstrando a relação do pico de troponina e CK-MB com a área de edema - utilizando análise de 3 desvios padrão	34
Figura 8 -	Representação das porcentagens dos grupos após estratificação pela presença de edema miocárdico (EM) e realce tardio novo (RT)	38
Figura 9 -	Pico de liberação de CK-MB pelos pacientes dos grupos A, B, C e D	41
Figura 10 -	Pico de liberação de Troponina I pelos pacientes dos grupos A, B, e D	42
Figura 11 -	Kaplan-Meier com as estimativas de eventos combinados entre os grupos 1 e 2	44
Figura 12 -	Comparação entre a fração de ejeção pré e pós procedimento, no grupo 1 e no grupo 2	46
Figura 13 -	Comparação do delta da fração de ejeção no grupo 1 - com edema miocárdico - e no grupo 2 - sem edema miocárdico	47

RESUMO

Ribas FF. *Papel do edema miocárdico após procedimentos de revascularização avaliado por ressonância magnética cardíaca* [tese]. São Paulo: Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo; 2022.

Introdução: Evidências sugerem que o edema miocárdico (EM), observado à ressonância magnética por meio do aumento da intensidade do sinal em sequências ponderadas em T2, representa uma forma de injúria cardíaca. Entretanto, o seu surgimento após procedimentos de revascularização miocárdica e a associação com a liberação de biomarcadores de necrose miocárdica permanecem incertos na literatura. **Métodos:** Pacientes portadores de doença coronariana multiarterial com indicação de revascularização miocárdica foram incluídos. Foram mensuradas troponina I de alta sensibilidade (c-TnI) e CK-MB seriadas. Foram realizadas ressonâncias magnéticas cardíacas (RMC) antes e após os procedimentos, e identificados o hipersinal T2 (HT2) e o realce tardio (RT). Comparou-se a relação entre biomarcadores e HT2, com e sem RT. **Resultados:** De 219 pacientes, 23 foram excluídos, sendo 196 avaliados neste estudo. Da amostra, 40 (20%) pacientes apresentaram HT2 após os procedimentos de revascularização (Grupo 1), e 156 (80%) pacientes não apresentavam HT2 (Grupo 2). Os valores do pico de liberação de c-TnI foram 8,9 (4,5-23,2) ng/mL e 1,6 (0,4-3,5) ng/mL ($p<0,0001$), e de CK-MB foram 44,7 (23,2-81,6) ng/mL e 12,1 (3,7-22,3) ng/mL ($p<0,0001$), respectivamente nos Grupos 1 e 2. Após estratificação pela presença de novo RT, 149 pacientes (75%) não apresentavam HT2 ou RT (Grupo A), 9 (5%) apresentavam HT2, sem RT (Grupo B), 7 (4%) apresentavam apenas RT (Grupo C), e 31 (16%) apresentavam HT2 e RT (Grupo D). Os valores do pico de liberação de c-TnI foram: 1,5 (0,4-3,2) ng/mL, 5,4 (4,3-12,4) ng/mL, 5,0 (3,1-11,2) ng/mL, e 9,8 (5,0-31,5) ng/mL ($p<0,0001$), respectivamente nos Grupos A, B, C e D. Os valores do pico de liberação de CK-MB foram 12,0 (3,7-22,7) ng/mL, 44,7 (9,6-69,4) ng/mL, 18,3 (11,5-31,3) ng/mL, e 42,8 (24,9-95,7) ng/mL ($p<0,0001$). Na comparação entre os grupos A e B, a diferente liberação de c-TnI (1,5 x 5,4 ng/mL, $p<0,0001$), e CK-MB (12,0 x 44,7 ng/mL, $p=0,01$) foram estatisticamente significativos. Em análises secundárias, a fração de ejeção no grupo 1 apresentou uma redução média de 4,4%, enquanto que no grupo 2 houve aumento médio de 2,2% ($p=0,057$). Quanto aos desfechos clínicos, foram observados em 9 (22,5%) pacientes do Grupo 1 e 19 (12,2%) pacientes do Grupo 2 (HR 2,04; IC 95% 0,92 – 4,53; $p=0,07$). **Conclusões:** Neste estudo, o surgimento do edema miocárdico após procedimentos de revascularização foi associado a maior liberação de biomarcadores de necrose, acentuou o dano miocárdico em pacientes com realce tardio novo, e apresentou tendência de redução na função ventricular esquerda, indicando a evidências de dano miocárdico relevante após procedimentos de revascularização.

Descritores: Edema cardíaco; Doença da artéria coronária; Revascularização miocárdica; Troponina I; Creatinoquinase-MB; Biomarcadores; Ressonância magnética.

ABSTRACT

Ribas FF. *Role of myocardial edema assessed by cardiac magnetic resonance after revascularization procedures* [thesis]. São Paulo: “Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo”; 2022.

Introduction: Although myocardial edema, observed in cardiac magnetic resonance (CMR) represents cardiac injury, the association between this phenomenon with the release of cardiac biomarkers after revascularization procedures has not been properly investigated. **Methods:** Patients with stable multivessel coronary artery disease with clinical indication to percutaneous or surgical revascularization were included. High sensitivity troponin I (c-TnI) and creatine kinase MB (CK-MB) were assessed before and after the procedures. Cardiac magnetic resonance, T2-weighted and late gadolinium enhancement images (LGE) were performed before and after the procedures. The association between the release of biomarkers and high T2-signal intensity (HT2), with and without LGE, was compared. The association of the presence of HT2 with the evolution of ejection fraction and with 5-year clinical outcomes (combined endpoint of death, myocardial infarction, additional revascularization, or cardiac hospitalization) were also assessed. **Results:** Of 219 patients, 23 were excluded, and 196 (62 ± 9 years, 68% male) were studied: 40 patients (20%) had HT2 (Group 1), and 156 (80%) patients had no HT2 (Group 2) after the procedures. The peak c-TnI values were 8.9 (4.5-23.2) ng/mL, and 1.6 (0.4-3.5), ($p < 0.0001$) and peak CK-MB were 44.7 (23.2-81.6) ng/mL, and 12.1 (3.7-22.8), ($p < 0.0001$), respectively in Groups 1 and 2. After stratifying the patients by the presence of new LGE, 149 (75%) had no HT2 or LGE (Group A), 9 patients (5%) had only HT2 (Group B), 7 patients (4%) had only LGE (Group C) and 31 patients (16%) had HT2 and LGE (Group D). The peak c-TnI values were: 1.5 (0.4-3.2), 5.4 (4.3-12.4), 5.0 (3.1-11.2) and 9.8 (5.0-31.5) ng/mL, ($p < 0.0001$), respectively, in Groups A, B, C and D. The peak CK-MB values were 12.0 (3.7-22.7), 44.7 (9.6-69.4), 18.3 (11.5-31.3) and 42.8 (24.9-95.7) ng/mL, ($p < 0.0001$). The comparison between groups A and B showed that peak c-TnI (1.5 x 5.4 ng/mL, $p = 0.0006$) and CK-MB values (12.0 x 44.7 ng/mL, $p = 0.01$) were significantly different. On secondary analysis, the ejection fraction in group 1 (with HT2) had an average decrease of 4.4%, while in group 2 (no HT2) had an average increase of 2.2% ($p = 0.057$). Regarding clinical endpoints, they were observed in 9 (22.5%) patients from Group 1 and 19 (12.2%) patients from Group 2 (HR 2.04; IC 95% 0.92 – 4.53; $p = 0.07$). **Conclusion:** In this study, the occurrence of myocardial edema after myocardial revascularization procedures was associated with greater release of cardiac necrosis biomarkers, accentuated myocardial damage in the presence of late gadolinium enhancement, and showed a trend towards a reduction in ejection fraction, indicating that myocardial edema may represent relevant cardiac damage after revascularization interventions.

Descriptors: Cardiac edema; Coronary artery disease; Myocardial revascularization; Troponin I; Creatine kinase-MB; Biomarkers; Magnetic resonance imaging.

1 Introdução

1 INTRODUÇÃO

O edema miocárdico, conceituado como o aumento de água tecidual, pode ocorrer em situações de injúria do músculo cardíaco. Durante o processo de injúria miocárdica, em especial naquela de origem isquêmica, ele pode ocorrer tanto por distúrbios celulares quanto por distúrbios vasculares ⁽¹⁾. Durante a isquemia, a interrupção do funcionamento da bomba celular de sódio potássio promove um desequilíbrio intra e extracelular de eletrólitos e água, resultando em edema citogênico ⁽²⁾. Além disso, isquemias mais prolongadas podem implicar em alterações da permeabilidade da parede dos vasos. Por esta razão, eleva-se a quantidade de líquido intersticial, juntamente com proteínas e células inflamatórias, resultando no edema vasogênico. Em sequência, se houver reperfusão, pode ocorrer uma ampliação da área de edema. Isto pode ocorrer tanto por lesão causada pela liberação de espécies reativas de oxigênio quanto pelo deslocamento de água proveniente das diferentes osmolaridades do sangue e interstício lesado. Simultaneamente, ambos, edema citogênico e vasogênico, contribuem para a formação do edema tecidual.

1.1 EDEMA NA RESSONÂNCIA MAGNÉTICA

A identificação desta condição pode ser obtida por meio da ressonância magnética, a qual utiliza ondas de radiofrequência dentro de um

campo magnético objetivando estimular prótons de hidrogênio. As propriedades físicas dos prótons nas diferentes composições químicas, e seu deslocamento frente a um campo externo e pulsos de radiofrequência, geram diferentes imagens ⁽³⁾.

Estes pulsos de radiofrequência provocam a desorientação dos prótons no campo magnético e a sua reorientação é denominado tempo de relaxamento.

Quando este processo é formado no eixo longitudinal, o tempo de relaxamento é intitulado T1. Por outro lado, quando ocorre no eixo transversal, o tempo de relaxamento é conhecido como T2 ⁽³⁾. Sabe-se, além disso, que alterações das estruturas teciduais podem interferir nestes tempos. Dentre estas alterações, destaca-se a presença da água. Ela é identificada em T2, cujos valores numéricos maiores sinalizam mais água livre, gerando, nestas situações, a formação de um hipersinal na imagem ⁽⁴⁾.

A correlação entre a presença de água tecidual e o hipersinal observado em T2 foi alcançada em estudos histopatológicos, que compararam as imagens obtidas com a diferença de peso dos tecidos após remoção da água ⁽¹⁾. A aquisição destas imagens evoluiu ao longo do tempo, conseguindo reduzir artefatos e melhorar sua resolução ⁽⁵⁾. Desta forma aprimorou-se a identificação da água em relação a outros interferentes como sangue e gordura.

Dentre estas técnicas, destacam-se as sequências *triple inversion recovery*, que suprimem sinais de sangue e gordura, o que possibilitou melhorar a detecção do edema. Houve melhora das imagens, embora ainda

tenham sido levantadas dúvidas quanto à presença de artefatos gerados por hipocinesia nas paredes miocárdicas após agressão isquêmica ^(6, 7). A melhora nas imagens permitiu estabelecer critérios padronizados para a obtenção do edema miocárdico pela RMC.

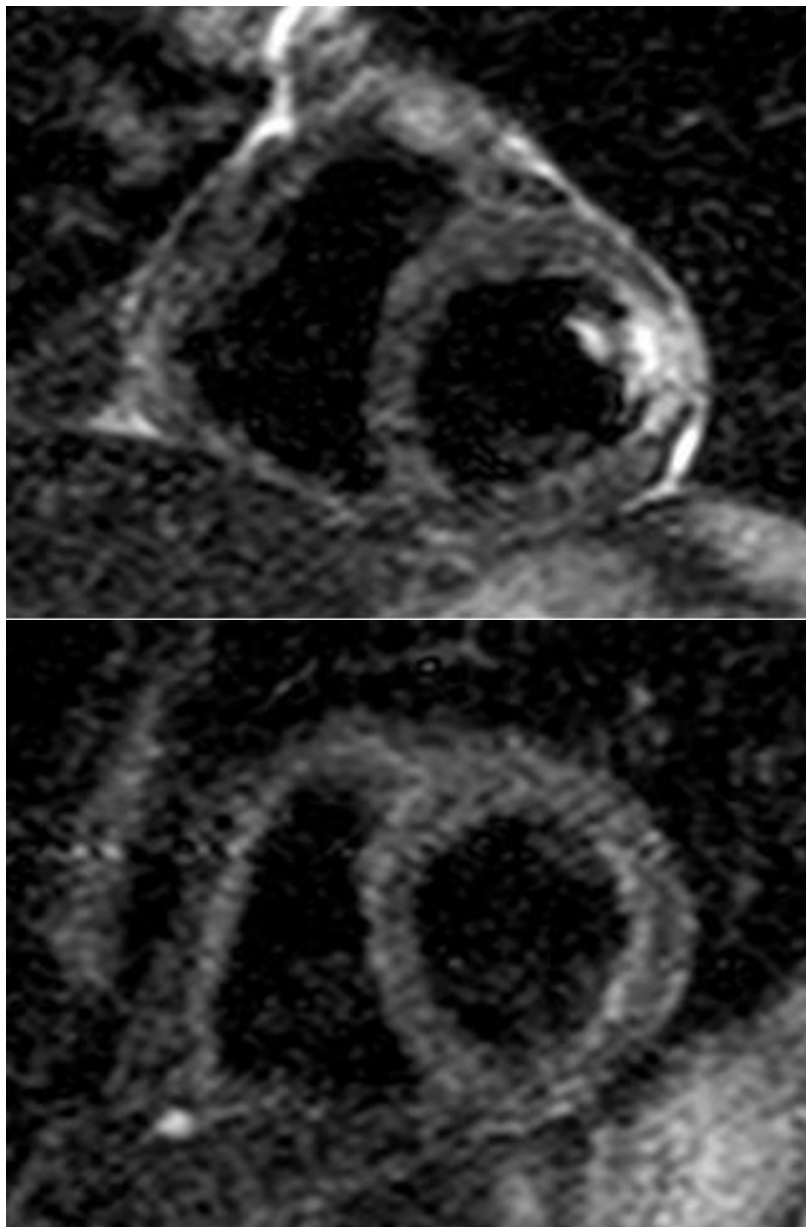


Figura 1 - Acima: representação em eixo curto do coração previamente ao procedimento de revascularização, sem alterações na sequência ponderada em T2. Abaixo: o surgimento de hiperintensidade em T2 em segmento anterolateral médio após procedimento de revascularização miocárdica

1.2 EDEMA MIOCÁRDICO E INJÚRIA

O edema miocárdico pode identificar situações de injúria miocárdica. Esta detecção, nas injúrias isquêmicas, pode ocorrer precocemente. Isto foi observado em estudos experimentais pelo prolongamento do T2 na RMC após oclusão coronariana. Este dado foi comparado com estudo histopatológico ⁽⁸⁾, notando-se que as alterações de hipersinal em T2 se iniciam em cerca de 5 minutos após oclusão coronariana, com progressão contínua da área de hipersinal ao longo do tempo. Alterações similares também foram encontradas em estudos com oclusão coronariana transitória seguida de reperfusão ⁽⁹⁾.

Posteriormente, estudos que objetivaram correlacionar o edema miocárdico com isquemia foram seguidos de outros estudos que testaram injúria prolongada seguida de necrose tecidual ⁽¹⁰⁾. Com a evolução do tecido de necrose para fibrose configura-se o que se denomina realce tardio, detectado pela RMC, que apresenta alta acurácia para o diagnóstico de fibrose miocárdica ⁽¹¹⁾ e tem se revelado de valor prognóstico consolidado na literatura ⁽¹²⁾. A análise da área do edema demonstrou, adicionalmente, uma representação mais ampla da injúria, revelando também áreas de isquemia transitória, e não apenas a necrose definitiva ⁽¹¹⁻¹³⁾.

O entendimento da injúria isquêmica tornou-se mais claro com estudos que utilizaram fluorescência no tecido cardíaco ⁽¹⁴⁾. A identificação da injúria foi obtida por meio de infusão de microesferas e imagens de RMC. Assim, a área hipoperfundida, pobre em fluorescência, era maior do que a

área de lesão irreversível, caracterizada por fibrose à microscopia e realce tardio na ressonância. Diferente da fibrose, a área isquêmica total correlacionou-se bem com as alterações de sinal em T2. Estes achados fundamentam o conceito de área sob risco, definida como a área total de miocárdio hipoperfundido, durante uma agressão isquêmica, incluindo tanto a lesão irreversível como a lesão reversível ⁽⁶⁾. Esta área sob risco foi correlacionada com as áreas de edema na ressonância, sugerindo que elas representam injúria miocárdica ⁽¹⁵⁾. Dados semelhantes foram obtidos na comparação da RMC com imagens radioisotópicas, identificando a concomitância do edema com as áreas de hipometabolismo celular ^(16, 17).

Por fim, a notável elevação de marcadores de necrose miocárdica nas síndromes coronarianas em pacientes com edema comparados àqueles sem edema, reitera a hipótese de que estes dados da ressonância estejam relacionados à injúria miocárdica, de etiologia isquêmica ⁽¹⁸⁾.

Diversas outras etiologias de injúria miocárdica descrevem o edema miocárdico com valor diagnóstico e prognóstico, entre elas a miocardite, as rejeições agudas em coração transplantado, a cardiomiopatia de *Takotsubo* e a cardiomiopatia da sepse.

1.3 EDEMA MIOCÁRDICO APÓS PROCEDIMENTOS DE REVASCULARIZAÇÃO

O surgimento do edema como injúria miocárdica pode estar relacionado a procedimentos de revascularização cirúrgica ou percutânea. A

injúria provocada por tais procedimentos pode ser identificada por meio de imagens ou biomarcadores cardíacos ⁽¹⁹⁾. Além disso, esta injúria tem mecanismos fisiopatológicos distintos nos diferentes tipos de intervenção.

Na angioplastia coronariana percutânea, o surgimento da injúria miocárdica decorre da obstrução coronariana durante o procedimento endovascular ⁽²⁰⁾, enquanto que, na cirurgia cardíaca, este processo é resultado do efeito de circuitos de circulação extracorpórea, do pinçamento da aorta e da inadequada proteção miocárdica ^(21, 22). A hipotermia tem um papel no metabolismo celular e conseqüentemente na atividade dos canais iônicos. As soluções cardioplégicas, quando hipotônicas, também podem contribuir com o edema miocárdico ⁽²³⁾.

Neste contexto, após procedimentos de revascularização, ainda é incerta a correlação do edema miocárdico visibilizado na ressonância magnética cardíaca com marcadores de lesão miocárdica.

1.4 EDEMA MIOCÁRDICO E PROGNÓSTICO

O edema pode ter implicações fisiopatológicas diversas com potencial surgimento de eventos adversos. A ocupação do espaço intersticial por líquido pode atrapalhar a contratilidade das fibras miocárdicas, gerando atordoamento e falha neste processo, implicando em disfunção sistólica. Da mesma maneira, o relaxamento pode se comprometer, e haver uma queda na complacência ventricular, gerando maiores pressões de enchimento. Além disso, a depender do conteúdo extravasado, pode haver instabilidade

elétrica na área inflamada. Tais áreas potencialmente representam gatilhos para arritmias ventriculares e morte súbita, em especial quando há substrato de fibrose concomitante. Entretanto, ainda é incerto se tais alterações implicam em pior prognóstico ao paciente, tanto em curto como em longo prazo.

2 Objetivos

2 OBJETIVOS

Analisar a associação do edema miocárdico visto à RMC após procedimentos de revascularização com a elevação de biomarcadores cardíacos (troponina e CK-MB).

3 Métodos

3 MÉTODOS

Este trabalho é um subprojeto prospectivo com coleta de dados retrospectivos do estudo “Elevação dos Marcadores de Necrose Miocárdica Após Revascularização Cirúrgica e Percutânea em Ausência de Infarto do Miocárdio Manifesto” (MASS-V), aprovado pela Comissão Científica do Instituto do Coração sob o N°3736/11/154 e pela Comissão de Ética em Pesquisa do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da USP (CAPPesq) sob o N°8595/ 2012 e financiado pela Fundação de Amparo a Pesquisa do Estado de São Paulo (FAPESP) sob o N° 2011/20876-2.

Os pacientes incluídos eram portadores de doença arterial coronariana (DAC) referenciados para revascularização miocárdica percutânea ou cirúrgica com e sem circulação extracorpórea. Foram selecionados no ambulatório do Instituto do Coração do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo. Todos os pacientes apresentavam-se clinicamente estáveis e tinham indicação formal de revascularização. Este projeto respeitou os critérios de inclusão do estudo MASS V. Além do diagnóstico anatômico de DAC, os pacientes tinham diagnóstico de isquemia miocárdica documentada por métodos não invasivos ou por diagnóstico clínico de angina estável classe II ou III segundo a Canadian Cardiovascular Society. Para inclusão foram considerados os pacientes portadores de doença arterial coronariana com estenoses proximais de vasos epicárdicos superiores a 70% e função

ventricular preservada. Além disso, a fração de ejeção do ventrículo esquerdo (FEVE) foi considerada preservada a partir de índices superiores a 55% obtidas pela ressonância magnética cardíaca.

Este projeto respeitou os critérios de exclusão do estudo MASS V, portanto não foram incluídos nessa amostra pacientes com necessidade de revascularização de urgência, infarto agudo do miocárdio nos últimos seis meses, revascularização miocárdica cirúrgica ou percutânea prévia, lesão valvar moderada ou grave, doença renal crônica (creatinina igual ou superior a 2,0 mg/dl), doença reumatológica em atividade, sepse suspeita ou manifesta, embolia pulmonar ou trombose venosa profunda recente (nos últimos seis meses) ou expectativa de vida limitada. Pacientes que apresentavam contraindicações para a realização da RMC devido à claustrofobia ou presença de qualquer dispositivo metálico que impedisse a realização do exame, assim como os que se recusaram à realização do procedimento de intervenção também não foram incluídos no estudo. Além disso, foram excluídos pacientes cujo protocolo de ressonância não contemplou a sequência em T2 planejada para este estudo, bem como aqueles cujos artefatos nas imagens impediam adequada categorização.

Todos os pacientes, que foram considerados apropriados para o estudo, assinaram o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido elaborado pelo Grupo de Pesquisa MASS. Por se tratar de subprojeto do estudo MASS-V, foi solicitada isenção da necessidade de TCLE à CAPPesq. Todos os procedimentos foram realizados de acordo com a declaração de Helsinque.

3.1 DESFECHOS

O desfecho principal consistiu na análise da associação do edema miocárdico visto à RMC através do hipersinal T2 (HT2) com o pico e a área sob a curva de biomarcadores cardíacos (troponina e CK-MB).

Outras variáveis também estudadas são a análise da associação do edema miocárdico visto à RMC com eventos cardiovasculares (mortalidade, infarto do miocárdio, revascularização adicional e internação por insuficiência cardíaca ou angina instável) em 5 anos de seguimento. Também foi analisada a associação do edema miocárdico e alterações da fração de ejeção ventricular.

3.2 GRUPOS ANALISADOS

Foram avaliadas as imagens da ressonância ponderadas em T2 e delimitada a área de hipersinal T2 (HT2). Também foram avaliadas imagens ponderadas em T1 para determinação do realce tardio (RT).

A partir dos dados da ressonância, os pacientes foram divididos em dois grupos: (1) sem hipersinal T2 e (2) com hipersinal T2. Numa segunda análise foram divididos em quatro grupos: (A) sem hipersinal T2 e sem realce tardio, (B) com hipersinal T2 e sem realce tardio, (C) sem hipersinal T2 e com realce tardio e (D) com hipersinal T2 e com realce tardio. Analisamos o pico e a área sob a curva de troponina e CK-MB nos 6 grupos. O surgimento de hipersinal T2 também foi comparado entre os 3 grupos

intervencionistas, angioplastia, e cirurgia com e sem CEC. A quantificação de hipersinal T2 em gramas e porcentagem também foi comparada com o pico da liberação dos marcadores.

3.3 SEGUIMENTO CLÍNICO

Os pacientes foram avaliados durante a internação, e após a alta foram seguidos com consultas ambulatoriais a cada 6 meses, pela mesma equipe de cardiologistas clínicos. Os desfechos clínicos, durante seguimento de 5 anos, foram avaliados pela equipe cardiológica e incluídos em banco de dados específico do protocolo.

3.4 REVASCULARIZAÇÃO DO MIOCÁRDIO

Os procedimentos cirúrgicos de revascularização foram realizados eletivamente, com ou sem uso de circulação extracorpórea, pela mesma equipe de cirurgiões, com o objetivo de uniformização da técnica cirúrgica. O cirurgião cardíaco foi estimulado a alcançar a revascularização completa. O uso de enxertos de artéria mamária interna foi recomendado para todos os casos. A equipe cirúrgica realizou a técnica de revascularização coronariana adequada de acordo com as melhores práticas atuais. Cirurgiões com experiência comprovada em cirurgia com e sem circulação extracorpórea (CEC) realizaram os procedimentos. Foi utilizada solução cardioplégica

cristaloide fria para proteção miocárdica. O estabilizador Octopus (Medtronic, Inc, Minneapolis, MN, EUA) foi utilizado para cirurgia sem CEC.

A angioplastia coronariana percutânea também foi realizada eletivamente, com técnicas padronizadas e a mesma equipe de intervencionistas cardíacos. Ela ocorreu com um protocolo padrão que incluía a administração de ácido acetilsalicílico e bissulfato de clopidogrel antes do procedimento. O cardiologista intervencionista foi encorajado a tratar todas as artérias que pudessem contribuir para a isquemia e/ou apresentavam lesões com estenoses maiores de 70% do seu diâmetro. O dispositivo utilizado foram *stents* metálicos. A dilatação de um vaso estenótico foi considerada bem-sucedida se a estenose residual do diâmetro do lúmen fosse menor de 50%. Os pacientes tratados com *stents* coronários foram mantidos em regime antiplaquetário duplo por pelo menos 1 mês, e ácido acetilsalicílico em uso contínuo.

3.5 RESSONÂNCIA MAGNÉTICA CARDÍACA

Todos os pacientes foram submetidos à RMC antes e após as intervenções com aparelho de ressonância magnética de 1,5 Tesla (Philips Achieva®). Para as imagens Cine-RM foram realizadas sequências gradiente-eco, com precessão livre em estado de equilíbrio (*steady state free precession - SSFP*), nos eixos curto (transversal) e longo (longitudinal), gerando imagens em duas câmaras, quatro câmaras e via de saída do ventrículo esquerdo (parâmetros: tempo de repetição: 3,1 ms; tempo de eco:

1,5 ms; ângulo de rotação 60°; resolução espacial: 1,5 x 1,7 x 8,0 mm). Para a investigação da fibrose miocárdica, foram utilizadas imagens de realce tardio, geradas a partir de sequências gradiente-eco, com pulsos preparatórios de inversão-recuperação (*inversion-recovery*) e reconstruções sensíveis à fase (*phase-sensitive inversion recovery - PSIR*), com a finalidade de ajustar o tempo de inversão para anular o sinal normal do miocárdio (parâmetros: tempo de repetição: 6,1 ms; tempo de eco: 3,0 ms; ângulo de rotação 25°; resolução espacial: 1,5 x 2,0 x 8,0 mm). As imagens foram adquiridas após um tempo mínimo de 10 minutos após a injeção do meio de contraste à base de gadolínio (Dotarem, Guerbet Aulnay-Sous-Bois, França) na dose de 0,2 mmol por quilograma de peso do paciente (0,4 mL/kg). Todos os observadores estavam cegos quanto aos dados bioquímicos e procedimentais. A presença de áreas de realce tardio pelo gadolínio foi definida visualmente, e quando presentes foram quantificadas pelo método *full-width at half-maximum* (FWHM), e a área de penumbra (*grayzone*) como uma intensidade de imagem superior a 2 desvios padrão acima da média das intensidades. Áreas de realce tardio antigas, vistas na primeira ressonância foram desconsideradas para a avaliação.

O edema miocárdico foi detectado por imagens ponderadas em T2 realizadas com pulso rápido *spin-echo* (FSE) e pulso triplo de inversão-recuperação (*triple inversion-recovery*) com tempo de eco (TE) mais longo (sempre acima de 80 ms, geralmente 100 ms), com apneia, em eixo curto do ventrículo esquerdo. Os parâmetros foram: intervalo tempo de repetição (TR) de 2 vezes o intervalo RR, TE 80-120 ms, *echo train length* 24 (ETL),

tempo de inversão (TI) de 140 ms, espessura de corte 10 mm, com campo de visão 34 x 38 cm, matriz 128 x 128. A quantificação do hipersinal T2 ocorreu através de comparação com miocárdio não afetado e com musculatura esquelética dorsal ou torácica. A quantificação em comparação com miocárdio não alterado foi realizada de duas formas: áreas com intensidade de imagem maior que 3 desvios-padrão acima da média das intensidades das áreas não afetadas; e áreas com intensidade visualmente aumentada, calculada manualmente slice por slice conforme avaliação subjetiva. A quantificação do edema miocárdico por comparação do miocárdio com a musculatura esquelética levou em consideração a relação entre eles acima de 1,9 para diagnóstico. O software CMR42 (Circle Cardiovascular Imaging - Calgary - Canadá) foi utilizado para obter os dados.

3.6 ELETROCARDIOGRAMA

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

3.7 DOSAGEM DE BIOMARCADORES

A coleta de amostras de sangue de cada paciente para a aferição de troponina I e CK-MB massa foi realizada antes da cirurgia e após 6, 12, 24, 36, 48 e 72 horas do procedimento, totalizando sete coletas. Todas as amostras foram centrifugadas a 3000 rpm durante 20 minutos e foram analisadas em até 2 horas após a coleta. O imunoensaio utilizado para dosagem de troponina I foi ADVIA Centaur®, Siemens® Health Care Diagnostics, Tarrytown, NY, cujo valor limite inferior de detecção da troponina I é de 0,006 ng/mL. O valor do percentil 99 é 0,04 ng/mL e a percentagem do coeficiente de variação é de 10% a 0,03 ng/mL.

Em relação ao biomarcador CK-MB massa, o limite de detecção do imuno ensaio utilizado (AcuteCare® CK-MB assay Siemens®) foi de 0,18 ng/mL e o valor do percentil 99 variável de acordo com o sexo, com valores de 3,8 ng/mL para o sexo feminino e 4,4 ng/mL para o sexo masculino. A percentagem do coeficiente de variação para CK-MB especificado pelo fabricante é 3,91% em 3,55 ng/mL e 3,61% em 80 ng/mL.

3.8 DEFINIÇÃO DE INJÚRIA MIOCÁRDICA RELACIONADA A REVASCULARIZAÇÃO

De acordo com a terceira definição universal de infarto do miocárdio ⁽¹¹⁾, foi considerada injúria miocárdica relacionada ao procedimento, a elevação de troponina acima de 5 e 10 vezes o percentil 99 nas primeiras 48 horas subsequentes à intervenção, para os pacientes submetidos a intervenção coronariana percutânea e cirurgia de revascularização miocárdica, respectivamente ⁽¹¹⁾.

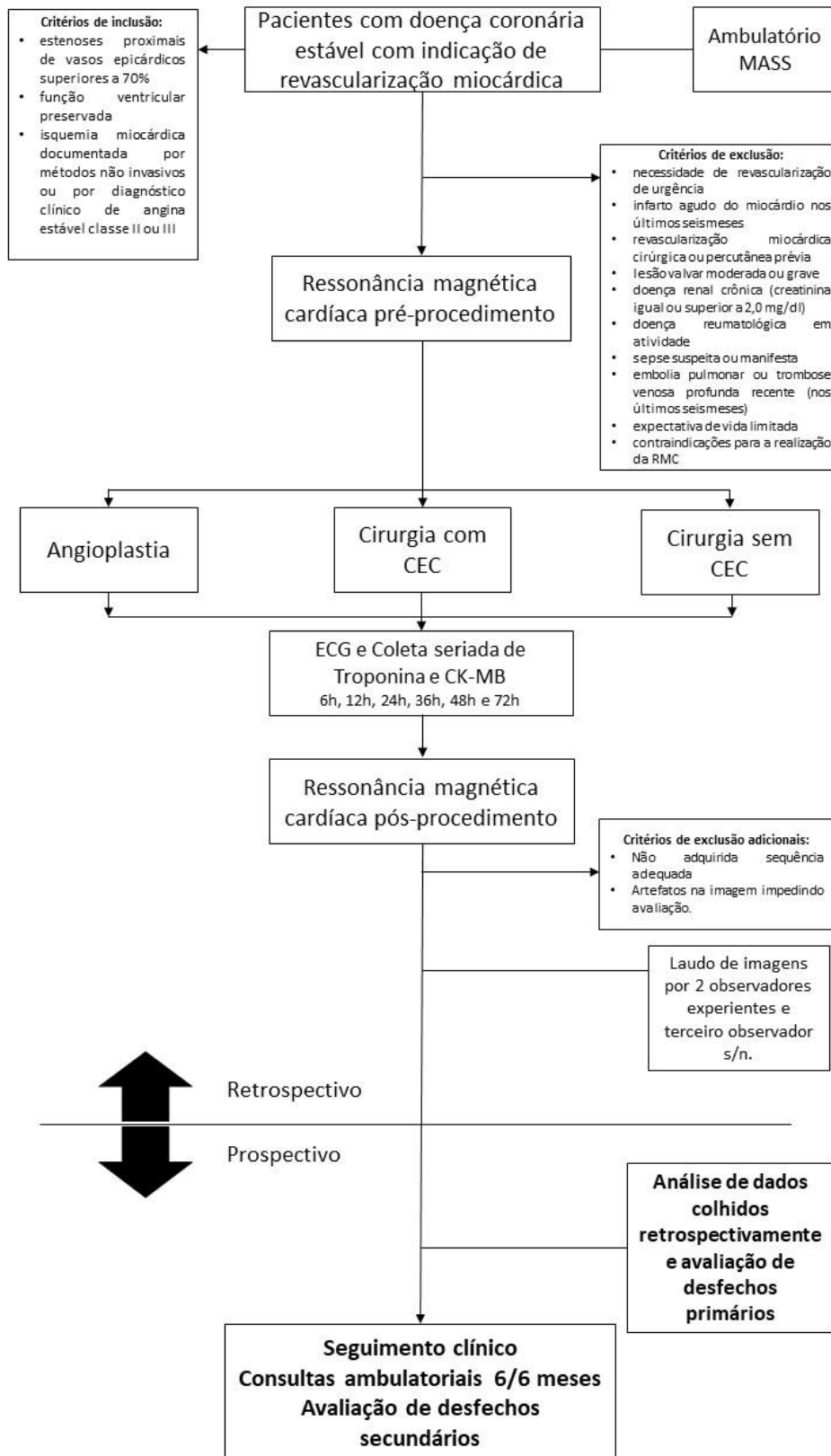


Figura 2 - Fluxograma do projeto. Os desfechos serão avaliados com análise prospectiva com dados colhidos retrospectivamente

3.9 ANÁLISE ESTATÍSTICA

As variáveis quantitativas foram apresentadas como médias e desvios padrões ou medianas e intervalos interquartis. As variáveis categóricas foram apresentadas como frequências absolutas e relativas.

As variáveis categóricas foram comparadas pelo teste qui-quadrado ou teste exato de Fisher ou teste da razão de verossimilhança. As variáveis quantitativas foram avaliadas quanto à normalidade de sua distribuição pelo teste Shapiro-Wilk. Aquelas com distribuição normal foram comparadas pelo teste t de Student e aquelas sem distribuição normal pelo teste Mann-Whitney. O pico de troponina e CK-MB, além da área sob a curva desses biomarcadores foram comparados entre os grupos com e sem edema miocárdico e entre os 4 grupos definidos pela presença de edema e realce tardio. A comparação da liberação destes biomarcadores foi realizada pelo teste Mann-Whitney e entre os 4 grupos pelo teste Kruskal-Wallis. As análises da ocorrência dos desfechos clínicos ao longo do período de seguimento de cinco anos foram analisadas por meio de curvas de Kaplan-Meier e comparadas pelo teste de log-rank. Finalmente análises de regressão de Cox foram realizadas com ajustes para covariáveis adquiridas no início do estudo.

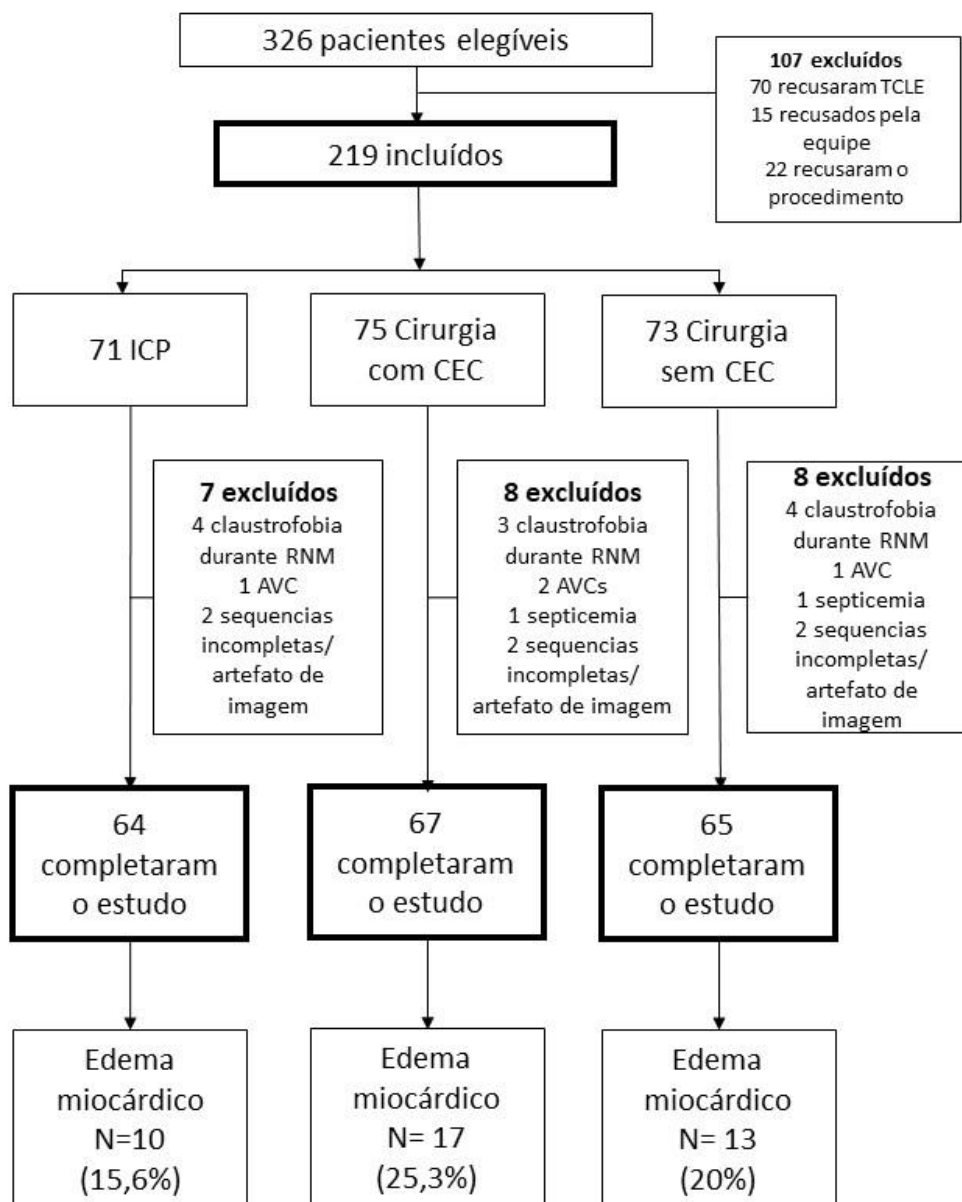
As análises foram realizadas no software R versão 3.6.2 e o nível de significância estatística estipulado de 5%.

4 Resultados

4 RESULTADOS

Entre maio de 2012 e março de 2014, foram selecionados 326 pacientes com indicação de revascularização miocárdica no Instituto do Coração do Hospital das Clínicas da FMUSP. Desta amostra, foram incluídos 219 indivíduos para o presente estudo, dos quais 148 (67,5%) foram submetidos à cirurgia de revascularização miocárdica (CRM) e 71 (32,4%) à intervenção coronária percutânea (ICP). Os motivos da não inclusão mais frequentes foram recusa de assinatura do termo de consentimento ou do procedimento pelo paciente ou pelo médico assistente (Figura 2). Posteriormente, foram excluídos pacientes nos quais não foi possível realizar a ressonância magnética devido a ocorrência de claustrofobia (4 no grupo angioplastia; 3 no grupo cirurgia com CEC; 4 no grupo cirurgia sem CEC). Intercorrências clínicas como acidente vascular cerebral e septicemia foram responsáveis por outras 6 exclusões. Por fim, 6 pacientes também foram excluídos devido não obtenção das sequencias específicas de ressonância estudadas neste projeto ou artefatos de imagem que inviabilizassem adequada análise. Desta forma, concluíram o estudo 64 pacientes submetidos a angioplastia, 67 pacientes submetidos a cirurgia com CEC e 65 pacientes submetidos a cirurgia sem CEC, totalizando 196 pacientes estudados. De acordo com os critérios estabelecidos no item 3.5 foram identificados os pacientes com edema miocárdico observado à

ressonância magnética cardíaca após procedimento de revascularização miocárdica.



TCLE: termo de consentimento livre e esclarecido. ICP: intervenção coronariana percutânea. CEC: circulação extracorpórea. RNM: ressonância magnética. AVC: acidente vascular cerebral

Figura 3 - Gráfico do fluxo da seleção de pacientes

4.1 CARACTERÍSTICAS INICIAIS DA POPULAÇÃO ESTUDADA

A população estudada apresentava média de idade de 62 (\pm 9,2) anos e 68% pertencia ao gênero masculino. Pouco mais de 84% apresentavam o diagnóstico de hipertensão arterial sistêmica e aproximadamente 44% apresentavam o diagnóstico de diabetes mellitus tipo 2. Os níveis médios de colesterol *low-density lipoprotein* (LDL) eram de 99,8 mg/dL. Além disso, um terço da população apresentava antecedente de tabagismo e infarto agudo do miocárdio prévio (Tabela 1).

Tabela 1 - Características basais da população estudada

Característica	Valor
Idade (média, anos, desvio padrão)	62 (\pm 9,2)
Sexo masculino (n, %)	134 (68%)
Hipertensão (n, %)	166 (84,6%)
Diabetes (n, %)	86 (43,8%)
Tabagismo (n, %)	55 (34%)
IAM prévio (n, %)	64 (32%)
Angina CCS 1 e 2 (%)	54,3%
Angina CCS 3 e 4 (%)	34,8%
Creatinina (média mg/dl)	1,05 (\pm 0,26)
Colesterol LDL (média, mg/dl)	99,84 (\pm 36,07)
Proteína C Reativa US (média mg/dl)	6,22 (\pm 10,25)
Troponina basal (média, ng/mL)	0,038 (\pm 0,207)
CKMB basal (média, ng/mL)	1,32 (\pm 1,13)
FEVE (média, %, desvio padrão)	66% (\pm 10,7)
Doença Coronária Triarterial (n, %)	131 (66,8%)
Envolvimento de artéria descendente anterior (n, %)	189 (96%)
Syntax Score (média, desvio padrão)	21 (\pm 9,37)
Tratamento cirúrgico (n, %)	132 (67,3%)

Os valores estão expressos como valor absoluto (porcentagem) ou média \pm desvio padrão. LDL, low density lipoprotein; CK-MB, Creatinofosfoquinase fração MB; SYNTAX, Synergy between Percutaneous Coronary Intervention with Taxus and Cardiac Surgery Study.

Os pacientes apresentavam função renal preservada com média de creatinina em 1,05 mg/dL. Os valores basais dos marcadores de necrose miocárdica eram CK-MB 1,32 mg/dL e troponina 0,038 ng/mL.

Do ponto de vista da doença coronária, quase 90% da população apresentava sintomas anginosos, e a função ventricular esquerda era preservada. Dois terços da população eram pacientes triarteriais e quase a totalidade apresentava doença na artéria descendente anterior. Estes pacientes apresentavam um Syntax score médio de 21 ($\pm 9,37$). Embora 32% dos pacientes tenham relatado infarto prévio, apenas 22,9% deles apresentava sinais fibrose na ressonância magnética pré-procedimento.

Em relação aos procedimentos de revascularização, a cirurgia foi realizada em 132 pacientes, enquanto que a ICP em 64 pacientes. O procedimento cirúrgico foi realizado com CEC em 67 pacientes e sem CEC em 65 pacientes. Foram realizadas 432 anastomoses (média de 3,17 por paciente). Na revascularização percutânea, foram realizadas 178 angioplastias, das quais 164 com stents (média de 2,48 stents por paciente). Não houve morte, infarto, necessidade de nova revascularização ou complicações maiores relacionadas aos procedimentos em quaisquer dos grupos de intervenção. Os pacientes realizaram a segunda ressonância com média de 7,82 dias e mediana de 7 dias da data do procedimento.

Após os procedimentos de revascularização, os pacientes foram acompanhados ambulatorialmente por um tempo mediano de seguimento de 5,0 anos (4,8-5,8 anos).

4.2 ANÁLISE DOS BIOMARCADORES DE NECROSE MIOCÁRDICA E A PRESENÇA DO HIPERSINAL T2 – GRUPOS 1 E 2

Resultados da análise das imagens da ressonância magnética registraram a ocorrência de hipersinal T2 (HT2) em 40 pacientes (Figura 3). Para pormenorizar a ocorrência de HT2, denominamos “grupo 1” os pacientes que apresentaram este achado na ressonância, e “grupo 2” os demais pacientes. Dados iniciais destas duas populações estão apresentados na Tabela 2.

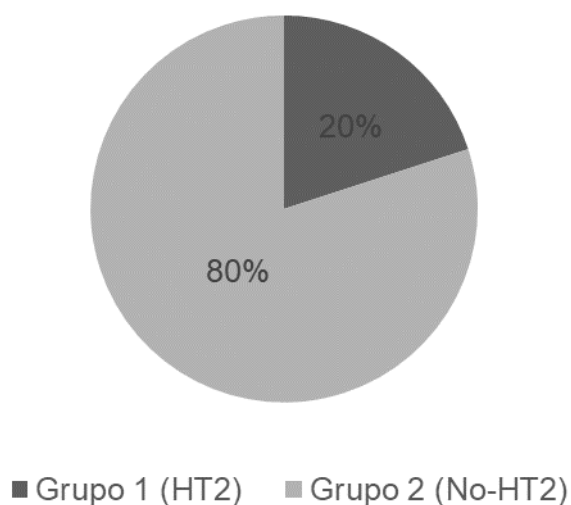


Figura 4 - Análise da presença de hipersinal T2 (HT2) na população estudada. Grupo 1 – com HT2. Grupo 2 - sem HT2

Ambos os grupos 1 e 2 foram semelhantes em diversas variáveis. Predominam em ambos os grupos pacientes adultos com média de idade comparável, 63 anos no grupo 1 e 62 anos no grupo 2, sendo a maioria do gênero masculino. Da mesma maneira foram equivalentes as frequências de determinados fatores de risco, como hipertensão arterial (82% e 85%, respectivamente), tabagismo (30% e 27%), infarto prévio (32,5% e 32,7%) e níveis de colesterol LDL (104 mg/dL e 98 mg/dL). A fração de ejeção do ventrículo esquerdo, importante fator prognóstico, foi similar em ambos os grupos (63% e 64%).

Por outro lado, algumas variáveis embora pareçam distintas entre os grupos, não atingiram significância estatística. A frequência de diabetes mellitus foi maior no grupo 2 (35 e 46%, respectivamente). Embora o grupo com HT2 novo tenha *Syntax Score* equivalente aos demais (21,5 e 21,3, respectivamente), a quantidade de coronariopatias triarteriais prevaleceu neste grupo (75% e 64%, respectivamente).

Tabela 2 - Características basais da população dos grupos 1 e 2

Característica	Hipersinal T2 Presente (Grupo 1) N = 40	Hipersinal T2 ausente (Grupo 2) N = 156	Valor do p
Idade (média, anos, desvio padrão)	63 (\pm 10,6)	62 (\pm 9)	p=0,42
Sexo masculino (n, %)	27 (67,5%)	107 (68,6%)	p=1
Hipertensão (n, %)	33 (82,5%)	133 (85,2%)	p=0,85
Diabetes (n, %)	14 (35%)	72 (46,1%)	p=0,28
Tabagismo (n, %)	12 (30%)	43 (27,5%)	p=0,82
IAM prévio (n, %)	13 (32,5%)	51 (32,7%)	p=1
Angina CCS 1 e 2 (%)	22 (55%)	84 (53,8%)	
Angina CCS 3 e 4 (%)	15 (37,5%)	53 (33,9%)	p=0,84
Creatinina (média mg/dl)	1,04 (\pm 0,29)	1,05 (\pm 0,26)	p=0,67
Colesterol LDL (média, mg/dl)	104 (\pm 40,1)	98,7 (\pm 34,9)	p=0,35
Proteína C Reativa US (média mg/dl)	4,14 (\pm 4,22)	6,74 (\pm 11,22)	p=0,09
Troponina basal (média, ng/mL)	0,09 (\pm 0,44)	0,03 (\pm 0,06)	p=0,35
CKMB baseline (média, ng/mL)	1,3 (\pm 0,79)	1,32 (\pm 1,21)	p=0,25
FEVE pré (média, %, desvio padrão)	63 (\pm 9,04)	64 (\pm 9,38)	p=0,35
Doença Coronária Triarterial (n, %)	30 (75%)	101 (64,7%)	p=0,60
Envolvimento de artéria descendente anterior (n, %)	40 (100%)	148 (94,8%)	p=0,22
Syntax Score (média, desvio padrão)	21,52 (\pm 10,78)	21,35 (\pm 9,01)	p=0,66
Tratamento cirúrgico (n, %)	30 (75%)	102 (65%)	p=0,33
Realce tardio antigo (n, %)	11 (27,5%)	36 (23%)	p=0,27
Realce tardio novo (n, %)	31 (77,5%)	7 (4,5%)	p<0,001

Os valores estão expressos como valor absoluto (porcentagem) ou média \pm desvio padrão. LDL, low density lipoprotein; CK-MB, Creatinofosfoquinase fração MB; SYNTAX, Synergy between Percutaneous Coronary Intervention with Taxus and Cardiac Surgery Study.

Em relação ao tipo de procedimento de revascularização, dos pacientes com HT2, 10 foram submetidos a procedimento de ICP, 17 a procedimento cirúrgico com CEC e 13 a procedimento cirúrgico sem CEC (Figura 2). Assim, no grupo HT2, 75% dos pacientes eram cirúrgicos, enquanto que no grupo sem HT2 apenas 65% dos pacientes foram submetidos a este tipo de procedimento (Tabela 2). Dos 64 pacientes submetidos a angioplastia, 15,6% apresentaram HT2. Este também ocorreu em 25,6% dos 67 pacientes submetidos a cirurgia com CEC, e em 20% dos 65 pacientes submetidos a cirurgia sem CEC (figura 2). A presença de HT2 conforme o tipo de revascularização cirúrgica (com ou sem CEC) foi distinto (25,6% e 20%, respectivamente) mas não alcançou significância estatística ($p=0,60$).

A liberação de marcadores de necrose miocárdica nos pacientes com evidência em imagem de hipersinal T2 novo ocorreu consistentemente tanto com a CKMB quanto com a troponina, conforme pode ser observado na Tabela 3.

Tabela 3 - Liberação de marcadores de necrose miocárdica nos grupos com hipersinal T2 (HT2) (grupo 1) e sem HT2 (grupo 2)

Definição	N	Pico CKMB (ng/dL)	Valor P	Pico Troponina I (ng/dL)	Valor P
1 Com HT2	40 (20%)	44,7 (23.1-81.6)	(p<0,0001)	8.9 (4.47-23.23)	(p<0,0001)
2 Sem HT2	156 (80%)	12,1 (3.7-22.8)		1.59 (0.37-3.48)	

HT2: hipersinal T2. CK-MB: creatinofosfoquinase fração MB.

A mediana do pico de liberação de CK-MB no grupo 1, com ocorrência de HT2, foi de 44,7 ng/dL, com intervalo interquartil (IIQ) de 23,2 a 81,6 ng/dL. No grupo 2, a mediana do pico da liberação foi de apenas 12,1 ng/dL (IIQ 3,7-22,8 ng/dL). Assim, observamos aproximadamente 4 vezes maior liberação de CK-MB ($p < 0,0001$) no grupo com o edema miocárdico, como observa-se na Figura 5.

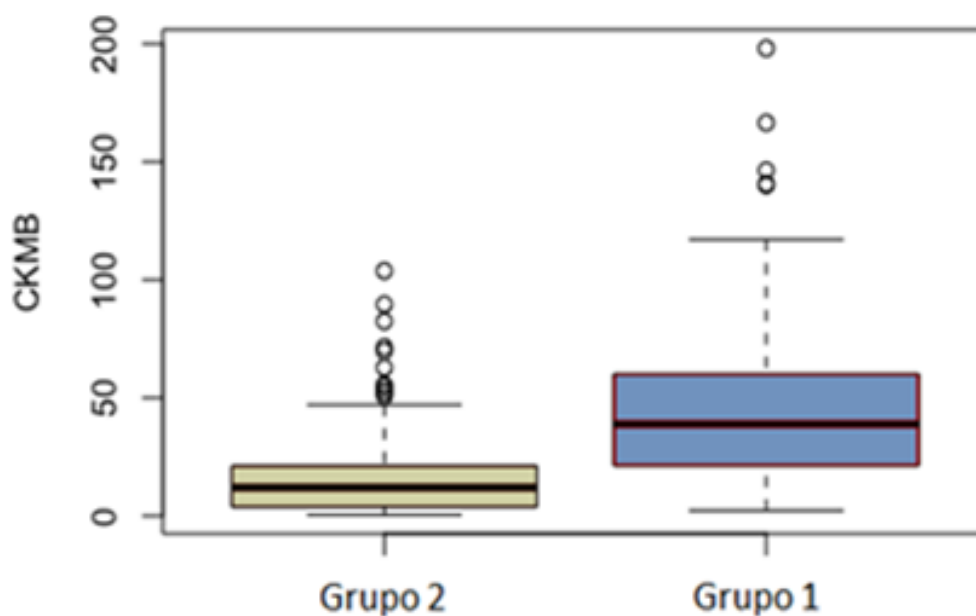


Figura 5 - Representação da liberação de CK-MB nos pacientes com e sem hipersinal T2, expressa em mediana e intervalos interquartis. Nota-se evidente maior liberação de CK-MB no grupo 1, com HT2. HT2: hipersinal T2. CK-MB: níveis de creatinofosfoquinase fração MB

O pico de liberação da troponina após o procedimento foi equivalente à liberação de CK-MB. O grupo 2 obteve uma mediana de 1,6 ng/dL (0,4-3,5 ng/dL), oposto a uma liberação cerca de 5 vezes maior ($p < 0,0001$), de 8,9 ng/dL (4,5-23,2 ng/dL), no grupo 1, com HT2, conforme observa-se na Figura 6.

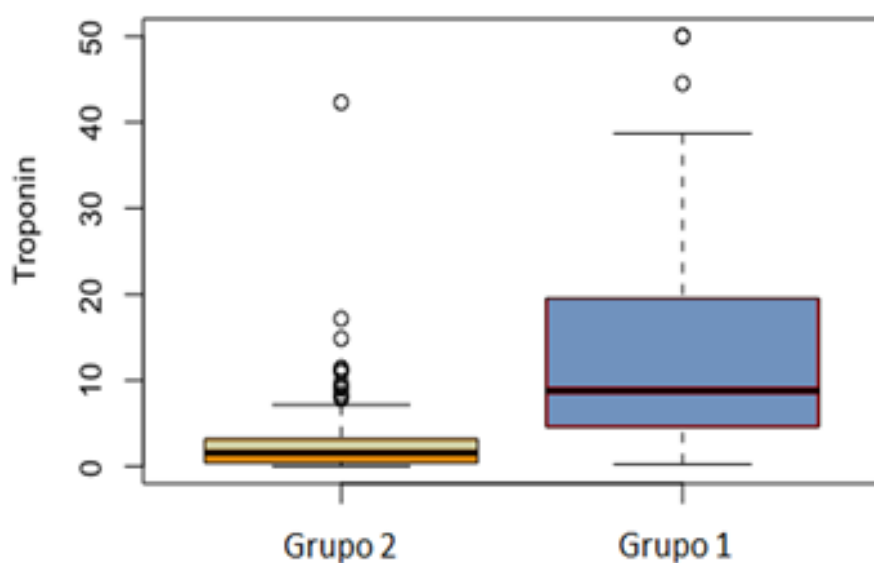


Figura 6 - Representação da liberação de Troponina I nos pacientes com e sem hipersinal T2, expressa em mediana e intervalos interquartis. Nota-se evidente maior liberação de troponina no grupo 1, com edema miocárdico. HT2: hipersinal T2. Troponin: níveis de troponina I

A quantificação da área de hipersinal T2 foi obtida, observando-se mediana de 13,72 g (IIQ 10,9-21,2 g) de miocárdio com edema por meio da análise manual, e mediana de 15,5 g (IIQ 11,82-19,75 g) por meio da análise objetiva de 3 desvios padrão em relação ao músculo não afetado. As análises de correlação da área de HT2 com o pico da liberação de biomarcadores não revelou significância estatística com $r = 0,23$ para troponina ($p=0,13$) e $r = 0,20$ para CK-MB ($p=0,19$) na análise objetiva de 3 desvios padrão.

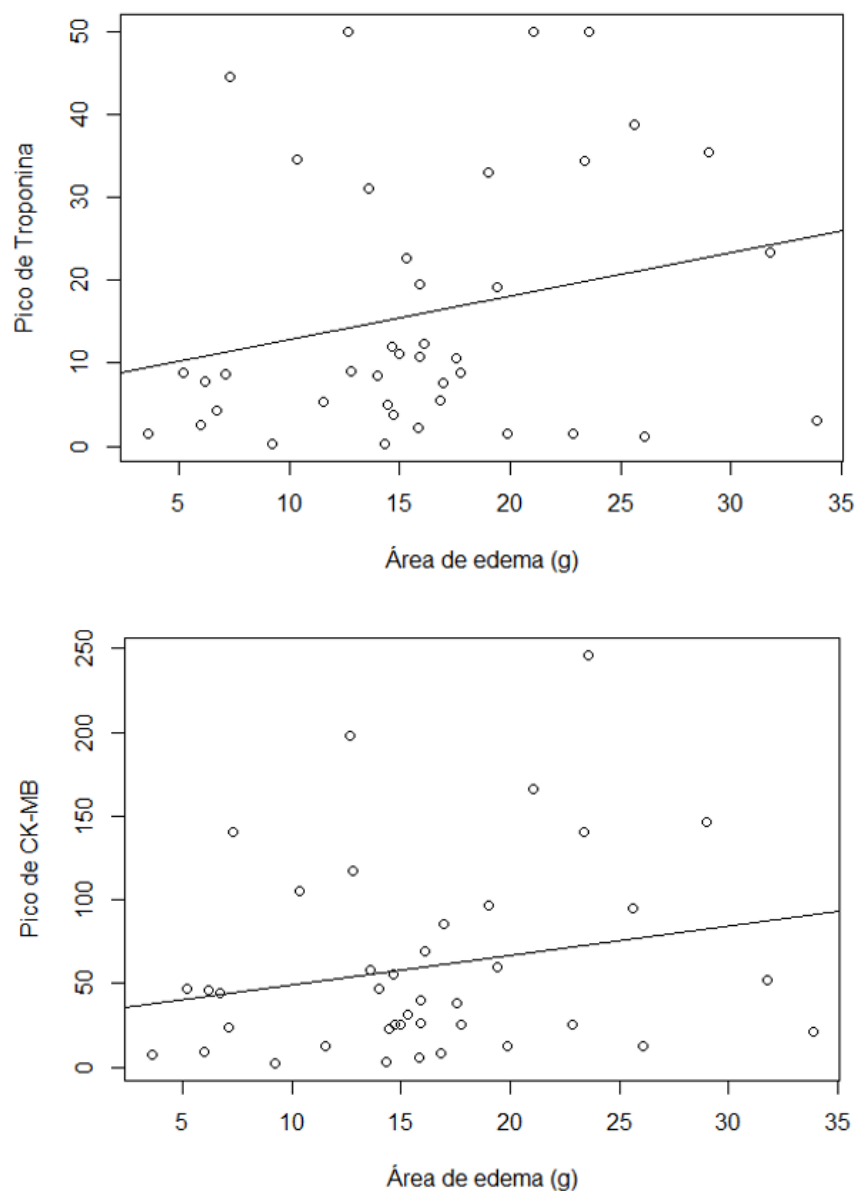


Figura 7 - Gráficos de dispersão, acima demonstrando a relação do pico de troponina com a área de HT2 - utilizando análise de 3 desvios padrão, abaixo demonstrando a relação do pico de CK-MB com a área de HT2, através da mesma metodologia de análise

O segmento do miocárdio mais afetado pelo hipersinal T2 foi o inferolateral médio, com ocorrência em 27,5% dos pacientes que apresentavam edema, seguido dos segmentos inferolateral basal, anterolateral basal, anterolateral médio e anterior apical, todos ocorrendo em cerca de 12,5% dos pacientes.

Tabela 4 - Incidência de hipersinal T2 miocárdio por segmento do ventrículo esquerdo

Segmento		Local de ocorrência de hipersinal T2 / Pacientes com HT2 (Grupo 1) (%)
BASAL	ANTERIOR	2,5%
BASAL	ANTEROSEPTAL	0,0%
BASAL	INFEROSEPTAL	7,5%
BASAL	INFERIOR	10,0%
BASAL	INFEROLATERAL	12,5%
BASAL	ANTEROLATERAL	12,5%
MÉDIO	ANTERIOR	2,5%
MÉDIO	ANTEROSEPTAL	10,0%
MÉDIO	INFEROSEPTAL	7,5%
MÉDIO	INFERIOR	10,0%
MÉDIO	INFEROLATERAL	27,5%
MÉDIO	ANTEROLATERAL	12,5%
APICAL	ANTERIOR	12,5%
APICAL	SEPTAL	7,5%
APICAL	INFERIOR	7,5%
APICAL	LATERAL	5,0%
ÁPEX		5,0%

O segmento do miocárdio mais afetado por alterações de contratilidade segmentar também foi o inferolateral médio, com ocorrência em 32,5% dos pacientes que apresentavam edema, seguido dos segmentos inferior médio (20% dos casos de edema) e inferior basal (17,5% dos casos).

Tabela 5 - Incidência de déficit contratilidade por segmento do ventrículo esquerdo

Segmento		Ocorrência de déficit de contratilidade segmentar / Pacientes com HT2 (Grupo 1)(%)
BASAL	ANTERIOR	0,0%
BASAL	ANTEROSEPTAL	0,0%
BASAL	INFEROSEPTAL	12,5%
BASAL	INFERIOR	17,5%
BASAL	INFEROLATERAL	12,5%
BASAL	ANTEROLATERAL	7,5%
MÉDIO	ANTERIOR	7,5%
MÉDIO	ANTEROSEPTAL	12,5%
MÉDIO	INFEROSEPTAL	7,5%
MÉDIO	INFERIOR	20,0%
MÉDIO	INFEROLATERAL	32,5%
MÉDIO	ANTEROLATERAL	10,0%
APICAL	ANTERIOR	7,5%
APICAL	SEPTAL	2,5%
APICAL	INFERIOR	10,0%
APICAL	LATERAL	12,5%
APEX		5,0%

Dentre todos os segmentos do ventrículo esquerdo com hipersinal T2, 69,67% deles apresentavam hipocontratilidade segmentar.

Nos pacientes com HT2 observamos coincidência elevada com o surgimento de realce tardio novo (RT), sendo que isto ocorre em 77,4% dos pacientes com HT2 (Tabela 2). Tal achado motivou uma análise subsequente estratificando os pacientes em subgrupos com achados distintos em relação as variáveis HT2 e RT.

Os pacientes que apresentaram novo realce tardio neste estudo tiveram mediana de 4,93 g (IIQ 2,7-9,7g) de realce tardio no ventrículo esquerdo, após o procedimento de revascularização.

4.3 ANÁLISE DOS BIOMARCADORES DE NECROSE MIOCÁRDICA E A PRESENÇA DE HIPERSINAL T2 (HT2) E REALCE TARDIO (RT)

A estratificação dos pacientes a partir da presença do hipersinal T2 e da presença do realce tardio revelou 4 novos grupos: A, B, C e D. As frequências relativas dos pacientes nos 4 grupos podem ser observadas na Figura 8.

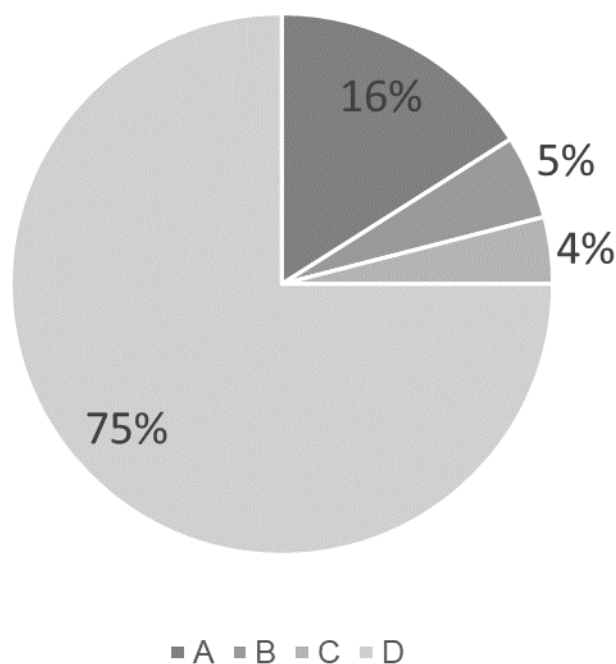


Figura 8 - Representação dos grupos após estratificação pela presença de hipersinal T2 (HT2) e realce tardio novo (RT). Grupo A: sem HT2, sem RT. Grupo B: com HT2, sem RT. Grupo C: sem HT2, com RT. Grupo D: com HT2, com RT

Dos 196 pacientes, 149 (75%) não apresentavam HT2 ou RT (Grupo A). Estes pacientes apresentaram pico de liberação de CK-MB de 12,0 ng/dL (3,7-22,7 ng/dL) (Tabela 6). Adicionalmente, estes pacientes apresentaram pico de liberação de troponina de 1,5 ng/dL (0,4-3,2 ng/dL), como pode ser observado na Tabela 7.

Tabela 6 - Definição dos grupos A, B, C e D, e representação dos picos da liberação de CKMB

Grupo	Hipersinal T2	Realce tardio novo	N	Pico CKMB (ng/dL)	Valor P
A	Sem	Sem	149 (75%)	12,02 (3,71-22,72)	(p<0,0001)
B	Com	Sem	9 (5%)	44,70 (9,58-69,43)	
C	Sem	Com	7 (4%)	18,29 (11,50-31,32)	
D	Com	Com	31 (16%)	42,77 (24,93-95,72)	

O grupo B foi composto por 9 pacientes (5%) e apresentou somente imagens de HT2 à RMC, sem imagens de realce tardio associado. Este grupo apresentou pico de liberação de CK-MB de 44,7 ng/dL (9,5-69,4 ng/dL) (Tabela 6), e pico de troponina de 5,4 ng/dL (4,3-12,4 ng/dL), como pode ser observado na Tabela 7.

Tabela 7 - Definição dos grupos A, B, C e D, e representação dos picos da liberação de Troponina I

Grupo	Hipersinal T2	Realce tardio novo	N	Pico Troponina I (ng/dL)	Valor P
A	Sem	Sem	149 (75%)	1,52 (0,37-3,20)	(p<0,0001)
B	Com	Sem	9 (5%)	5,45 (4,29-12,40)	
C	Sem	Com	7 (4%)	5,04 (3,09-11,25)	
D	Com	Com	31 (16%)	9,84 (5,01-31,54)	

Os pacientes que apresentaram imagens de novo realce tardio, porém sem achados de hipersinal T2, formaram o grupo C, este com 7 pacientes (4%). O pico de liberação de CK-MB foi de 18,3 ng/dL (11,5-31,3 ng/dL) e da troponina foi de 5,0 ng/dL (3,1-11,2 ng/dL) nestes pacientes como observado nas Tabelas 6 e 7 respectivamente.

Finalmente, 31 pacientes (16%) que apresentaram tanto imagens de hipersinal T2 como também de realce tardio novo compuseram o grupo D. Estes pacientes tiveram as maiores liberações de marcadores, com pico de liberação de CK-MB em 42,8 ng/dL (24,9-95,7 ng/dL) (Tabela 6) e de troponina em 9,8 ng/dL (5,0-31,5 ng/dL) (Tabela 7).

A comparação direta entre os grupos A, B, C e D encontrou diferenças estatisticamente significativas ($P < 0,0001$), notando-se liberação de quase 2 vezes mais troponina no grupo com HT2 e RT (grupo D), em relação aos grupos B (HT2 isolado) e C (RT isolado) (Tabela 7). E estes, por sua vez apresentaram liberação de cerca de 3 vezes mais troponina do que o grupo A (sem HT2 e sem RT) (Figura 10; Tabela 7). A mesma comparação com base na CK-MB (Figura 9; Tabela 6) mostrou liberações semelhantes entre os grupos D (HT2 e RT) e B (somente HT2), ambas com aproximadamente o dobro da liberação observada no grupo C (somente RT), e três vezes maior que o grupo A (nenhum achado) com $p < 0,0001$.

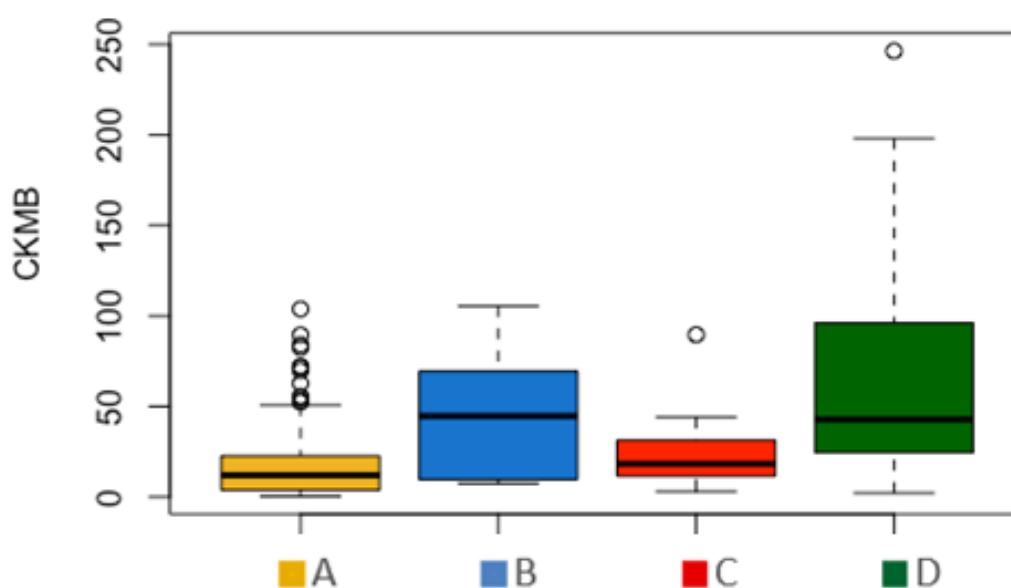


Figura 9 - Mediana do pico de liberação de CK-MB (ng/dL) pelos pacientes dos grupos A (sem HT2, sem RT), B (com HT2, sem RT), C (sem HT2, com RT) e D (com HT2, com RT). CK-MB: creatinofosfoquinase fração MB. HT2: hipersinal T2. RT: realce tardio

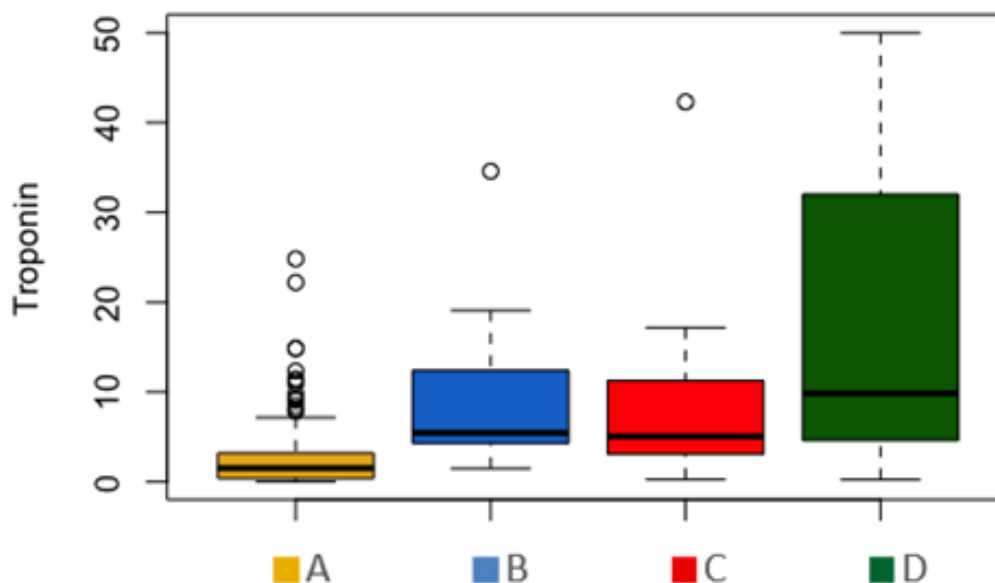


Figura 10 - Mediana do pico de liberação de Troponina I pelos pacientes dos grupos A (sem HT2, sem RT), B (com HT2, sem RT), C (sem HT2, com RT) e D (com HT2, com RT). Troponin: níveis de troponina I (ng/dL). HT2: hipersinal T2. RT: realce tardio

Comparando-se diretamente os resultados dos grupos A e B, ou seja, pacientes com e sem HT2 isoladamente, notou-se liberação 3,6 vezes maior de troponina no grupo B ($p=0,0006$) e liberação 3,7 vezes maior de CK-MB também no grupo B ($p=0,01$), o que sugere liberação mais significativa nos pacientes com presença de edema miocárdico.

Por último, ao se analisar a liberação de biomarcadores entre os pacientes com realce tardio (grupos C e D), nota-se uma liberação mais acentuada nos pacientes com hipersinal T2 associado.

As áreas de edema e realce tardio nos grupos B, C e D foram calculadas. O grupo B apresentou área de edema de 14,5 g (6,3 – 16,9 g). O grupo C apresentou área de realce tardio de 6,1 g (1,24-15,9 g). Por fim, o

grupo D apresentou área de edema miocárdico de 15,81 g (12,81-22,83 g) e de realce tardio de 4,84 g (2,70-9,14 g).

Assim, após estratificação pela presença de realce tardio (RT), os pacientes com hipersinal T2 (HT2) apresentam maior liberação de marcadores de necrose miocárdica em comparação a pacientes sem nenhuma das condições ou com realce tardio isolado. Além disso, os pacientes com realce tardio que apresentam HT2 associado, apresentam maior liberação do que aqueles com apenas realce tardio.

4.4 ANÁLISE DE EVENTOS CLÍNICOS E FUNÇÃO VENTRICULAR

A ocorrência dos desfechos secundários combinados (morte, infarto agudo do miocárdio, internação hospitalar ou revascularização adicional) foi mais frequente no grupo HT2. O desfecho composto ocorreu em 9 (22,5%) pacientes do grupo HT2 e 19 (12,18%) pacientes do grupo não-HT2 ao longo de 5 anos. Apesar dessa diferença, esta não se apresentou estatisticamente significativa, com HR = 2,04 (IC 95% 0,92 – 4,53; $p=0,07$), conforme pode-se observar nas curvas de Kaplan-Meier representadas na Figura 11.

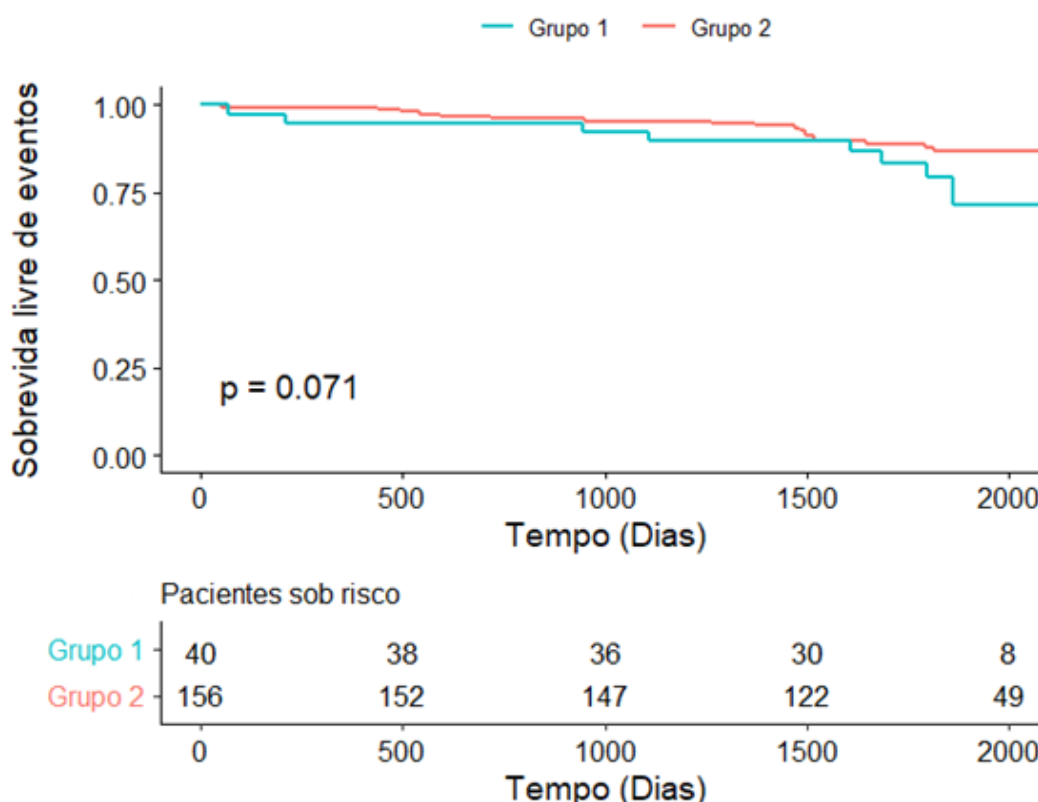


Figura 11 - Kaplan-Meier com as estimativas de eventos combinados entre os grupos 1 e 2, mostrando ausência de diferença estatisticamente significativa na ocorrência de eventos entre os grupos. Grupo 1 = pacientes com HT2. Grupo 2 = pacientes sem HT2

Não ocorreram eventos intra-hospitalares. Adicionalmente, foram feitas análises estratificadas entre os grupos A e B, aqueles sem e com HT2 que não apresentavam realce novo, e entre os grupos C e D, aqueles com realce novo que podiam ou não apresentar HT2, e não foi encontrado diferença significativa na ocorrência de eventos combinados.

A função ventricular foi calculada por meio da fração de ejeção do ventrículo esquerdo. O grupo 1, com HT2, apresentou uma queda na mediana da fração de ejeção de 63% para 60% e na média de 63% para 59% comparativamente no estudo antes e após o procedimento de revascularização ($p=0,14$) (Figura 12). O grupo 2, sem HT2, obteve um aumento na mediana da fração de ejeção de 63% para 65% e na média de 62,7% para 63,7% nas mesmas análises ($p=0,17$) (Figura 12). Considerando-se a diferença relativa entre a fração de ejeção pré e pós procedimento, o grupo 1 teve uma queda média de 4,4%, enquanto que o grupo 2 teve um aumento médio de 2,2% ($p=0,057$) (Figura 13).

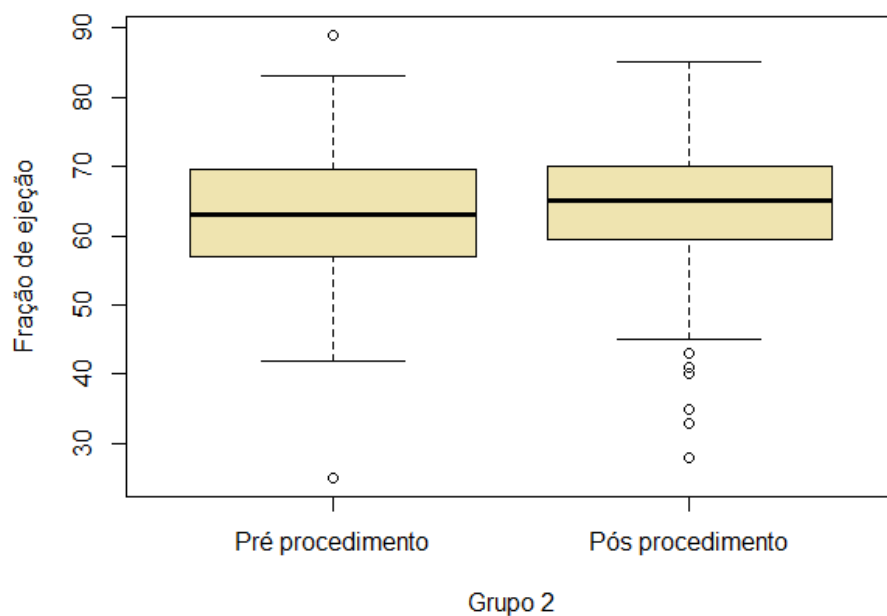
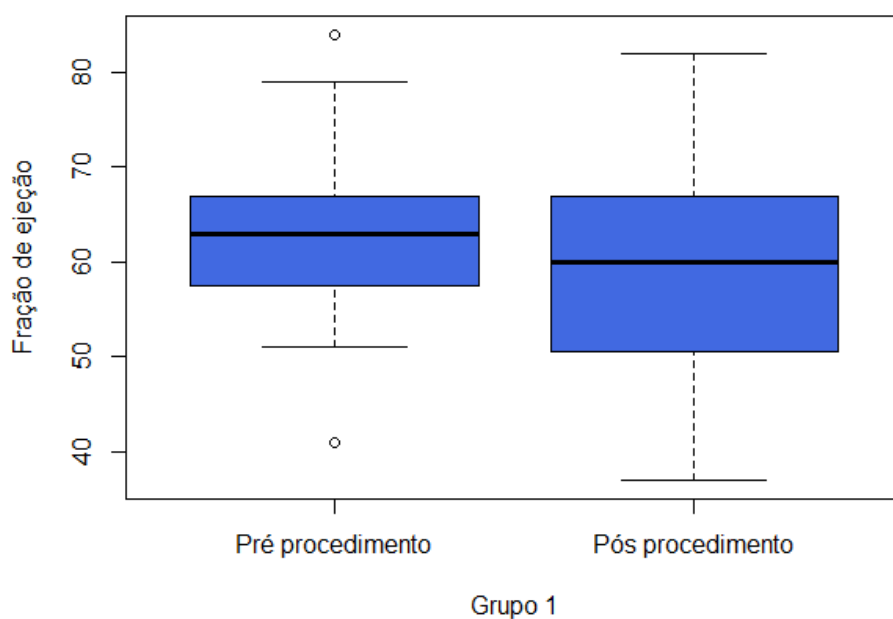


Figura 12 - Comparação entre a fração de ejeção pré e pós procedimento, no grupo 1 acima, no boxplot em azul ($p=0,14$), e no grupo 2 abaixo, no boxplot em bege ($p=0,17$). Nota-se tendência de queda no grupo 1

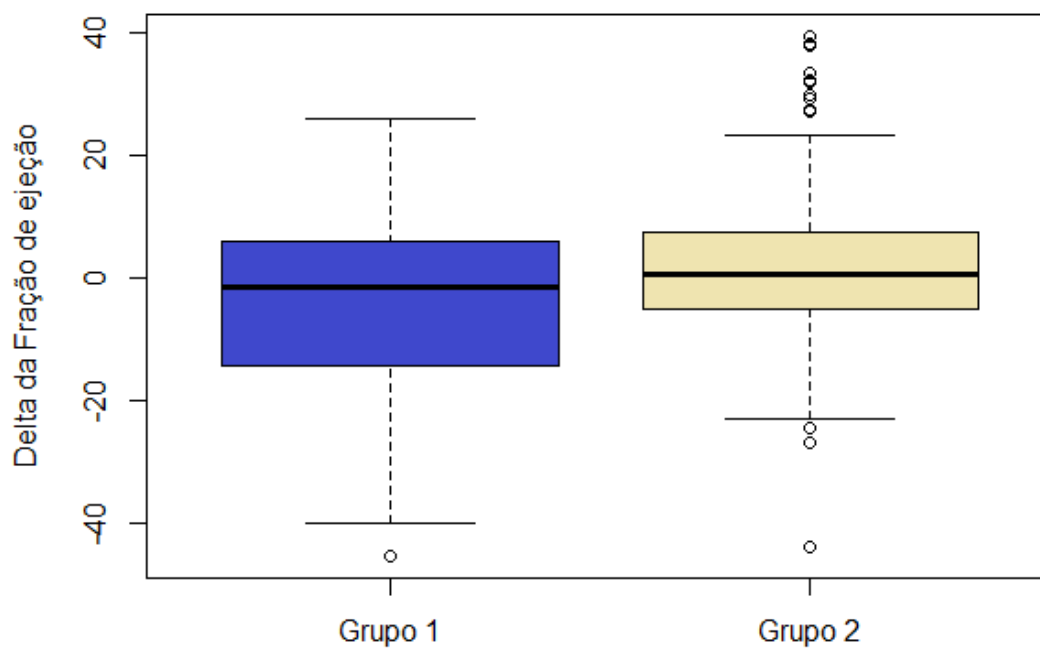


Figura 13 - Comparação do delta da fração de ejeção no grupo 1 - com HT2 - e no grupo 2 - sem HT2. Nota-se tendência a quedas na FEVE no grupo 1 e elevação da FEVE no grupo 2 ($p=0,057$)

5 Discussão

5 DISCUSSÃO

Os resultados deste estudo encontraram uma associação forte entre a presença de hipersinal T2 (HT2) e a liberação de marcadores de necrose miocárdica, e, portanto, injúria cardíaca após procedimentos de revascularização miocárdica. As liberações de CKMB e troponina foram 3,7 ($p < 0,001$) e 5,9 vezes maiores ($p < 0,001$), respectivamente, nos pacientes que apresentavam HT2 em comparação com os demais pacientes.

A consistência dos resultados tanto nas medidas de CKMB como nas medidas de troponina reforça o papel marcador de dano tecidual relacionado ao edema miocárdico na ressonância magnética cardíaca (RMC).

Poucos estudos prospectivos testaram a presença do HT2 e a magnitude da liberação de marcadores de necrose. Raman *et al.* ⁽¹⁸⁾ avaliaram o surgimento do hipersinal T2 em pacientes admitidos com síndromes coronarianas agudas sem supra desnivelamento do segmento ST, e encontraram liberação 10,8 vezes maior de marcadores em pacientes com edema miocárdico, resultado consistente com o papel marcador de injúria do hipersinal T2.

Observando-se a população do estudo, tem-se uma apresentação das diferentes variáveis tipicamente representando uma população coronariana, com maioria do gênero masculino (68%) e elevada prevalência de fatores de risco para aterosclerose, porém não havendo diferença significativa entre os grupos 1 e 2, exceto a presença de novo realce tardio,

mais frequente nos pacientes com HT2. A alta correlação entre edema miocárdico e presença de novo realce tardio em alguns pacientes sugere que possivelmente ambas as condições estejam dentro de um espectro de gravidade de um mesmo problema – a injúria miocárdica periprocedimento.

Por este motivo, realizou-se uma análise adicional estratificando os pacientes pela presença de novo realce tardio. Notou-se que a maior liberação de biomarcadores em pacientes com HT2 ocorreu independentemente da presença de novo realce tardio, haja visto que na comparação entre os grupos A e B, ambos sem realce tardio, observamos uma liberação 3,7 vezes maior de CKMB e 3,6 vezes maior de troponina nos pacientes com a presença de HT2 ($p < 0,001$). Além disso, a presença do HT2 enfatizou a injúria miocárdica mesmo em pacientes com realce tardio novo, visto que a comparação entre os grupos C e D, ambos com novo realce tardio, observou-se o dobro da liberação de CKMB e 1,9 vezes ($p < 0,001$) mais liberação de troponina nos pacientes com edema miocárdico associado. Finalmente, a magnitude da liberação de biomarcadores foi semelhante entre os grupos B e C. Embora seja razoável que o dano miocárdico apresentado pelo RT seja mais pronunciado e, conseqüentemente deve estar associado a maior liberação de biomarcadores do que o edema miocárdico, esses resultados podem ser explicados pela maior área de HT2 no grupo B do que a área de LGE no grupo C.

Estes resultados podem justificar ao menos parcialmente a elevação excessiva de biomarcadores após procedimentos de revascularização mesmo em pacientes que não apresentaram infarto periprocedimento, fato

observado pelo estudo MASS V. Alguns autores sugerem que possa ocorrer aumento de níveis de troponina mesmo em danos reversíveis ao miocárdio ⁽²⁵⁾. Alguns mecanismos propostos são o aumento de permeabilidade celular, com liberação de troponina citosólica e liberação de produtos de degradação de troponina ⁽²⁴⁾.

Embora a caracterização da área do edema em gramas, pelos diferentes métodos, tenha tido relação diretamente proporcional à liberação de biomarcadores no gráfico de dispersão, a correlação obtida foi modesta ($r=0,20$ e $r=0,23$ para ckmb e troponina respectivamente). Estes dados podem se justificar pela liberação errática dos biomarcadores, que pode não se correlacionar de maneira direta e linear com a área afetada. Além disso, a dificuldade técnica em estabelecer os limites do hipersinal em T2 à RMC no momento da quantificação, na maioria das vezes por artefatos, também pode prejudicar a obtenção da área afetada.

O HT2, representando edema miocárdico, potencialmente gera disfunção celular e cardíaca, por meio de atordoamento e disfunção sistólica e/ou diastólica ^(2, 26). O extravasamento intersticial de proteínas e células, causadas pelo edema vasogênico pode provocar fibrose intersticial e intensificar a disfunção cardíaca. Neste sentido, observamos a função ventricular por meio da fração de ejeção, e observamos uma tendência interessante de queda de fração de ejeção no grupo com edema miocárdico, de 4,4%, contrastando com aumento de fração de ejeção no grupo sem edema miocárdico, de 2,2%, cujo nível de significância estatística limítrofe

($p=0,057$) pode se justificar pelo número reduzido de pacientes incluídos, e, portanto, ausência de poder deste estudo para esta análise específica.

Ainda com intuito de avaliar possíveis efeitos funcionais da presença de HT2 à RMC, observamos a concordância entre hipocontratilidade e presença de HT2 em mais de dois terços dos pacientes. O segmento miocárdico mais afetado pelo edema miocárdico (inferolateral médio, em 27,5% dos pacientes com HT2) também é o segmento miocárdico mais afetado por hipocontratilidade segmentar (em 32,5% dos pacientes com HT2). Estes dados representam possível disfunção regional provocada pela presença do edema, embora sem comprometimento da função ventricular como um todo.

Na avaliação de desfechos clínicos, não foi observada diferença estatisticamente significativa entre as populações com e sem edema miocárdico no desfecho secundário composto - morte, infarto agudo do miocárdio, internação hospitalar ou revascularização adicional. Salienta-se que no período intra-hospitalar, em que o ventrículo esquerdo sob injúria está sob maior risco de arritmias ou disfunção, não houve eventos cardiovasculares.

Assim, ainda que traga alterações funcionais ao ventrículo esquerdo, a presença do edema miocárdico na população desta amostra não promoveu maior risco de desfechos clínicos. Embora o estudo de Raman *et al.* ⁽¹⁸⁾ tenha sugerido maior ocorrência de desfechos na população com edema miocárdico, sua população era composta por pacientes em vigência de síndromes coronarianas agudas, e as diferenças nos resultados

provavelmente se devem ao diferente prognóstico do infarto espontâneo quando comparado ao da injúria periprocedimento.

6 Conclusão

6 CONCLUSÃO

Neste estudo, o surgimento do edema miocárdico após procedimentos de revascularização foi associado a maior liberação de biomarcadores de necrose, indicando a ocorrência de injúria miocárdica. Sua presença acentuou a injúria e a liberação de biomarcadores mesmo em pacientes com realce tardio novo, provocou uma tendência de queda na função ventricular esquerda, mas não foi associada a maior ocorrência de eventos cardiovasculares.

7 Referências

7 REFERÊNCIAS

1. Eitel I, Friedrich MG. T2-weighted cardiovascular magnetic resonance in acute cardiac disease. *J Cardiovasc Magn Reson*. 2011;13(1):13.
2. Friedrich MG. Myocardial edema - a new clinical entity? *Nat Rev Cardiol*. 2010;7(5):292-6.
3. Fernandes JL, Rochitte CE, Nomura CH, Azevedo Filho CF, Pinto IMF, Nacif MS, Loureiro R, Cury RC, Alexanderson E, Di Nunzio HJ, Cerri GG, Kalil Filho R. *Ressonância e tomografia cardiovascular*. Barueri, SP: Editora Manole; 2013.
4. Kiricuta IC, Jr., Simplaceanu V. Tissue water content and nuclear magnetic resonance in normal and tumor tissues. *Cancer Res*. 1975;35(5):1164-7.
5. Mangion K, Corcoran D, Carrick D, Berry C. New perspectives on the role of cardiac magnetic resonance imaging to evaluate myocardial salvage and myocardial hemorrhage after acute reperfused ST-elevation myocardial infarction. *Expert Rev Cardiovasc Ther*. 2016;14(7):843-54.
6. Arai AE, Leung S, Kellman P. Controversies in cardiovascular MR imaging: reasons why imaging myocardial T2 has clinical and pathophysiologic value in acute myocardial infarction. *Radiology*. 2012;265(1):23-32.
7. Wince WB, Kim RJ. Molecular imaging: T2-weighted CMR of the area at risk--a risky business? *Nat Rev Cardiol*. 2010;7(10):547-9.

8. Tscholakoff D, Higgins CB, McNamara MT, Derugin N. Early-phase myocardial infarction: evaluation by MR imaging. *Radiology*. 1986;159(3):667-72.
9. Garcia-Dorado D, Oliveras J, Gili J, Sanz E, Perez-Villa F, Barrabes J, Carreras MJ, Solares J, Soler-Soler J. Analysis of myocardial oedema by magnetic resonance imaging early after coronary artery occlusion with or without reperfusion. *Cardiovasc Res*. 1993;27(8):1462-9.
10. Abdel-Aty H, Cocker M, Meek C, Tyberg JV, Friedrich MG. Edema as a very early marker for acute myocardial ischemia: a cardiovascular magnetic resonance study. *J Am Coll Cardiol*. 2009;53(14):1194-201.
11. Thygesen K, Alpert JS, Jaffe AS, Simoons ML, Chaitman BR, White HD, et al. Third universal definition of myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol*. 2012;60(16):1581-98.
12. Krittayaphong R, Saiviroonporn P, Boonyasirinant T, Udompunturak S. Prevalence and prognosis of myocardial scar in patients with known or suspected coronary artery disease and normal wall motion. *J Cardiovasc Magn Reson*. 2011;13(1):2.
13. Kim RJ, Fieno DS, Parrish TB, Harris K, Chen EL, Simonetti O, Bundy J, Finn JP, Klocke FJ, Judd RM. Relationship of MRI delayed contrast enhancement to irreversible injury, infarct age, and contractile function. *Circulation*. 1999;100(19):1992-2002.
14. Fieno DS, Kim RJ, Chen EL, Lomasney JW, Klocke FJ, Judd RM. Contrast-enhanced magnetic resonance imaging of myocardium at risk: distinction between reversible and irreversible injury throughout infarct healing. *J Am Coll Cardiol*. 2000;36(6):1985-91.

15. Aletras AH, Tilak GS, Natanzon A, Hsu LY, Gonzalez FM, Hoyt RF, Jr., Arai AE. Retrospective determination of the area at risk for reperfused acute myocardial infarction with T2-weighted cardiac magnetic resonance imaging: histopathological and displacement encoding with stimulated echoes (DENSE) functional validations. *Circulation*. 2006;113(15):1865-70.
16. Berry C, Kellman P, Mancini C, Chen MY, Bandettini WP, Lowrey T, Hsu LY, Aletras AH, Arai AE. Magnetic resonance imaging delineates the ischemic area at risk and myocardial salvage in patients with acute myocardial infarction. *Circ Cardiovasc Imaging*. 2010;3(5):527-35.
17. Bulluck H, White SK, Frohlich GM, Casson SG, O'Meara C, Newton A, Nicholas J, Weale P, Wan SM, Sirker A, Moon JC, Yellon DM, Groves A, Menezes L, Hausenloy DJ. Quantifying the area at risk in reperfused ST-segment-elevation myocardial infarction patients using hybrid cardiac positron emission tomography-magnetic resonance imaging. *Circ Cardiovasc Imaging*. 2016;9(3):e003900.
18. Raman SV, Simonetti OP, Winner MW, 3rd, Dickerson JA, He X, Mazzaferri EL, Jr., Ambrosio G. Cardiac magnetic resonance with edema imaging identifies myocardium at risk and predicts worse outcome in patients with non-ST-segment elevation acute coronary syndrome. *J Am Coll Cardiol*. 2010;55(22):2480-8.
19. Hueb W, Gersh BJ, Alves da Costa LM, Costa Oikawa FT, Vieira de Melo RM, Rezende PC, Garzillo CL, Lima EG, Nomura CH, Villa AV, Hueb AC, Cassaro Strunz CM, Favarato D, Takiuti ME, de Albuquerque CP, Ribeiro da Silva EE, Franchini Ramires JA, Kalil Filho R. Accuracy of myocardial biomarkers in the diagnosis of myocardial infarction after revascularization as assessed by cardiac resonance: The Medicine, Angioplasty, Surgery Study V (MASS-V) Trial. *Ann Thorac Surg*. 2016;101(6):2202-8.

20. Herrmann J. Peri-procedural myocardial injury: 2005 update. *Eur Heart J*. 2005;26(23):2493-519.
21. Hirleman E, Larson DF. Cardiopulmonary bypass and edema: physiology and pathophysiology. *Perfusion*. 2008;23(6):311-22.
22. Levy JH, Tanaka KA. Inflammatory response to cardiopulmonary bypass. *Ann Thorac Surg*. 2003;75(2):S715-20.
23. Chitwood WR, Jr., Sink JD, Hill RC, Wechsler AS, Sabiston DC, Jr. The effects of hypothermia on myocardial oxygen consumption and transmural coronary blood flow in the potassium-arrested heart. *Ann Surg*. 1979;190(1):106-16.
24. Crow RS, Prineas RJ, Jacobs DR, Jr., Blackburn H. A new epidemiologic classification system for interim myocardial infarction from serial electrocardiographic changes. *Am J Cardiol*. 1989;64(8):454-61.
25. White HD. Pathobiology of troponin elevations: do elevations occur with myocardial ischemia as well as necrosis? *J Am Coll Cardiol*. 2011;57(24):2406-8.
26. Brakenhielm E, Gonzalez A, Diez J. Role of cardiac lymphatics in myocardial edema and fibrosis: JACC Review Topic of the Week. *J Am Coll Cardiol*. 2020;76(6):735-44.