

José Carlos Quinaglia e Silva

**ESTUDO DA ASSOCIAÇÃO ENTRE A ATIVAÇÃO DA
RESPOSTA INFLAMATÓRIA SISTÊMICA NA FASE AGUDA DO
INFARTO DO MIOCÁRDIO COM SUPRADESNIVELAMENTO
DO SEGMENTO ST E A ZONA PERI-INFARTO, DEFINIDA POR
RESSONÂNCIA MAGNÉTICA**

Tese apresentada à Pós-Graduação em
Ciências Médicas da Faculdade de
Medicina da Universidade de Brasília para
obtenção do título de Doutor

Brasília

2013

José Carlos Quinaglia e Silva

**ESTUDO DA ASSOCIAÇÃO ENTRE A ATIVAÇÃO DA
RESPOSTA INFLAMATÓRIA SISTÊMICA NA FASE AGUDA DO
INFARTO DO MIOCÁRDIO COM SUPRADESNIVELAMENTO
DO SEGMENTO ST E A ZONA PERI-INFARTO, DEFINIDA POR
RESSONÂNCIA MAGNÉTICA**

Orientador: Prof. Dr. Andrei Carvalho Sposito

Tese apresentada à Pós-Graduação em
Ciências Médicas da Faculdade de
Medicina da Universidade de Brasília para
obtenção do título de Doutor

Brasília

2013

Ficha Catalográfica
Universidade de Brasília

Quinaglia e Silva, José Carlos, 1952

Estudo da associação entre a ativação da resposta inflamatória sistêmica na fase aguda do infarto do miocárdio com supradesnívelamento do segmento ST e a zona peri-infarto, definida por ressonância magnética / José Carlos Quinaglia e Silva – Brasília, DF: 2013.

Orientador: Andrei Carvalho Sposito.

Tese (doutorado) – Universidade de Brasília, Faculdade de Ciências Médicas.

1. Infarto do miocárdio. 2. Inflamação. 3. Ressonância magnética. 4. Zona peri-infarto. I. Carvalho Sposito, Andrei, 1967-. II. Universidade de Brasília. Faculdade de Ciências Médicas. III. Título.

Key Words:

Myocardial infarction

Inflammation

Magnetic resonance imaging

Peri-infarct zone

Área de Concentração: Coronariopatia

Titulação: Doutor em Ciências Médicas

Banca examinadora:

Wilson Madruz Filho

Otávio Rizzi Coelho Filho

Jaime Martins de Santana

Alessandra Menezes Campos

Valéria Nasser Figueiredo

Data da defesa: 06-12-2013

Programa de Pós-Graduação: Ciências Médicas

**RELATÓRIO DE DEFESA DE TESE**

Universidade de Brasília - UnB
 Decanato de Pesquisa e Pós-Graduação - DPP
 Secretaria de Administração Acadêmica - SAA

DOCTORADO**1 - Identificação do Aluno**

Nome José Carlos Quinaglia e Silva		Matrícula 12/0078937
Curso Ciências Médicas		
Área de Concentração Medicina	Código 7943	Departamento FMD

2 - Sessão de Defesa de Tese

Título
 "ESTUDO DA ASSOCIAÇÃO ENTRE ATIVAÇÃO DA RESPOSTA INFLAMATÓRIA SISTÊMICA NA FASE AGUDA DO INFARTO DO MIOCÁRDIO COM SUPRADESNIVELAMENTO DO SEGMENTO ST E ZONA PERINFARTO, DEFINIDA POR RESSONÂNCIA MAGNÉTICA."

3 - Comissão Examinadora

Nome	Função	Assinatura
ANDREI CARVALHO SPOSITO (Doutor)	Membro Externo vinculado ao programa (Presidente) Universidade Estadual de Campinas	
ALESSANDRA MENEZES CAMPOS (Doutor)	Membro Interno não vinculado ao programa Direção da Faculdade de Ciências da Saúde	Alessandra M. Campos
JAIME MARTINS DE SANTANA (Doutor)	Membro Interno vinculado ao programa Departamento de Biologia Celular	J. Santana
OTÁVIO RIZZI COELHO-FILHO (Doutor)	Membro Externo não vinculado ao programa Universidade Estadual de Campinas	Otávio R. Coelho-Filho
WILSON NADRUZ JUNIOR (Doutor)	Membro Externo não vinculado ao programa Universidade Estadual de Campinas	Wilson Nadruz Jr
VALÉRIA NASSER FIGUEIREDO (Doutor)	Membro Externo não vinculado ao programa (Suplente) Universidade Estadual de Campinas	

4 - Resultado

A Comissão Examinadora, em 06/12/2013 após exame da Defesa de Tese e arguição do candidato, decidiu:

- Pela aprovação da Tese Pela aprovação da Tese , com revisão de forma, indicando o prazo de até 30 dias para apresentação definitiva do trabalho revisado.
- Pela reprovação da Tese Pela reformulação da Tese , indicando o prazo de _____ para nova versão.

Preencher somente em caso de revisão de forma:

- O aluno apresentou a revisão de forma e a Tese foi aprovada.
- O aluno apresentou a revisão de forma e a Tese foi reprovada.
- O aluno não apresentou a revisão de forma.

Autenticação
 Presidente da Comissão Examinadora

_____/_____/_____
 Data

Assinatura/Carimbo

Autenticação
 Coordenador do Curso

Ciente
 Aluno

_____/_____/_____
 Data

 Assinatura/Carimbo

_____/_____/_____
 Data

Assinatura/Aluno

Este relatório não é conclusivo e não tem efeitos legais sem a aprovação do Decanato de Pesquisa e Pós-graduação da Universidade de Brasília.

Aprovação do Decanato de Pesquisa e Pós-Graduação

Decisão:

- Homologar

_____/_____/_____
 Data

 Assinatura do Decano

Agradecimentos

Ao Prof. Dr. Andrei Carvalho Sposito, meu mestre e leal amigo pela dedicação e orientação de todas as horas.

Ao meus colegas de trabalho da Unidade Coronariana do HBDF pelo apoio e incentivo :
Aline Akiko, Carlos, Paulo, Larissa, Sandra, Andréa, Dalton, Alberto, Camila e Heraldo.

Aos alunos que se dedicaram com amor e humanismo na tarefa de assistir aos pacientes e na missão de pesquisar e estudar para o engrandecimento da Coorte Brasília, Breno, Bruna, Bruno, Carla, Felipe Ferreira, Foncieli, Frank, Jéssica, Lara Pereira, Lara Ribeiro, Nestor e especialmente a Meyrienne que gentilmente se desdobrou na tarefa de assessorar-me desde o início.

Aos meus primeiros companheiros de jornada na Cardiologia, Geniberto Paiva Campos, Osório Luis Rangel de Almeida, Paulo Juvenal Alves, Renato Bretas Netto e Walter Geraldo da Silveira.

Aos pacientes que se tornaram nossos amigos e compartilharam essa aventura.

Dedicatória

VII

À minha família, meu pai Josué Jose da Silva, Zuza, *in memoriam* pelos valores ensinados que carregarei para sempre, a minha mãe pela doçura da minha criação que tento transmitir aos meus pacientes, aos meus filhos Thiago, Érica pelo orgulho de ser seu pai, ao meu genro Vinicius e filha Caroline que possibilitaram a vinda do Mateus, nosso primeiro neto, um raio de luz em nossas vidas. Às minhas irmãs Andrea, Dony e Vera pela infância feliz que vivemos juntos.

Aos meus amigos de infância Luis Carlos Alves Dorneles e Celso Antonio Ferreira com quem compartilhei minha juventude e que o tempo nos separou mas que continuam vivos no meu coração.

À Meirinha, minha esposa,

*“ Alma gêmea da minh'alma flor de luz da minha
vida
Sublime estrela caída das belezas da amplidão
Quando eu errava no mundo triste só no meu
caminho
Chegaste devagarinho e encheste-me o coração*

*Vinhas nas bênçãos dos deuses
Na divina claridade tecer-me a felicidade
Em sorrisos de esplendor és meu tesouro infinito
Juro-Te eterna aliança porque sou tua esperança
Como és todo o meu amor*

*Alma gêmea da minh'alma se eu te perder algum dia
Serei a escura agonia da saudade nos teus véus
Se um dia me abandonares luz terna dos meus
amores
Hei de esperar-te entre as flores
Na claridade dos céus”.*

Emmanuel (por Chico Xavier)

Resumo

Introdução: O aumento da atividade inflamatória sistêmica (AIS) durante o infarto do miocárdio (IM) está diretamente associado à incidência de arritmias ventriculares letais e de morte cardíaca súbita. Do mesmo modo, a extensão da zona peri-infarto (ZPI), caracterizada por ressonância magnética cardíaca (RMC), está relacionada com a geração de substrato para as arritmias ventriculares em pacientes que manifestaram IM recente. Nesse contexto, o presente estudo tem como objetivos: 1) avaliar se há associação entre a ZPI e a AIS durante a fase aguda do IM; 2) avaliar se o surgimento de obstrução coronariana microvascular, estimado por RMC e coronariografia, é um dos elementos de ligação entre a AIS e a ZPI; e 3) avaliar se há associação entre a extensão da ZPI e o remodelamento ventricular pós IM, constituindo, dessa maneira, um potencial elo causal alternativo para a relação entre ZPI e mortalidade.

Métodos: Foram incluídos prospectivamente 98 pacientes (55 ± 10 anos) nas primeiras 12 horas do IM com supradesnivelamento do segmento ST. Os níveis plasmáticos de proteína C reativa (PCR), interleucina-2 (IL-2) e fator de necrose tumoral α (TNF- α) foram avaliados na admissão (D1) e no 5^o dia (D5) pós-IM. No trigésimo dia após o IM, foi realizada a RMC para quantificar a ZPI e a massa do infarto.

Resultados: Entre o D1 e o D5, os aumentos da PCR (6,0 vs 5,6 vezes, $p=0,02$), da IL-2 (3,6 vs 3,4 vezes, $p=0,04$) e do TNF- α (3,9 vs 4,6 vezes, $p=0,001$) foram mais elevados em pacientes com ZPI acima do valor mediano (9,98 g) do que nos pacientes com ZPI abaixo desse valor. A PCR, a IL-2 e o TNF- α plasmáticos no D5 e seus respectivos deltas do D1 ao D5 foram positivamente correlacionados com a extensão da ZPI (PCR-D5, $r = 0,69$, $p < 0,0001$; delta-PCR, $r = 0,7$, $p < 0,0001$; IL-2-D5, $r = 0,5$, $p < 0,0001$; delta-IL-2, $r = 0,6$, $p < 0,0001$; TNF- α , $r = 0,5$, $p < 0,0001$; delta-TNF- α , $r = 0,4$, $p = 0,0001$). Essas correlações permaneceram significantes após ajustes para idade, massa do IM, gênero e o respectivo valor desses mediadores inflamatórios no D1. Não houve associação entre a ZPI e a obstrução microvascular, seja esta estimada pela RMC, seja pela cineangiocoronariografia. Pacientes com ZPI acima da mediana tiveram maior IM e tenderam a apresentar mais remodelamento do ventrículo esquerdo que os demais ($p=0,06$).

Conclusão: O aumento da AIS durante a fase aguda do IM está diretamente relacionado com a geração de ZPI. Tal associação deve ser considerada entre os potenciais efeitos adversos do aumento excessivo de AIS durante a fase aguda do IM.

Palavras-chave: infarto do miocárdio, inflamação, ressonância magnética, zona peri-infarto.

Abstract

Introduction: Increased systemic inflammatory activity (SIA) during acute phase of myocardial infarction (MI) is directly associated with the incidence of lethal ventricular arrhythmias and sudden cardiac death. Similarly, the extension of the peri-infarct zone (PIZ), as characterized by cardiac magnetic resonance imaging (CMRI), is associated with the presence of substrate for generation of ventricular arrhythmias in patients who recently manifested MI. In this context, this study aims to: 1) assess whether there is an association between SIA during the acute phase of MI and the extension of PIZ; 2) assess whether the emergence of coronary microvascular obstruction, estimated by both CMRI and coronary angiography, is one of connecting elements between the SIA and the PIZ; and 3) whether a relationship exists between the extent of PIZ and the ventricular remodeling after MI, which may contribute to the link between PIZ and mortality.

Methods: We prospectively included 98 patients (55 ± 10 years) admitted within 12 hours of MI with ST-segment elevation. Plasma levels of C-reactive protein (CRP), interleukin - 2 (IL-2) and tumor necrosis factor type α (TNF- α) were assessed at admission (D1) and at the fifth day post-MI (D5). Thirty days after MI, CMRI was performed to quantify the PIZ and the mass of MI.

Results: Between D1 and D5, the relative increases of CRP (6.0 vs. 5.6-fold, $p=0.02$), IL-2 (3.6 vs. 3.4-fold, $p=0.04$) and TNF- α (3.9 vs. 4.6-fold, $p=0.001$) were higher in patients with PIZ above the median value (9.98 g) as compared with their counterparts. Plasma CRP, IL-2 and TNF- α at D5 and their respective change from D1 to D5 (delta) were positively correlated with the extent of PIZ (PCR-D5 $r=0.69$, $p<0.0001$; PCR-delta $r=0.7$, $p<0.0001$; IL-2-D5, $r=0.5$, $p<0.0001$; IL-2-delta, $r=0.6$, $p<0.0001$, TNF- α -D5, $r=0.5$, $p<0.0001$; TNF- α -delta, $r=0.4$, $p=0.0001$). These correlations remained significant after adjustment for age, gender, MI mass and the respective value of these inflammatory mediators assessed at D1. There was no association between PIZ and microvascular obstruction. Patients with PIZ above the median had higher MI extension and tended to have more left ventricular remodeling than their counterparts ($p=0.06$).

Conclusion: The raise of the SIA during the acute phase of MI is directly related to the generation of PIZ. This association should be considered among the potential adverse effects of excessive increase of AIS during the acute phase of MI.

Key Words: Myocardial infarction, inflammation, magnetic resonance imaging, peri-infarct zone.

Sumário

Lista de tabelas	XIII
Lista de figuras	XIII
Lista de siglas e abreviaturas	XIV
1 Introdução	16
2 Objetivos	19
3 Metodologia	20
3.1 Casuística	20
3.2 Análise laboratorial	21
3.3 Angiografia coronariana	22
3.4 Ressonância magnética cardíaca.....	22
3.5 Análise da RMC.....	22
3.6 Estatística	23
4 Resultados	25
4.1 Casuística	25
4.2 Associação entre AIS e ZPI	27
4.3 Associação entre ZPI e grau de reperfusão coronariana	29
4.4 Associação entre ZPI e remodelamento ventricular	30
4.5 Associação entre ZPI e incidência de morte súbita durante o seguimento clínico	31
5 Discussão	34
6 Conclusões	37
7 Referências	38

Lista de tabelas

Tabela 1: Características demográficas dos pacientes arrolados	12
Tabela 2: Tratamentos realizados durante a hospitalização	13
Tabela 3: Avaliação laboratorial dos pacientes arrolados	15
Tabela 4: Avaliação coronariana	16
Tabela 5: Avaliação por RMC dos pacientes arrolados	17

Lista de figuras

Figura 1: Delineamento da coorte Brasília	8
Figura 2: Regressão linear entre a massa de ZPI e a variação (delta) entre D1 e D5 dos marcadores inflamatórios sistêmicos	14
Figura 3: Curva atuarial de sobrevida livre de morte súbita cardíaca, separando-se os pacientes pela extensão da ZPI, acima ou abaixo do valor mediano de 9,98 g	18
Figura 4: Curva atuarial de sobrevida livre de morte súbita cardíaca, separando-se os pacientes pelo pico de PCR no quinto dia após o IM, acima ou abaixo do valor mediano de 18,5 mg/L	18
Figura 5: Curva atuarial de sobrevida livre de morte súbita cardíaca, separando-se os pacientes pela fração de ejeção do ventrículo esquerdo, acima ou abaixo de 40%	19

Lista de siglas e abreviaturas

AIS	atividade inflamatória sistêmica
AVC	acidente vascular cerebral
CK-MB	creatina kinase-MB
CMRI	<i>cardiac magnetic resonance imaging</i>
CPK	creatinofosfoquinase
CRM	cirurgia de revascularização miocárdica
CRP	<i>C-reactive protein</i>
D1	primeiro dia da admissão do paciente
D5	quinto dia da admissão do paciente
DAC	doença arterial coronariana
DFVEi	índice de volume diastólico final do VE
DP	desvio padrão
ECA	enzima conversora da angiotensina
ECV	eventos cardiovasculares
EROS	espécies reativas de oxigênio
FDG	fluordesoxiglicose
FEVE	fração de ejeção ventricular esquerda
FRC	fatores de risco coronariano
GBM	grau de blush miocárdico
Gd-DTPA	gadolínio-ácido dietilenotriaminopentaacético
HDL	<i>high density lipid</i>
ICP	intervenção coronariana percutânea
IL-1 β	interleucina-1 beta
IL-2	interleucina-2
IL-6	interleucina-6
IM	infarto agudo do miocárdio
IQ	intervalo interquartil
IS	intensidade de sinal
LDL	<i>low density lipoprotein</i>
MACE	eventos cardíacos adversos maiores
MCP-1	proteína quimiotática de monócito-1
MI	<i>myocardial infarction</i>
mm	milímetro
mm ²	milímetro quadrado

MMPs	metaloproteinases de matriz
mRNA	ácido ribonucleico mensageiro
MVO	obstrução microvascular
PCR	proteína C-reativa
PET	tomografia por emissão de pósitrons
PIZ	<i>peri-infarct zone</i>
RMC	ressonância magnética cardíaca
RT	realce tardio
SFVEi	índice de volume sistólico final do VE
SIA	<i>systemic inflammatory activity</i>
STEMI	infarto agudo do miocárdio com elevação do segmento ST
TCLE	termo de consentimento livre e esclarecido
TIMI	<i>thrombolysis in myocardial infarction</i>
TNF- α	fator de necrose tumoral alfa
VE	ventrículo esquerdo
WMSI	escore de contratilidade
ZPI	zona peri-infarto

1 Introdução

No Brasil, atualmente, ocorre um óbito por infarto do miocárdio (IM) a cada cinco minutos e, segundo previsão da Organização Mundial da Saúde, ocorrerá um a cada 47 segundos em 2040. Apesar da expressiva heterogeneidade entre os hospitais que tratam de pacientes acometidos com IM em todo o País, 5 a 15% dos pacientes admitidos morrem na internação e mais 15% entre a alta hospitalar e o primeiro ano após o evento coronariano inicial. A importância social e econômica desse fato posiciona a doença como tema central na gestão da saúde pública e nos centros de pesquisa clínica em todo o mundo⁽¹⁾; esta foi igualmente a motivação para a escolha da linha de investigação e, conseqüentemente, do tema desta tese.

A fase aguda do IM é caracterizada pela lesão de isquemia e reperfusão e pelo estresse mecânico que geram inflamação aguda cujo papel é regular a reparação tecidual para melhor adaptação funcional cardíaca⁽²⁾. Apesar de ser crucial para manter o volume sistólico, um aumento excessivo da atividade inflamatória sistêmica (AIS) pode favorecer um reparo tecidual ineficaz e estender a área infartada por apoptose de suas bordas. Além disso, embora os mecanismos ainda não estejam claros, a magnitude da AIS está diretamente associada ao aumento do risco de arritmias malignas e à morte súbita cardíaca⁽³⁻⁶⁾. Potencialmente, zonas de tecido heterogêneo com fibrose entremeada com cardiomiócitos poderiam servir de substrato às arritmias ventriculares e podem ser um elo entre a AIS e o surgimento de arritmias letais. De fato, regiões identificadas por mapeamento eletroanatômico como fontes de taquicardia ventricular reentrante têm sido descritas como tecido fibroso intercaladas com cardiomiócitos nas bordas cicatriciais do IM em estudos *post mortem* de pacientes com cardiomiopatia isquêmica crônica⁽⁷⁾.

Estudos de avaliação histopatológica *post mortem* na primeira semana após o IM mostraram que a oclusão permanente da artéria coronária resulta em necrose transmural uniforme na área infartada, enquanto o tecido infartado heterogêneo, *i.e.*, tecido infartado intercalado com tecido não infartado, foi observado após recanalização precoce^(8,9). Além disso, o tamanho da área heterogênea é maior em pacientes que tiveram oclusão coronária prolongada seguida de recanalização quando comparado ao daqueles que foram admitidos com suboclusão da artéria coronária⁽⁸⁾. Por inferência, é razoável supor que a duração da isquemia e a reperfusão coronariana são fundamentais para a criação dessas áreas heterogêneas da borda infartada. Em contraponto, níveis mais elevados de marcadores da AIS são observados em pacientes que não tiveram sucesso na terapia de reperfusão ou que não

foram tratados com trombólise ou angioplastia primária ^(5, 10-13). Nestes, como a ativação da AIS tem associação direta com a apoptose das bordas do IM e regiões remotas ^(2, 4), seria igualmente possível encontrar maior massa de tecido heterogêneo na borda infartada. Assim, ambas as associações direta ou inversa entre o grau de reperfusão coronariana e o surgimento desse tecido pró-arrítmico são hipoteticamente plausíveis e não há evidência para nortear esse impasse.

Estudos de ressonância magnética cardíaca (RMC) indicaram a existência de uma zona com intensidade de sinal intermediária entre o núcleo do IM e o tecido não infartado, área esta denominada zona peri-infarto (ZPI). Schuleri H.K. *et al.*⁽¹⁴⁾, estudando modelos animais, concluíram que a ZPI vista pela RMC apresenta evolução dinâmica, podendo diminuir ou aumentar em razão da magnitude da reperfusão miocárdica e de forças de tensão nessa região. Embora os estudos histopatológicos da evolução da ZPI em humanos ainda não estejam disponíveis, é provável que, à semelhança do modelo animal, em alguns pacientes, as áreas marginais ao tecido infartado evoluam para fibrose intercaladas com células miocárdicas sobreviventes. Essa evolução poderia hipoteticamente promover o surgimento de áreas identificadas pela RMC como ZPI. Consistentemente, a incidência de arritmias ventriculares fatais é diretamente proporcional à extensão da ZPI⁽¹⁵⁾.

Yan A.T. *et al.*⁽¹⁶⁾ estudaram, em 144 pacientes com doença arterial coronariana, a presença de ZPI por técnica de realce tardio pela RMC. Depois de um acompanhamento de 2,4 anos, os pacientes com ZPI acima do valor mediano tiveram mortalidade aumentada quando comparados aos demais. A análise multivariada do trabalho mostrou que o índice de volume sistólico do ventrículo esquerdo e a ZPI são preditores de mortalidade global e cardiovascular. Mesmo após o ajuste de idade e função sistólica, a ZPI se manteve como preditor de mortalidade global e cardiovascular⁽¹⁶⁾.

Em paralelo ao potencial efeito deletério da AIS na formação da ZPI, a extensão do IM pelo seu efeito, acima mencionado, de induzir apoptose nas bordas do IM pode aumentar o remodelamento e, assim, ser uma via de associação indireta entre a ZPI e a mortalidade⁽⁶⁾. De fato, a magnitude do aumento da atividade inflamatória sistêmica estimada pelos níveis plasmáticos da proteína C reativa (PCR) na fase aguda correlaciona-se diretamente com a incidência de disfunção sistólica, aneurisma ventricular e choque cardiogênico refratário^(5, 17). Além disso, as citocinas produzidas na fase aguda do IM, particularmente o fator de necrose tumoral (TNF- α), regulam a resposta inflamatória nos tecidos isquêmicos e não isquêmicos, reduzindo a atividade contrátil do miocárdio, induzindo à fibrose no tecido remoto ao IM e influenciando o remodelamento ventricular^(17, 18). De fato, em modelo animal de IM, é observado o aumento da expressão de moléculas de adesão e recrutamento de monócitos no

miocárdio remoto⁽¹⁹⁾. Nesse tecido remoto, a atividade da metaloproteinase está aumentada, sugerindo que o recrutamento de monócitos para a zona remota pode contribuir para a dilatação pós-IM.

Anzai T. *et al.*⁽²⁰⁾ estudaram as variações da PCR e da creatinofosfoquinase (CPK) após o IM e observaram que níveis elevados de PCR e CPK estiveram mais presentes nos pacientes com disfunção sistólica que dos demais. Análise multivariada confirmou que uma elevação do pico da PCR >20 mg/dL foi um preditor independente de rotura cardíaca, de formação de aneurisma ventricular esquerdo e de morte súbita cardíaca, no primeiro ano após o IM⁽²⁰⁾. Pietila K.O. *et al.*⁽⁵⁾ relatam que todos os pacientes que morreram devido à insuficiência cardíaca ou à morte súbita cardíaca com seis meses do início do IM tiveram altas concentrações de PCR, quando comparados com outros pacientes infartados.

Assim, este trabalho teve como finalidade verificar se a elevação excessiva da AIS pós-IM poderia estar associada à formação de ZPI e se esse efeito é influenciado pelo grau de reperfusão coronariana. Além disso, como o remodelamento ventricular pode ser igualmente influenciado pela AIS, investiga-se se há associação entre a ZPI e o remodelamento, o que poderia ser uma via indireta de associação entre a ZPI e a mortalidade após o IM.

2 Objetivos

1) Avaliar se há associação entre a intensidade da AIS na fase aguda do IM e a extensão da ZPI, estimada pela RMC.

2) Avaliar se o surgimento de obstrução coronariana microvascular, estimado pela RMC e coronariografia, é um dos elementos de ligação entre a AIS e a ZPI.

3) Avaliar se há associação entre a ZPI e o remodelamento ventricular pós-IM.

3 Metodologia

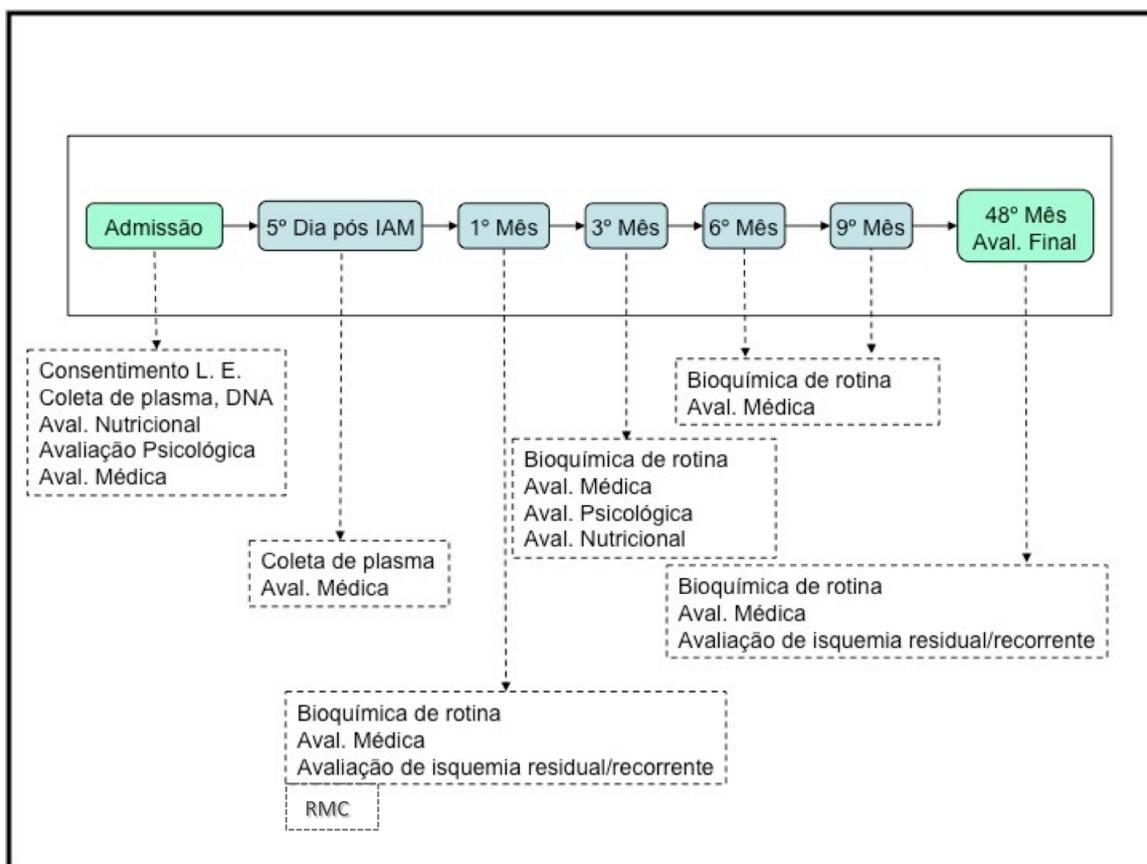
3.1 Casuística

A população estudada é composta por pacientes do estudo coorte Brasília. Nesse estudo observacional, pacientes com IM com elevação do segmento ST (STEMI) têm sido admitidos consecutivamente no Hospital de Base do Distrito Federal (Brasília, Brasil) desde maio de 2005 (Figura 1) Os critérios de admissão são os seguintes: (I) menos de 24 horas após o início dos sintomas do IM; (II) elevação do segmento ST maior que um milímetro (plano frontal) ou dois milímetros (plano horizontal) em pelo menos duas derivações contíguas; e (III) necrose miocárdica evidenciada por pelo menos um valor acima do percentil 99th da referência de CK-MB (25U/L) e troponina I (0,04 ng/mL) seguida por um declínio de ambas. Os critérios de exclusão foram: (I) incompetência cognitiva ou impossibilidade de acompanhamento; (II) classificação Killip III e IV; (III) angina pós IM; (IV) qualidade de imagem não diagnóstica; (V) óbito nas primeiras 48 horas depois do STEMI; (VI) recusa em continuar participando mesmo após a assinatura do TCLE.

Para este estudo, foram arrolados aqueles que sobreviveram ao período de internação hospitalar e que foram elegíveis a se submeterem à RMC. Foram excluídos, pela necessidade de intervenções médicas, os que tiveram classificação de Killip IV (n=1), Killip III (n=2), angina pós IM (n=2) ou os que tiveram a qualidade da imagem não diagnóstica (n=6).

Para todos os pacientes admitidos, uma avaliação médica completa foi realizada à admissão hospitalar, seguida por uma coleta inicial de amostra de sangue. A segunda amostra de sangue foi colhida no quinto dia de hospitalização. O tratamento médico, incluindo o tipo de terapia de reperfusão, foi decidido pelo médico plantonista sem a participação dos investigadores. O médico investigador era cego para todas as análises bioquímicas e os dados da RMC. Este estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Secretaria de Estado de Saúde do Distrito Federal, e todos os pacientes participantes desta pesquisa assinaram o consentimento, de forma livre e esclarecida, concordando com a realização do estudo.

Figura 1: Delineamento do estudo



3.2 Análise Laboratorial

Os seguintes parâmetros sanguíneos foram avaliados: glicose (Glicose GOD-PAP, *Roche Diagnostics*, Mannheim, Germany), colesterol total (CHOD-PAP, *Roche Diagnostics*, Mannheim, Germany), triglicerídeos (GPO-PAP, *Roche Diagnostics*, Mannheim, Germany) e HDL colesterol (HDL cholesterol, amostra sem pré-tratamento, *Roche Diagnostics*, Mannheim, Germany), Proteína C reativa (PCR ultrasensível, *Cardiophase*, *Dade Behring Marburg*, Germany), interleucina-2 (IL-2) (*FluorokineR MAP Human IL-2 Kit*, R&D Systems, Minneapolis, MN, USA) e fator de necrose tumoral tipo α (TNF- α) (*Fluorokine® MAP Human TNF- α Kit*, R&D Systems, Minneapolis, MN, USA). Todos os marcadores de atividade inflamatória sistêmica foram obtidos à admissão (D1) e no 5º dia pós-infarto do miocárdio (D5). O colesterol LDL foi calculado pela fórmula de Friedewald.

3.3 Angiografia coronariana

Todos os pacientes admitidos foram sistematicamente submetidos à angiografia coronariana de acordo com técnicas padronizadas. Estenoses significativas foram consideradas como estreitamentos luminais coronarianos maiores que 70%. Todos os exames coronariográficos foram também classificados pelo método de Gensini *score*. A eficácia da reperfusão foi estimada pelo grau de fluxo TIMI e pelo grau de *blush* miocárdio (GBM) no primeiro angiograma depois da trombólise ou da intervenção coronariana percutânea (ICP). Os dados angiográficos foram obtidos após a avaliação consensual de dois cardiologistas intervencionistas experientes e cegos para os dados clínicos, laboratoriais e de RMC.

3.4 Ressonância magnética cardíaca

Os exames de RMC foram realizados em aparelho com magnético principal de 1.5T (signa CV/i, *General Electric Healthcare*, Milwaukee, Wisconsin) e bobina de superfície (*phased array*), composta de oito elementos, para exames cardíacos, comercialmente disponível. Todas as imagens foram obtidas com os pacientes em decúbito dorsal e em apneia, sincronizadas com o eletrocardiograma, a fim de se minimizarem os artefatos provenientes de movimentos respiratórios. Os exames eram realizados 30 dias após o IM. As dimensões e a função do ventrículo esquerdo (VE) foram obtidas por cine-ressonância (parâmetros típicos TR 3.4 ms; TE 1.2 ms; resolução temporal 40-50 ms; resolução espacial *in-plane* 1.5-1.8 mm e 1.8-2.1 mm, dependendo do campo de visão) em múltiplos planos paralelos de eixo curto (10 mm de espessura sem espaçamento) e em três planos de eixos longos radiais. Usando uma sequência descrita previamente (1) (TR, 4.8 ms; TE, 1.3 ms; resolução espacial *in-plane* entre 1.5 X 2.0 mm e 1.9 X 2.0 mm), foram adquiridas imagens de realce tardio (RT), correspondentes aos cortes obtidos pela cine-ressonância, após administração intravenosa de gadolínio-DTPA (0.15 a 0.20 mmol/Kg; *Magnevist*, *Berlex Pharmaceuticals*, Wayne, NJ).

3.5 Análise da RMC

Os dados da RMC foram avaliados no *Brigham Boston and Women's Hospital*, usando um *software* validado (*Mass (R) MR analytical software system, version 5 research, Leiden*), a partir do consenso de dois experientes cardiologistas cegos para os resultados de análise clínica, laboratorial ou de desfecho. Foram traçados os limites epicárdicos e endocárdicos a partir de cortes de eixos curtos de locais correspondentes, ao final da sístole e ao final da

diástole. Estes parâmetros foram utilizados para determinar a fração de ejeção do VE (FEVE), o índice de volume diastólico final do VE (DFVEi), o índice de volume sistólico final do VE (SFVEi) e a massa ventricular esquerda^(1, 21). A FEVE foi medida pelo método padrão de Simpson's, usando a somatória dos eixos curtos. Para avaliar o escore da contratilidade (WMSI), o VE foi delimitado em 16 segmentos e a soma dos escores de cada segmento foi dividida pelo número dos segmentos medidos. A contratilidade foi avaliada por dois profissionais experientes, que classificavam cada segmento em uma escala de 1-4 (onde, 1=contratilidade normal, 2=hipocinesia, 3=acinesia, 4=discinesia).

Usando um algoritmo semiautomático baseado na intensidade do sinal (IS) do miocárdio normal remoto e do miocárdio infartado, foi aplicado o método *full-width half-maximum*, previamente descrito⁽²²⁾ para definir a massa total infartada, o núcleo da massa infartada e a ZPI (massa total infartada – núcleo da massa infartada). O núcleo do IM foi definido como o miocárdio com IS >50% do IS máximo do miocárdio normal^(15, 22). A ZPI foi definida como miocárdio com IS maior do que a IS observada em uma região remota, mas <50% do IS máximo, no núcleo da massa infartada. Áreas de obstrução microvascular (MVO) foram definidas como regiões subendocárdicas hipotenuantes cercadas por regiões hiperatenuantes e foram incluídas como parte do núcleo infartado. Em 11,2% dos pacientes arrolados, foram observadas áreas prévias de IM. Estas áreas foram excluídas para o cálculo da ZPI e da massa infartada na análise da RMC.

3.6 Estatística

Os dados que possuem distribuição normal são apresentados como média \pm desvio padrão (DP) e os dados de distribuição não normal são apresentados como mediana e intervalo interquartil (IQ). Os pacientes foram estratificados pela extensão do ZPI (\geq ou $<$ valor da mediana) e foram submetidos ao teste t bicaudal e teste exato de Fisher para comparação de seus dados iniciais (basais). Para avaliar a associação entre a magnitude do ZPI, expressa em tercis, e a diferença de IL-2, TNF- α e PCR entre o primeiro (D1) e o quinto (D5) dia (calculado por $\Delta = D5 - D1$), foi utilizada a análise de covariância (ANCOVA). Os ajustes incluíram, em todas as comparações entre os intervalos ZPI, os parâmetros basais de inflamação, idade e gênero. As premissas para os modelos de ANCOVA (linearidade, normalidade de distribuição e igualdade de variâncias) foram analisadas por meio de histogramas, gráficos de probabilidade normal e gráficos de dispersão de residuais. Para testar as correlações, utilizou-se o teste de Spearman. Um valor de $p < 0.05$ (bicaudal) foi considerado significativo. As análises foram todas realizadas pelo programa SAS 9.2 (SAS Institute, Cary, NC) para Windows. A curva atuarial de sobrevida livre de morte

súbita cardíaca para variáveis independentes: FEVE, PCR e ZPI durante o seguimento clínico foi feita pelo método de Kaplan-Meier.

4 Resultados

4.1 Casuística

Todos os pacientes arrolados apresentaram confirmação do IM pela RMC. Conforme a Tabela 1, a idade média dos pacientes foi de 55 anos e a maioria pertencia ao sexo masculino. Com a finalidade de verificar a associação entre a ZPI e as características clínicas e laboratoriais, dividiu-se o grupo pelos valores de ZPI acima ou abaixo da mediana do grupo de 9.98g (9.21). Os pacientes com ZPI superior ao valor mediano eram menos frequentemente tabagistas e tendiam a ser mais idosos e mais frequentemente do gênero masculino.

Conforme a Tabela 2, os tratamentos dispensados aos dois grupos foram equivalentes, exceto para o uso de estatinas, que foi mais frequentes nos indivíduos com ZPI abaixo da mediana. Noventa e três pacientes (95%) foram submetidos à terapia de reperfusão (tenecteplase: 71,4%; Intervenção Coronariana Percutânea (ICP) primária: 23,5%). A massa total infartada medida pela RMC ($23,2 \pm 12,9$ vs $23,9 \pm 18,8$ g, $p=0,88$) e a ZPI ($12,0 \pm 6,8$ vs $13,7 \pm 9,3$ g; $p=0,48$) foram equivalentes em pacientes tratados por tenecteplase ou ICP primária, respectivamente.

Tabela 1: Características demográficas dos pacientes arrolados

	Todos os pacientes (n=98)	ZPI < Mediana (n=49)	ZPI > Mediana (n=49)	P
Idade, anos	55 ± 10	53 ± 8	57 ± 11	0,06
Índice de massa corpórea, Kg/m ²	27 ± 4	26 ± 3	28 ± 5	0,15
Circunferência da cintura, cm	94 ± 13	93 ± 9	97 ± 17	0,16
Gênero masculino, n (%)	78 (80)	35(71)	43(88)	0,08
Hipertensão, n (%)	59(60)	29(59)	30(61)	0,99
Diabetes, n (%)	13(13)	6(12)	7(15)	0,98
Tabagismo, n (%)	35(36)	25(51)	10(20)	0,003
História familiar de DAC, n (%)	37(38)	18(37)	19(39)	0,99
História de AVC, n (%)	4(4)	2(4)	2(4)	0,99
História de IM, n (%)	12(11)	6(12)	6(10)	0,99
História de ICP, n (%)	6(6)	2(4)	4(8)	0,68
Pressão arterial sistólica, mmHg	139 ± 31	139 ± 33	143 ± 28	0,49
Pressão arterial diastólica, mmHg	88 ± 19	88 ± 20	90 ± 18	0,48
Frequência cardíaca, bpm	80 ± 13	79 ± 13	79 ± 13	0,77
Classificação de Killip	1,1 ± 0,4	1,1 ± 0,4	1,2 ± 0,5	0,63
TIMI <i>risk Score</i> , pontos	2,5 ± 2,0	2,3 ± 2,0	2,7 ± 2,5	0,46
IM parede anterior, n (%)	50(48)	19(39)	27(55)	0,46

DAC: Doença arterial coronariana; AVC: acidente vascular cerebral; IM: infarto do miocárdio;

ICP: intervenção coronariana percutânea

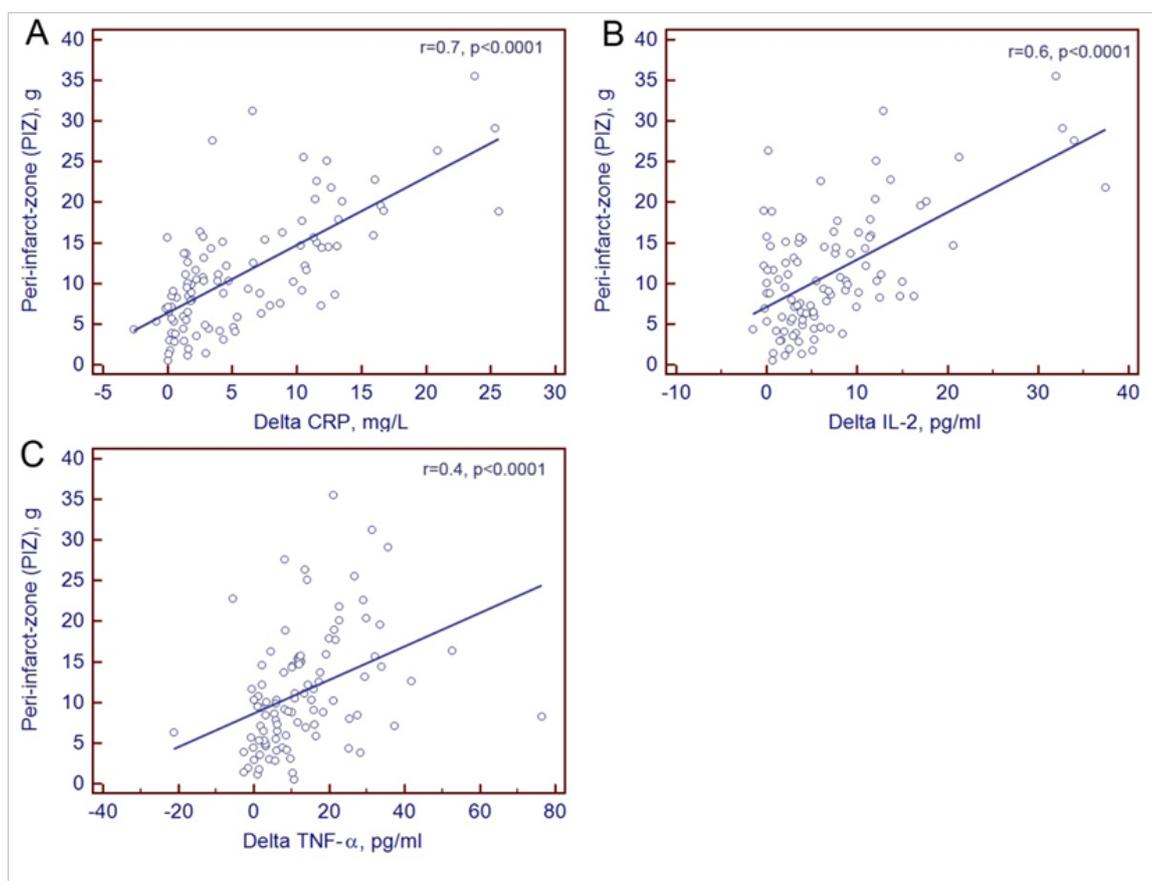
Tabela 2: Tratamentos realizados durante a hospitalização

	Todos os pacientes (n=98)	ZPI < Mediana (n=49)	ZPI > Mediana (n=49)	P
Aspirina, n (%)	92(94)	47(96)	45(92)	0,68
Clopidogrel, n (%)	73(75)	37(76)	36(74)	0,97
Bloqueador de canal de cálcio n (%)	3(3)	1(2)	2(4)	0,99
β -bloqueador, n (%)	69(70)	35(71)	34(69)	0,99
Inibidor da ECA, n (%)	62(63)	30(61)	32(65)	0,83
Estatina, n (%)	74(75)	42(86)	32(65)	0,03
Tenecteplase, n (%)	70(71)	33(67)	37(75)	0,51
ICP primária, n (%)	23(24)	11(22)	12(25)	0,97
Tempo Porta-reperusão, minutos	260 \pm 32	259 \pm 49	241 \pm 40	0,78

4.2 Associação entre AIS e ZPI

Na Tabela 3, estão dispostas as avaliações laboratoriais realizadas nos pacientes arrolados. O pico de CKMB e a LDL colesterol foram mais elevados nos pacientes com ZPI acima da mediana. Além disso, foram observados aumentos dos níveis plasmáticos de PCR, IL-2 e TNF- α entre o D1 e o D5. Estes aumentos foram significativamente maiores no grupo de pacientes com ZPI acima da mediana do que nos seus pares com ZPI abaixo da mediana. A análise dos níveis de PCR, IL-2 e TNF- α verificados no D5 e seus respectivos deltas demonstrou uma correlação positiva com a extensão da ZPI (PCR-D5, $r=0,69$; $p<0,0001$; delta-PCR, $r=0,7$; $p<0,0001$; IL-2-D5, $r=0,5$; $p<0,0001$; delta-IL-2, $r=0,6$, $p<0,0001$; TNF- α , $r=0,5$, $p<0,0001$; delta-TNF- α , $r=0,4$, $p=0,0001$) (Figura 2).

Figura 2: Regressão linear entre a massa de ZPI e a variação (delta) entre D1 e D5 dos marcadores inflamatórios sistêmicos



A associação entre ZPI e delta PCR, delta IL-2 e delta TNF- α mantém-se significantes, mesmo quando ajustada para os valores basais (D1) desses biomarcadores, idade, massa infartada total pela RMC e gênero (delta-PCR, $R^2=0,5$; $p<0,0001$; delta-IL-2, $R^2=0,3$; $p=0,02$; delta-TNF- α , $R^2=0,5$; $p=0,003$).

Tabela 3: Avaliação laboratorial dos pacientes arrolados

	Todos os pacientes (n=98)	ZPI < Mediana (n=49)	ZPI > Mediana (n=49)	P
Leucócitos 10 ³ /mm ³	11,8 ± 3,9	11,9 ± 3,8	11,7 ± 4,2	0,88
Pico da CKMB, mg/dL	204(241)	201(192)	242 (295)	0,04
Glicose, mg/dL	142 ± 52	137 ± 47	149 ± 59	0,28
HDL colesterol, mg/dL	38 ± 10	37 ± 9	38 ± 8	0,31
LDL colesterol, mg/dL	133 ± 40	125 ± 35	143 ± 44	0,03
Triglicerídeos, mg/dL	146(127)	154(113)	140 (144)	0,59
PCR, mg/L (D1)	0,5 (1,2)	0,5 (0,9)	0,6 (1,2)	0,44
PCR, mg/L (D5)	4,2 (9,6)	2,8(4,1)	3,6(5,0)	0,02
TNF- α , ng/mL (D1)	4,5 (9,1)	2,9 (9,2)	4,7 (7,2)	0,28
TNF- α , ng/mL (D5)	18,1(18,6)	13,4(29,3)	18,3(29,4)	0,001
IL-2, pg/mL (D1)	1,1 (1,6)	0,9 (1,9)	1,2 (1,4)	0,16
IL-2, pg/mL (D5)	6,5(7,6)	3,07(6,8)	4,29(6,2)	0,043

CKMB= creatina kinase-MB; PCR= proteína C-reativa; TNF- α = fator de necrose tumoral alfa; IL-2= interleucina-2.

4.3 Associação entre ZPI e grau de reperfusão coronariana

Conforme mostra a Tabela 4, a gravidade angiográfica das lesões coronarianas foi equivalente nos dois grupos. Da mesma forma, o número de pacientes tratados por cirurgia de revascularização miocárdica, ICP exclusivamente da lesão culpada ou ICP de múltiplas lesões foi equivalente em ambos os grupos. Com a finalidade de verificar o grau de reperfusão miocárdica após terapia de reperfusão, avaliou-se o número de pacientes que apresentaram fluxo coronariano epicárdico subótimo (<3) estimado pelo TIMI *flow score* e, entre os que tiveram TIMI *flow score* máximo, quantos permaneceram com perfusão miocárdica inadequada, estimada pelo grau de *blush* miocárdico (<3). Nos pacientes tratados com tenecteplase, essa avaliação angiográfica foi feita na cineangiocoronariografia realizada durante a internação para estadiamento. Naqueles tratados com ICP primária, as avaliações foram feitas seguindo o mesmo procedimento ao final do exame. Conforme exposto na Tabela 4, não houve associação entre o grau de reperfusão e a extensão da ZPI.

Tabela 4: Angiografia coronariana

	Todos os pacientes (n=98)	ZPI < Mediana (n=49)	ZPI > Mediana (n=49)	P
Doença uniarterial, n (%)	58(59)	30(61)	28(57)	0,84
Doença biarterial, n (%)	34(35)	16(33)	18(37)	0,83
Doença triarterial, n (%)	6(6)	3(6)	3(6)	1,0
Gensini score	138 ± 61	137 ± 62	140 ± 61	0,81
CRM, n (%)	6(6)	3 (6)	3 (6)	0,98
ICP uniarterial, n (%)	53 (54)	26(53)	27 (55)	0,81
ICP multiarterial, n (%)	34(35)	18 (37)	16 (33)	0,92
TIMI flow grau<3, n (%)	11(11)	5(10)	6(12)	1,0
Grau de <i>blush</i> do miocárdio <3, n (%)	13(13)	7(14)	6(12)	1,0

CRM: Cirurgia de revascularização do miocárdio; ICP: intervenção coronariana percutânea

4.4 Associação entre ZPI e remodelamento ventricular

Consistentemente com a análise angiográfica, a frequência de obstrução microvascular identificada pela RMC foi equivalente entre os pacientes com massa de ZPI aumentada ou reduzida (Tabela 5). Os pacientes com ZPI acima da mediana apresentaram massa de IM maior e fração de ejeção do ventrículo esquerdo menor, quando comparados ao grupo com ZPI abaixo da mediana. O índice do volume diastólico final (DFVEi) tendeu a ser maior nos pacientes com ZPI elevada.

Tabela 5: Avaliação por RMC dos pacientes arrolados

	Todos os pacientes (n=98)	ZPI < Mediana (n=49)	ZPI > Mediana (n=49)	P
FEVE, %	46,3 ± 12,3	49,5 ± 11,4	43,8 ± 12,3	0,02
WMSI	1,60 ± 0,46	1,63 ± 0,41	1,60 ± 0,47	0,74
Índice de massa do VE, g/m ²	56,2 ± 12,2	56,7 ± 13,8	55,6 ± 10,9	0,65
DFVEi, mL/m ²	86,9 ± 26,3	81,8 ± 26,1	91,9 ± 26,2	0,06
SFVEi, mL/m ²	49,0 ± 26,1	43,5 ± 24,3	53,9 ± 27,2	0,05
Massa do IM pelo RT, g	22,8 ± 13,9	17,1 ± 12,4	28,4 ± 12,9	<0,001
Massa do IM pelo RT, %	21,8 ± 11,0	16,9 ± 11,1	26,8 ± 8,5	<0,001
MVO, n (%)	5 (5)	2(4)	3(6)	0,65

FEVE = fração de ejeção do ventrículo esquerdo; WMSI = índice de contratilidade segmentar;

DFVEi = índice de volume diastólico final do VE; SFVEi = índice de volume sistólico final do VE;

RT= realce tardio pelo gadolínio; MVO = obstrução microvascular

4.5 Associação entre ZPI e incidência de morte súbita durante o seguimento clínico

Durante um seguimento clínico de 708 ± 395 dias, ocorreram 8 episódios de morte súbita caracterizados como óbito de causa não traumática com menos de 24 horas do início de sintomas. Seis destes ocorreram nos pacientes com ZPI acima do valor mediano. A análise atuarial pelo método de Kaplan-Meier (Figura 3) indica a diferenciação entre os grupos pelo método Log-Rank ($p=0,047$). A mesma análise, utilizando-se como critério de separação dos grupos a PCR no D5 acima ou abaixo do valor mediano de 3,2 mg/L, não demonstrou diferença entre os grupos ($p=0,94$) (Figura 4). Da mesma forma, a separação dos pacientes de acordo com a fração de ejeção do ventrículo esquerdo maior ou menor que 40% não influenciou a incidência de morte súbita ($p=0,415$) (Figura 5).

Figura 3: Curva atuarial de sobrevida livre de morte súbita cardíaca, separando-se os pacientes pela extensão da ZPI, acima ou abaixo do valor mediano de 9,98 g

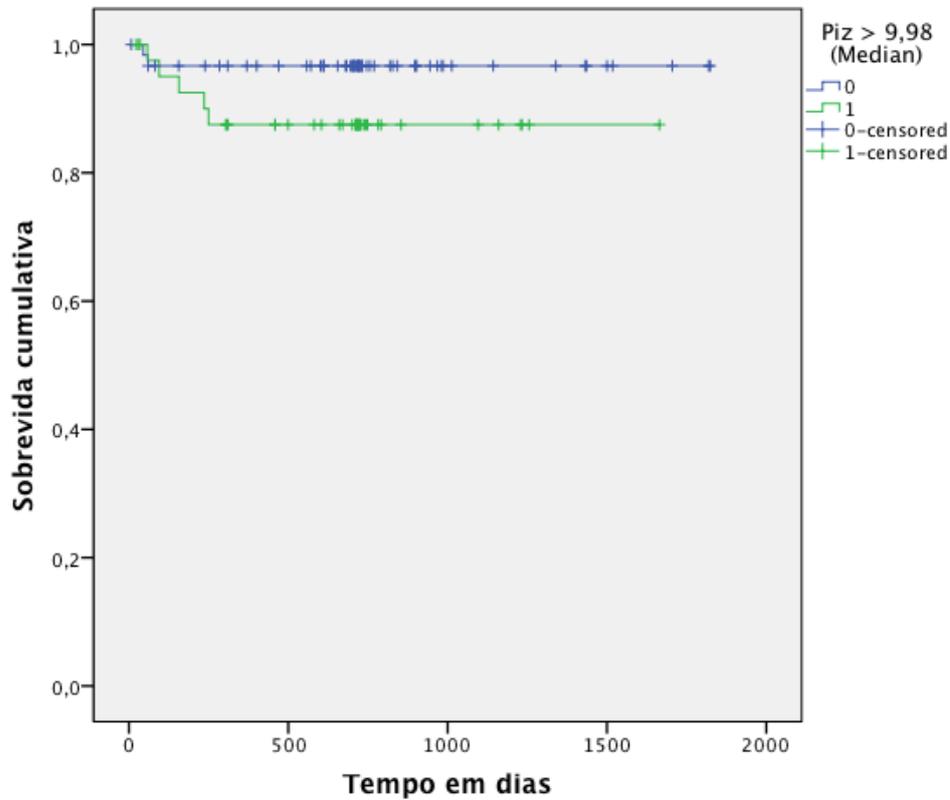


Figura 4: Curva atuarial de sobrevida livre de morte súbita cardíaca, separando-se os pacientes pelo pico de PCR no quinto dia após o IM, acima ou abaixo do valor mediano de 3,25 mg/L

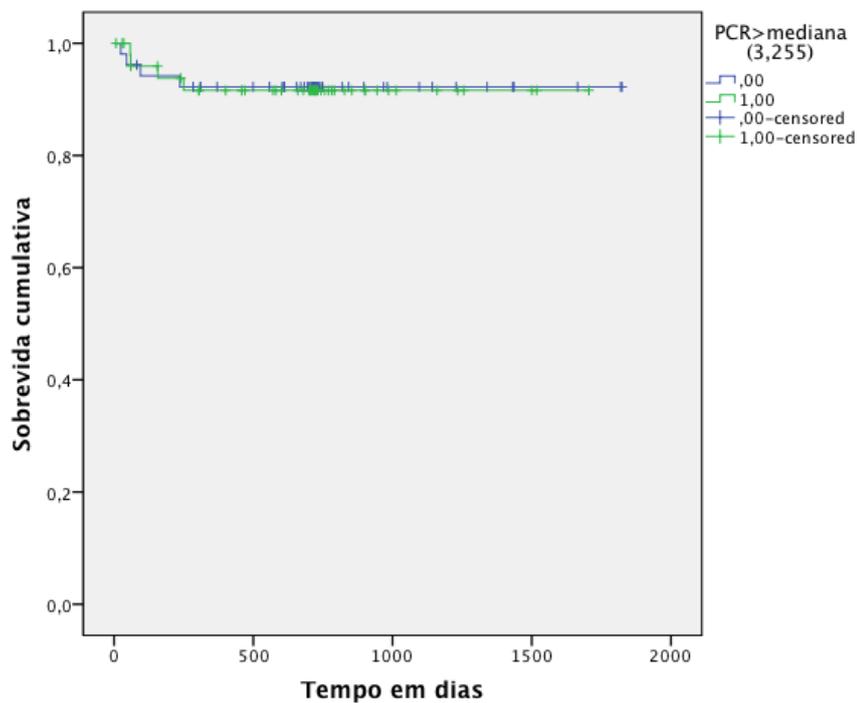
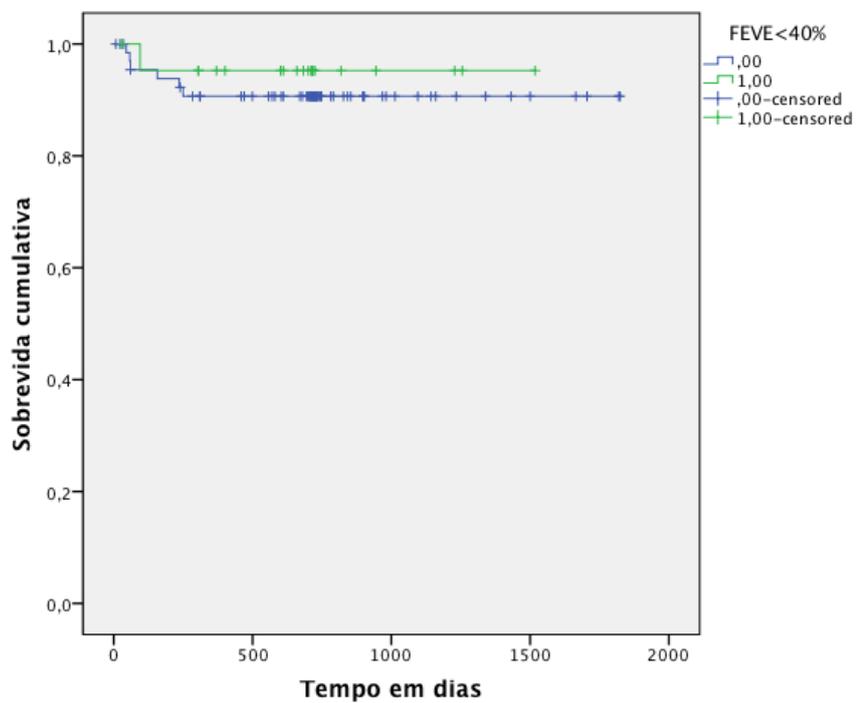


Figura 5: Curva atuarial de sobrevida livre de morte súbita cardíaca, separando-se os pacientes pela fração de ejeção do ventrículo esquerdo, acima ou abaixo de 40%.



5 Discussão

A presença de ZPI e o aumento excessivo da AIS durante a semana que se segue ao IM têm sido apontados como marcadores para o aumento da incidência de arritmias ventriculares e de morte súbita. O principal resultado deste estudo indica que esses dois fenômenos – o aumento da AIS e da ZPI – estão diretamente associados. Além disso, nesse estudo a obstrução microvascular não participou dessa associação, sugerindo que a extensão do IM induzida pela AIS seja a mais provável hipótese fisiopatogênica. Consistentemente, observou-se a associação direta entre a extensão da ZPI e o grau de remodelamento ventricular esquerdo após o IM.

A associação que se encontrou entre a ZPI e a ocorrência de morte súbita foi antes descrita por outros autores em pacientes com disfunção sistólica leve a moderada após o IM^(15,16,23). A explicação para essa associação é ainda respaldada em bases hipotéticas, reforçadas, mas não dirimidas, com este estudo. Conforme comentado na Introdução, admite-se que a ZPI coincida com áreas de tecido heterogêneo na borda do IM e que estas evoluam para fibrose entremeada por células miocárdicas viáveis. De fato, o tecido heterogêneo miocárdico na borda do IM tem sido identificado pelo mapeamento eletroanatômico como fonte de taquicardia ventricular reentrante, em estudos *post mortem* de pacientes com cardiomiopatia isquêmica crônica⁽⁷⁾. A solução definitiva dessa hipótese demanda o confronto das imagens de ZPI obtidas pela RMC com as anatomopatológicas, estudo ainda inexistente.

O processo de remodelamento ventricular após o IM envolve síntese e degradação de colágeno para substituição do tecido infartado, mas igualmente para prover resiliência à parede remota exposta ao aumento da tensão diastólica final imposta pelo remodelamento. Citocinas, como a TNF- α e IL-1 β , podem modular a ativação das metaloproteinases (MMP), que então desencadeiam a degradação do colágeno na área cicatricial⁽⁴⁾. A liberação dessas citocinas também regula a sobrevivência e a apoptose dos miócitos na borda da zona infartada e promove efeito inotrópico negativo na região remota, que pode representar resposta adaptativa para delimitar a tensão miocárdica e reduzir o consumo de oxigênio^(2, 4). Em seguida, o aumento da pressão diastólica final e do estresse oxidativo pode estimular áreas remotas e ativar uma segunda fase de produção de citocinas responsáveis por fibrose intersticial e deposição de colágeno no miocárdio não infartado. Na borda da região infartada, esse novo pico da AIS pode estimular a extensão e a formação das zonas de tecido heterogêneo, que são substratos potenciais para arritmias letais em curto e médio prazo após o

IM. Neste estudo, observaram-se elevações mais expressivas de TNF- α , IL-2 e PCR no grupo de pacientes com ZPI mais extensa, reforçando, assim, o conceito de que a ZPI identificada pela RMC corresponde à zona heterogênea dos estudos *post mortem*^(8,9).

Embora, o remodelamento ventricular com aumento do diâmetro diastólico do ventrículo esquerdo, a hipertrofia e a fibrose das paredes remotas tenham como função restaurar a função sistólica e sobreviver à perda de tecido miocárdico, tem sido demonstrado que a exacerbação desse mecanismo adaptativo pode levar ao aumento do risco de morte⁽²⁴⁾. De fato, o remodelamento do VE após o IM está bem estabelecido como fator preditor de eventos cardiovasculares maiores. Nos participantes desse estudo, encontrou-se uma associação positiva entre o grau de remodelamento e a massa de ZPI. Seria, portanto, plausível inferir que parte da mortalidade observada em pacientes com extensas ZPI decorra do remodelamento e não da ZPI *per se*. Em análise univariada, não se observou diferença na incidência de morte súbita entre os indivíduos com PCR no quinto dia após o IM acima ou abaixo da mediana. O tamanho amostral deste estudo certamente não obteve um poder estatístico para afastar a existência de erro tipo 2 e contradizer as evidências prévias de associação entre AIS e morte súbita. No entanto, a discrepância das curvas de Kaplan-Meier, neste estudo, separadas pela PCR ou pela ZPI, indica uma associação mais intensa entre a ZPI e o risco de morte súbita. Além disso, essa diferença na força de associação com o desfecho clínico pode indicar ser a ZPI um potencial elo entre a AIS e a morte súbita.

A disfunção microvascular após a reperfusão no IM pode decorrer do dano endotelial, da embolia distal de trombo e do influxo de células inflamatórias. Sua presença é associada ao alto grau de dano miocárdico e por contribuir com o remodelamento do VE, ampliando o tamanho do IM⁽²⁵⁾. Pela angiografia coronariana, indivíduos com fluxo coronariano epicárdico ótimo (TIMI grau 3), mas com redução discreta da perfusão tecidual, grau 3 para grau 2 no *blush* miocárdio, são caracterizados como portadores de *no-reflow* e apresentam elevação de mortalidade de cerca de 7 vezes quando comparados ao estadiamento imediatamente inferior⁽²⁶⁾. Na RMC, áreas de hipotenuação com hiperatenuação em imagens do realce tardio são consideradas relacionadas à MVO, equivalente ao *no-reflow* identificado pela angiografia. A atividade inflamatória tecidual decorrente da lesão de isquemia e reperfusão promove a lesão microvascular e estimula a AIS. Em paralelo, a inflamação tecidual retroalimenta a AIS, podendo simultaneamente ser fonte e produto da lesão microvascular ou MVO. Assim, buscou-se, na amostra arrolada, a existência de associação entre a ZPI e a obstrução microvascular, mas não foi encontrada.

Outra possibilidade a ser descartada seria a presença de isquemia residual, que poderia ser mais acentuada em pacientes com ZPI mais extensa e, portanto, massa de IM maior. A

presença de isquemia residual explicaria a diferença entre a incidência de eventos cardiovasculares maiores entre os grupos, ao mesmo tempo em que atuaria como nexo de causalidade entre ZPI e eventos cardiovasculares maiores. Essa hipótese foi testada em outro estudo de coorte prospectiva com 1.864 pacientes com IM, no qual o aumento da concentração plasmática de proteínas de fase aguda, como a PCR e *pentraxin-3*, não foi relacionado à presença de isquemia residual⁽²⁷⁾. Além disso, neste estudo, todos os pacientes arrolados que tiveram estenose coronariana foram tratados por meio de cirurgia de revascularização completa ou angioplastia antes do seguimento clínico.

Algumas limitações devem ser consideradas na análise deste estudo. Primeiramente, este foi conduzido em um centro único de pesquisa com um número, relativamente, pequeno de pacientes, cujo tamanho amostral foi estimado para avaliar a associação entre a AIS e a ZPI. Assim, o fato de os resultados apontarem para o aumento da incidência de morte súbita nos pacientes com ZPI mais extensas, mas não naqueles com PCR mais elevada ou fração de ejeção do ventrículo esquerdo mais baixas, eles não devem ser considerados conclusivos. Estudos com maiores tamanhos amostrais mostraram valor preditivo nesses dois parâmetros. Mas, mesmo com esse tamanho amostral reduzido, o fato de ter sido possível identificar pacientes em alto risco para morte súbita pela ZPI pode significar a importante força de associação entre essas duas variáveis. Finalmente, o estudo se restringiu a pacientes com IM com supradesnivelamento do segmento ST tratados com reperfusão. A extrapolação dos presentes achados às demais formas clínicas de síndrome coronariana aguda requer cautela e confirmação em futuras investigações.

6 Conclusões

- 1) Existe uma correlação positiva entre AIS e a ZPI.
- 2) A obstrução microvascular parece não mediar a associação entre a AIS e a ZPI.
- 3) A presença de ZPI está associada à presença de remodelamento ventricular pós-IM, podendo este contribuir para a letalidade relacionada à ZPI.

7 Referências

1. SALTON, C.J. et al. Gender differences and normal left ventricular anatomy in an adult population free of hypertension. A cardiovascular magnetic resonance study of the Framingham Heart Study Offspring cohort. *J Am Coll Cardiol*, v. 39, n. 6, p. 1055-1060, 2002 Mar. 20.
2. FRANGOIANNIS, N.G.; SMITH, C.W.; ENTMAN, M.L. The inflammatory response in myocardial infarction. *Cardiovasc Res.*, v. 53, n. 1, p. 31-47, 2002 Jan.
3. ELMAS E. et al. Sudden death: do cytokines and prothrombotic peptides contribute to the occurrence of ventricular fibrillation during acute myocardial infarction? *Int J Cardio*, v. 145, n. 1, p. 118-119, 2010 Nov. 5.
4. NIAN, M. et al. Inflammatory cytokines and postmyocardial infarction remodeling. *Circ Res*, v. 94, n. 12, p. 1543-1553, 2004 Jun. 25.
5. PIETILA K.O. et al. Serum C-reactive protein concentration in acute myocardial infarction and its relationship to mortality during 24 months of follow-up in patients under thrombolytic treatment. *Eur Heart J*, v. 17, n. 9, p. 1345-1349, 1996 Sep.
6. SARASTE A. et al. Apoptosis in human acute myocardial infarction. *Circulation*, v. 95, n. 2, p. 320-323, 1997 Jan. 21.
7. DENEKE, T. et al. Human histopathology of electroanatomic mapping after cooled-tip radiofrequency ablation to treat ventricular tachycardia in remote myocardial infarction. *J Cardiovasc Electrophysiol*, v. 16, n. 11, p. 1246-1251, 2005 Nov.
8. MATSUDA, M. et al. Quantitative analysis of infarct size, contraction band necrosis, and coagulation necrosis in human autopsied hearts with acute myocardial infarction after treatment with selective intracoronary thrombolysis. *Circulation*, v. 76, n. 5, p. 981-989, 1987 Nov.

9. KARAGUEUZIAN, H.S. et al. Protracted ventricular tachycardia induced by premature stimulation of the canine heart after coronary artery occlusion and reperfusion. *Circ Res*, v. 44, n. 6, p. 833-846, 1979 Jun.
10. BRAUNWALD, E. Myocardial reperfusion, limitation of infarct size, reduction of left ventricular dysfunction, and improved survival. Should the paradigm be expanded? *Circulation*, v. 79, n. 2, p. 441-444, 1989 Febr.
11. HAVERKATE, F. et al. Production of C-reactive protein and risk of coronary events in stable and unstable angina. European Concerted Action on Thrombosis and Disabilities Angina Pectoris Study Group. *Lancet*, v. 349, n. 9050, p. 462-466, 1997 Febr. 15.
12. SAGER, P.T. et al. Electrophysiologic effects of thrombolytic therapy in patients with a transmural anterior myocardial infarction complicated by left ventricular aneurysm formation. *J Am Coll Cardiol*, v. 12, n. 1, p. 19-24, 1988 Jul.
13. VAN DE WERF, F. Discrepancies between the effects of coronary reperfusion on survival and left ventricular function. *Lancet*, v. 1, n. 8651, p. 1367-1369, 1989 Jun. 17.
14. SCHULERI, K.H. et al. Cardiovascular magnetic resonance characterization of peri-infarct zone remodeling following myocardial infarction. *J Cardiovasc Magn Reson*, v. 14, p. 24, 2012.
15. SCHMIDT, A. et al. Infarct tissue heterogeneity by magnetic resonance imaging identifies enhanced cardiac arrhythmia susceptibility in patients with left ventricular dysfunction. *Circulation*, v. 115, n.15, p. 2006-2014, 2007 Apr.17.
16. YAN, A.T. et al. Characterization of the peri-infarct zone by contrast-enhanced cardiac magnetic resonance imaging is a powerful predictor of post-myocardial infarction mortality. *Circulation*, v. 114, n. 1, p. 32-39, 2006 Jul. 4.
17. TAKAHASHI, T. et al. Serum C-reactive protein elevation in left ventricular remodeling after acute myocardial infarction – role of neurohormones and cytokines. *Int J Cardiol*, v. 88, n. 2-3, p. 257-265, 2003 Apr.

18. ROMSON, J.L. et al. Reduction of the extent of ischemic myocardial injury by neutrophil depletion in the dog. *Circulation*, v. 67, n. 5, p. 1016-1023, 1983 May.
19. LEE, W.W. et al. PET/MRI of inflammation in myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol*, v. 59, n. 2, p. 153-163, 2012 Jan.10.
20. ANZAI, T. et al. C-reactive protein as a predictor of infarct expansion and cardiac rupture after a first Q-wave acute myocardial infarction. *Circulation*, v. 96, n.3, p. 778-784, 1997 Aug. 5.
21. ALFAKIH, K. et al. Assessment of ventricular function and mass by cardiac magnetic resonance imaging. *Eur Radiol*, v. 14, n.10, p. 1813-1822, 2004 Oct.
22. AMADO, L.C. et al. Accurate and objective infarct sizing by contrast-enhanced magnetic resonance imaging in a canine myocardial infarction model. *J Am Coll Cardiol*, v. 44, n. 12, p. 2383-2389, 2004 Dec. 21.
23. HEIDARY, S. et al. Quantitative tissue characterization of infarct core and border zone in patients with ischemic cardiomyopathy by magnetic resonance is associated with future cardiovascular events. *J Am Coll Cardiol*, 15, v. 55, n. 24, p. 2762-2768, 2010 Jun.
24. BOLOGNESE, L. et al. Left ventricular remodeling after primary coronary angioplasty: patterns of left ventricular dilation and long-term prognostic implications. *Circulation*, v. 106, n. 18, p. 2351-2357, 2002 Oct. 29.
25. KIM, J.S. et al. Correlation of serial cardiac magnetic resonance imaging parameters with early resolution of ST-segment elevation after primary percutaneous coronary intervention. *Circ J*, v. 72, n. 10, p. 1621-1626, 2008 Oct.
26. GIBSON, C.M. et al. Relationship of TIMI myocardial perfusion grade to mortality after administration of thrombolytic drugs. *Circulation*, v. 101, n. 2, p. 125-130, 2000 Jan. 18.
27. LATINI, R. et al. Prognostic significance of the long pentraxin PTX3 in acute myocardial infarction. *Circulatio*, v. 110, n. 16, p. 2349-2354, 2004 Oct. 19.