



**Universidade do Estado do Rio de Janeiro**  
Centro Biomédico  
Faculdade de Ciências Médicas

Henrique Thadeu Periard Mussi

**Análise quantitativa da obstrução microvascular no infarto agudo do miocárdio pela ressonância magnética cardíaca: comparação entre as técnicas de perfusão de primeira passagem e de realce tardio miocárdico como preditores de remodelamento ventricular esquerdo**

Rio de Janeiro

2017

Henrique Thadeu Periard Mussi

**Análise quantitativa da obstrução microvascular no infarto agudo do miocárdio pela ressonância magnética cardíaca: comparação entre as técnicas de perfusão de primeira passagem e de realce tardio miocárdico como preditores de remodelamento ventricular esquerdo**

Dissertação apresentada, como requisito parcial para obtenção do título de Mestre, ao programa de Pós-Graduação em Ciências Médicas, da Universidade do Estado do Rio de Janeiro.

Orientador: Prof. Dr. Clério Francisco de Azevedo Filho

Rio de Janeiro

2017

CATALOGAÇÃO NA FONTE  
UERJ/REDE SIRIUS/BIBLIOTECA CB-A

M989 Mussi, Henrique Thadeu Periard

Análise quantitativa da obstrução microvascular no infarto agudo do miocárdio pela ressonância magnética cardíaca: comparação entre as técnicas de perfusão de primeira passagem e de realce tardio miocárdico como preditores de remodelamento ventricular esquerdo/  
Henrique Thadeu Periard Mussi – 2017.  
89f.

Orientador: Clério Francisco de Azevedo Filho

Dissertação (Mestrado) – Universidade do Estado do Rio de Janeiro, Faculdade de Ciências Médicas. Pós-graduação em Ciências Médicas.

1. Coronariopatias - Teses. 2. Ressonância magnética nuclear - Teses. 3. Gadolínio - Teses. I. Azevedo Filho, Clério Francisco de. II. Universidade do Estado do Rio de Janeiro. Faculdade de Ciências Médicas. III. Título.

CDU 616.132.2

Autorizo, apenas para fins acadêmicos e científicos, a reprodução total ou parcial desta dissertação, desde que citada a fonte.

---

Assinatura

---

Data

Henrique Thadeu Periard Mussi

**Análise quantitativa da obstrução microvascular no infarto agudo do miocárdio pela ressonância magnética cardíaca: comparação entre as técnicas de perfusão de primeira passagem e de realce tardio miocárdico como preditores de remodelamento ventricular esquerdo**

Dissertação apresentada, como requisito parcial para obtenção do título de Mestre, ao programa de Pós-Graduação em Ciências Médicas, da Universidade do Estado do Rio de Janeiro.

Aprovada em 14 de junho de 2017.

Orientador: Prof. Dr. Clério Francisco de Azevedo Filho  
Faculdade de Ciências Médicas – UERJ

Banca Examinadora:

---

Prof.<sup>a</sup> Dra. Márcia Bueno Castier  
Faculdade de Ciências Médicas - UERJ

---

Prof. Dr. Alfredo de Souza Bomfim  
Faculdade de Ciências Médicas - UERJ

---

Prof. Dr. João Luiz Fernandes Petriz  
Universidade Federal do Rio de Janeiro

Rio de Janeiro

2017

## DEDICATÓRIA

Dedico este trabalho à minha família que sempre apoiou minha vida acadêmica. Ao meu pai Renato um médico excelente que me inspirou a seguir esta carreira e a fazer o Mestrado. À minha mãe Márcia que, por ser bióloga e psicóloga e ter trabalhado com pesquisas experimentais, ter me estimulado a gostar de Ciências e, conseqüentemente, de pesquisa. À minha irmã Nathalia por sua amizade, inteligência e capacidade fora da curva que sempre me inspiraram. Ao meu irmão Matheus por sua amizade, inteligência e facilidade de comunicação em várias línguas que sempre foram um exemplo. Aos meus amores da vida que significam muito para mim: minha esposa Juliana que sempre foi uma incentivadora desde o início na carreira acadêmica. Sua inteligência para auxiliar e seu apoio nos momentos mais difíceis desta caminhada foram fundamentais. Minha filha Maria Eduarda que chegou há três meses e já se tornou a minha razão de viver, trabalhar e estudar cada vez mais.

## **AGRADECIMENTOS**

Ao meu orientador Prof. Dr. Clério Azevedo por ter me auxiliado na avaliação técnica dos exames de ressonância magnética cardíaca.

Ao Prof. Guillermo Coca Velarde por ter me auxiliado nas complexas avaliações estatísticas.

Aos colegas do Serviço de Cardiologia do Hospital Barra D'Or que incentivaram o início da minha aptidão por pesquisa.

Ao Serviço de Cardiologia da UERJ que auxiliou na minha formação como médico cardiologista e me estimulou no início deste trabalho.

Ao Serviço de Clínica Médica da UFF que me mostrou na prática e com exemplos como ser um bom clínico.

À Universidade Gama Filho por ter proporcionado a mim e aos meus amigos de turma uma ótima formação na sua precocemente extinta Escola Médica.

Aos Professores Toledo Benedito da UGF e Ricardo Carneiro da UFF pelos excelentes exemplos de como ser um ótimo professor de Medicina.

Ao Serviço de Cardiologia da UFRJ pela oportunidade no início da minha carreira acadêmica como professor substituto.

À Prof<sup>a</sup>. Maria Lucia Brandão por ter me ajudado nos ajustes finais deste trabalho.

Agradeço a toda minha família, incluindo meus avós e tia Heliane, por terem me apoiado e incentivado em todos os momentos da minha vida na Escola, na Universidade e durante todo este trabalho.

## RESUMO

MUSSI, Henrique Thadeu Periard. **Análise quantitativa da obstrução microvascular no infarto agudo do miocárdio pela ressonância magnética cardíaca**: comparação entre as técnicas de perfusão de primeira passagem e de realce tardio miocárdico como preditores de remodelamento ventricular esquerdo. 2017. 89 f. Dissertação (Mestrado em Ciências Médicas) - Faculdade de Ciências Médicas, Universidade do Estado do Rio de Janeiro, Rio de Janeiro, 2017.

Obstrução microvascular (OM) é decorrente da presença de lesão da microcirculação motivada pelo infarto agudo do miocárdio ou microembolização de células e debris gordurosos após reperfusão química ou mecânica da lesão coronariana. O diagnóstico de OM pela ressonância magnética cardíaca (RMC) é realizado pelas técnicas de perfusão de primeira passagem (PPP) e de realce tardio pelo gadolínio (RTG). Este estudo tem por objetivos: comparar a medida quantitativa da OM pela RMC em pacientes após infarto agudo do miocárdio (IAM) pelas técnicas de PPP e de RTG e comparar o poder destas técnicas em predizer o remodelamento ventricular esquerdo seis meses após o IAM. Estudados 48 pacientes, média de idade 57,0 anos, com IAMCSSST. Foram avaliadas as RMC de sete dias e aos seis meses em média após IAM. A OM foi medida por PPP% e volume e RTG% e volume na primeira RMC e aferido o remodelamento ventricular pela variação  $>12\%$  do VSFVE entre os dois exames. A análise estatística demonstrou forte correlação entre PPP e RTG (0,95 para volume e 0,96 para %). A técnica de PPP tanto para percentual quanto para volume teve a área sob a curva ROC  $>0,5$ , porém com pequena amostra. Foi realizada regressão logística para medir os efeitos da OM medida por PPP% e volume e RTG% e volume na diferença VSFVE nas RMC. Os valores de *odds ratio* encontrados para OM por RTG% e PPP% foram estatisticamente semelhantes, assim como na regressão linear univariada. As regressões lineares multivariadas mostraram que as técnicas de medida de OM por PPP% e por RTG% são preditores independentes de remodelamento, diferentemente da fração de ejeção de ventrículo esquerdo e da massa infartada na primeira RMC que tiveram  $p>0,05$ . Concluiu-se que as técnicas PPP e RTG têm forte correlação entre si; ambas são preditores independentes de remodelamento ventricular e que o RTG% e a PPP% são as melhores técnicas na RMC para predizer o remodelamento ventricular após o IAM.

Palavras-chave: Ressonância magnética. Gadolínio. Doença das coronárias.

## ABSTRACT

MUSSI, Henrique Thadeu Periard. **Quantitative analysis of microvascular obstruction in acute myocardial infarction by cardiac magnetic resonance: comparison between first passage perfusion techniques and late myocardial enhancement as predictors of left ventricular remodeling.** 2017. 89 f. Dissertação (Mestrado em Ciências Médicas) - Faculdade de Ciências Médicas, Universidade do Estado do Rio de Janeiro, Rio de Janeiro, 2017.

Microvascular obstruction (MVO) is due to the presence of microcirculatory lesion caused by acute myocardial infarction or microembolization of fatty cells and debris after chemical or mechanical reperfusion of the coronary lesion. The diagnosis of MVO by the cardiac magnetic resonance imaging (CMR) is performed by first pass perfusion (FPP) and late gadolinium enhancement (LGE) techniques. The purpose of this study was to compare the quantitative measurement of MVO by CMR in patients after acute myocardial infarction (AMI) using FPP and LGE techniques and to compare the power of these techniques in predicting left ventricular remodeling six months after AMI. 48 patients were studied, average age 57.0 years, with ST elevation AMI. Cardiac magnetic resonance imaging were performed at 7 days and 6 months on average after AMI. MVO was measured by FPP% and volume and LGE% and volume at the first CMR and measured ventricular remodeling by the variation  $> 12\%$  of the left ventricular end systolic volume (LVESV) between the two exams. Statistical analysis showed a strong correlation between FPP and LGE (0.95 for volume and 0.96 for %). The FPP technique for both percentage and volume had the area under the ROC curve  $> 0.5$ , but with a small sample size. Logistic regression was performed to measure the effects of MVO measured by FPP% and volume and LGE% and volume on the LVESV difference in CMR. The odds ratio values found for MVO by LGE% and FPP% were statistically similar, as well as in univariate linear regression. Multivariate linear regressions showed that the measurement techniques of MVO per FPP% and LGE% are independent predictors of remodeling, unlike the left ventricular ejection fraction and the infarcted mass in the first CMR that had  $p > 0.05$ . It was concluded that the FPP and LGE techniques have strong correlation with each other; both are independent predictors of ventricular remodeling and that LGE% and FPP% are the best techniques in CMR to predict ventricular remodeling after AMI.

Keywords: Magnetic resonance imaging. Gadolinium. Coronary Disease.

## LISTA DE FIGURAS

Figura 1 - Representação dos quatro grupos de remodelamento ventricular esquerdo baseado nas variações de VSFVE e VDFVE .....	21
Figura 2 - Ressonância magnética cardíaca .....	33
Figura 3 - Imagens de cinerressonância magnética .....	35
Figura 4 - Análise planimetrada do infarto e da obstrução microvascular .....	37
Figura 5 - Correlação entre as medidas de OM por PPP e por RTG em volume (mL) .....	46
Figura 6 - Correlação entre as medidas de OM por PPP% e por RTG%.....	47
Figura 7 - OM medida por PPP volume relacionado com a diferença do VSFVE em pacientes sem e com remodelamento ventricular esquerdo .....	49
Figura 8 - Curva ROC de OM medida por PPP volume para predizer remodelamento ventricular em seis meses .....	50
Figura 9 - OM medida por PPP% relacionado com a diferença entre o VSFVE das RMC 2 e RMC 1 em pacientes sem e com remodelamento ventricular .....	51
Figura 10 - Curva ROC de OM medida por PPP% para predizer remodelamento ventricular em seis meses .....	52
Figura 11 - OM medida por RTG volume relacionado com a diferença entre o VSFVE das RMC 2 e RMC 1 em pacientes sem e com remodelamento ventricular.....	53
Figura 12 - Curva ROC de OM medida por RTG volume para predizer remodelamento ventricular em seis meses .....	54
Figura 13 - OM medida por RTG% relacionado com a diferença entre a VSFVE das RMC 2 e RMC 1 em pacientes sem e com remodelamento ventricular .....	55
Figura 14 - Curva ROC de OM medida por RTG% para predizer remodelamento ventricular em seis meses .....	56
Figura 15 - Variação de DVDF (%) nas medidas de OM por PPP volume .....	58
Figura 16 - Variação de DVDF (%) nas medidas de OM por PPP% .....	58
Figura 17 - Variação de DVDF (%) nas medidas de OM por RTG volume .....	59
Figura 18 - Variação de DVDF (%) nas medidas de OM por RTG% .....	59
Figura 19 - Variação de DVSF (%) nas medidas de OM por PPP volume .....	60
Figura 20 - Variação de DVSF (%) nas medidas de OM por PPP% .....	61
Figura 21 - Variação de DVSF (%) nas medidas de OM por RTG volume .....	61
Figura 22 - Variação de DVSF (%) nas medidas de OM por RTG% .....	62
Figura 23 - Variação de DFE (%) nas medidas de OM por PPP volume .....	63

Figura 24 - Variação de DFE (%) nas medidas de OM por PPP% .....	63
Figura 25 - Variação de DFE (%) nas medidas de OM por RTG volume .....	64
Figura 26 - Variação de DFE (%) nas medidas de OM por RTG% .....	65

## LISTA DE TABELAS

Tabela 1 -	Dados clínicos da população estudada.....	41
Tabela 2 -	Dados clínicos dos pacientes sem e com remodelamento ventricular em seis meses.....	42
Tabela 3 -	Dados da RMC na população estudada .....	43
Tabela 4 -	Dados da RMC nos pacientes sem e com remodelamento ventricular....	44
Tabela 5 -	Medidas de RMC em pacientes que receberam ou não células-tronco .....	48
Tabela 6 -	Áreas sob a curva ROC nas técnicas de medida de OM pela RMC .....	56
Tabela 7 -	Valores de OR calculados na regressão logística nas técnicas de medida de OM e as diferenças de VSFVE .....	57
Tabela 8 -	Valores de R <sup>2</sup> ajustado calculados na regressão linear entre as técnicas de medida de OM e as diferenças de VDFVE (DVDF), VSFVE (DVSF) e FEVE (DFE).....	66

## LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

BRA	Bloqueador do receptor de angiotensina
DAC	Doença arterial coronariana
DFE	Diferença entre a fração ejeção de ventrículo esquerdo
DVDF	Diferença entre o volume diastólico final do ventrículo esquerdo
DVSF	Diferença entre volume sistólico final de ventrículo esquerdo
FEVE	Fração de ejeção do ventrículo esquerdo
Gd	Gadolínio
IAM	Infarto agudo do miocárdio
IAMCSSST	Infarto agudo do miocárdio com supradesnivelamento do segmento ST
IMC	Índice de massa corpórea
IECA	Inibidor da enzima conversora da angiotensina
OM	Obstrução microvascular
PPP	Perfusão de primeira passagem
PPP%	Perfusão de primeira passagem medida em percentual
RMC	Ressonância magnética cardíaca
RMC 1	Ressonância magnética cardíaca entre 6-9 dias após IAM
RMC 2	Ressonância magnética cardíaca seis meses após o IAM
RPG	Realce precoce pelo gadolínio
RTG	Realce tardio pelo gadolínio
RTG%	Realce tardio pelo gadolínio medido em percentual
SPECT	<i>Single photon emission computed tomographic</i>
TIMI	<i>Thrombolysis Myocardial Infarction</i>
VDF	Volume diastólico final
VDFVE	Volume diastólico final de ventrículo esquerdo
VE	Ventrículo esquerdo
VS	Volume sistólico de ejeção
VSF	Volume sistólico final
VSFVE	Volume sistólico final de ventrículo esquerdo

## SUMÁRIO

	<b>INTRODUÇÃO</b> .....	12
1	<b>OBJETIVOS</b> .....	14
2	<b>REVISÃO DE LITERATURA</b> .....	15
2.1	<b>Obstrução microvascular</b> .....	15
2.2	<b>Ressonância magnética cardíaca</b> .....	18
2.3	<b>Remodelamento ventricular esquerdo na RMC</b> .....	20
3	<b>MÉTODOS</b> .....	30
3.1	<b>Caracterização do estudo</b> .....	30
3.2	<b>População estudada</b> .....	31
3.3	<b>Procedimentos de investigação</b> .....	32
3.4	<b>Análise estatística</b> .....	37
4	<b>RESULTADOS</b> .....	39
4.1	<b>Dados clínicos dos pacientes estudados</b> .....	39
4.2	<b>Dados das RMC pelas técnicas PPP e RTG</b> .....	43
4.3	<b>Dados da RMC dos grupos tratados ou não com células-tronco</b> .....	47
4.4	<b>Relação entre OM e remodelamento ventricular</b> .....	48
4.4.1	<u>OM medida por PPP volume</u> .....	48
4.4.2	<u>OM medida por PPP percentual (PPP%)</u> .....	50
4.4.3	<u>OM medida por RTG volume</u> .....	53
4.4.4	<u>OM medida por RTG percentual (RTG%)</u> .....	54
4.5	<b>Regressões lineares</b> .....	57
5	<b>DISCUSSÃO</b> .....	67
5.1	<b>Limitações</b> .....	75
	<b>CONCLUSÕES</b> .....	77
	<b>REFERÊNCIAS</b> .....	78
	<b>ANEXO A - Aprovação pelo CONEP</b> .....	83
	<b>ANEXO B - Termo de Consentimento Livre e Esclarecido</b> .....	84

## INTRODUÇÃO

A doença coronariana tem a maior morbimortalidade do mundo, especificamente o infarto agudo do miocárdio (IAM) que, segundo dados da Organização Mundial da Saúde citados por Malta et al.,<sup>1</sup> detém a maior taxa de mortalidade, inclusive no Brasil. Os pacientes que sobrevivem após esse evento agudo podem evoluir com insuficiência cardíaca.<sup>2</sup> Algumas características clínicas, laboratoriais e de métodos de imagem após o evento podem sugerir um pior prognóstico do paciente, dentre eles a disfunção ventricular esquerda, a extensão do infarto e a obstrução microvascular.<sup>3</sup> A obstrução microvascular (OM) é a presença de lesão microvascular decorrente do infarto agudo do miocárdio. Ocorrem microembolizações distais de debris gordurosos da placa aterosclerótica que lesionam a microcirculação coronariana.<sup>4</sup> A reperfusão química ou mecânica com *stent* pode favorecer ainda mais essa microembolização após a abertura de uma artéria ocluída. Classicamente a obstrução microvascular é descrita em infartos maiores e, principalmente, nos IAM com supradesnivelamento do segmento ST (IAMCSSST).

Essa complicação do IAMCSSST é estudada desde 1974 em animais e, posteriormente, em seres humanos. O diagnóstico nos estudos iniciais confirmava-se por análises histológicas.<sup>5</sup> Outros exames foram também estudados para diagnóstico da OM ou “*no reflow*”. A variação de ondas T ao eletrocardiograma, o ecocardiograma contrastado, a cintilografia miocárdica e a coronariografia com os métodos TIMI e BLUSH podem diagnosticar a obstrução microvascular.<sup>6</sup> Entretanto, o exame mais utilizado para isto, devido à boa definição das imagens, é a ressonância magnética cardíaca.

A ressonância magnética cardíaca (RMC), após uma síndrome coronariana aguda, é realizada em casos de diagnóstico diferencial entre IAM e miocardite. Pode-se considerá-la também para um estudo mais acurado do IAM nos casos em que a clínica não é compatível com o aumento sérico de troponina ou com as alterações no eletrocardiograma, que marcam a tríade diagnóstica do IAM juntamente com a dor torácica. A RMC é capaz de definir a massa infartada em gramas e de realizar a medida quantitativa da obstrução ventricular. Ambas as características são fatores prognósticos após IAM.

A RMC dispõe de duas técnicas para o diagnóstico da obstrução

microvascular: perfusão de primeira passagem e realce miocárdico pelo gadolínio. O realce miocárdico pelo gadolínio pode ser feito após 3 minutos (precoce) ou após 10 minutos (tardio), que é melhor para a definição de infarto do miocárdio. As técnicas para diagnóstico de OM mostraram boa correlação em estudos anteriores que realizaram RMC.<sup>7</sup>

O remodelamento ventricular após IAM é um importante fator prognóstico a longo prazo nesses pacientes. Esse remodelamento pode ser precoce ou tardio, até um ano após o evento agudo. O diagnóstico de remodelamento pode ser feito tanto pelo ecocardiograma como pela RMC. Os estudos iniciais de remodelamento com coronariografia e ecocardiograma mostraram que o principal parâmetro para a definição de remodelamento é a variação do volume sistólico final de ventrículo esquerdo.<sup>8</sup>

A obstrução microvascular tem relação com maior remodelamento ventricular esquerdo e, conseqüentemente, com piores desfechos clínicos.<sup>3</sup> Não há consenso na literatura sobre qual técnica para a medida quantitativa de OM tem maior relação com o remodelamento ventricular. O estudo principal entre obstrução microvascular e remodelamento ventricular teve medidas somente qualitativas dessa obstrução.<sup>9</sup>

Justifica-se, portanto, um estudo na população nacional para definir a correlação entre as técnicas de medida quantitativa de OM. Além disso, torna-se relevante para a prática clínica e métodos de imagem cardiovascular identificar a técnica de medida quantitativa de OM pela RMC após IAM que tem maior poder para prever remodelamento ventricular esquerdo.

## 1 OBJETIVOS

Os objetivos deste estudo são:

### **Objetivo principal**

Comparar pela ressonância magnética cardíaca o poder das técnicas de perfusão de primeira passagem e do realce tardio pelo gadolínio em prever o remodelamento ventricular esquerdo, seis meses após a ocorrência do infarto agudo do miocárdio.

### **Objetivo secundário**

Comparar a medida quantitativa da obstrução microvascular pela ressonância magnética cardíaca em pacientes portadores de infarto agudo do miocárdio pelas técnicas de perfusão de primeira passagem e do realce tardio pelo gadolínio.

## 2 REVISÃO DE LITERATURA

### 2.1 Obstrução microvascular

A obstrução microvascular foi descrita em 1974 por Kloner et al.<sup>5</sup> Na ocasião verificou-se ausência de restauração de fluxo miocárdico na região após oclusão coronariana. Foi realizado um estudo com cães que sofreram oclusão de artéria coronária por 40 minutos ou 90 minutos e receberam contrastes venosos (carvão ou tioflavina S) para avaliar o fluxo sanguíneo miocárdico após reperfusão. Nos cães que tiveram oclusão por 40 min verificou-se distribuição do fluxo sanguíneo semelhante pelo tecido lesado. Porém nos cães que tiveram oclusão por 90min, a distribuição do contraste foi desigual o que caracterizou o fenômeno de “*no reflow*” ou obstrução microvascular. Após avaliação com microscopia eletrônica desses casos, verificaram-se danos capilares graves.<sup>5</sup> Na época a descrição já estava relacionada à injúria de reperfusão coronariana após IAM.<sup>5</sup>

O fenômeno de “*no reflow*” ou OM está relacionado à injúria de reperfusão no IAM tratado, principalmente na angioplastia com *stent*. Após a reabertura da artéria infartada, ocorre microembolização de debris gordurosos da placa e obstrução das arteríolas distais, provocando redução de fluxo sanguíneo nessa região e, com isso, a obstrução microvascular. A angioplastia com *stent* pode acelerar esse processo, pois gera pequenos infartos na região peri-infarto. Esse fenômeno é associado à redução da fração de ejeção do ventrículo esquerdo, maior remodelamento ventricular esquerdo e a desfechos clínicos piores, portanto está relacionado com o prognóstico no IAM.<sup>6</sup>

Alguns estudos experimentais, como de Rochitte et al.<sup>10</sup> em 1998, mostraram que a OM aumenta em até três vezes após 48 horas de IAM.

O fenômeno de “*no-reflow*” foi bastante estudado após estudos experimentais, tendo sido encontrada relação prognóstica entre o seu aparecimento e a evolução do infarto agudo do miocárdio em humanos.<sup>3</sup> A OM verificada após um IAM confere pior prognóstico ao paciente, pois tem relação com redução da função ventricular esquerda, com remodelamento ventricular

esquerdo, com piores desfechos clínicos e redução de sobrevida.<sup>3</sup>

Wu et al.<sup>3</sup>, em 1998, estudaram 44 pacientes após IAM nos quais a técnica de perfusão de primeira passagem foi empregada para a avaliação da OM. A obstrução avaliada foi comparada com técnicas histopatológicas através do contraste tioflavina e com técnicas de microesferas radioativas, apresentando boa correlação no resultado. Demonstraram que proporcionalmente o IAM maior está relacionado a maior quantidade de OM e piores desfechos clínicos. IAM com massa infartada <18% foi classificado como pequeno; entre 18-30% como médio e >30% como grande. O risco de complicações como morte cardiovascular, reinfarto, insuficiência cardíaca, acidente vascular encefálico e angina instável aumentou com o tamanho do IAM ( $p < 0,05$ ). As complicações ocorreram em 30,0% dos infartos pequenos, 43,0% dos infartos médios e em 71,0% dos infartos grandes.<sup>3</sup>

Em artigo de revisão, Ito<sup>6</sup> cita duas formas de obstrução microvascular: oclusão capilar e microembolização para as artérias coronárias. Na oclusão capilar há obstrução de capilares, ocorre num grande IAM e tem curso clínico fixo ou progressivo. Na microembolização, a obstrução ocorre em pequenas artérias ou arteríolas, normalmente após infarto agudo tratado com angioplastia com *stent* e tem curso clínico transitório. Os determinantes para obstrução microvascular são: duração da oclusão, extensão do miocárdio acometido, portadora de artéria relacionada ao infarto, qualidade da circulação colateral e presença de angina pré-infarto.<sup>6</sup>

A angina pré-infarto gera um pré-condicionamento isquêmico, pois está correlacionado a aumento da circulação colateral. O bom funcionamento dos vasos da circulação colateral é fundamental para manter a integridade da microcirculação.<sup>11</sup>

A hiperglicemia pode prejudicar a microcirculação porque a vasodilatação dependente do endotélio piora com o aumento da glicemia, tornando fundamental o controle glicêmico nos pacientes isquêmicos.<sup>12</sup>

Somente obstruções >50% de partículas embólicas da microcirculação produzem redução da circulação coronariana. Okamura et al.<sup>13</sup> mostraram, através de exame invasivo com Doppler, a quantidade de partículas que são embolizadas: uma média de 20-30 partículas durante angioplastia com *stent*.<sup>13</sup>

Classicamente a OM foi descrita após estudo histológico com microscopia

eletrônica e contraste venoso de tioflavina S.<sup>5</sup> Com a evolução dos métodos diagnósticos, foram criados métodos invasivos e não invasivos de aferição da lesão microvascular.

O diagnóstico de obstrução microvascular pode ser feito por: eletrocardiograma, ecocardiograma contrastado com microbolhas, angiocoronariografia pelas técnicas de Blush score e TIMI, ultrassonografia com Doppler intracoronariano, ressonância magnética cardíaca. Cintilografia miocárdica com tálio ou tecnécio 99m e PET são modalidades promissoras para o diagnóstico.<sup>6</sup>

No eletrocardiograma a redução do supradesnivelamento do segmento ST é marcado após a restauração de fluxo coronariano. Apesar disso, o aumento ou a manutenção do supradesnivelamento ST após reperfusão ocorrem em 25% dos pacientes, o que demonstra maior dano miocárdico. A elevação sustentada do segmento ST após reperfusão coronariana é associada ao fenômeno de “*no reflow*” e a um desfecho clínico desfavorável.

O ecocardiograma contrastado com microbolhas pode mostrar defeitos de perfusão que refletem a obstrução microvascular. Para melhor visualizar a microvasculatura e avaliar a viabilidade miocárdica o exame deve ser realizado com 48-72 horas após o IAM. O miocárdio com circulação colateral pode ser visualizado pelo ecocardiograma contrastado. Esse miocárdio é salvo, mesmo após isquemia sustentada.<sup>14</sup> A angiocoronariografia através do método *Thrombolysis Myocardial Infarction* (TIMI), utilizado para avaliar o fluxo coronariano, também avalia a obstrução microvascular. O escore TIMI <3, que demonstra fluxo coronariano lentificado ou ausência de fluxo, pode ter relação com a OM. Devido ao pior fluxo coronariano os escores TIMI 0 e 1 são os que têm maior relação com a obstrução microvascular. No entanto, o escore TIMI 2 também está associado à lesão microvascular caracterizada como “*no reflow*”. A angiocoronariografia também possibilita a realização do método Blush score. Nesse método e por razões semelhantes, os níveis de Blush score <3 também estão sujeitos a desenvolver OM. Os pacientes com Blush score 2, 1 e 0 também podem ter OM. Quanto menor a perfusão miocárdica verificada por esse método, maior a obstrução microvascular.

A utilização da ultrassonografia com Doppler intracoronariano mede a

velocidade do fluxo sanguíneo coronariano. Esse padrão de velocidade diferencia os indivíduos que tiveram OM. Os indivíduos com OM têm um padrão de redução ou ausência do fluxo sistólico anterógrado e presença do fluxo sistólico retrógrado e rápida desaceleração do fluxo diastólico coronariano.<sup>15</sup> Ocorre um aumento da razão entre os fluxos diastólico e sistólico nesses pacientes. São descritos dois padrões de velocidade de fluxo em pacientes com fluxo lentificado após a angiocoronariografia: obstrução capilar e microembolização. Somente a ressonância magnética cardíaca pode aferir de forma direta e com alta resolução espacial esse fenômeno.<sup>7</sup>

## 2.2 Ressonância magnética cardíaca

A RMC é um exame de alta resolução espacial capaz de avaliar a anatomia cardíaca e também a função cardíaca de forma dinâmica. As principais vantagens em relação a outras modalidades de exame estão na sua alta resolução temporal e espacial, na possibilidade de diagnosticar a doença cardíaca isquêmica com apenas um exame e no uso de contraste não iônico, que é menos prejudicial aos rins.

A ressonância magnética fornece informações anatômicas detalhadas após o IAM. Houve um grande avanço na documentação da magnitude da massa infartada. O tamanho e a morfologia da área de necrose estão associados com maior disfunção ventricular e arritmias ventriculares malignas após IAM. Portanto, a RMC pode ser utilizada para melhor definir o prognóstico nesses pacientes. O estudo de Petriz et al.<sup>16</sup> avaliou 420 pacientes que tinham imagens de RMC e dados clínicos registrados após o IAM, com média de idade 62,3 anos, sendo 77,0% de homens. Durante o seguimento de 6,4 anos, ocorreram 76 (18,0%) óbitos. Creatinina sérica, diabetes mellitus e IAM prévio demonstraram associação independente com mortalidade. As variáveis da RMC que se associaram de forma independente com a mortalidade foram: transmuralidade do infarto agudo do miocárdio ( $p=0,047$ ), disfunção ventricular ( $p=0,0005$ ) e massa infartada ( $p=0,0005$ ) – sendo essa última a principal variável explicativa para morte por doença isquêmica cardíaca. Os dados da RMC após IAM nesse estudo tiveram maior associação com mortalidade a longo prazo, principalmente morte por

doença isquêmica do miocárdio.<sup>16</sup>

Atualmente a RMC é considerada padrão-ouro na avaliação da função ventricular cardíaca.<sup>17</sup> Além disso, a presença de fibrose miocárdica pode ser avaliada após a técnica do realce tardio pelo gadolínio.

Os tipos de contraste utilizados na ressonância magnética são compostos de gadolínio (Gd). Há duas categorias de quelantes do Gd: o intracelular específico e o extracelular inespecífico. Na prática clínica é utilizado o contraste extracelular inespecífico de forma venosa.

O gadolínio utilizado atualmente na RMC distribui-se pelo espaço extracelular do miocárdio, sendo excluído das células miocárdicas normais. Porém após o IAM e a perda da integridade da membrana extracelular dos miócitos do tecido infartado, o contraste Gd distribui-se nos espaços intra e extracelulares e consegue se fixar. O mecanismo de realce miocárdico pelo Gd no infarto crônico e outras doenças miocárdicas segue esse padrão.

O realce do tecido miocárdico é maior após alguns minutos da injeção, em razão do acúmulo do Gd no meio patológico. No estudo de órgãos parenquimatosos, as imagens são adquiridas 1-2 min após o contraste e na detecção de fibrose ou necrose miocárdica, as imagens são realizadas 10-20 min depois da infusão do contraste.<sup>18</sup>

A técnica do realce precoce pelo Gd (RPG) é feita com a realização de imagens 1-2 min após a infusão do contraste. Já a técnica de realce tardio pelo Gd (RTG) é feita com a realização de imagens 10-20 min após a infusão de contraste.

O uso da RMC e da sua técnica de realce pelo Gd possibilita caracterizar de maneira detalhada diferentes áreas relacionadas com o evento isquêmico agudo: a área de isquemia, a região do infarto e a presença da obstrução microvascular na porção central do infarto.

A região de hipersinal na sequência de realce tardio pelo Gd representa a região do IAM. Alguns estudos mostraram a relação dessa área de realce com a área infartada. O estudo de Kim et al.<sup>19</sup> demonstrou a correlação entre os valores de massa infartada obtidas pela RMC e pela anatomia patológica, tanto nos infartos agudos ( $R=0,99$ ;  $p<0,001$ ) e subagudos ( $R=0,99$ ;  $p<0,001$ ), como nos crônicos ( $R=0,97$ ;  $p=0,001$ ).

### 2.3 Remodelamento ventricular esquerdo na RMC

Dois fatores são importantes para o remodelamento ventricular esquerdo após o IAM: massa ventricular infartada e a patência da artéria infartada. A expansão do infarto pode ser vista pela dilatação aguda e o afinamento da parede infartada.

Apesar de a área infartada ser marcador de remodelamento, o mesmo pode ser causado pela dilatação da porção ventricular não atingida pelo IAM. Isto pode ter início imediatamente após o IAMCSSST e ocorrer por meses ou anos após o IAM. A dilatação da área não infartada pode ser vista como um mecanismo compensatório para manter o volume sistólico apesar da ocorrência de um grande infarto. Em alguns pacientes é possível ocorrer hipertrofia compensatória do ventrículo esquerdo (VE) que pode ser responsável pela melhora hemodinâmica meses após IAM.<sup>20</sup>

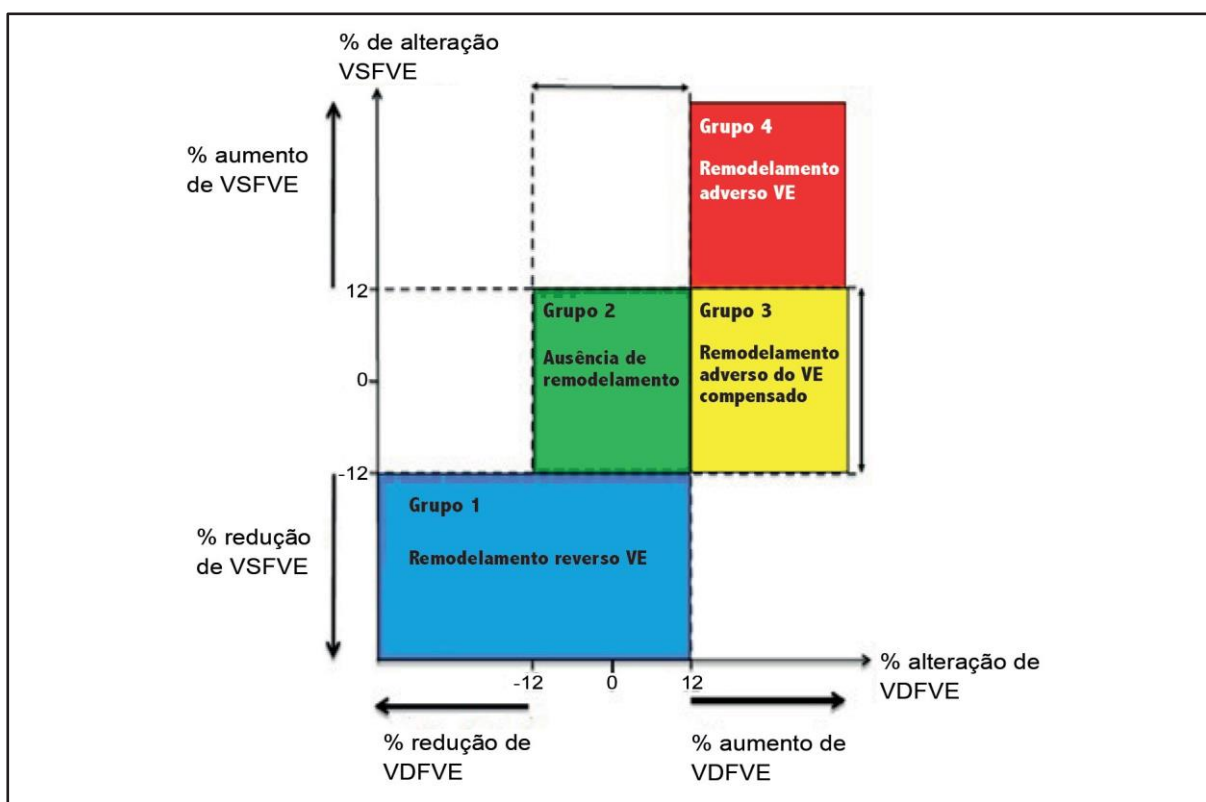
White et al.<sup>8</sup> analisaram pelo cateterismo cardíaco a variação de volume sistólico do VE, que se mostrou melhor do que a variação do volume diastólico do VE e fração de ejeção do VE para a avaliação de remodelamento após IAM.

No estudo de Bolognese et al.<sup>21</sup> foram realizados cateterismo cardíaco e ecocardiograma após o IAM no primeiro mês e após seis meses do evento agudo. Foram realizadas avaliações de remodelamento ventricular através das variações de FEVE, VDFVE, VSFVE e índice de motilidade da parede infartada na RMC, da fase aguda e a de seis meses. O remodelamento ventricular esquerdo ocorreu apesar do tratamento de reperfusão com sucesso e da manutenção da função ventricular global e segmentar preservadas. A dilatação do ventrículo esquerdo aos seis meses após o IAM associou-se a pior desfecho clínico a longo prazo.

Bulluck et al.<sup>22</sup> avaliaram 40 pacientes após IAM com supradesnivelamento do segmento ST-T (IAMCSSST) após reperfusão que foram submetidos a RMC 4,0±2,0 dias e 5,0±2,0 meses após o evento agudo. Foi avaliada a diferença entre os volumes diastólico e sistólico final e também a diferença entre a fração de ejeção do ventrículo esquerdo na RMC da fase aguda e a do seguimento. Foram identificadas variações de 12%, 12% e 13% em VDFVE, VSFVE e FEVE, respectivamente, que mostraram alterações mínimas detectáveis na RMC.

Posteriormente foram analisados 146 pacientes após IAMCSSST com reperfusão para detecção de sinais na RMC de FEVE <50% aos cinco meses. Os limites identificados para prever a evolução com FEVE <50% são a variação de VDFVE em 11% e a variação de VSFVE em 5%. Nesse estudo foram utilizados os valores de variação de 12% em VDFVE e VSFVE para definir quatro padrões de evolução do remodelamento ventricular esquerdo: grupo 1: remodelamento reverso (aumento da FEVE); grupo 2: ausência de remodelamento (FEVE inalterada); grupo 3: remodelamento adverso compensado (FEVE aumenta predominantemente) e grupo 4: remodelamento adverso (FEVE inalterado ou menor). Com isso, foram definidos os limites de 12% para VSFVE e VDFVE para definir remodelamento reverso ou adverso do VE (Figura 1).

Figura 1 – Representação dos quatro grupos de remodelamento ventricular esquerdo baseado nas variações de VSFVE e VDFVE



Legenda: VE – ventrículo esquerdo; VDFVE – volume diastólico final do VE; VSFVE – volume sistólico final do VE.

Fonte: Adaptado de Bulluck et al.<sup>22</sup>

Nesse estudo de Bulluck et al.<sup>22</sup> a OM foi diagnosticada pela RMC. Foram divididos quatro quartis de IAM pelo percentual do VE afetado para seguimento:

grupo 1: <15%; grupo 2: 15-24%; grupo 3: 25-33% e grupo 4: >33%. Foram diagnosticados qualitativamente OM em 43% do grupo 1, 66% do grupo 2, 81% do grupo 3 e 78% do grupo 4. Demonstrou-se assim que quanto maior é o IAM maior é a possibilidade de diagnóstico de OM. Nos pacientes com OM, maior é a possibilidade de evolução com remodelamento adverso (grupo 4). Conseqüentemente, ocorre pior evolução clínica associada a OM.<sup>22</sup>

Em alguns estudos recentes a definição de remodelamento ventricular esquerdo pela RMC é feita, principalmente, pela variação do VSFVE e VDFVE. São utilizados também na RMC os seguintes dados para avaliar o remodelamento: variação da FEVE, índice de massa infartada, além da espessura da parede na diástole e na sístole em áreas não infartadas, mostrando parâmetros de remodelamento ventricular esquerdo tardio (>4 meses).<sup>23,24</sup>

A avaliação da OM ou “*no reflow*” pela RMC pode ser feita por três técnicas: perfusão de primeira passagem, realce precoce pelo Gd e realce tardio pelo Gd. O maior benefício da ressonância magnética nesse diagnóstico de OM está na sua alta resolução espacial. Além disso, a RMC é capaz de avaliar outros parâmetros pós- IAM: o percentual de massa infartada e a transmuralidade do infarto.<sup>25</sup>

A OM pode ser visualizada como uma região de hipossinal, caracterizando hipoperfusão no interior de uma região de hipersinal marcada pelo Gd após 1-2 min da infusão, o que caracteriza a técnica do RPG.

A técnica do RTG também pode diagnosticar a presença de OM pela RMC. A aquisição das imagens só se realiza após 10-20 min da infusão do Gd. A área de OM pode não aparecer se o tempo de realização das imagens for suficiente para o Gd migrar até essa região de hipoperfusão (20-30 min).

A identificação de OM pela RMC também pode ser realizada pela técnica de perfusão de primeira passagem (PPP). Para esse método é necessária a realização da sequência de perfusão logo após a infusão do gadolínio. Por realizar as imagens de forma mais imediata, a tendência é que se consiga observar maior quantidade de OM, como mostrado no estudo comparativo de Mather et al.<sup>3</sup> Entretanto sabe-se que a resolução espacial da imagem pela técnica de perfusão é pelo menos a metade quando comparada com as sequências para realce. Além disso, a sequência de perfusão na maioria dos casos não consegue avaliar o coração por inteiro.<sup>7</sup>

Os estudos iniciais de OM em humanos foram realizados através da técnica

de PPP. Dentre eles, Wu et al.<sup>3</sup> analisaram 44 pacientes após IAM e realizaram RMC  $10,0\pm 6,0$  dias após o evento. Pacientes com OM diagnosticada ( $n=11$ , 25,0%) tiveram mais complicações cardiovasculares (45,0% vs. 9,0%;  $p=0,016$ ) do que aqueles que não tiveram esse diagnóstico, após  $16,0\pm 5,0$  meses de acompanhamento clínico. Nesse estudo a obstrução microvascular se mostrou marcador mais forte de complicações cardiovasculares do que a patência do vaso em cateterismo cardíaco pós-IAM.<sup>3</sup>

Estudos subsequentes foram realizados para reafirmar a importância do método de PPP. Lund et al.<sup>26</sup> publicaram um estudo com 60 pacientes pós-IAM. Os pacientes realizaram RMC com as técnicas de PPP e RTG e um *single photon emission computed tomographic* (SPECT)  $6,0\pm 3,0$  dias após o evento agudo com reperfusão coronariana. O método de PPP foi utilizado para a avaliação da OM e diagnosticou 23 (38,0%) pacientes. A RMC com RTG e o SPECT foram utilizados para visualizar as áreas infartadas. Os pacientes com OM pós-evento isquêmico agudo tiveram infartos maiores tanto pela RMC com RTG ( $30,0\pm 9,0\%$  vs.  $15,0\pm 8,4\%$ ) quanto pelo SPECT ( $26,7\pm 16,2\%$  vs.  $15,0\pm 11,2\%$ ). Esse estudo mostrou boa correlação entre os métodos SPECT e RTG da RMC para aferição de massa infartada e identificou que pacientes com OM apresentam maiores infartos.

Mather et al.<sup>27</sup> estudaram a importância da RMC no diagnóstico da OM. Foram investigados 48 pacientes que tiveram IAMCSSST tratados com angioplastia primária (nas primeiras 12 horas) e realizaram ressonâncias magnéticas cardíacas aos 2, 7, 30 e 90 dias após o evento agudo. Fração de ejeção do ventrículo esquerdo, tamanho do infarto e extensão de edema miocárdico mudaram durante a primeira semana do infarto, devido à redução do atordoamento miocárdico após o evento agudo. Houve avaliação e obstrução microvascular por realce tardio pelo gadolínio. Foi demonstrada redução da OM entre os dias 2 e 7,<sup>27</sup> diferentemente dos dados de Wu et al.<sup>28</sup> em animais. Os dados da RMC aos sete dias demonstraram um bom valor preditor do tamanho do infarto e da função ventricular esquerda aos três meses após IAM.<sup>27</sup>

O fenômeno do “*no reflow*” aparece na região em que os miócitos estão mortos e muitas vezes a recuperação da disfunção segmentar é improvável. Esse fenômeno tem relação com a disfunção ventricular esquerda após infarto. Estudos de seguimento mostram a relação do “*no reflow*” com arritmias ventriculares malignas, redução da fração de ejeção do ventrículo esquerdo e aumento do risco

de morte cardíaca.

Weir et al.<sup>29</sup> publicaram um estudo para correlacionar a presença de obstrução microvascular com o remodelamento ventricular esquerdo. Foram estudados 100 pacientes (77% homens, com média de idade 58 anos) que fizeram RMC aos quatro dias após IAM, 12 semanas e 24 semanas após IAM. Foram avaliadas na RMC a presença de obstrução microvascular por realce precoce (2-5 minutos após contraste) e por realce tardio ( $\geq 10$  minutos após contraste de gadolínio) e a presença de transmuralidade pela RMC. Os pacientes do estudo utilizavam inibidor da enzima conversora da angiotensina (IECA) (94,0%) ou bloqueador de receptor de angiotensina 2 (BRA) e 50,0% utilizavam betabloqueador. Quanto maior a transmuralidade maior foi o remodelamento ventricular esquerdo. A OM por realce precoce foi diagnosticada em 69,0% e persistiu em 56,0% em pacientes com OM por realce tardio. A presença de OM verificada por realce miocárdico tardio é um fator preditor de remodelamento ventricular esquerdo e pode ser utilizado na estratificação de risco do paciente após IAM. Além disso, a ausência da OM por realce tardio pelo gadolínio mostrou relação com o remodelamento reverso.<sup>29</sup>

Em relação ao tratamento da OM, o foco na terapia de reperfusão está sendo movido para a tentativa de aumentar a patência da microcirculação após a angioplastia do vaso culpado pelo infarto. Uma pesquisa foi realizada para tentar reduzir o déficit de perfusão e a área infartada após IAM. Foram injetadas hemangioblastos embrionários presentes na medula óssea. Essas células podem induzir a formação de novos vasos (vasculogênese) ou a proliferação de vasos pré-existentes (angiogênese) após infartos experimentais.<sup>30</sup> Essa neovascularização pode reduzir a apoptose do cardiomiócito e melhorar a função cardíaca.

Outras técnicas promissoras prometem reduzir a microembolização: desde a antiagregação plaquetária, vasodilatadores coronarianos até dispositivos intravasculares que protegem contra a embolização durante a angioplastia.

Existem dois dispositivos possíveis para reduzir a microembolização:

- Oclusão distal à lesão tratada com balão intracoronariano para evitar embolização distal, seguido de cateter de aspiração distal para redução dos debris;
- Filtro para captação de debris no momento da angioplastia.

Apesar de as técnicas serem acessíveis, a proteção de embolia distal por

essas técnicas não resulta em melhora do fluxo microvascular, melhora da reperfusão ou redução do tamanho do infarto. Os achados em populações maiores não são claros e futuros estudos serão necessários.<sup>6</sup>

Na terapia da OM também foi estudado o uso da adenosina na angioplastia para vasodilatação e melhora da perfusão microvascular.<sup>31</sup> O estudo AMISTAD II<sup>32</sup> mostrou relação de desfecho clínico em 21 118 pacientes que utilizaram adenosina como terapia adjuvante na angioplastia. Os desfechos clínicos no pós-procedimento não foram alterados, porém houve redução da área infartada com pequena dose de adenosina (70 microgramas/kg/min).<sup>32</sup>

O nicorandil é um fármaco que tem a função de abrir os canais de potássio mitocondriais e tem como componente o nitrato. Esse medicamento mostrou resultados promissores em pacientes com infarto do miocárdio que foram para terapia de reperfusão no pós-infarto. O nicorandil reduziu as prés e pós-cargas, dilatou as artérias coronárias, reduziu o acúmulo de cálcio nos miócitos e atenuou a ativação neutrofílica. Alguns estudos com nicorandil mostraram redução da OM e melhores desfechos clínicos.<sup>33,34</sup>

O uso de outras medicações, incluindo os nitratos que são muito utilizados na prática clínica, pode melhorar o funcionamento da microcirculação após o IAM. Estudos multicêntricos e randomizados devem ser realizados com essas medicações para melhor definição na literatura.

O fenômeno de “*no reflow*” ocorre num representativo número de pacientes que tem infarto do miocárdio, apesar da evolução na terapia de reperfusão, e está relacionado a pior prognóstico. A avaliação da patência coronariana epicárdica e da perfusão microvascular são úteis para estratificação de risco em pacientes após infarto do miocárdio.<sup>6</sup>

Quanto ao prognóstico da OM pela RMC, Bodi et al.<sup>35</sup> estudaram a avaliação prognóstica com a ressonância magnética cardíaca de pacientes com IAM. Foram examinados 214 pacientes com IAM com supradesnivelamento do segmento ST-T que foram acompanhados por uma média de 553 dias. Na RMC foram verificados: disfunção segmentar em repouso, disfunção segmentar com dobutamina, presença e obstrução microvascular e de necrose transmural. Eventos cardíacos maiores ocorreram em 21 pacientes: 4 mortes cardíacas, 6 IAM não fatais e 11 internações por insuficiência cardíaca. Após análise multivariada, os únicos fatores independentes nesse estudo foram alterações segmentares e

presença de necrose transmural. Houve maior identificação de OM em pacientes que tiveram eventos cardíacos maiores, porém a OM não se mostrou variável independente após análises estatísticas.<sup>35</sup>

Van Kranenburg et al.<sup>36</sup> mostraram a importância da avaliação de OM e massa infartada pela RMC após IAM. Foi contabilizado o número de eventos cardíacos maiores (morte cardíaca, insuficiência cardíaca e reinfarto do miocárdio). Analisados 1 025 pacientes, que tiveram IAMCSSST e fizeram angioplastia com *stent* em até 12 horas e fizeram RMC em até 14 dias do evento, provenientes de meta-análise. Nessa meta-análise a OM teve uma razão de chances de 3,74 (IC95% entre 2,21-6,34) e mostrou ser uma variável independente, diferentemente do percentual de massa infartada que não mostrou correlação estatística.<sup>36</sup>

O estudo de Yan et al.<sup>37</sup> iniciou a comparação de métodos para aferição de OM. Foram realizadas RMC em 25 pacientes após IAM e 72 horas após reperfusão coronariana. Foram utilizados os métodos de PPP e de RTG para diagnóstico de OM e foi utilizado o método TIMI "*frame count*" como padrão na medida da OM. O método de PPP diagnosticou mais OM (84,0% vs. 36,0% pacientes,  $p < 0,002$ ) e mostrou maior extensão de miocárdio infartado ( $23,5 \pm 17,5\%$  vs.  $3,3 \pm 7,7\%$ ) quando comparado com o método de RTG. A PPP teve forte correlação com o método invasivo TIMI e com a extensão do miocárdio infartado e moderada correlação com a fração de ejeção do ventrículo esquerdo pela RMC. O RTG teve pouca correlação com o TIMI e extensão do miocárdio infartado e não teve correlação com a FEVE. Em conclusão, o estudo identificou o método de PPP como a forma não invasiva mais adequada para o diagnóstico da OM comparada ao método de RTG. Além disso, nesse estudo, o método de PPP se correlacionou melhor com fatores prognósticos pós-IAM (FEVE e extensão do miocárdio infartado).<sup>37</sup>

A presença de obstrução microvascular pode ser avaliada pela RMC pelas técnicas de perfusão de primeira passagem, realce precoce pelo gadolínio e realce tardio pelo gadolínio. Um estudo importante foi o de Mather et al.<sup>7</sup> que avaliou 34 pacientes que tiveram IAMCSSST tratados com angioplastia com *stent* até 12 horas do início da dor (primária) e realizaram RMC até 72 horas de admissão. Nesse estudo foram utilizados para aferição da OM as

técnicas de perfusão de primeira passagem, realce miocárdico precoce (média de 14 min após injeção) e realce miocárdico tardio (média de 1 012 min após injeção). Assim, percebe-se que o tempo foi acima daquele esperado para a realização formal das técnicas, quando são esperadas aquisições de imagens 1-2 min para RPG e 10-20 min para RTG. Apesar disso, os resultados foram significativos. Foi diagnosticado nesse estudo OM em 22 pacientes após técnica PPP, 20 pacientes após técnica RPG e 14 pacientes após técnica do RTG. A extensão da massa miocárdica com OM também foi maior na PPP comparada às técnicas de RPG e RTG (4,7 g vs. 2,3 g vs. 0,2 g). A detecção de obstrução microvascular foi maior com a técnica de perfusão de primeira passagem do que com realce miocárdico pelo gadolínio. A correlação diagnóstica entre os métodos de PPP e RPG foi 0,91 ( $p < 0,001$ ). Devido ao atraso no método para realizar o realce pelo gadolínio, esse estudo concluiu que o método de PPP teve maior acurácia para quantificar a OM.<sup>7</sup> Nesse estudo não foram avaliados fatores prognósticos.

Sabe-se a importância de correlacionar técnicas e avaliar prognóstico através do seu uso. É útil para a prática clínica e radiológica diferenciar os métodos e correlacioná-los. Wu et al.<sup>3</sup> mostraram importante correlação prognóstica entre a OM e complicações cardiovasculares pós-IAM. Já o estudo de Mather et al.<sup>7</sup> mostrou que a técnica de PPP é superior às técnicas de RPG e RTG para diagnóstico de OM após IAM. Há necessidade de informação mais consistente de comparação entre as técnicas e o prognóstico desses pacientes na mesma população.

Conforme conclui o estudo de Yan et al.,<sup>37</sup> estudos futuros devem ser considerados para melhor quantificar a OM através dos métodos de PPP, RPG e RTG após a evolução das terapias para o IAM.

Um importante estudo avaliou técnicas de aferição de OM qualitativamente pela RMC e correlacionou essas técnicas com remodelamento ventricular esquerdo. Nijveldt et al.<sup>9</sup> publicaram um estudo holandês, prospectivo, com 63 pacientes que tiveram seu primeiro IAM. Esses pacientes foram tratados com angioplastia primária (<12 horas de dor) e foram submetidos a duas RMC: a primeira em 4-7 dias após o evento agudo e a segunda quatro meses após o IAM. Nesses exames foram definidas a presença de OM pelas três técnicas: perfusão de primeira passagem, denominado nessa referência de realce precoce (1,09 min

em média após o contraste) e realce intermediário com três dimensões (2,17 min em média após o contraste) e realce tardio pelo gadolínio com duas dimensões (13,32 min em média após o contraste). Foi realizada uma análise de regressão linear univariada para identificar o valor preditivo de cada técnica. A PPP identificou a OM em 70,0% dos pacientes, o realce intermediário foi verificado em 62,0% e a realce tardio pelo gadolínio em 59,0% dos pacientes. Nesse estudo qualitativo de OM e numa avaliação de intervalo de quatro meses após o IAM, a técnica do realce tardio pelo gadolínio foi a melhor preditora de remodelamento ventricular esquerdo.<sup>9</sup> Visto isso, pode-se concluir que a OM é um fator prognóstico relacionado ao remodelamento ventricular esquerdo.

Ørn et al.<sup>38</sup> descreveram três padrões de remodelamento ventricular esquerdo associados à presença ou à persistência de OM em 42 pacientes que fizeram RMC na primeira semana após IAM. A maioria dos remodelamentos do VE iniciou-se aos dois meses e se manteve por no mínimo um ano. Nesse estudo foram realizadas RMC após IAM para identificar OM pela técnica de perfusão de primeira passagem. As imagens foram realizadas aos dois dias, na primeira semana, aos dois meses e em um ano de acompanhamento. Na análise multivariada de dados detectou-se que a presença de OM na RMC da primeira semana é um valor preditor independente ( $p=0,003$ ) do tamanho do infarto no do primeiro ano de seguimento. Isto também é associado ao remodelamento adverso, ao aumento dos volumes do ventrículo esquerdo e à menor fração de ejeção do ventrículo esquerdo quando comparados ao restante dos pacientes acompanhados. A obstrução microvascular, portanto, é um fator determinante na cicatrização do infarto.<sup>38</sup>

Como o remodelamento do ventrículo esquerdo pode ocorrer por até um ano, é justificada a avaliação da função ventricular esquerda através de métodos de imagem entre seis meses e um ano após o IAM.

A meta-análise de Hamirani et al.<sup>39</sup> demonstra o importante efeito da OM no remodelamento ventricular esquerdo. A presença de OM identificada pela PPP e pelo realce tardio pelo gadolínio na RMC estão relacionados a menor FEVE, aumento de volumes ventriculares e remodelamento adverso do VE após o infarto do miocárdio. A OM identificada pelo RTG mostrou forte relação com eventos cardiovasculares maiores, mortalidade cardiovascular, reinfarto e hospitalização por insuficiência cardíaca quando comparada à OM identificada

pela PPP nesse estudo. A presença de hemorragia intramiocárdica também teve boa correlação com eventos cardíacos maiores. A evolução da RMC irá permitir maiores avanços na quantificação desses fatores prognósticos do IAM. A RMC é um bom método para estudo de novas terapias para IAM que visam a reduzir a isquemia e a injúria de reperfusão. Além disso, esse método oferece avaliação precisa da massa infartada, da OM e da hemorragia intramiocárdica.<sup>39</sup>

Alguns estudos mostram que a obstrução microvascular é o maior preditor de remodelamento ventricular adverso.<sup>22,38,39</sup> No entanto dados na literatura para definir a melhor técnica de aferição quantitativa de OM após IAM com maior poder de predição do remodelamento ventricular tardio, seis meses ou mais, ainda não estão bem esclarecidos.

### 3 MÉTODOS

#### 3.1 Caracterização do estudo

O presente estudo é um subestudo do Estudo prospectivo, randomizado, duplo-cego e multicêntrico sobre Transplante de Células Mononucleares Originadas na Medula óssea por Via Intracoronariana, em pacientes com infarto agudo do miocárdio.

Esse Estudo, de âmbito nacional, realizado entre 2006 e 2013, compreendeu quatro grandes áreas: Cardiomiopatia dilatada, Doença de Chagas, Cardiomiopatia isquêmica crônica e Infarto agudo do miocárdio.

Este subestudo, realizado entre 2014 e 2017, está atrelado à área de Infarto agudo do miocárdio. Caracteriza-se por realizar uma análise retrospectiva dos 168 pacientes portadores de IAM com supradesnivelamento do segmento ST do ensaio original,<sup>40,41</sup> comparando a medida da quantidade da obstrução microvascular pela ressonância magnética cardíaca pelas técnicas de perfusão de primeira passagem e do realce tardio pelo gadolínio e a avaliação da predição de remodelamento ventricular aos seis meses após IAM dessas duas técnicas.

Todas as ações deste estudo foram norteadas pela Resolução CNS 466 de 12/12/12. Os projetos do estudo principal foram amplamente discutidos pela Comissão Científica e pelo Comitê de Ética em Pesquisa do Hospital Pró-Cardíaco, tendo sido aprovados pela Comissão Nacional de Ética em Pesquisa (CONEP) em 2005, sob o nº 197/05 (Anexo A).

Todos os pacientes participantes leram e assinaram o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (Anexo B).

O estudo foi gerenciado por um conjunto de Comitês que compuseram o corpo executivo. Cada um desses Comitês organizados no estudo principal foi responsável por uma dimensão do estudo, interagindo entre si com a finalidade de garantir alto padrão de qualidade científica e acordo com os princípios de bioética vigentes.

### 3.2 População estudada

Dos 168 pacientes pertencentes ao ensaio original, foram estudados 48 pacientes de acordo com os critérios de inclusão e de exclusão adotados neste estudo.

#### **Critérios de inclusão**

- a) Pacientes provenientes do estudo principal, portadores de IAM com supradesnivelamento do segmento ST, em duas ou mais derivações contíguas de uma parede, associado a pelo menos um dos dois seguintes eventos (conforme definição da Organização Mundial da Saúde - OMS): presença de dor torácica e presença de elevação dos marcadores de necrose miocárdica.
- b) Idade entre 30 anos e 80 anos.
- c) Ecocardiograma mostrando fração de ejeção  $\leq 50\%$  pelo método de Simpson (fração de ejeção global) e disfunção segmentar na parede do ventrículo relacionada ao infarto, medida entre o terceiro e o quinto dia após o infarto.
- d) Pacientes que receberam o implante intracoronariano de células mononucleares originadas da medula óssea ou solução salina placebo via coronariografia 5 a 7 dias após o infarto agudo do miocárdio.
- e) Pacientes que realizaram as duas RMC usando as técnicas de perfusão de primeira passagem e de realce tardio pelo gadolínio. A primeira RMC, realizada entre seis e nove dias após o IAM; e a segunda, seis meses após.

#### **Critérios de exclusão**

- a) Pacientes que não realizaram as duas RMC.
- b) Pacientes que não realizaram as sequências das duas técnicas nos exames de RMC realizados.
- c) Pacientes cuja qualidade de imagens de RMC foi considerada inadequada para análise.

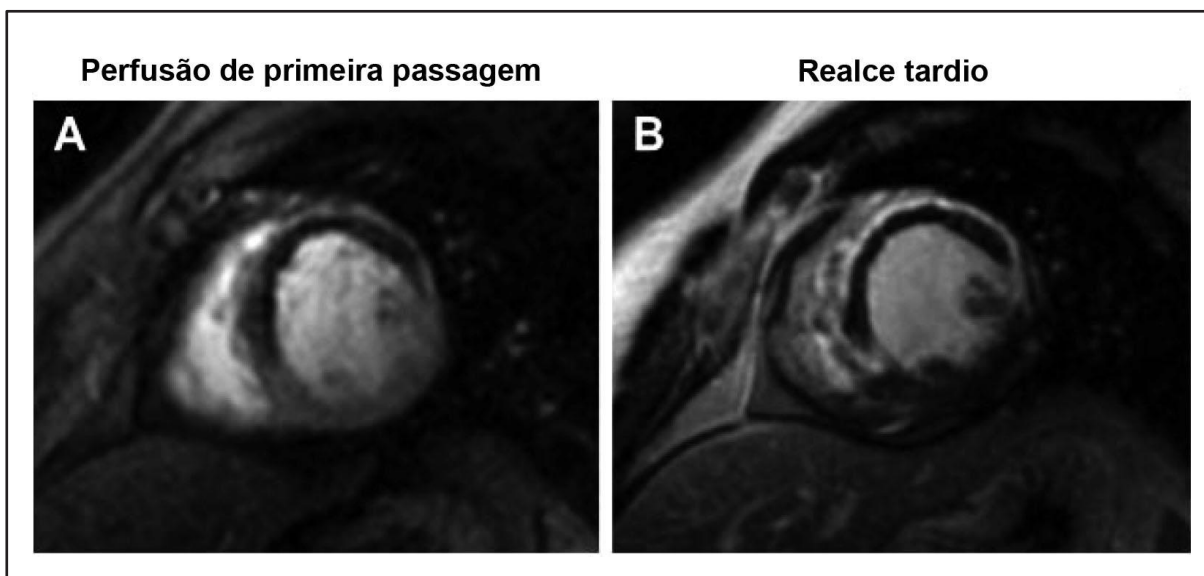
Foram excluídos 64 (38,0%) pacientes que não realizaram as duas RMC; 39 (23,0%) que não realizaram as duas técnicas estudadas e 17 (10,0%) cujas imagens não foram consideradas adequadas para avaliação. A população estudada é composta, portanto, por 48 pacientes, de ambos os sexos, que atenderam aos critérios de inclusão e de exclusão.

### **3.3 Procedimentos de investigação**

As imagens de RMC pertencentes ao banco de dados foram realizadas nos pacientes do estudo principal entre seis e nove dias depois do IAM e foram repetidas por protocolo pré-definido seis meses após o IAM. As ressonâncias foram realizadas no próprio hospital entre o sexto e o sétimo dia após terapia de reperfusão do vaso responsável pelo IAM ou imediatamente após a alta hospitalar, entre o sexto e nono dia após o evento, num hospital de referência da região. A primeira RMC foi utilizada para quantificar a OM pelas técnicas de perfusão de primeira passagem (Figura 2A) e de realce tardio pelo gadolínio (Figura 2B). Os resultados obtidos medidos por volume (mL) ou percentual (%) foram comparados para avaliar a correlação entre as técnicas na aferição da OM.

A segunda RMC foi utilizada para avaliar o remodelamento ventricular após um tempo médio de seis meses. A comparação intra-observador entre as imagens obtidas entre a primeira e a segunda RMC permite a definição do remodelamento ventricular pela diferença entre a VSFVE da segunda RMC com a primeira RMC >12%. Assim, procurou-se identificar a melhor técnica de RMC para medir OM por volume (mL) ou percentual (%) para prever o remodelamento ventricular após seis meses de IAM.

Figura 2 – Ressonância magnética cardíaca



Legenda: Em A: Técnica de perfusão de primeira passagem.

Em B: Técnica do realce tardio pelo gadolínio.

Fonte: Banco de imagens de RMC do estudo principal<sup>40</sup>. Figura gentilmente cedida pelo Prof. Dr. Clério Francisco de Azevedo Filho.

### **Ressonância Magnética Cardíaca**

Os pacientes foram submetidos a exame em aparelhos de ressonância magnética de 1,5T equipados com sistema de gradientes de alta performance. Utilizado o contraste endovenoso gadolínio (Dotaren®), específico para ressonância magnética, na dose de 0,2 mmol/kg. A aquisição dinâmica das imagens de perfusão de primeira passagem foi feita durante a administração do contraste (aquisição iniciada simultaneamente ao início da injeção do contraste e mantida por 90 segundos), utilizando uma sequência de pulsos do tipo gradiente-eco rápida ponderada em T1 (*T1 Turbo Field Echo*), com pré-pulso de saturação do sinal. Foram adquiridos, a cada dois batimentos cardíacos, oito cortes do eixo curto do ventrículo esquerdo cobrindo toda a cavidade ventricular, do ápice ao anel mitral.

A aquisição das imagens de realce tardio foi feita cerca de 10-15 min após a administração do contraste, utilizando uma sequência de pulsos do tipo gradiente-eco rápida ponderada em T1 (*T1 Turbo Field Echo*), sincronizada à monitorização vetorcardiográfica. Foram realizados, de forma sequencial, oito

cortes do eixo curto do ventrículo esquerdo cobrindo toda a cavidade ventricular, do ápice ao anel mitral. A aquisição de cada corte teve duração de aproximadamente 8 s (cerca de 8-12 batimentos cardíacos, dependendo da frequência cardíaca), durante os quais o paciente era solicitado a realizar pausa respiratória em expiração. O retardo de disparo da sequência (*trigger delay*) foi ajustado para que as imagens fossem adquiridas na diástole ventricular. A aquisição de cada segmento do espaço K foi precedida de um pré-pulso de inversão-recuperação com um tempo de inversão (TI) ajustado para anular o sinal do miocárdio normal, aumentando dessa forma o contraste entre as regiões de infarto (sinal intenso – branco) e o miocárdio normal (sinal muito fraco – escuro).

Os parâmetros técnicos utilizados foram os seguintes: TR 5,7 ms; TE 2,8 ms; ângulo de inclinação (FA): 20°; campo de visão (FOV) 350-420 mm; matriz: 192x192; campo de visão retangular (RFOV) 75%; tempo de inversão (TI): 170-300 ms; número de aquisições (NSA): 2, número de cortes: 8-10; espessura de corte: 8 mm; intervalo entre os cortes (*gap*): 2 mm (portanto, 1 corte a cada 10 mm do ápex a base do coração). Além da análise das áreas de infarto e de obstrução microvascular, foi avaliada também a função ventricular esquerda de todos os pacientes estudados. Para tanto, foram adquiridas imagens de cinerressonância do eixo curto do ventrículo esquerdo, cobrindo toda a cavidade ventricular (precisamente nas mesmas localizações anatômicas das imagens de realce tardio), utilizando uma sequência de pulsos do tipo gradiente-eco com magnetização transversal em estado de equilíbrio (*Steady-state free precession - SSFP*), com os seguintes parâmetros técnicos: TR 3,1 ms; TE 1,55 ms; ângulo de inclinação (FA): 55°; campo de visão (FOV) 350-420 mm; matriz: 192x128; campo de visão retangular (RFOV) 75%; número de fases cardíacas: 24; número de aquisições (NSA): 1, número de cortes: 8-10; espessura de corte: 8 mm; intervalo entre os cortes (*gap*): 2 mm.

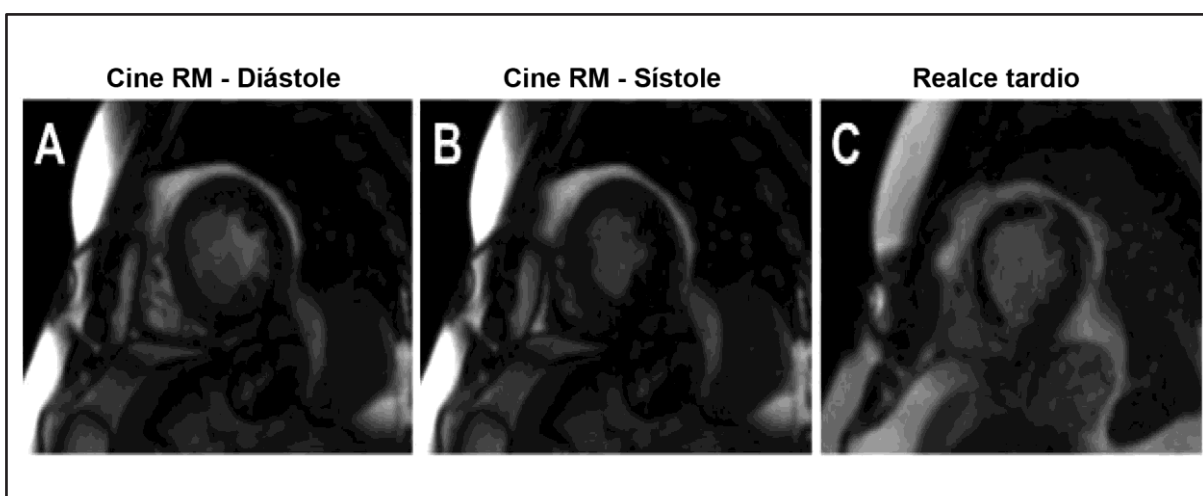
### **Análise das imagens**

Todas as imagens de RMC foram analisadas *off-line*, utilizando *software* específico (CMR42, *Circle Cardiovascular Imaging*, Calgary, Canada) por um

observador “cego” para todos os outros dados.

Para a avaliação da função ventricular esquerda de cada paciente, foram calculados quatro parâmetros, utilizando-se o método de Simpson: fração de ejeção (FE), volume diastólico final (VDF), volume sistólico final (VSF) e volume sistólico de ejeção (VS). Esses parâmetros foram obtidos a partir das imagens de cinerressonância magnética (Figura 3) da seguinte forma: contorno manual da borda endocárdica do ventrículo esquerdo nas fases diastólica (maior área) e sistólica (menor área) nos oito cortes do eixo curto do ventrículo esquerdo. O VDF foi medido pela soma dos produtos da área de cada corte na fase diastólica multiplicado pela espessura do corte. O VSF foi calculado de forma semelhante, só que utilizando para o cálculo a fase sistólica de cada corte. O VS foi calculado assim:  $VS = VDF - VSF$ ; e a  $FE = (VS/VDF) * 100$ . Os volumes VDF, VSF e VS foram então normalizados para a área de superfície corporal, gerando os parâmetros IVDF, IVSF e IVS.

Figura 3 – Imagens de cinerressonância magnética



Legenda: Em A: na diástole.

Em B: na sístole.

Em C: após realce tardio pelo gadolínio.

Fonte: Banco de imagens de RMC do estudo principal<sup>40</sup>. Figura gentilmente cedida pelo Prof. Dr. Clério Francisco de Azevedo Filho.

As regiões de obstrução microvascular nas imagens de perfusão de primeira passagem foram definidas como as regiões miocárdicas hipointensas no momento de realce máximo das regiões remotas (cerca de 15 a 30 segundos após a administração do contraste). Essas regiões hipointensas foram identificadas

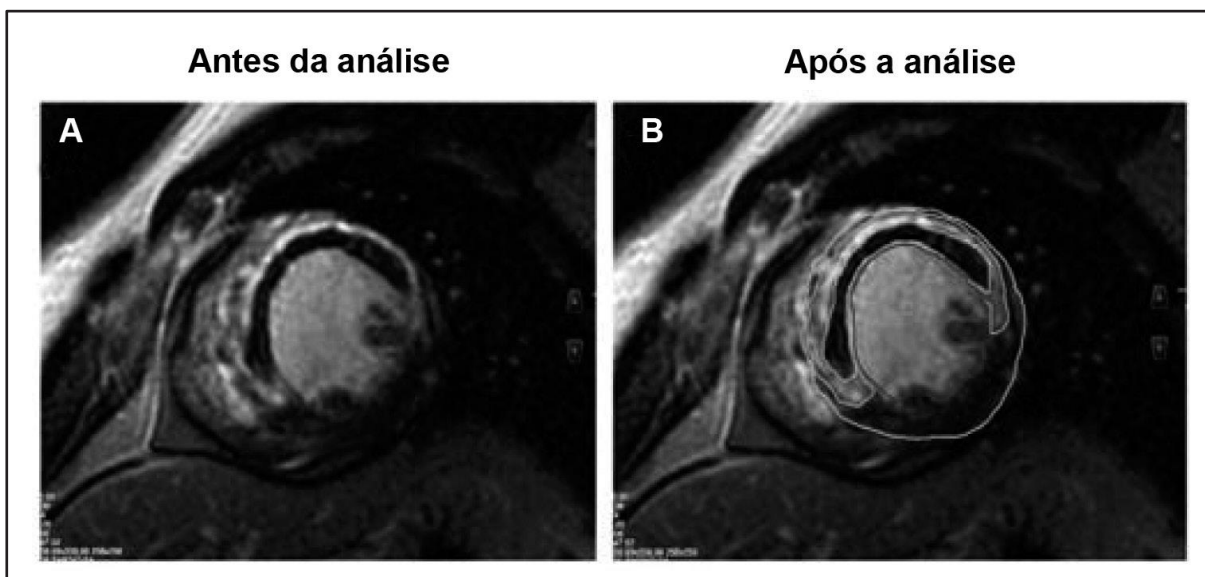
visualmente e planimetradas manualmente. Esse processo foi executado para todos os oito cortes adquiridos. O volume das regiões de obstrução microvascular foi calculado pela soma das áreas planimetradas multiplicada pela espessura de cada corte. Para se obter o valor da massa de obstrução microvascular em gramas, multiplicou-se o volume das regiões de obstrução microvascular pela densidade do tecido miocárdico (1,05 g/mL).

As regiões de infarto foram avaliadas nas imagens de realce tardio e definidas como as regiões miocárdicas hiperintensas (realçadas) cerca de 10-15 minutos após a administração do contraste. Essas regiões hiperintensas foram identificadas visualmente e planimetradas manualmente. Esse processo foi executado para todos os oito cortes adquiridos. O volume das regiões de infarto foi calculado pela soma das áreas planimetradas multiplicada pela espessura de cada corte. Para se obter o valor da massa infartada em gramas, multiplicou-se o volume das regiões de infarto pela densidade do tecido miocárdico (1,05 g/mL).

As regiões de obstrução microvascular nas imagens de realce tardio foram definidas como as regiões miocárdicas hipointensas observadas no centro do território infartado (áreas hipointensas no meio das regiões hiperintensas do infarto nas imagens de realce tardio). Essas regiões hipointensas foram identificadas visualmente e planimetradas manualmente (Figura 4). Esse processo foi executado para todos os oito cortes adquiridos. O volume das regiões de obstrução microvascular foi calculado pela soma das áreas planimetradas multiplicada pela espessura de cada corte. Para se obter o valor da massa de obstrução microvascular em gramas, multiplicou-se o volume das regiões de obstrução microvascular pela densidade do tecido miocárdico (1,05 g/mL).

O percentual de massa de obstrução microvascular do ventrículo esquerdo foi assim calculado: massa de obstrução microvascular (%VE) = (massa de obstrução microvascular / massa do VE) \* 100. Já o percentual de massa infartada do ventrículo esquerdo foi calculado pela: massa infartada (%VE) = (massa infartada / massa do VE) \* 100.

Figura 4 – Análise planimetrada do infarto e da obstrução microvascular



Legenda: Em A: antes da análise.

Em B: após a análise.

Fonte: Banco de imagens de RMC do estudo principal<sup>40</sup>. Figura gentilmente cedida pelo Prof. Dr. Clério Francisco de Azevedo Filho.

### 3.4 Análise estatística

Os dados foram compilados numa planilha do programa Excel (Office 2013) para posterior análise usando o programa livre R version 3.3.2 (*Copyright C 2016 The R Foundation for Statistical Computing*), disponível em <<http://www.r-project.org>>.

Os valores foram expressos em frequências para as variáveis categóricas e médias, medianas, quartis e desvios-padrão para as variáveis numéricas. Para as comparações de variáveis numéricas em dois grupos foram usados os testes t de Student ou Wilcoxon, segundo as características dos dados. Para comparações em mais de dois grupos assumiu-se a normalidade dos dados, vista a proximidade da simetria da distribuição dos dados e a impossibilidade de se testar a normalidade e pelo número reduzido de dados em cada grupo, sendo então utilizado o teste de ANOVA.

Nos casos de significância deste foi usado o teste de Tukey para indicar os grupos que eram diferentes. No caso de associação entre variáveis categóricas foi usado o teste do qui-quadrado ou o exato de Fisher, dependendo das frequências

esperadas necessárias para o cálculo do valor p. Adicionalmente, para a análise de concordância entre medidas numéricas foi calculada a correlação entre elas pelo método de Spearman, estimado e testado o coeficiente angular de uma regressão sem intercepto.

Para as técnicas de medida de OM estudadas foram realizados os testes da curva ROC e calculadas as áreas sob a curva ROC e intervalo de confiança 95% (IC95%). Foram identificados pontos de corte para cada técnica e considerados confiáveis quando a área sob a curva e o IC95% fossem  $>0,5$ .

Para as associações entre uma variável categórica binária e diversas candidatas a variáveis influenciadoras foi ajustado um modelo de regressão logística que permitiu estimar a razão de chances suavizada. No caso de variáveis numéricas e o efeito que estas sofrem de diversas candidatas a variáveis influenciadoras foi usada regressão linear simples. Valores  $p < 0,05$  foram considerados como indicadores de diferenças ou efeitos significativos.

Foram realizados dois modelos de regressão linear multivariada para avaliar os efeitos das variáveis estudadas em percentual na resposta pretendida. Valores  $p < 0,05$  foram considerados como indicadores de diferenças ou efeitos significativos.

## 4 RESULTADOS

### 4.1 Dados clínicos dos pacientes estudados

Foram estudados 48 pacientes com média de idade 57,0 anos, 85,0% do sexo masculino e índice de massa corpóreo (IMC) médio de 27,5 kg/m<sup>2</sup>.

Em relação aos fatores de risco de doença coronariana, 31,0% pacientes tinham história familiar de doença arterial coronariana (DAC) (definida por IAM <55 anos em homens e <65 anos em mulheres), 54,0% tinham hipertensão arterial sistêmica (HAS), 29,0% tinham hipercolesterolemia, 23,0% tinham diabetes mellitus (DM) e 39,0% eram tabagistas.

Estes pacientes não tinham diagnóstico de doença pulmonar obstrutiva crônica e somente 1 (2,0%) paciente tinha acidente vascular encefálico (AVE) prévio. Doença coronariana prévia foi encontrada em 10,0% dos pacientes, sendo que destes 8,0% tinham revascularização prévia com angioplastia coronariana.

Todos os pacientes estudados (n=48) tiveram IAMCSSST e foram admitidos com delta T de dor médio de 8,23 horas, com classificação de Killip 2 em 23,0% dos casos. O restante foi classificado com Killip 1. Desses pacientes com IAM, 42,0% foram submetidos à trombólise, 100% foram submetidos à coronariografia para avaliar recanalização ou angioplastia com *stent* com tempo médio de 4,49 horas. A maioria (69,0%) realizou angioplastia com *stent*.

Após o IAM, somente 5 (10,0%) tinham fluxo TIMI <3 nos vasos culpados na coronariografia: 4 (8,3%) pacientes TIMI 2 e 1 (2,0%) TIMI zero.

Foram avaliadas as medicações após o IAM. Todos os pacientes tomaram pelo menos um antiplaquetário: 94,0% fizeram dupla-antiagregação plaquetária (ácido acetilsalicílico – AAS, clopidogrel ou ticlopidina); 94,0% usaram inibidor da enzima ECA ou um inibidor do receptor de angiotensina 2 – BRA 2; 96,0% usaram estatina e 77,0% utilizaram betabloqueador (Tabela 1).

Foram estudadas as variáveis clínicas nos grupos sem (n=31) e com remodelamento ventricular (n=17). O remodelamento foi aferido pela RMC aos seis meses com uma variação maior do que 12% entre o primeiro e o segundo exame (Tabela 2).

Os testes de hipótese demonstraram diferença estatística entre as variáveis quando  $p < 0,05$  através do teste T de Welch e teste exato de Fisher (Tabela 2). O único fator de risco cardiovascular que mostrou diferença significativa entre os grupos com e sem remodelamento ventricular foi o tabagismo, tendo sido maior no grupo sem remodelamento (51,0%) comparado ao grupo com remodelamento (17,0%) ( $p=0,04$ ). O sexo, o IMC, o percentual de pacientes tratados com células-tronco, as características do IAM e o uso de medicações após alta hospitalar foram semelhantes entre os grupos.

Tabela 1 – Dados clínicos da população estudada

Pacientes (n)	48	
	P50 (P25-P75)	Média±DP
Idade (anos)	55 (50-64,5)	57,17±10,6
IMC (kg/m <sup>2</sup> )	27,59 (24,18-30,56)	27,50±4,7
Delta T dor na admissão (horas)	4 (1,97-10,67)	8,23±10,8
Delta T de recanalização (horas)	1,79 (0,68-3,29)	4,49±12,6
	n (%)	
Sexo (masculino)	41 (85,4)	
História familiar de doença coronariana	15 (31,2)	
Tabagismo	19 (39,6)	
HAS prévia	26 (54,2)	
Hipercolesterolemia	14 (29,2)	
Diabetes mellitus	11 (22,9)	
DAC prévia	5 (10,4)	
Revascularização prévia	4 (8,3)	
IAMCSSST atual		
Classificação Killip 2	11 (22,9)	
Trombólise	20 (41,6)	
Angioplastia	33 (68,7)	
TIMI <3 após IAM	5 (10,4)	
Tratamento com célula-tronco	27 (56,2)	
Alta com medicamentos		
Dupla-antiagregação plaquetária	43 (89,6)	
Uso de 1 antiplaquetário	48 (100)	
IECA/BRA	43 (89,6)	
Estatina	46 (95,8)	
Betabloqueador	37 (77,1)	

Legenda: IMC – índice de massa corpórea; HAS – hipertensão arterial sistêmica; DAC – doença arterial coronariana; IAM – infarto agudo do miocárdio; IAMCSSST – IAM com supradesnivelamento do segmento ST; IECA – inibidor da enzima conversora da angiotensina; BRA – bloqueador do receptor da angiotensina; DP – desvio-padrão.  
Fonte: O Autor; 2017.

Tabela 2 – Dados clínicos dos pacientes sem e com remodelamento ventricular em seis meses

Pacientes (n)	Sem remodelamento 31		Com remodelamento 17		Valor p
	P50 (P25-P75)	Média±DP	P50 (P25-P75)	P50 (P25-P75)	
Idade (anos)	57 (50-64)	57±9,9	55 (50-66)	56,8±12,0	0,87
IMC (kg/m <sup>2</sup> )	27 (24-30)	27±4,9	26 (25-29)	27,1±4,6	0,69
Delta T dor na admissão (horas)	5 (1,7-10,8)	9,6±12,8	4 (2-9,6)	2,6±2,7	0,14
Delta T de recanalização (horas)	1,7 (0,6-3,4)	5,5±15,6	1,9 (0,9-3,2)	2,6±2,7	0,31
	n (%)				
Sexo (masculino)	28 (90,3)		13 (76,5)		0,22
História familiar de DAC	11 (35,5)		4 (23,5)		0,52
Tabagismo	16 (51,6)		3 (17,6)		0,04
HAS prévia	18 (58,1)		8 (47,1)		0,55
Hipercolesterolemia	9 (29,0)		5 (29,4)		1,0
Diabetes mellitus	6 (19,3)		5 (29,4)		0,48
DAC prévia	4 (12,9)		1 (5,8)		0,64
Revascularização prévia	3 (9,7)		1 (5,8)		1,0
IAMCSSST atual					
Classificação Killip 2	7 (22,6)		4 (23,5)		0,94
Trombólise	13 (41,9)		7 (41,1)		1,0
Angioplastia	21 (67,7)		12 (70,6)		1,0
TIMI <3 após IAM	4 (12,9)		1 (5,9)		0,64
Tratamento com célula-tronco	18 (58,1)		9 (52,9)		0,76
Alta com medicamentos					
Dupla-antiagregação plaquetária	28 (90,3)		15 (88,2)		1,0
Uso de 1 antiplaquetário	31 (100)		17 (100)		1,0
IECA/BRA	29 (93,5)		16 (94,1)		1,0
Estatina	29 (93,5)		17 (100)		0,53
Betabloqueador	25 (80,6)		12 (70,6)		0,69

Legenda: IMC – índice de massa corpórea; HAS – hipertensão arterial sistêmica; DAC – doença arterial coronariana; IAM – infarto agudo do miocárdio; IAMCSSST – IAM com supradesnívelamento do segmento ST; IECA – inibidor da enzima conversora da angiotensina; BRA – bloqueador do receptor da angiotensina; DP – desvio-padrão.

Fonte: O Autor; 2017.

#### 4.2 Dados das RMC pelas técnicas PPP e RTG

Foram analisadas as duas ressonâncias magnéticas cardíacas. Os resultados encontrados nos pacientes estudados estão apresentados na Tabela 3.

Tabela 3 – Dados da RMC na população estudada

Parâmetros	População (n=48)	
	P50 (P25-P75)	Média±DP
VDFVE 1 (mL)	169,5 (141-186,5)	168,4±34,3
VSFVE 1 (mL)	85,5 (72,5-106,2)	91,83±27,8
FEVE 1 (%)	45,5 (38,8-52)	45,92±9,0
Massa infartada 1 (g)	43,50 (35,5-64,25)	49,77±20,0
OM PPP (%)	5,89 (1,53-10,79)	6,92±6,3
OM PPP (mL)	11,15 (2,57-16,72)	11,92±10,8
OM RTG (%)	2,28 (0-4,76)	2,92±3,11
OM RTG (mL)	4,3 (0-7,52)	5,08±5,5
VDFVE 2 (mL)	182 (152-200)	180,3±40,8
VSFVE 2 (mL)	94 (71-128,5)	101,6±41,1
FEVE 2 (%)	46,7 (36,7-54,2)	45,43±11,9
Massa infartada 2 (g)	35 (24,7-48,5)	37,62±15,7
DVDF (%)	0,024 (-0,05-0,17)	0,09±0,22
DVSF (%)	0,053 (-0,1-0,25)	0,11±0,32
DFE (%)	-0,005 (-0,12-0,09)	-0,01±18

Legenda: VDFVE 1 – volume diastólico final de ventrículo esquerdo na primeira RMC; VSFVE 1 – volume sistólico final de ventrículo esquerdo na primeira RMC; FEVE 1 – fração de ejeção do ventrículo esquerdo na primeira RMC; OM PPP – obstrução microvascular por perfusão de primeira passagem; OM RTG – obstrução microvascular por realce tardio pelo gadolínio; VDFVE 2 – volume diastólico final de ventrículo esquerdo na segunda RMC; VSFVE 2 – volume sistólico final de ventrículo esquerdo na segunda RMC; FEVE 2 – fração de ejeção do ventrículo esquerdo na segunda RMC; DVDF – diferença entre o volume diastólico final do ventrículo; DVSF – diferença entre volume sistólico final de ventrículo; DFE – diferença entre a fração ejeção de ventrículo esquerdo; RMC – ressonância magnética cardíaca; DP – desvio-padrão.

Fonte: O Autor; 2017.

Analisando os dados das RMC 1 e 2 e comparando com os grupos sem e com remodelamento ventricular, definidos pela variação de VSFVE >12% (seis meses após IAM), foram encontrados os seguintes resultados (Tabela 4):

Tabela 4 – Dados da RMC nos pacientes sem e com remodelamento ventricular

Parâmetros	Sem remodelamento (n=31)		Com remodelamento (n=17)		Valor p
	P50 (P25-P75)	Média±DP	P50 (P25-P75)	Média±DP	
VDFVE 1 (mL)	170 (143-190)	171±39,0	169 (141-178)	169±23,6	0,37
VSFVE 1 (mL)	84 (71-104)	90,4±31,4	97 (73-106)	94,3±20,2	0,60
FEVE 1 (%)	50,4 (42,8-53,2)	47,9±8,9	40,5 (37,1-45,5)	42,2±8,2	0,03
Massa infartada 1 (g)	40 (31-61)	45±19,0	62 (42-72)	58,3±18,4	0,02
OM PPP (%)	2,4 (1,1-5,8)	3,4±2,9	13,7 (10,7-18)	13,2±5,8	0,01
OM PPP (mL)	4,9 (1,8-11,3)	6,2±5,6	21,9 (14,4-33,1)	22,7±10,6	0,002
OM RTG (%)	0,7 (0-2,2)	1,2±1,3	6 (3,9-7,9)	6±3,0	0,005
OM RTG (mL)	1,3 (0-4,3)	2,3±2,5	9,6 (5,9-12,6)	10,1±5,9	0,05
VDFVE 2 (mL)	160 (143-191)	165±37,4	199 (186-230)	208±31,5	<0,001
VSFVE 2 (mL)	74 (64-94)	83±33,5	132 (114-153)	135±31,3	0,004
FEVE 2 (%)	51,8 (46-56,7)	50,9±9,5	35,9 (30-38,3)	35,2±9,1	0,002
Massa infartada 2 (g)	31 (23-40)	31,9±13,7	47 (37-56)	48±14,0	<0,001
DVDF (%)	-0,01 (-0,07- 0,02)	-0,02±0,12	0,27 (0,14-0,33)	0,29±0,23	0,02
DVSF (%)	-0,07 (-0,14-0,04)	-0,08±0,14	0,40(0,24-0,63)	0,45±0,27	<0,001
DFE (%)	0,05 (-0,005-0,1)	0,07±0,14	-0,13 (-0,21--0,07)	-0,16±0,14	0,004

Legenda: VDFVE 1 – volume diastólico final de ventrículo esquerdo na primeira RMC; VSFVE 1 – volume sistólico final de ventrículo esquerdo na primeira RMC; FEVE 1 – fração de ejeção do ventrículo esquerdo na primeira RMC; OM PPP – obstrução microvascular por perfusão de primeira passagem; OM RTG – obstrução microvascular por realce tardio pelo gadolínio; VDFVE 2 – volume diastólico final de ventrículo esquerdo na segunda RMC; VSFVE 2 – volume sistólico final de ventrículo esquerdo na segunda RMC; FEVE 2 – fração de ejeção do ventrículo esquerdo na segunda RMC; DVDF – diferença entre o volume diastólico final do ventrículo; DVSF – diferença entre volume sistólico final de ventrículo; DFE – diferença entre a fração ejeção de ventrículo esquerdo; RMC – ressonância magnética cardíaca; DP – desvio-padrão

Fonte: O Autor; 2017.

Encontrou-se diferença significativa ( $p<0,05$ ) entre as seguintes variáveis nos pacientes sem e com remodelamento ventricular: FEVE1, massa infartada 1, OM PPP%, OM PPP volume, OM RTG%, VDFVE 2, VSFVE 2, massa infartada 2, DVDF, DVSF e DFE.

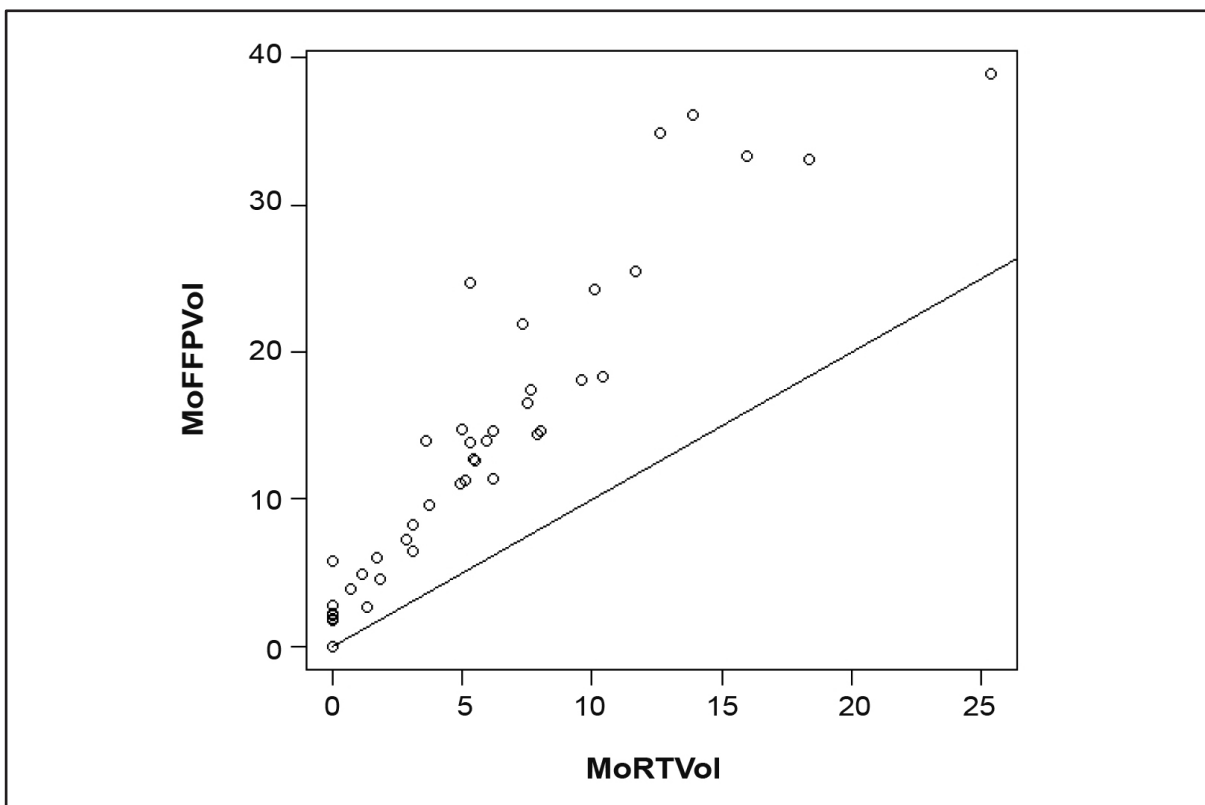
Foi aplicado o teste de Shapiro-Wilk que demonstrou que os valores de PPP e RTG encontrados não apresentavam distribuição normal. O teste de Wilcoxon demonstrou que estes valores eram significativamente diferentes ( $p < 0,001$ ).

Aplicado o teste de Spearman, este mostrou que existia correlação significativa entre PPP e RTG. O coeficiente de correlação de Spearman calculado foi 0,95 para medidas de volume e 0,96 para medidas de percentual com  $p < 0,001$  em ambas as técnicas.

Quando houve concordância entre as medidas, foi calculada regressão linear entre ambas. Para as variáveis PPP e RTG medidas por volume, o coeficiente angular foi 2,07, mostrando que os valores de PPP eram 2,07 vezes os valores de RTG. Para as variáveis PPP e RTG medidas por percentual, o coeficiente angular foi 2,13, mostrando que os valores de PPP eram 2,13 vezes os valores de RTG.

Observou-se forte correlação entre as duas variáveis (0,95 para volume e 0,96 para percentual). Estes testes de correlação estão apresentados nas Figuras 5 e 6, respectivamente.

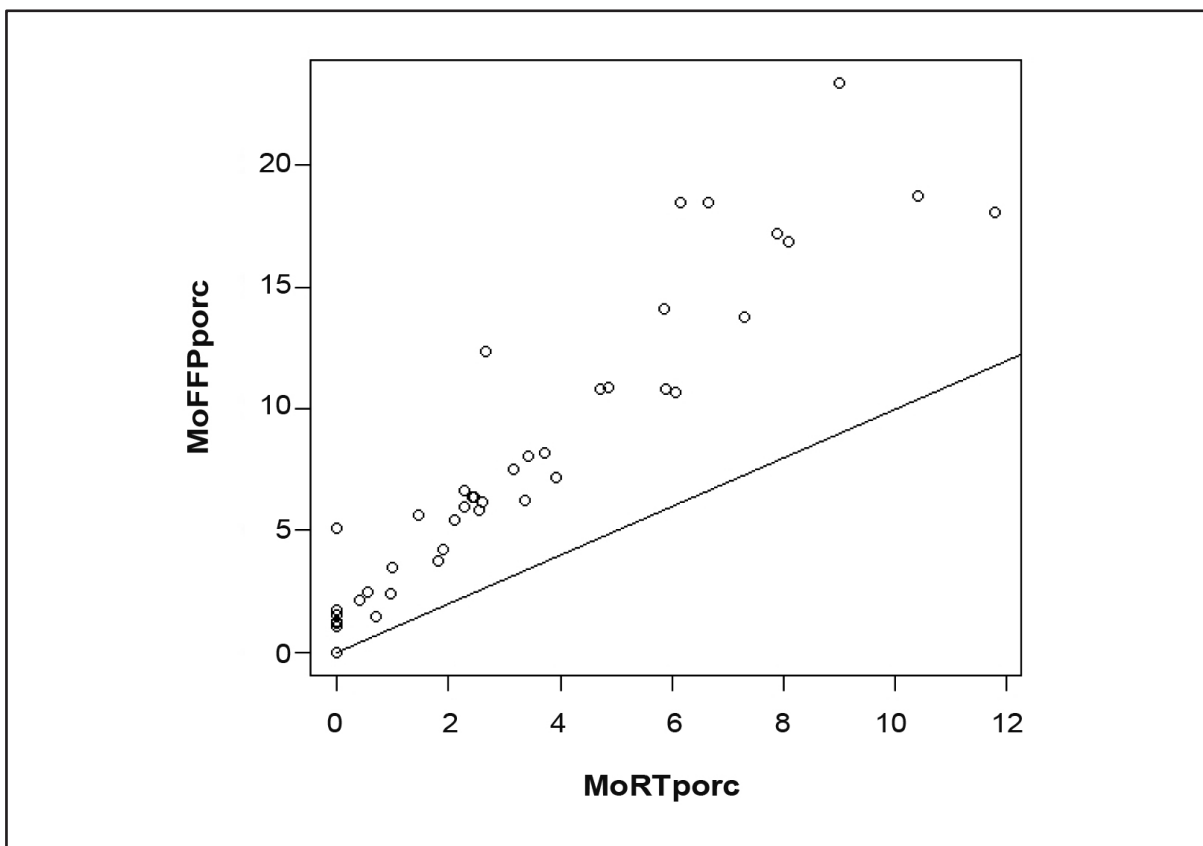
Figura 5 – Correlação entre as medidas de OM por PPP e por RTG em volume (mL)



Legenda: teste de Spearman ( $p < 0,001$ ); MoFFPVol – obstrução microvascular medida por perfusão de primeira passagem em volume; MoRTVol – obstrução microvascular medida por realce tardio pelo gadolínio em volume; OM – obstrução microvascular; PPP – perfusão de primeira passagem; RTG – realce tardio pelo gadolínio.

Fonte: O Autor; 2017.

Figura 6 – Correlação entre as medidas de OM por PPP% e por RTG%



Legenda: teste de Spearman ( $p < 0,001$ ); MoFFPporc – obstrução microvascular medida por perfusão de primeira passagem em percentual; MoRTporc – obstrução microvascular medida por realce tardio pelo gadolínio em percentual; OM – obstrução microvascular; PPP% – perfusão de primeira passagem em percentual; RTG% – realce tardio pelo gadolínio em percentual.

Fonte: O Autor; 2017.

#### 4.3 Dados da RMC dos grupos tratados ou não com células-tronco

Dos 48 pacientes estudados, 27 (Grupo 1) receberam células-tronco e 21 (Grupo 2) não receberam. Os resultados estão apresentados na Tabela 5.

Os valores encontrados receberam tratamento estatístico. O teste de Wilcoxon foi aplicado para as variáveis: OM PPP% e volume, OM RTG% e volume, DVDF% e DSVF%. O teste T de Welch para as variáveis: DFE%, massa infartada 1 e massa infartada 2 e o teste de Fisher para os grupos de remodelamento. Os testes evidenciaram semelhança significativa entre os dois grupos, exceto para a variável massa infartada 1.

Tabela 5 – Medidas de RMC em pacientes que receberam ou não células-tronco

Parâmetros RMC	Grupo 1 (n=27)		Grupo 2 (n=21)		Valor p
	P50 (P25-P75)	Média±DP	P50 (P25-P75)	Média±DP	
Massa infartada 1(g)	40 (31-63)	44,6±17,4	60 (38-73)	56±21,5	0,047
Massa infartada 2 (g)	34 (24,5-49)	36,3±15,1	37 (25-47)	39±16	0,51
OM PPP (%)	4,1 (1,3-9,4)	6,1±6,1	6,1 (3,7-10,8)	7,9±6,5	0,31
OM PPP (mL)	11 (2-14,6)	10,9±11,0	12,6 (5,8-18,3)	13,2±10,6	0,34
OM RTG (%)	1,4 (0-4,4)	2,8±3,5	2,5 (0,54-4,73)	2,9±2,6	0,54
OM RTG (mL)	3,6 (0-7,0)	5,1±6,4	5,3 (1,1-7,5)	5,3±4,2	0,56
DVDF (%)	0,01 (-0,04-0,09)	0,05±0,2	0,1 (-0,05-0,19)	0,13±0,23	0,23
DVSF (%)	0 (-0,12-0,26)	0,1±0,3	0,06 (-0,02-0,24)	0,11±0,28	0,53
DFE (%)	-0,1 (-0,15-0,1)	-0,04±0,1	0,03 (-0,11-0,06)	0,03±0,1	0,13

Legenda: RMC – ressonância magnética cardíaca; Grupo 1 – pacientes que receberam células-tronco; Grupo 2 – pacientes que não receberam células-tronco; OM PPP – obstrução microvascular por perfusão de primeira passagem; OM RTG – obstrução microvascular por realce tardio pelo gadolínio; DVDF – diferença entre o volume diastólico final do ventrículo; DVSF – diferença entre volume sistólico final de ventrículo; DFE – diferença entre a fração ejeção de ventrículo esquerdo; DP – desvio-padrão.

Fonte: O Autor; 2017.

#### 4.4 Relação entre OM e remodelamento ventricular

Foram analisadas as quatro técnicas que quantificam OM e sua distribuição nos grupos sem e com remodelamento ventricular. Os resultados encontrados foram:

##### 4.4.1 OM medida por PPP volume

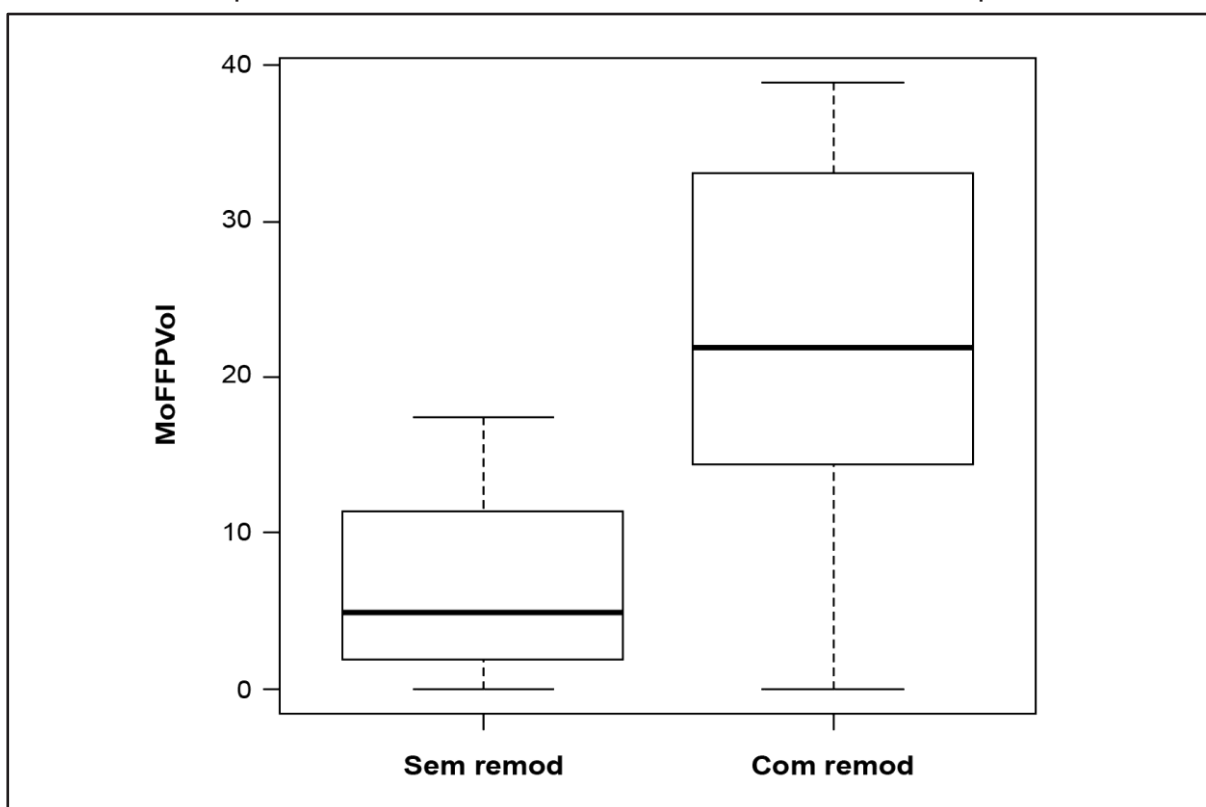
O valor médio de OM medida por PPP volume foi 6,2±3,6 mL no grupo sem remodelamento e 22,7±10,6 mL no grupo com remodelamento, com diferença significativa (p=0,002).

Foi considerada a variável OM medida por PPP volume nos pacientes sem

e com remodelamento ventricular na RMC de seis meses.

Foi analisada a diferença entre o VSFVE das RMC 2 e RMC 1 e a medida de OM por PPP volume. O teste de Wilcoxon com p-valor  $<0,001$  mostrou que os valores de OM PPP volume são diferentes entre os grupos com remodelamento e sem remodelamento ventricular (Figura 7).

Figura 7 – OM medida por PPP volume relacionado com a diferença do VSFVE em pacientes sem e com remodelamento ventricular esquerdo



Legenda: MoFFPVoi – obstrução microvascular medida por perfusão de primeira passagem em volume; OM – obstrução microvascular; PPP – perfusão de primeira passagem; VSFVE – volume sistólico final de ventrículo esquerdo; remod – remodelamento.

Fonte: O Autor; 2017.

Aplicado o teste de ANOVA para avaliar a presença de OM medida por PPP volume nos grupos sem e com remodelamento ventricular. Esse teste mostrou que existe diferença significativa entre os grupos.

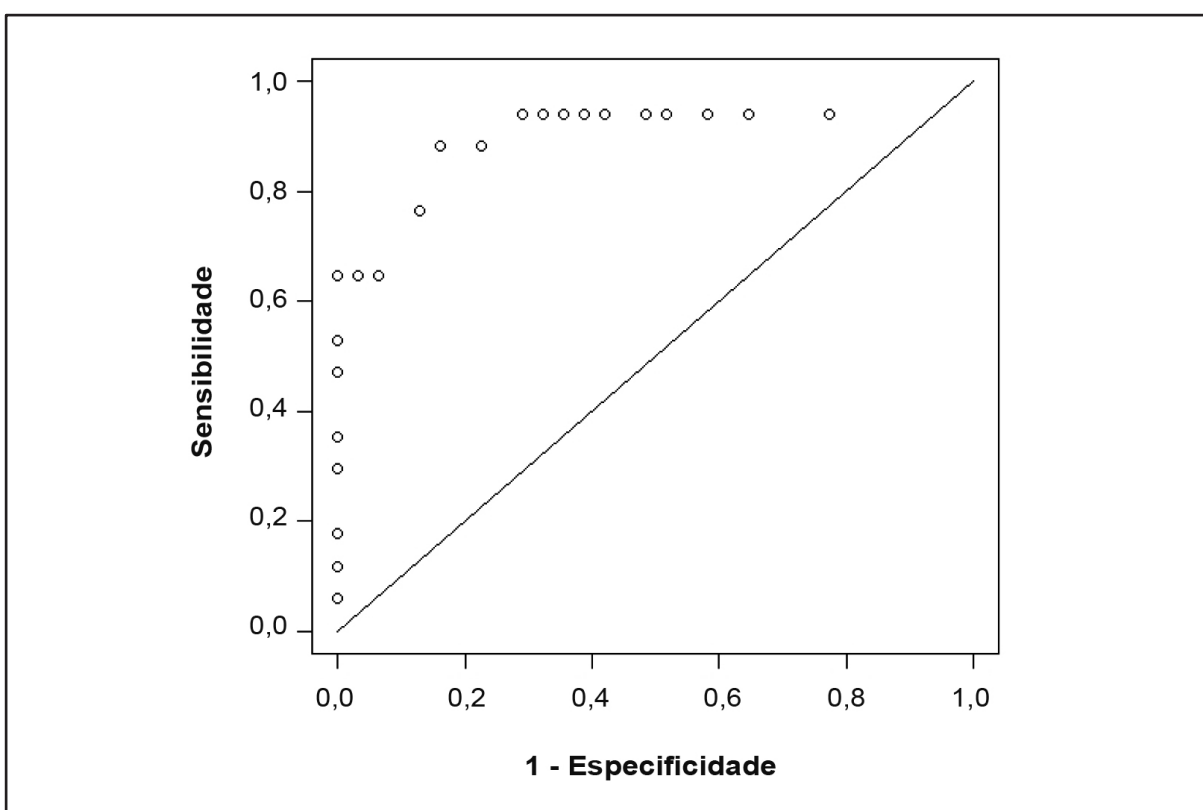
Posteriormente foi realizado o teste da curva ROC para PPP volume para predizer remodelamento ventricular em seis meses. Calculada a área sob a curva ROC para esta variável de 0,68 com intervalo de confiança 95% (IC95%) entre 0,52-0,85 (Figura 8).

Encontrou-se na curva ROC um ponto de corte de 13,22 para medida de

OM por PPP volume.

Realizado modelo de regressão logística para quantificar os efeitos da OM medida por PPP na classificação de pacientes com ou sem remodelamento ventricular, na classificação da diferença entre o VSFVE das RMC 2 e RMC 1. Os resultados para OM PPP mostraram um efeito significativo sobre as chances de a diferença entre o VSFVE indicar remodelamento ventricular. Para esta análise foi encontrado um valor de *odds ratio* (OR) de 1,29 com IC95% entre 1,11-1,51.

Figura 8 – Curva ROC de OM medida por PPP volume para prever remodelamento ventricular em seis meses



Legenda: OM – obstrução microvascular; PPP – perfusão de primeira passagem. Fonte: O Autor; 2017.

#### 4.4.2 OM medida por PPP percentual (PPP%)

O valor médio de OM medida por PPP% em percentual foi  $3,4 \pm 2,9\%$  no grupo sem remodelamento e  $13,2 \pm 5,8\%$  no grupo com remodelamento ventricular, com diferença significativa ( $p=0,001$ ).

Foi considerada a medida da OM por PPP% nos pacientes sem e com

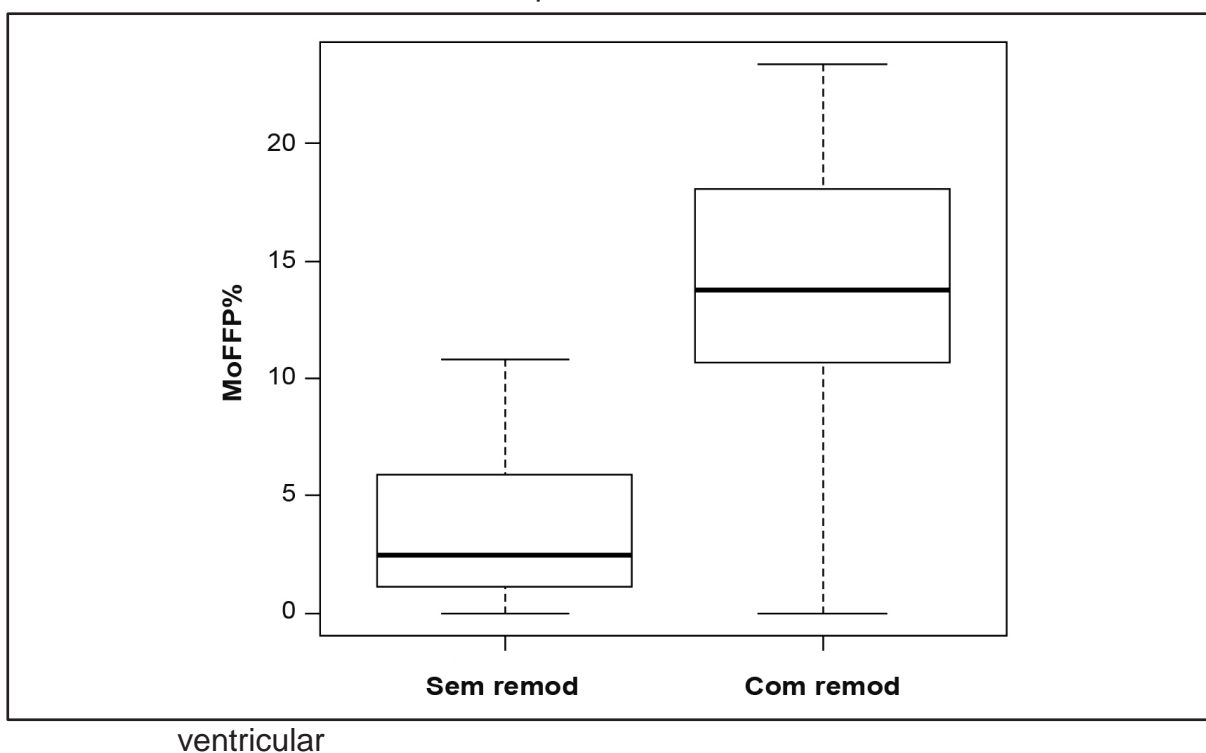
remodelamento ventricular na RMC de seis meses.

Foi analisada a diferença entre o VSFVE das RMC 2 e RMC 1 e a medida de OM por PPP%. O teste de Wilcoxon com p-valor  $<0,001$  mostrou que os valores de OM PPP% são diferentes significativamente entre os grupos com e sem remodelamento ventricular (Figura 9).

Aplicado o teste de ANOVA para avaliar a medida de OM por PPP% entre os grupos sem e com remodelamento ventricular esquerdo. Este teste mostrou que existe diferença significativa entre estes grupos, com valor  $p < 0,001$ .

Posteriormente foi realizado o teste da curva ROC para PPP% para prever remodelamento ventricular em seis meses. Calculada a área sob a curva ROC para esta variável de 0,70 (IC95% entre 0,54-0,86) (Figura 10).

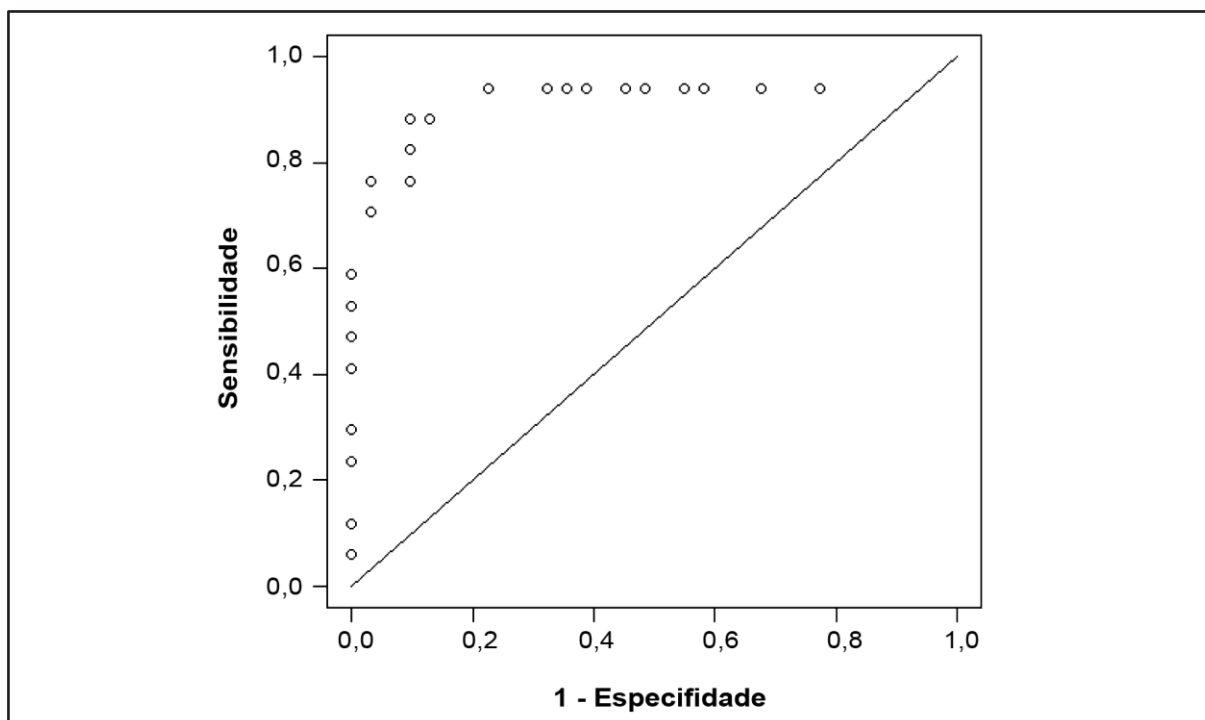
Figura 9 – OM medida por PPP% relacionado com a diferença entre o VSFVE das RMC 2 e RMC 1 em pacientes sem e com remodelamento



Legenda: MoFFP% – obstrução microvascular medida por perfusão de primeira passagem em percentual; OM – obstrução microvascular; RMC – ressonância magnética cardíaca; VSFVE – volume sistólico final de ventrículo esquerdo; PPP% – perfusão de primeira passagem em percentual; remod – remodelamento.

Fonte: O Autor; 2017.

Figura 10 – Curva ROC de OM medida por PPP% para prever remodelamento ventricular em seis meses



Legenda: OM – obstrução microvascular; PPP% – perfusão de primeira passagem em percentual. Fonte: O Autor; 2017.

Encontrou-se na curva ROC um ponto de corte de 7,01 para medida de OM por PPP%.

Tanto para percentual quanto para volume a área sob a curva ROC ficou  $>0,50$ . Foi realizado um modelo de regressão logística para quantificar os efeitos da OM medida por PPP% na diferença entre o VSFVE das RMC 2 e RMC 1. Os resultados para OM PPP% mostraram um efeito significativo sobre as chances de a diferença entre o VSFVE indicar remodelamento ventricular. Para esta análise foi encontrado um valor de OR de 1,62 com IC95% entre 1,22-2,14.

#### 4.4.3 OM medida por RTG volume

O valor médio de OM medida por RTG em volume foi 2,3 mL no grupo sem remodelamento e 10,1 mL no grupo com remodelamento ventricular, sem significado estatístico ( $p=0,052$ ).

Foi considerada a medida de OM por RTG volume nos pacientes sem e

com remodelamento ventricular na RMC de seis meses.

Foi analisada a diferença entre o VSFVE das RMC 2 e RMC 1 e a medida de OM por RTG volume. O teste de Wilcoxon com p-valor  $<0,001$  mostrou que os valores de OM RTG são diferentes significativamente entre os grupos com remodelamento e sem remodelamento ventricular (Figura 11).

Figura 11 – OM medida por RTG volume relacionado com a diferença entre o VSFVE das RMC 2 e RMC 1 em pacientes sem e com remodelamento ventricular



Legenda: MoRTVol – obstrução microvascular medida por realce tardio pelo gadolínio em volume; OM – obstrução microvascular; RTG – realce tardio pelo gadolínio; VSFVE – volume sistólico final de ventrículo esquerdo.

Fonte: O Autor; 2017.

Aplicado o teste de ANOVA para avaliar a medida de OM por RTG volume nos grupos sem e com remodelamento ventricular esquerdo. Este teste mostrou que existe diferença significativa em pelo menos um dos quatro grupos estudados, com valor de  $p < 0,001$ .

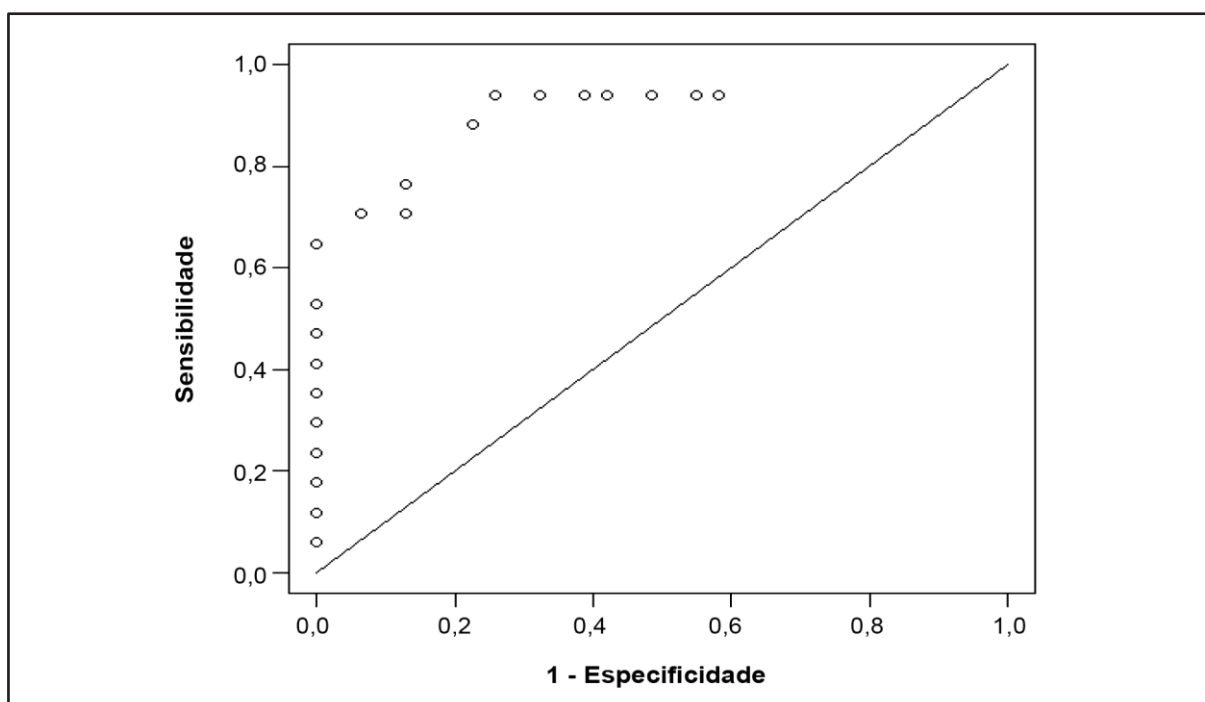
Posteriormente foi realizado o teste da curva ROC para RTG volume para prever remodelamento ventricular em seis meses. Calculada a área sob a curva ROC para esta variável de 0,50 (IC95% entre 0,32-0,67) (Figura 12).

O ponto de corte definido para OM medida por RTG foi 5,08.

Foi realizado um modelo de regressão logística para quantificar os efeitos da OM medida por RTG volume na diferença entre o VSFVE das RMC 2 e RMC 1. Os resultados para OM RTG mostraram um efeito significativo sobre as chances

de a diferença entre os VSFVE indicar remodelamento ventricular. Para esta análise foi encontrado um valor de OR de 1,76 com IC95% entre 1,26-2,46.

Figura 12 – Curva ROC de OM medida por RTG volume para predizer remodelamento ventricular em seis meses



Legenda: OM – obstrução microvascular; RTG – realce tardio pelo gadolínio. Fonte: O Autor; 2017.

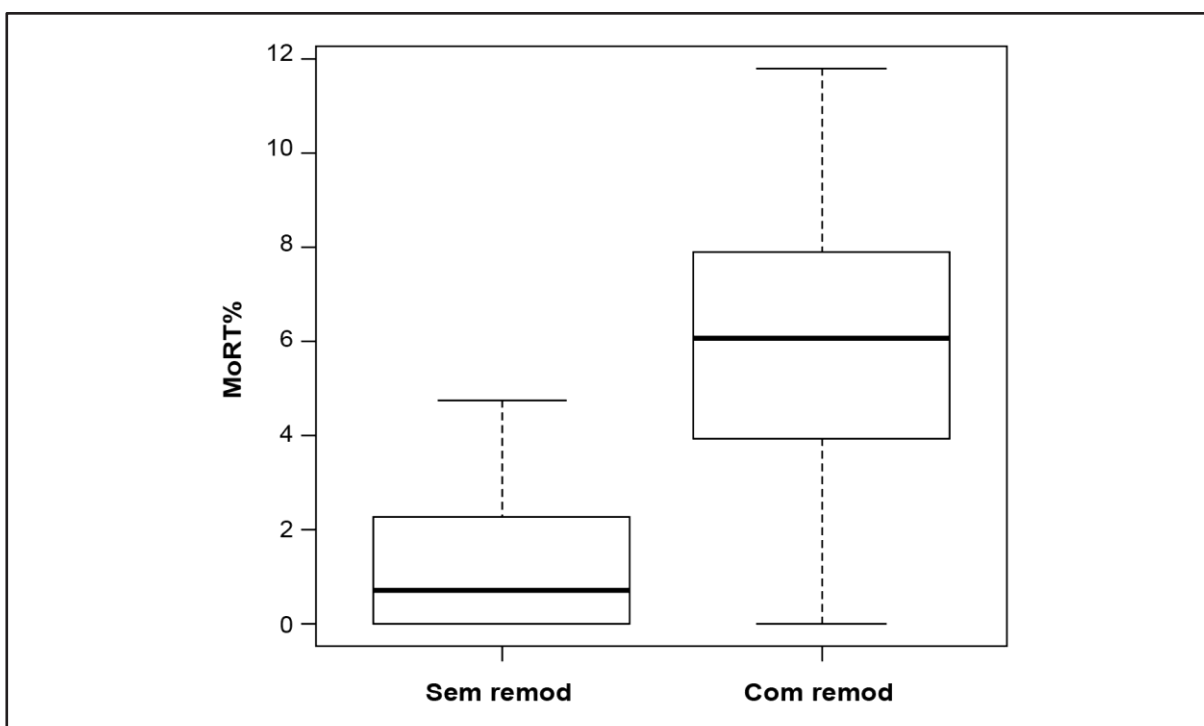
#### 4.4.4 OM medida por RTG percentual (RTG%)

O valor médio de OM medida por RTG% foi  $1,2 \pm 1,3\%$  no grupo sem remodelamento e  $6,0 \pm 3,0\%$  no grupo com remodelamento ventricular, com diferença significativa ( $p=0,005$ ).

Considerou-se a variável OM medida por RTG% nos pacientes sem e com remodelamento ventricular na RMC de seis meses.

Foi analisada a diferença entre o VSFVE das RMC 2 e RMC 1 e a medida de OM por RTG%. O teste de Wilcoxon com  $p$ -valor  $<0,001$  mostrou que os valores de OM RTG são diferentes significativamente entre os grupos com e sem remodelamento ventricular (Figura 13).

Figura 13 – OM medida por RTG% relacionado com a diferença entre a VSFVE das RMC 2 e RMC 1 em pacientes sem e com remodelamento ventricular



Legenda: MoRT% – obstrução microvascular medida por realce tardio pelo gadolínio em percentual; OM – obstrução microvascular; RTG% – realce tardio pelo gadolínio em percentual; VSFVE – volume sistólico final de ventrículo esquerdo; remod – remodelamento.

Fonte: O Autor; 2017.

Aplicado o teste de ANOVA para avaliar a medida de OM por RTG% nos grupos sem e com remodelamento ventricular esquerdo. Este teste mostrou que existe diferença significativa em pelo menos um dos quatro grupos estudados, com valor  $p < 0,001$ .

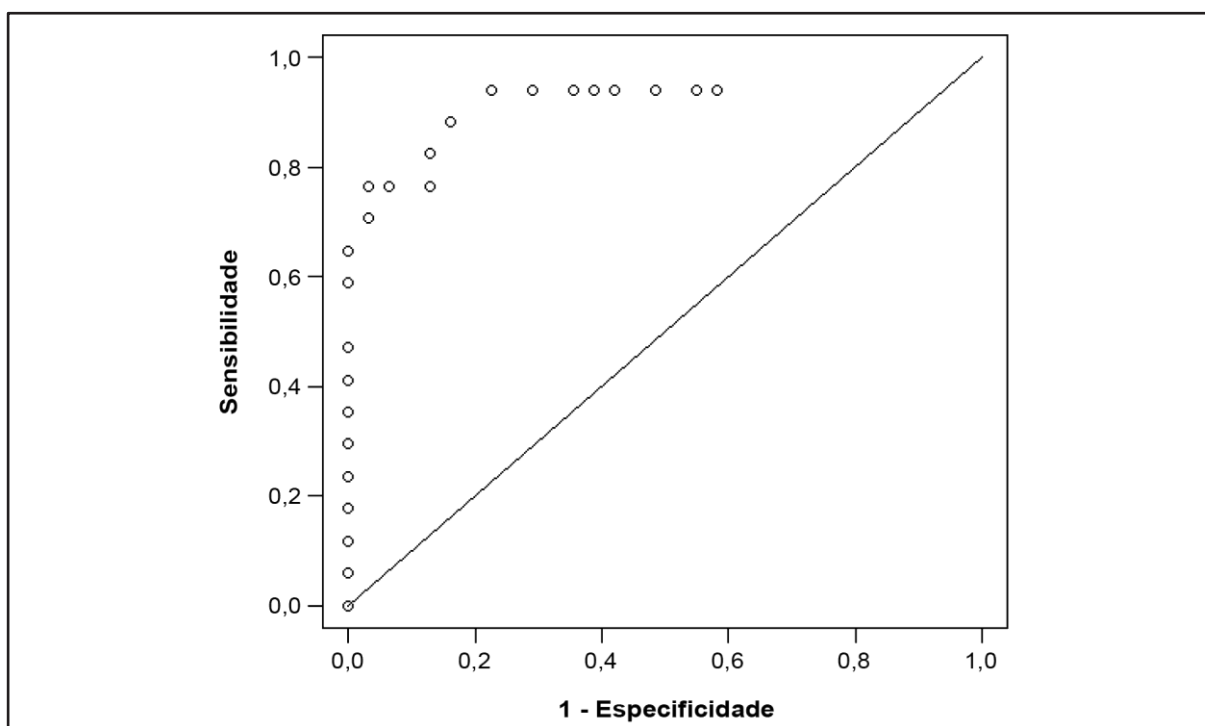
Posteriormente foi realizado o teste da curva ROC para RTG% para prever remodelamento ventricular em seis meses. Foi calculada a área sob a curva ROC para esta variável de 0,52 (IC95% entre 0,34-0,69) (Figura 14).

O ponto de corte definido para OM medida por RTG foi 2,59.

Foi realizado um modelo de regressão logística para quantificar os efeitos da OM medida por RTG% na diferença entre o VSFVE das RMC 2 e RMC 1.

Os resultados para RTG% mostraram um efeito significativo sobre as chances de a diferença entre os VSFVE indicar remodelamento ventricular. Para esta análise, encontrado um valor de OR de 2,64 com IC 95% entre 1,52-4,58.

Figura 14 – Curva ROC de OM medida por RTG% para predizer remodelamento ventricular em seis meses



Legenda: OM – obstrução microvascular; RTG% – realce tardio pelo gadolínio em percentual. Fonte: O Autor; 2017.

A Tabela 6 sintetiza as áreas sob a curva ROC.

A Tabela 7 sintetiza os resultados de OR calculados na regressão logística nas técnicas de medida da OM e as diferenças de VSFVE.

Tabela 6 – Áreas sob a curva ROC nas técnicas de medida de OM pela RMC

Medidas de OM na RMC	Áreas sob a curva ROC
OM PPP (mL)	0,68
OM PPP (%)	0,70
OM RTG (mL)	0,50
OM RTG (%)	0,52

Legenda: PPP – perfusão de primeira passagem; RTG – realce tardio pelo gadolínio; OM – obstrução microvascular; RMC – ressonância magnética cardíaca.

Fonte: O Autor; 2017.

Tabela 7 – Valores de OR calculados na regressão logística nas técnicas de medida de OM e as diferenças de VSFVE

Técnicas de medida de OM na RMC	Valores de OR (IC95%)
PPP volume	1,29 (1,10-1,51)
PPP%	1,62 (1,22-2,14)
RTG volume	1,76 (1,26-2,46)
RTG%	2,64 (1,52-4,58)

Legenda: OR – *odds ratio*; PPP% – perfusão de primeira passagem em percentual; RTG% – realce tardio pelo gadolínio em percentual; OM – obstrução microvascular; RMC – ressonância magnética cardíaca; VSFVE – volume sistólico final de ventrículo esquerdo.

Fonte: O Autor; 2017.

#### 4.5 Regressões lineares

Foram realizadas análises de regressão linear univariada para as variáveis das diferenças percentuais das variáveis VDFVE, VSFVE e FEVE na comparação da primeira com a segunda RMC em relação a: OM PPP volume, OM PPP%, OM RTG volume e OM RTG%. O primeiro grupo de variáveis foi definido como variáveis dependentes e o segundo grupo como variáveis independentes. Com isso foram calculados valores de R2 ajustados em cada gráfico. Através do maior valor do R2 ajustado para cada variável dependente, foram encontradas as melhores equações possíveis, que continham as variáveis independentes medidas pela RMC 6-9 dias após o IAM, para predizer as diferenças entre VDFVE, VSFVE e FEVE na RMC em seis meses após o evento agudo.

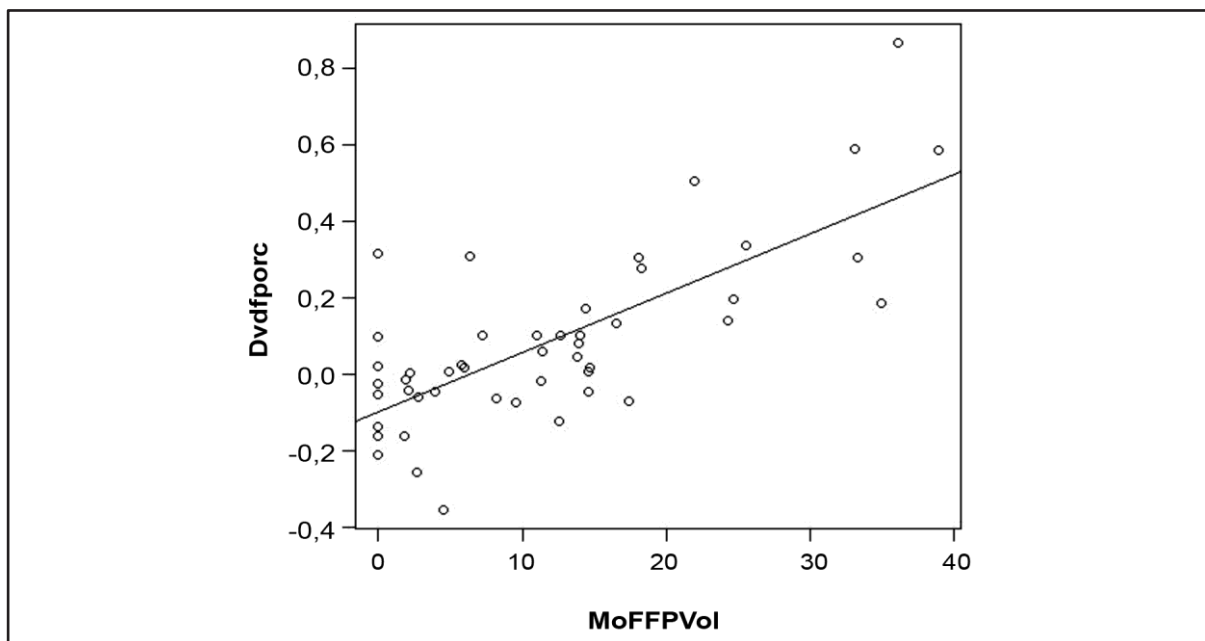
A regressão linear inicial foi feita entre a OM PPP volume (variável independente) e a diferença entre o VDFVE (DVDF%) (variável dependente). Nesta análise foi encontrado um valor de R2 ajustado de 0,53 (Figura 15).

A regressão linear foi também realizada entre a OM PPP% (variável independente) e a DVDF% (variável dependente), tendo sido encontrado um valor de R2 ajustado de 0,58 (Figura 16).

A regressão linear realizada entre a OM RTG volume (variável independente) e a DVDF% (variável dependente) encontrou um valor de R2 ajustado de 0,51 (Figura 17).

A regressão linear realizada entre a OM RTG% (variável independente) e a DVDF% (variável dependente) encontrou um valor de R2 ajustado de 0,56 (Figura 18).

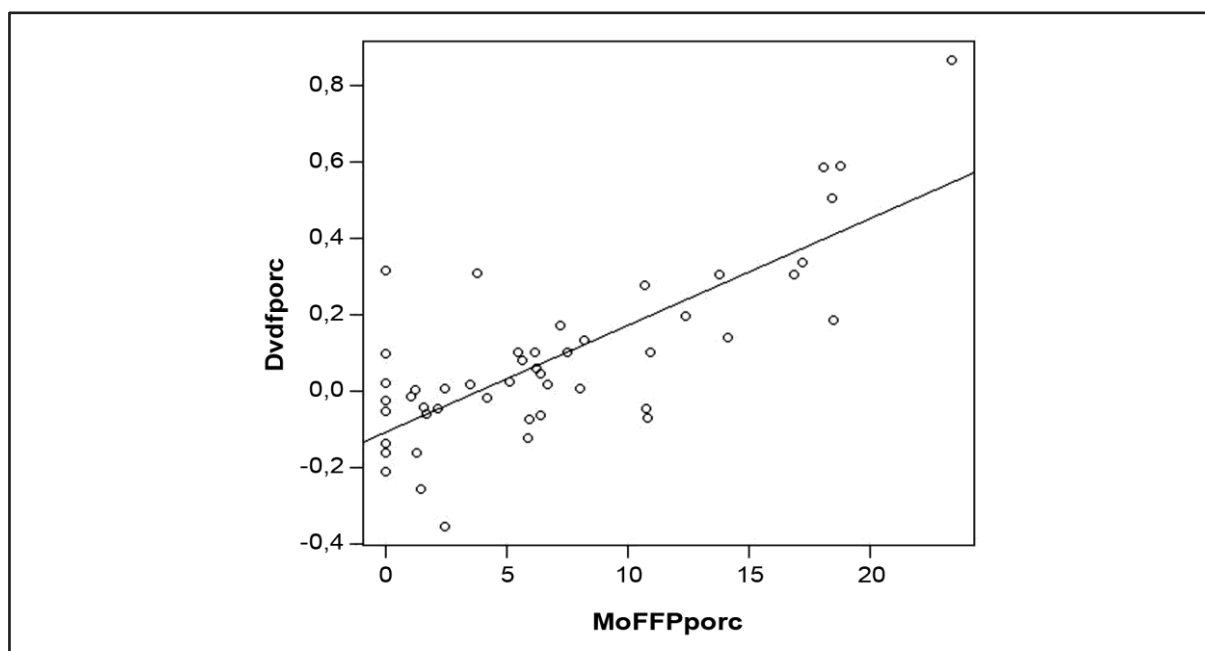
Figura 15 – Variação de DVDF (%) nas medidas de OM por PPP volume



Legenda: Dvdfporc – diferença entre VDFVE percentual; MoFFPVol – obstrução microvascular medida por perfusão de primeira passagem em volume; OM – obstrução microvascular; DVDF – diferença entre o volume diastólico final do ventrículo esquerdo; PPP – perfusão de primeira passagem.

Fonte: O Autor; 2017.

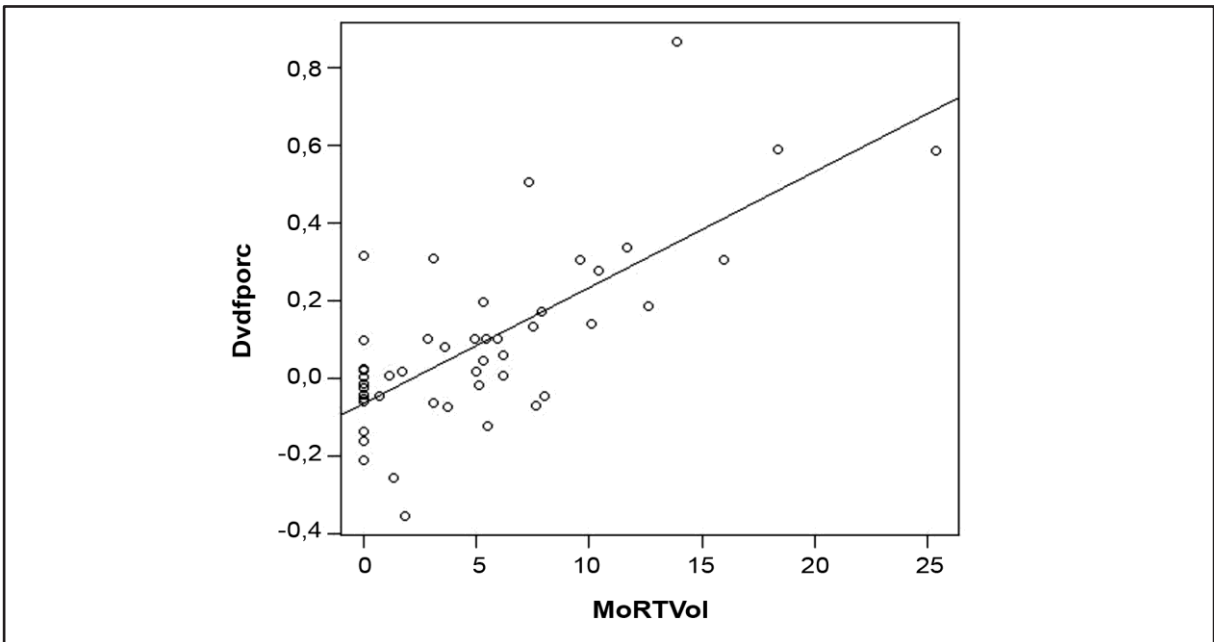
Figura 16 – Variação de DVDF (%) nas medidas de OM por PPP%



Legenda: Dvdfporc – diferença entre VDFVE percentual; MoFFPporc – obstrução microvascular medida por perfusão de primeira passagem em percentual; OM – obstrução microvascular; DVDF – diferença entre o volume diastólico final do ventrículo esquerdo; PPP% – perfusão de primeira passagem em percentual.

Fonte: O Autor; 2017.

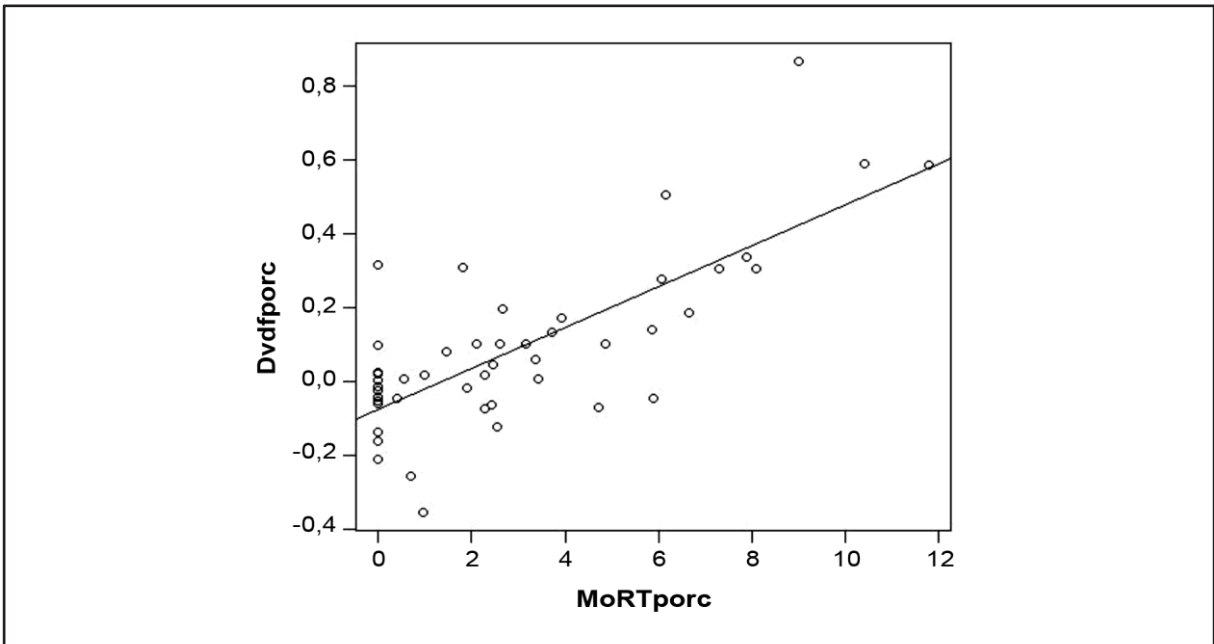
Figura 17 – Variação de DVDF (%) nas medidas de OM por RTG volume



Legenda: Dvdfporc – diferença entre VDFVE percentual, MoRTVol – obstrução microvascular medida por realce tardio pelo gadolínio em volume; DVDF – diferença entre o volume diastólico final do ventrículo esquerdo; OM – obstrução microvascular; RTG – realce tardio pelo gadolínio.

Fonte: O Autor; 2017.

Figura 18 – Variação de DVDF (%) nas medidas de OM por RTG%



Legenda: Dvdfporc – diferença entre VDFVE percentual; MoRTporc – obstrução microvascular medida por realce tardio pelo gadolínio em percentual; DVDF – diferença entre o volume diastólico final do ventrículo esquerdo; OM – obstrução microvascular; RTG% – realce tardio pelo gadolínio em percentual.

Fonte: O Autor; 2017.

Observando os valores de R2 ajustado das regressões de diferença percentual VDFVE como função de PPP volume e percentual e RTG volume e percentual, observou-se que o melhor resultado numérico é aquele que utiliza a variável OM PPP% como variável independente (valor de R2 ajustado 0,58). A variável OM PPP% teve o maior poder de explicação da variação de VDFVE seis meses após o IAM.

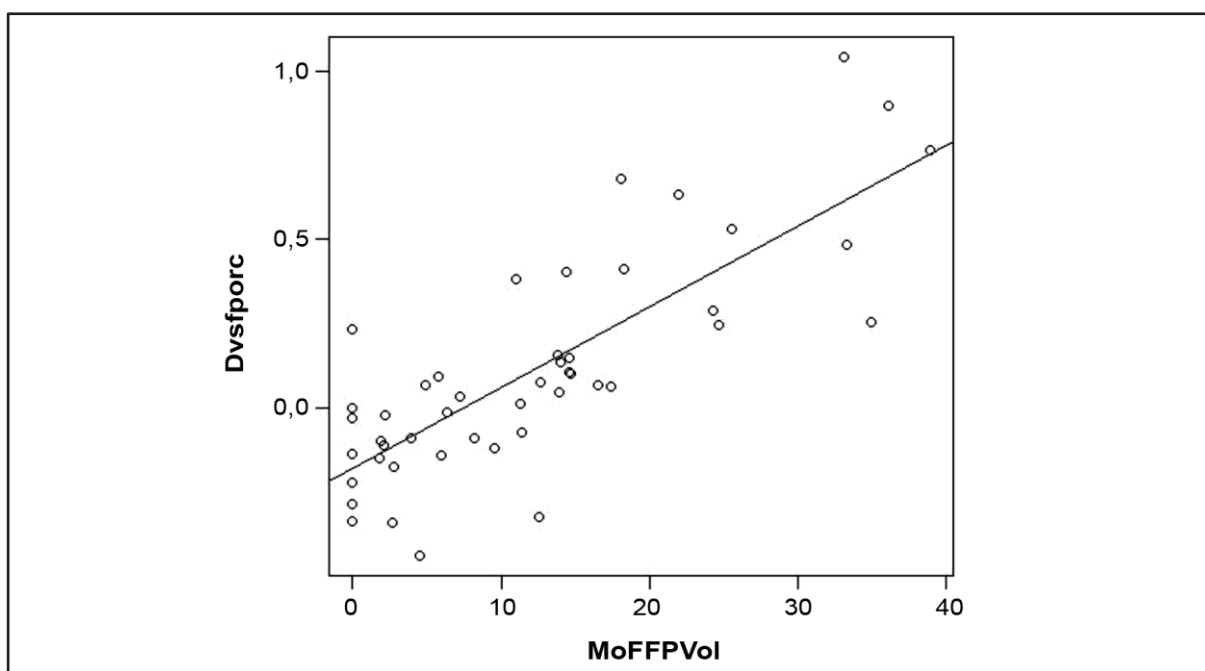
Com isso a equação proposta para a predição da diferença percentual do VDFVE em seis meses após o IAM é:

$$\text{DVDF (\%)} = - 0,106347 + 0,027855 \times (\text{OM FFP (\%)}) \quad (1)$$

Foram realizadas também regressões lineares entre as variáveis independentes e a diferença entre o VSFVE (DVSF%) (variável dependente).

A regressão linear feita entre a OM PPP volume (variável independente) e a diferença entre o VSFVE (DVSF%) (variável dependente) encontrou um valor de R2 ajustado de 0,63 (Figura 19).

Figura 19 – Variação de DVSF (%) nas medidas de OM por PPP volume

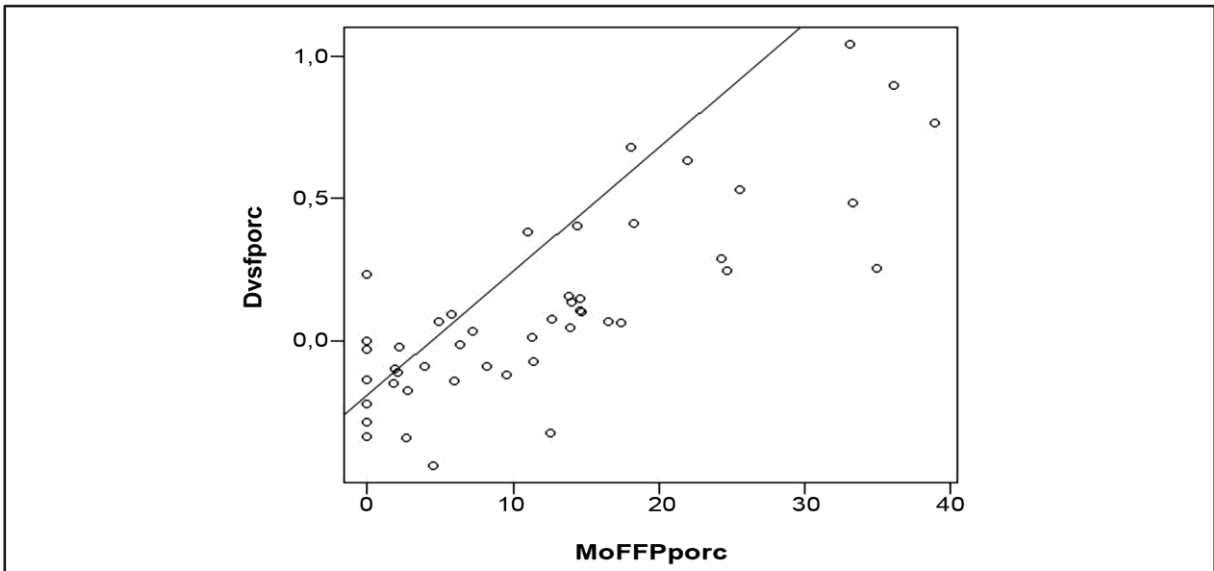


Legenda: Dvsfporc – diferença entre VSFVE percentual; MoFFPVol – obstrução microvascular medida por perfusão de primeira passagem em volume; DVSF – diferença entre volume sistólico final de ventrículo esquerdo; OM – obstrução microvascular; PPP – perfusão de primeira passagem.

Fonte: O Autor; 2017.

A regressão linear realizada entre a OM PPP% (variável independente) e a DVSF% (variável dependente) encontrou um valor de R2 ajustado de 0,71 (Figura 20). Regressão linear realizada entre a OM RTG volume (variável independente) e a VSF% (variável dependente) encontrou um valor de R2 ajustado de 0,63 (Figura21).

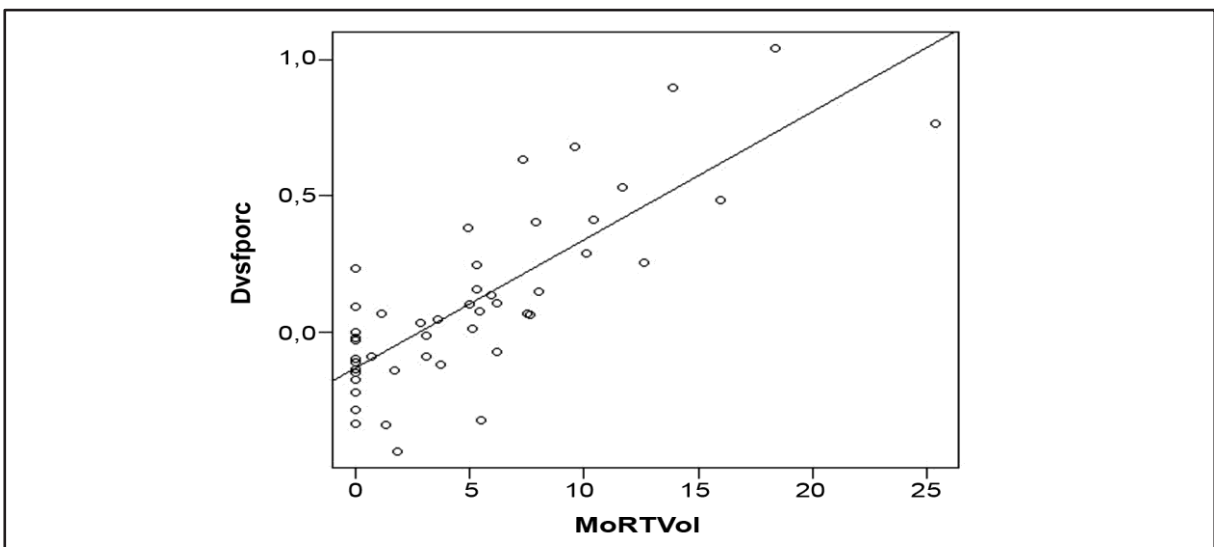
Figura 20 – Variação de DVSF (%) nas medidas de OM por PPP%



Legenda: Dvsfporc – diferença entre VSFVE percentual; MoFFPporc – obstrução microvascular medida por perfusão de primeira passagem em percentual; DVSF – diferença entre volume sistólico final de ventrículo esquerdo; OM – obstrução microvascular; PPP% – perfusão de primeira passagem em percentual.

Fonte: O Autor; 2017.

Figura 21 – Variação de DVSF (%) nas medidas de OM por RTG volume

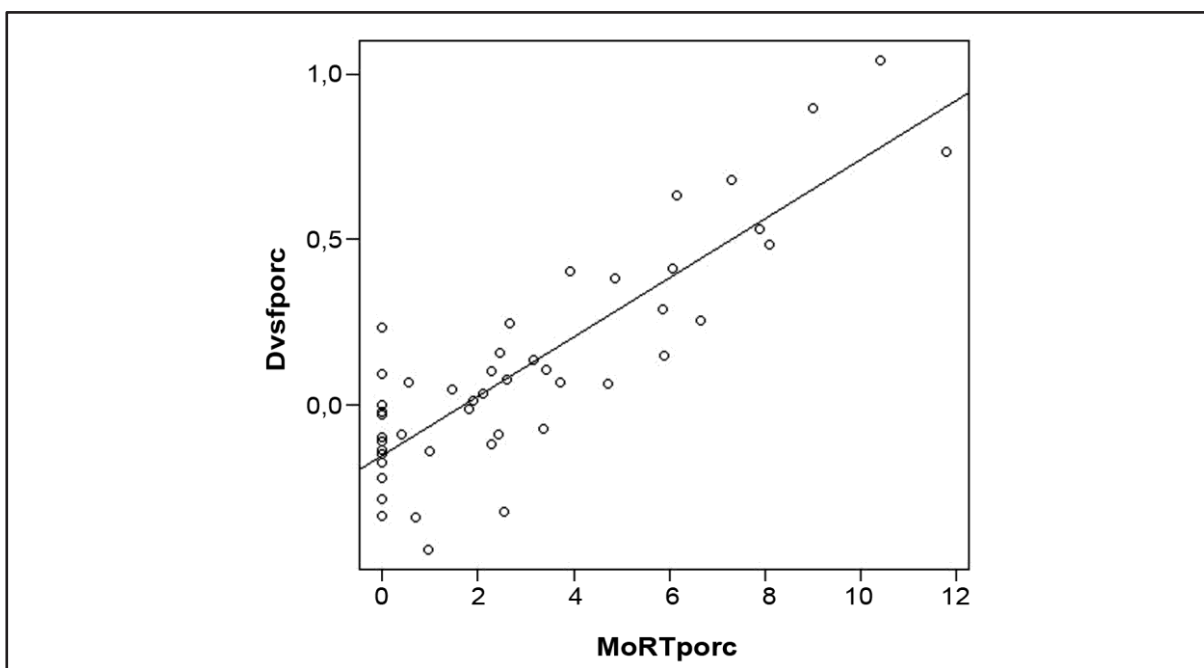


Legenda: Dvsfporc – diferença entre VSFVE percentual; MoRTVol – obstrução microvascular medida por realce tardio pelo gadolínio em volume; DVSF – diferença entre volume sistólico final de ventrículo esquerdo; OM – obstrução microvascular; RTG – realce tardio pelo gadolínio.

Fonte: O Autor; 2017.

A regressão linear realizada entre a OM RTG% (variável independente) e a DVSF% (variável dependente) encontrou um valor de R2 ajustado de 0,72 (Figura 22).

Figura 22 – Variação de DVSF (%) nas medidas de OM por RTG%



Legenda: Dvsfporc – diferença entre VSFVE percentual; MoRTporc – obstrução microvascular medida por realce tardio pelo gadolínio em percentual; DVSF – diferença entre volume sistólico final de ventrículo esquerdo; OM – obstrução microvascular; RTG% – realce tardio pelo gadolínio em percentual.

Fonte: O Autor; 2017.

Observando os valores de R2 ajustado das regressões de diferença percentual VSFVE como função de PPP volume e percentual e RTG volume e percentual, observou-se que o melhor resultado numérico é aquele que utiliza a variável OM RTG% como variável independente (valor de R2 ajustado 0,72).

Com isso, a equação proposta para a predição da diferença percentual do VSFVE em seis meses após o IAM é:

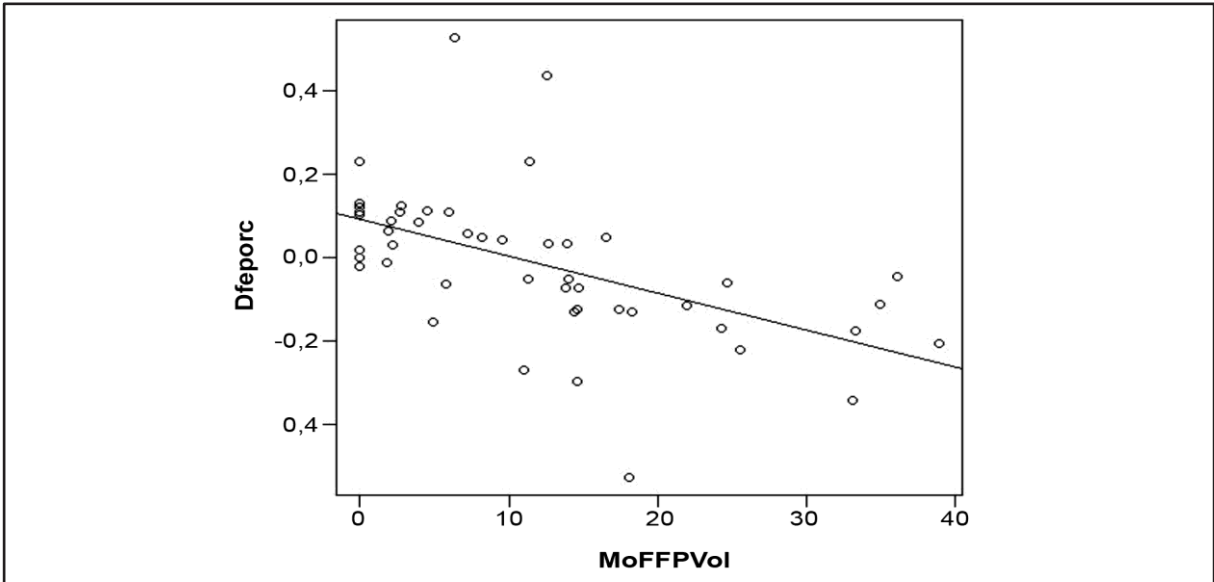
$$\mathbf{DVSF (\%) = - 0,154521 + 0,0089312 \times (OM RT (\%))} \quad (2)$$

Foram realizadas também regressões lineares entre as variáveis independentes e a diferença entre o FEVE (DFE%) (variável dependente).

A regressão linear feita entre a OM PPP volume (variável independente) e a diferença entre a FEVE (DFE%) (variável dependente) encontrou um valor de R2 ajustado de 0,27 (Figura 23).

Regressão linear realizada entre a OM PPP% (variável independente) e a DFE% (variável dependente) encontrou um valor de R2 ajustado de 0,34 (Figura 24).

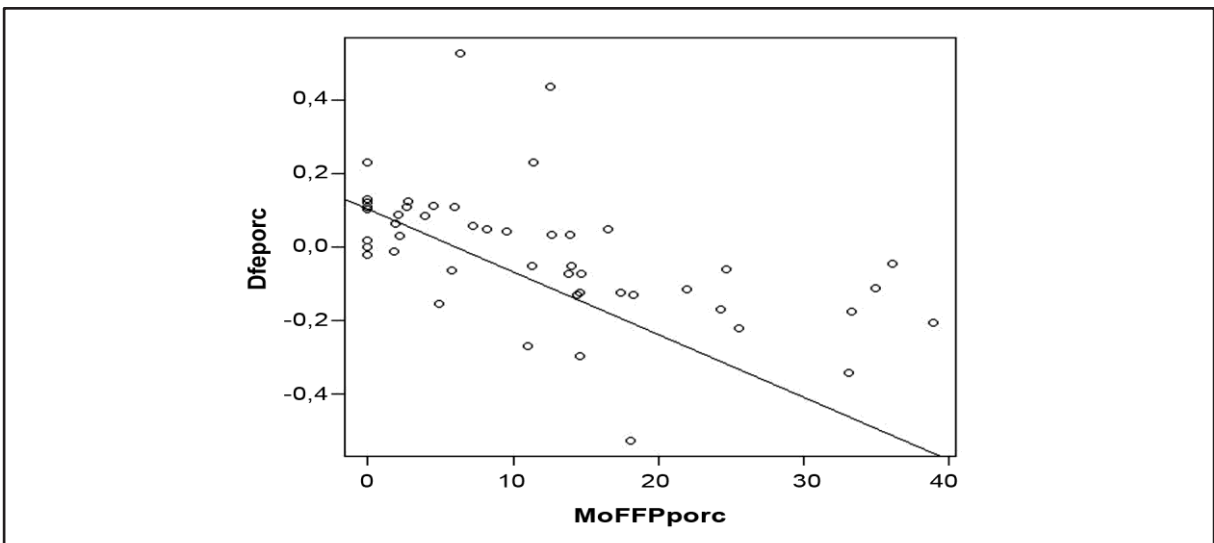
Figura 23 – Variação de DFE (%) nas medidas de OM por PPP volume



Legenda: Dfeporc – diferença entre FEVE percentual; MoFFPVol – obstrução microvascular medida por perfusão de primeira passagem em volume; DFE – diferença entre a fração ejeção de ventrículo esquerdo; OM – obstrução microvascular; PPP – perfusão de primeira passagem.

Fonte: O Autor; 2017.

Figura 24 – Variação de DFE (%) nas medidas de OM por PPP%

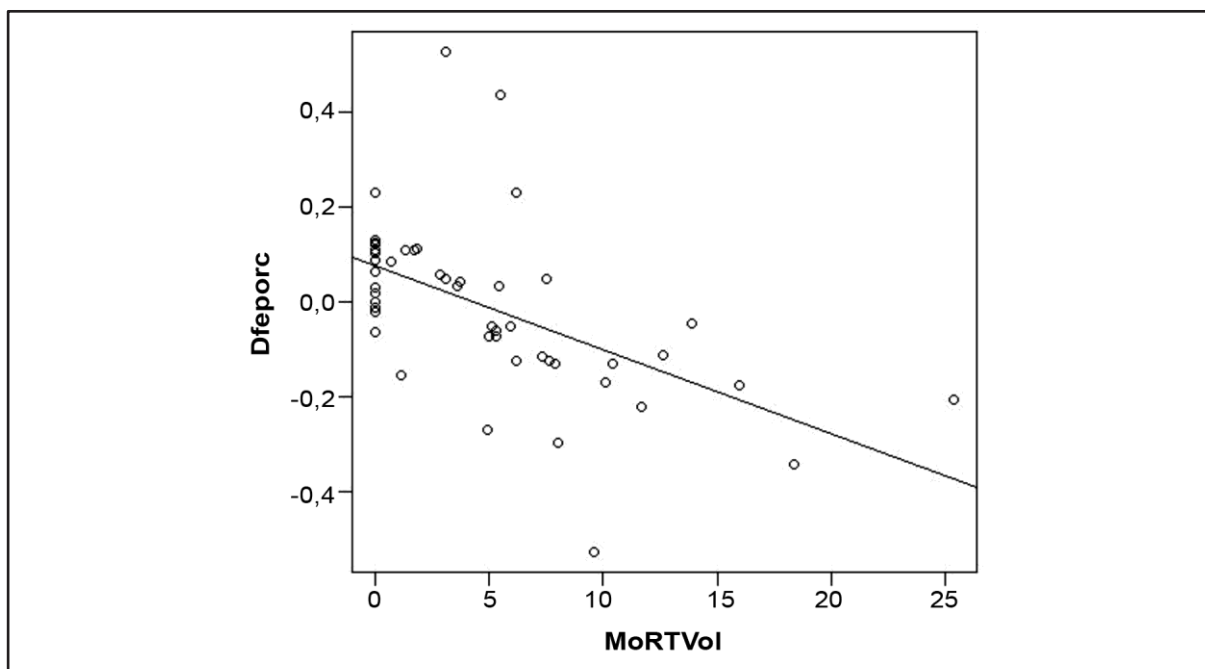


Legenda: Dfeporc – diferença entre FEVE percentual; MoFFPporc – obstrução microvascular medida por perfusão de primeira passagem em percentual; DFE – diferença entre a fração ejeção de ventrículo esquerdo; OM – obstrução microvascular; PPP% – perfusão de primeira passagem em percentual.

Fonte: O Autor; 2017.

A regressão linear realizada entre a OM RTG volume (variável independente) e a DFE% (variável dependente) encontrou um valor de R2 ajustado de 0,27 (Figura 25).

Figura 25 – Variação de DFE (%) nas medidas de OM por RTG volume



Legenda: Dfeperc – diferença entre FEVE percentual; MoRTVol – obstrução microvascular medida por realce tardio pelo gadolínio em volume; DFE – diferença entre a fração ejeção de ventrículo esquerdo; OM – obstrução microvascular; RTG – realce tardio pelo gadolínio.

Fonte: O Autor; 2017.

Regressão linear realizada entre a OM RTG percentual (variável independente) e a DFE% (variável dependente) encontrou um valor de R2 ajustado de 0,36 (Figura 26).

Observando os valores de R2 ajustado das regressões de diferença percentual FEVE como função de PPP volume e percentual e RTG volume e percentual, observou-se que o melhor resultado numérico é aquele que utiliza a variável OM RTG percentual como variável independente (valor de R2 ajustado 0,36).

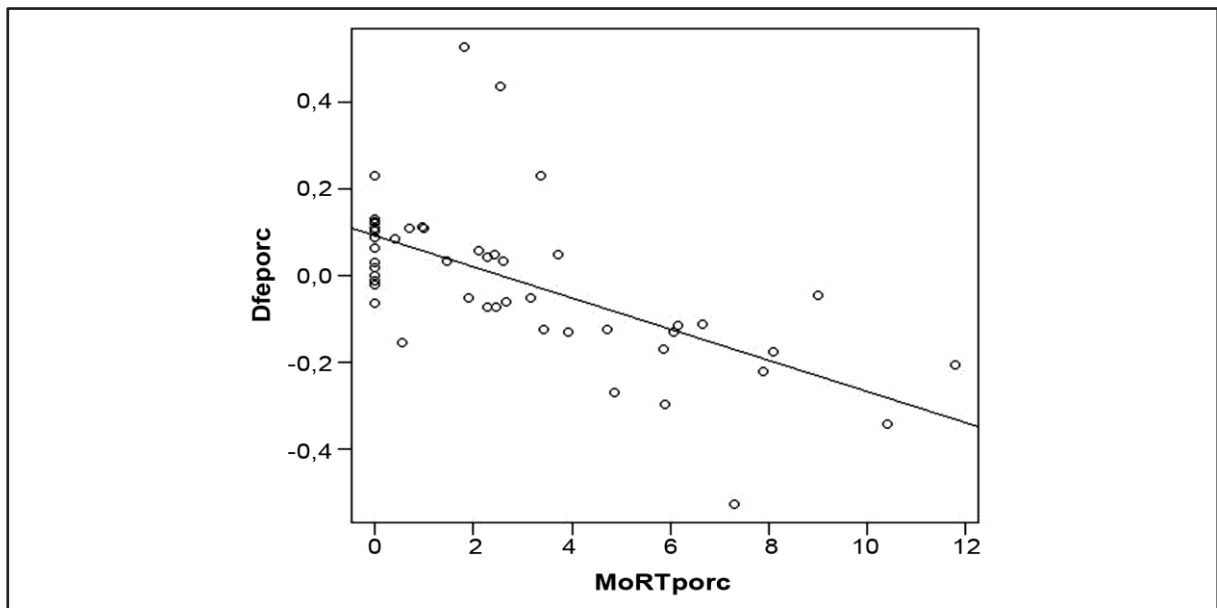
Com isso, a equação proposta para a predição da diferença percentual do FEVE em seis meses após o IAM é:

$$\text{DFE (\%)} = 0,092524 - 0,355891 \times (\text{OM RT (\%)}) \quad (3)$$

A Tabela 8 sintetiza os valores de R2 ajustado nas variáveis estudadas.

Após as regressões lineares univariadas, foram realizados dois modelos de regressão linear multivariada, utilizando as técnicas de medida de OM vistas por percentual que apresentaram melhores resultados nas regressões univariadas. Como variáveis regressoras também foram utilizadas a FEVE e a massa infartada, medidas na fase aguda do IAM pela primeira RMC.

Figura 26 – Variação de DFE (%) nas medidas de OM por RTG%



Legenda: Dfeporc – diferença entre FEVE percentual; MoRTporc – obstrução microvascular medida por realce tardio pelo gadolínio em percentual; DFE – diferença entre a fração ejeção de ventrículo esquerdo; OM – obstrução microvascular; RTG% – realce tardio pelo gadolínio em percentual.

Fonte: O Autor; 2017.

Tabela 8 – Valores de R2 ajustado calculados na regressão linear entre as técnicas de medida de OM e as diferenças de VDFVE (DVDF), VSFVE (DVSF) e FEVE (DFE)

Técnicas de medida da OM na RMC	Valor de R2 ajustado das diferenças de VDFVE, VSFVE e FEVE		
	DVSF	DVDF	DFE
PPP volume	0,63	0,53	0,27
PPP%	0,71	0,58	0,34
RTG volume	0,63	0,51	0,27
RTG%	0,72	0,56	0,36

Legenda: DVDF – diferença entre o volume diastólico final do ventrículo esquerdo; DVSF – diferença entre volume sistólico final de ventrículo esquerdo; DFE – diferença entre a fração ejeção de ventrículo esquerdo; VDFVE – volume diastólico final de ventrículo esquerdo; VSFVE – volume sistólico final de ventrículo esquerdo; FEVE – fração de ejeção do ventrículo esquerdo; PPP% – perfusão de primeira passagem em percentual; RTG% – realce tardio pelo gadolínio em percentual; RMC – ressonância magnética cardíaca; OM – obstrução microvascular.

Fonte: O Autor; 2017.

Para as regressões lineares multivariadas foram utilizadas as seguintes variáveis:

- a) Medida de OM por PPP%: FEVE 1 e massa infartada 1 como variáveis regressoras e DVSF% como variável reposta.

Resultados encontrados: FEVE 1 ( $p=0,39$ ); massa infartada 1 ( $p=0,17$ ); medida OM PPP% ( $p<0,001$ ); R2 ajustado regressão linear multivariada =0,71.

- b) Medida de OM por RTG%: FEVE 1 e massa infartada 1 como variáveis regressoras e DVSF% como variável reposta.

Resultados encontrados: FEVE 1 ( $p=0,37$ ); massa infartada 1 ( $p=0,26$ ); medida OM RTG% ( $p<0,001$ ); R2 ajustado regressão linear multivariada =0,72.

## 5 DISCUSSÃO

Foram avaliados neste estudo pacientes com IAMCSSST com OM e disfunção ao ecocardiograma com FE pelo método de Simpson <50% após o evento. Houve predomínio do sexo masculino (85,4%) e a média de idade foi 57,0 anos. Estes achados são semelhantes àqueles da literatura.<sup>9,22</sup>

O estudo de Nijveldt et al.<sup>9</sup> avaliou qualitativamente a OM em pacientes após IAM e correlacionou com o remodelamento ventricular em quatro meses, estudo este bastante próximo ao aqui realizado. Nesse estudo também todos (n=63) os pacientes tiveram IAMCSSST: 91,0% do sexo masculino e média de idade de 55,0 anos.<sup>9</sup> Os pacientes desse estudo apresentavam fatores de risco para DAC: 27,0% de hipertensos, 3,0% de diabéticos, 27,0% de dislipidêmicos, 70,0% de tabagistas.

No presente estudo os pacientes também apresentavam fatores de risco para DAC: 54,2% eram hipertensos, 22,9% diabéticos, 39,6% tabagistas, 31,2% com história familiar de DAC. Além disso, 10,4% tinham DAC prévia.

A população aqui estudada teve o dobro de pacientes hipertensos e sete vezes mais diabéticos na comparação percentual entre as populações do estudo holandês com este.

Em relação ao IAM, no presente estudo todos os pacientes com IAMCSSST tiveram tempo médio de recanalização de 4,4 horas. Esse tempo de recanalização é o tempo de reperfusão química (trombólise) ou mecânica (angioplastia com *stent*). Destes pacientes, 22,9% evoluíram com Killip 2 (presença de estertores crepitantes em bases pulmonares e/ou terceira bulha na ausculta cardíaca) e o restante (77,1%) com Killip 1 (pulmões limpos e ausência de terceira bulha). O tratamento com angioplastia com *stent* foi realizado em 68,7% dos pacientes e 41,6% foram submetidos à trombólise. Somente 10,4% apresentaram fluxo coronariano aferido pelo método TIMI <3.

Já no estudo de Nijveldt et al.,<sup>9</sup> os pacientes tiveram um tempo de recanalização de 3,5 horas. Entretanto, nessa pesquisa, os pacientes foram tratados com angioplastia primária (nas primeiras 12 horas do IAM). Não houve relatos de trombólise. Desses pacientes, 17,0% tiveram evolução de fluxo coronariano dado pelo TIMI 2 e 83,0% tiveram TIMI 3 no vaso culpado após

procedimento.<sup>9</sup>

Esses percentuais de fluxo coronariano medido pelo TIMI após recanalização são semelhantes aos números dos pacientes aqui estudados que tiveram 90,0% de fluxo TIMI 3 após tratamento do vaso culpado.

Em relação ao tratamento medicamentoso após o IAM, a população aqui estudada utilizou antiagregantes plaquetários. Destes, 86,9% utilizaram dupla-antiagregação plaquetária com AAS e clopidogrel ou ticlopidina; 86,9% usaram IECA ou BRA 2, 95,6% usaram estatina e 77,1% betabloqueador. No estudo de Nijveldt et al.<sup>9</sup> todos os pacientes fizeram uso de dupla-antiagregação plaquetária com AAS + clopidogrel; 83,0% usaram IECA ou BRA, e todos usaram estatina e betabloqueador. As principais semelhanças entre as populações destes dois estudos estão na escolha da população amostral: 100% de pacientes com IAMCSSST e no tempo de recanalização semelhante (4,4 horas vs. 3,5 horas, respectivamente).

A principal diferença entre elas é que somente 68,7% dos pacientes deste estudo foram tratados com angioplastia coronariana com *stent* e 41,6% fizeram trombolíticos. Enquanto isso, na população de Nijveldt et al.<sup>9</sup> todos os pacientes foram tratados com angioplastia coronariana com *stent*.

Foram comparadas também as variáveis clínicas nos pacientes sem e com remodelamento ventricular esquerdo em seis meses. O remodelamento ventricular foi definido pela variação do VSFVE >12% entre as duas RMC. O único fator cardiovascular com diferença significativa entre os grupos foi o tabagismo, com maior prevalência no grupo sem remodelamento ventricular. Não há justificativa na literatura para este dado encontrado. A explicação fisiopatológica não é a base deste estudo. Entretanto, pelo número reduzido da população estudada torna-se necessário um estudo com número maior para conclusões mais apuradas.

Foram analisados e apresentados os dados de RMC dos 48 pacientes estudados e dos grupos: sem remodelamento (n=31) e com remodelamento ventricular (n=17) em seis meses.

Destacadas as variáveis: OM PPP volume, OM PPP%, OM RTG volume, OM RTG% e DSVF% a qual define o remodelamento ventricular neste estudo. Observaram-se semelhanças estatísticas nas variáveis OM RTG volume, VDFVE1 e VSFVE1 entre os dois grupos. Como todas as outras variáveis aferidas

mostraram diferença significativa, os grupos sem e com remodelamento ventricular apresentaram diferenças significativas nas análises da RMC. Destacam-se as técnicas de medida quantitativa de OM PPP% e OM RTG% que são mais utilizadas na prática clínica e mostraram diferenças significativas entre os dois grupos ( $p=0,01$  e  $p=0,005$ , respectivamente).

A medida qualitativa ou quantitativa da OM pode ser realizada por diferentes métodos. Devido a maior resolução espacial o método mais utilizado para a medida quantitativa da OM é a RMC.

O diagnóstico de OM pela RMC pode ser realizado por três técnicas: perfusão de primeira passagem, realce miocárdico precoce (intermediário alguns estudos, imagem até 3 min do contraste gadolínio (Gd) e realce miocárdico tardio (>10 min após o contraste Gd). Na comparação entre as técnicas de PPP e RTG a tendência é encontrar um maior valor absoluto na PPP, justamente pela passagem mais precoce do contraste no miocárdio lesado, como demonstrado por Mather et al.<sup>7</sup> Entretanto as imagens da sequência de perfusão necessárias para a PPP têm a metade da resolução espacial em comparação com as imagens da sequência de realce miocárdico pelo Gd. As técnicas mais utilizadas para medida quantitativa de OM são PPP e RTG que foram utilizadas neste estudo.

Yan et al.<sup>37</sup> também compararam as medidas de OM por PPP e RTG. O método de PPP diagnosticou um maior volume de OM e mostrou maior extensão do miocárdio infartado quando comparados ao RTG. Além disso, nesse estudo a OM medida por PPP se correlacionou com redução de FEVE e maior massa infartada após o IAM.<sup>37</sup> No presente estudo também foram encontrados maiores valores absolutos de OM medidos por PPP do que por RTG.

Estudos anteriores buscaram comparar as técnicas de PPP com a técnica do realce miocárdico pelo Gd. Mather et al.<sup>7</sup> compararam as técnicas de medida de OM em 34 pacientes após IAMCSSST tratados com angioplastia com *stent*. Foram realizados: a PPP, o realce miocárdico precoce (até 14 min após o contraste Gd) e o realce miocárdico tardio (média de 1 012 min após o contraste com Gd). Em outros estudos este realce precoce já seria considerado tardio visto que o tempo de realização das imagens é maior do que 10 min após a infusão intravenosa de Gd. Os tempos, portanto, não seguem os padrões de realização das técnicas de realce pelo Gd. Entretanto, o mais importante desse estudo foi a correlação de 0,91 encontrada entre as técnicas de PPP e do realce miocárdio precoce (média de

14 min após o Gd).<sup>7</sup>

Na análise estatística realizada neste estudo, foram encontrados coeficientes de correlação ainda maiores. Foram calculados os coeficientes de 0,95 para medidas de volume e 0,96 de percentual numa população de 48 pacientes após IAMCSSST. Com isso a análise realizada mostrou forte correlação entre as técnicas e boa relevância em comparação com outros estudos semelhantes na literatura.

Bulluck et al.<sup>22</sup> estudaram 40 pacientes após IAMCSSST. Esses pacientes fizeram RMC em dois dias após o evento agudo e cinco meses após. Nesses exames as variações de VDFVE e VSFVE >12% foram identificadas como caracterizando o remodelamento ventricular pela RMC.<sup>22</sup>

O estudo de Bulluck et al.<sup>22</sup> também utiliza a diferença entre a VDFVE >12% da segunda e da primeira RMC como critério de remodelamento. Utiliza ainda a variação da diferença entre FEVE da segunda RMC em relação à primeira com queda >13% para caracterizar o remodelamento. A classificação de remodelamento ventricular na RMC, utilizando as DVDF e DSVF, separa os ventrículos esquerdos após IAM em quatro grupos: 1) remodelamento reverso (aumento da FEVE); 2) ausência de remodelamento (FEVE inalterada); 3) remodelamento adverso compensado (FEVE aumenta predominantemente); e 4) remodelamento adverso (FEVE inalterado ou menor). Na variação de DVDF >12% estão incluídos os pacientes sem variação ou com aumento da FEVE (grupo 3) que são denominados de remodelamento adverso compensado.<sup>22</sup>

O valor de corte de 12% ou mais para variação de VDFVE% para definir o remodelamento ventricular do VE obtido no estudo de Bulluck et al.<sup>22</sup> é significativamente menor do que o definido pelo ecocardiograma (20% ou mais para %). Isso se deve à melhor resolução espacial da RMC e à variabilidade intra-observador e interobservador. Por outro lado, o valor de corte para a definição de remodelamento do VE como  $\geq 12\%$  para variação de VSFVE% nesse estudo é maior do que o valor de corte de 10% proposto atualmente pelo ecocardiograma.<sup>22</sup> No presente estudo foi utilizado somente a variação de DSVF >12% entre as duas RMC para caracterizar remodelamento ventricular.<sup>8,22</sup>

No mesmo estudo de Bulluck et al.<sup>22</sup> os pacientes que tiveram remodelamento ventricular foram estratificados em quatro grupos, conforme apresentado na Figura 1. Nesse estudo a OM foi medida qualitativamente e percebe-se predominância de pacientes com OM no quadrante de remodelamento

adverso do VE. Além disso, observou-se que os maiores infartos (>33%) ocorreram nos pacientes com OM e no quadrante vermelho que demonstra o remodelamento ventricular adverso.

Da mesma forma, no presente estudo, a OM teve relação com remodelamento ventricular esquerdo. A principal diferença foi que as medidas de obstrução microvascular foram realizadas quantitativamente pelos métodos de PPP e RTG, enquanto que nos estudos anteriores a abordagem de OM foi apenas qualitativa.<sup>9</sup>

Através das análises gráficas entre a medida quantitativa de OM pelas técnicas (PPP volume, PPP% e RTG volume e RTG%) e presença nos grupos sem e com remodelamento ventricular, verifica-se maior medida de OM nos grupos com remodelamento, independente da técnica utilizada.

Os testes da curva ROC foram realizados para encontrar os pontos de corte para prever o remodelamento ventricular, em cada uma das técnicas utilizadas para medir a OM. Relevantes foram os cálculos das áreas sob as respectivas curvas, que demonstraram: para OM PPP volume uma área de 0,68, para OM PPP% uma área de 0,70, para OM RTG volume uma área de 0,50 e para OM RTG% uma área de 0,52. Há que se considerar que para se confiar nas medidas, as áreas calculadas e os intervalos de confiança devem ficar entre >0,5 e <1,0. A área sob a curva ROC ficou <0,50 no IC95% para a variável RTG volume e RTG percentual, portanto os pontos de corte encontrados para estas variáveis não são bons preditores de remodelamento ventricular.

Já as medidas de OM por PPP volume e PPP% ficaram com valores >0,50 no IC95%, portanto confiáveis neste estudo para se analisar os seus pontos de corte. O valor de OM medido por PPP volume >13,22 é um preditor de remodelamento do ventrículo esquerdo. O valor de OM medido por PPP percentual >7,01 também é um preditor de remodelamento ventricular esquerdo. A maior área sob a curva ROC foi 0,70 para a técnica PPP%. Com isso, a medida de OM por PPP% nesta análise pode ser considerada bom preditor de remodelamento ventricular esquerdo.

Na medida de OM pela técnica RTG% a área sob a curva ROC foi 0,52 com IC95% de 0,34 a 0,69, portanto o IC95% ficou <0,50, e o ponto de corte da OM nesta análise por RTG% não é confiável. É provável que o pequeno número de

pacientes tenha influenciado nos resultados da curva ROC, porque espera-se resultados semelhantes entre PPP e RTG, principalmente em medidas expressas em percentual.

Os testes de regressão logística e regressão linear mostraram resultados semelhantes entre as técnicas de RTG% e PPP% para aferir a OM na RMC. O teste de regressão logística e o cálculo da *odds ratio* procuram demonstrar tão quanto o aumento unitário de OM pelas técnicas interferem quanto à chance de remodelamento ventricular futuro, visto pela DVSF.

Observando os valores de OR encontrados, verificou-se que o aumento de um valor unitário de OM PPP volume gera um aumento de 29% nas chances de se ter diferença de VSFVE, mostrando remodelamento ventricular para um p-valor de 0,0016. O aumento de um valor unitário de OM PPP percentual gera um aumento de 62% nas chances de se ter diferença no VSFVE mostrando remodelamento ventricular para um p-valor <0,001. O aumento de um valor unitário de OM RTG volume gera um aumento de 76% nas chances de se ter diferença no VSFVE mostrando remodelamento ventricular para um p-valor de 0,008. O maior valor de OR foi para RTG%, sendo 2,64. Isto mostra que cada aumento unitário de OM medida por RTG% gera 2,64 vezes mais chances de se ter um remodelamento ventricular visto pela DVSF. Apesar da diferença numérica entre os OR das medidas de OM em percentual, consideramos os resultados das regressões logísticas entre OM PPP % e OM RTG % semelhantes. Este fato é justificado pelos números absolutos da medida de OM por PPP serem praticamente o dobro dos valores absolutos da OM por RTG. Desta forma a OR da RTG em % é mais elevada do que a PPP em %. No entanto, na interpretação desta análise a diferença numérica isolada não demonstra superioridade de uma técnica perante a outra.

O teste de regressão linear demonstra os valores das variáveis independentes (OM PPP%, OM PPP volume, OM RTG% e OM RTG volume) que melhor ajustam e explicam o comportamento das variáveis dependentes (DSVF, DVDF e DFE). Através da comparação de valores de R<sup>2</sup> ajustado elegeu-se a técnica de medida de OM que melhor influencia os valores das variáveis dependentes. Quanto maior é o valor de R<sup>2</sup> ajustado melhor é o ajuste da variável dependente pela variável independente. Observou-se que o maior valor de R<sup>2</sup> ajustado é o da técnica RTG% com 0,72 para ajuste de DVSF, da PPP% com 0,58 para ajuste da DVDF e do RTG% com 0,36 para ajuste da DFE. Isto indica que 72%

da variação da diferença entre o VSFVE é explicada pelos valores de OM RTG%; que 58% da variação da diferença entre o VDFVE é explicada pelos valores de PPP% e que 36% da variação na FEVE é explicada pelos valores de OM RTG%.

O valor de R2 ajustado da PPP% para ajuste de DVSF foi de 0,71. Bem semelhante ao 0,72 encontrado na medida de RTG%. Consideramos, portanto, resultados estatísticos semelhantes nas regressões lineares univariada entre as técnicas de PPP em % e RTG em %.

Assim, pôde-se verificar que a utilização das técnicas para medidas percentuais da OM são a melhor forma de ajustar as variáveis dependentes. Como neste estudo o critério de remodelamento foi baseado na DVSF, este dado foi utilizado. Portanto, a regressão linear mostrou que a medida da OM por RTG% é a técnica com melhor resultado numérico para ajuste dos valores de DVSF, a qual tem relação com o remodelamento neste estudo.

Sugeriu-se uma fórmula para quantificar a DVSF após uma medida de OM pela técnica de RTG%:

$$\mathbf{DVSF (\%) = - 0,154521 + 0,0089312 \times (OM RT (\%))} \quad (4)$$

Esta fórmula deverá ser pesquisada em populações maiores para validação.

Após as análises das regressões logística e linear, constatou-se que as técnicas PPP % e RTG em % de medida de OM pelo RMC para prever o remodelamento ventricular tiveram resultados semelhantes. As técnicas tiveram resultados semelhantes de OR e R2 ajustado para DVSF, a qual tem relação com o remodelamento ventricular. Estes resultados são diferentes do estudo de Nijveldt et al.<sup>9</sup>

Nesse estudo de Nijveldt et al.,<sup>9</sup> foram analisados 63 pacientes com IAMCSSST e tratados com angioplastia primária com *stent*. Foram realizadas análises qualitativas para três técnicas: PPP (em média 1,09 min após contraste), realce intermediário pelo gadolínio (também denominado precoce em muitos estudos) (em média 2,17 min após contraste) e realce tardio pelo gadolínio (em média 13,22 min após contraste). Foram realizadas análises de regressão linear univariada que mostraram o valor preditivo de cada técnica nessa amostra. Nessa população holandesa o uso do método de realce tardio pelo Gd mostrou ser o melhor preditor de remodelamento ventricular esquerdo, que foi definido pela

variação de VDFVE e VSFVE na RMC de quatro meses. Nesse estudo anterior em RMC com objetivo semelhante foram feitas apenas as análises qualitativas da OM com o remodelamento ventricular esquerdo.<sup>9</sup>

No presente estudo, as análises de regressão linear sugeriram fórmulas para predição de remodelamento ventricular em seis meses, representando um dos diferenciais do estudo.

Também foram realizados dois modelos de regressão linear multivariada para variável resposta DVSF%, que define remodelamento ventricular. Foram utilizadas as variáveis técnicas em percentual que obtiveram melhores resultados nas análises de regressão linear univariada. As variáveis regressoras no primeiro modelo multivariado foram: a medida de OM por PPP% junto com FEVE e massa infartada, ambas na primeira RMC. As variáveis regressoras no segundo modelo foram: a medida de OM por RTG% junto com FEVE e massa infartada, ambas na primeira RMC. Vale ressaltar que a primeira RMC foi realizada na fase aguda do IAM, em média sete dias após o evento.

A primeira regressão linear multivariada mostrou que a variável OM medida por PPP% foi um fator preditor independente ( $p < 0,001$ ) de remodelamento ventricular por DVSF%, pois os valores  $p$  de FEVE e massa infartada 1 não apresentaram significado estatístico ( $p > 0,05$ ). A segunda regressão linear multivariada mostrou que a variável OM medida por RTG% também foi um fator preditor independente ( $p < 0,001$ ) de remodelamento ventricular por DVSF%, pois os valores  $p$  de FEVE e massa infartada 1, não tiveram significado estatístico ( $p > 0,05$ ).

No estudo anterior de Ahn et al.<sup>42</sup>, 135 pacientes com IAM com supradesnivelamento do segmento ST tratados com angioplastia foram analisados com RMC 7 dias após o evento agudo. O ecocardiograma de acompanhamento com variação de 20% no volume diastólico final do ventrículo esquerdo foi definido como remodelamento ventricular nesta amostra. Destes pacientes 21% tiveram esta evolução. Nessa análise multivariada a combinação de massa infartada, quantificação de segmentos necróticos e de segmentos com OM na RMC foram preditores de remodelamento ventricular visto por ecocardiograma, diferentemente deste estudo atual que utilizou a RMC. Houve destaque para o resultado da quantificação dos segmentos necróticos transmuralis em relação aos outros como preditor de remodelamento ventricular.

Portanto, diferentemente do estudo prévio<sup>42</sup>, a FEVE e a massa infartada na primeira RMC neste estudo atual não tiveram relação estatisticamente significativa com o remodelamento ventricular em seis meses medido por DVSF% por RMC, o que reforça a originalidade desta análise.

Em ambos os resultados das regressões lineares multivariadas é possível eliminar as duas variáveis não significativas, o que nos leva aos modelos de regressão linear ajustados anteriormente.

### 5.1 Limitações

Este estudo apresenta algumas limitações. A primeira é o uso terapêutico de células-tronco intracoronariano em 27 (56,2%) dos 48 pacientes estudados. Vale ressaltar que a utilização de células-tronco autólogas provenientes da medula óssea dos pacientes é segura como demonstra outro subestudo desta população<sup>2</sup>

Assad et al.<sup>2</sup> avaliaram a segurança da aplicação intracoronariana de altas doses de células e determinaram a eficácia por meio da concentração de células marcadas no miocárdio. Foram avaliados 20 pacientes (sendo 15 do grupo tratado e 5 do grupo-controle). Uma fração de células-tronco derivadas da medula óssea foi marcada com tecnécio-HMPAO, e imagens cintilográficas e de tomografia com emissão de pósitrons foram realizadas 8-18 horas após o transplante. Não houve diferença quanto às características clínicas e angiográficas. Não ocorreram eventos cardíacos. Nas imagens de tomografia verificou-se acúmulo de células nas áreas infartadas. Esse estudo demonstrou que o implante intracoronariano de altas doses de células-tronco mostrou-se seguro. A presença de células-tronco marcadas com tecnécio verificadas pela tomografia sugere a eficácia dessa técnica.<sup>2</sup>

Vale ressaltar também que não houve diferenças significativas para as variáveis principais deste estudo (OM PPP volume e %, OM RTG volume e %, DVDF, DSVF e DFE) que apresentaram valores de  $p > 0,05$  entre os dois grupos (com e sem células-tronco).

O único valor de  $p$  diferente ( $< 0,05$ ) entre os grupos com e sem células-tronco foi o da massa infartada na primeira RMC. No protocolo do estudo principal o implante de células-tronco foi realizado entre o terceiro e quinto dia após o IAM e a RMC foi feita

entre o sexto e nono dia após o evento agudo, portanto entre dois a quatro dias depois. Considera-se esse resultado irrelevante para as análises subsequentes deste estudo.

Todas as outras variáveis estudadas e dentre elas as de medida de OM e as diferenças percentuais entre VDFVE, VSFVE e FEVE foram semelhantes entre os grupos 1 e 2. Com isso conclui-se que o implante de células-tronco nos pacientes do grupo 1 não teria afetado as análises estatísticas realizadas.

A segunda limitação do presente estudo está no pequeno número de pacientes com IAMCSSST selecionados, que pode ser explicado por dois motivos: a) a dificuldade técnica de se conseguir realizar duas RMC no mesmo paciente, sendo a primeira em média sete dias após o IAM e a segunda em média seis meses após o evento agudo. A ressonância magnética é um exame dispendioso e, portanto, de difícil acesso principalmente no serviço público; b) os estudos de coorte com objetivos e complexidades semelhantes têm aproximadamente o mesmo número de pacientes estudados.

Mais estudos serão necessários para testar as fórmulas propostas pelas regressões lineares deste estudo. Assim, poder-se-á quantificar o remodelamento ventricular, medido pela DVSF, aos seis meses com os valores quantitativos de OM medidos pelo RTG% e PPP% pela RMC em média sete dias após IAM.

Além disso, novos testes de curva ROC, regressões logísticas e regressões lineares com um número maior de pacientes são necessários para validar os pontos de corte propostos, e rever os resultados para PPP% e RTG% que foram semelhantes neste estudo.

## CONCLUSÕES

1. As medidas de obstrução microvascular expressas em percentual, tanto pela técnica de perfusão de primeira passagem como pela técnica de realce tardio pelo gadolínio, apresentaram desempenhos semelhantes como preditores de remodelamento ventricular esquerdo seis meses após o infarto agudo do miocárdio.
2. Ambas as técnicas empregadas se mostraram preditores independentes de remodelamento ventricular esquerdo.
3. As técnicas de perfusão de primeira passagem e do realce tardio pelo gadolínio da ressonância magnética cardíaca para medir a obstrução microvascular mostraram forte correlação tanto para volume quanto para percentual.

## REFERÊNCIAS

1. Malta DC, Moura L, Prado RR, Escalante JC, Schmidt MI, Duncan BB. Mortalidade por doenças crônicas não transmissíveis no Brasil e suas regiões, 2000 a 2011. *Epidemiol Serv Saúde*, Brasília. 2014;23(4):599-608.
2. Assad JAR, Dohmann HFR, Mesquita CT, Silva SA, Sousa A, Corrêa PL, et al. Estudo prospectivo, randomizado do transplante de células mononucleares originadas na medula óssea em pacientes com infarto do miocárdio pela técnica percutânea intracoronária. *Rev Bras Cardiol Invas*. 2006;14(1):30-9.
3. Wu KC, Zerhouni EA, Judd RM, Lugo-Olivieri CH, Barouch LA, Schulman SP, et al. Prognostic significance of microvascular obstruction by magnetic resonance imaging in patients with acute myocardial infarction. *Circulation*. 1998;97(8):765-72.
4. Wu KC. CMR of microvascular obstruction and hemorrhage in myocardial infarction. *J Cardiovasc Magn Reson*. 2012;14:68.
5. Kloner RA, Ganote CE, Jennings RB. The “no-reflow” phenomenon after temporary coronary occlusion in the dog. *J Clin Invest*. 1974;54(6):1496-508.
6. Ito H. No-reflow phenomenon and prognosis in patients with acute myocardial infarction. *Nat Clin Pract Cardiovasc Med*. 2006;3(9):499-506.
7. Mather AN, Lockie T, Nagel E, Marber M, Perera D, Redwood S, et al. Appearance of microvascular obstruction on high resolution first-pass perfusion, early and late gadolinium enhancement CMR in patients with acute myocardial infarction. *J Cardiovasc Magn Reson*. 2009;11:33.
8. White HD, Norris RM, Brown MA, Brandt PW, Whitlock RM, Wild CJ. Left ventricular end-systolic volume as the major determinant of survival after recovery from myocardial infarction. *Circulation*. 1987;76(1):44-51.
9. Nijveldt R, Hofman MB, Hirsch A, Beek AM, Umans VA, Algra PR, et al. Assessment of microvascular obstruction and prediction of short-term remodeling after acute myocardial infarction: cardiac MR imaging study. *Radiology*. 2009;250(2):363-70. Erratum in: *Radiology*. 2009;251(2):615.

10. Rochitte CE, Lima JA, Bluemke DA, Reeder SB, McVeigh ER, Furuta T, et al. Magnitude and time course of microvascular obstruction and tissue injury after acute myocardial infarction. *Circulation*. 1998;98(10):1006-14.
11. Iwakura K, Ito H, Kawano S, Shintani Y, Yamamoto K, Kato A, et al. Predictive factors for development of the no-reflow phenomenon in patients with reperfused anterior wall acute myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol*. 2001;38(2):472-7.
12. Iwakura K, Ito H, Ikushima M, Kawano S, Okamura A, Asano K, et al. Association between hyperglycemia and the no-reflow phenomenon in patients with acute myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol*. 2003;41(1):1-7.
13. Okamura A, Ito H, Iwakura K, Kawano S, Inoue K, Maekawa Y, et al. Detection of embolic particles with the Doppler guide wire during coronary intervention in patients with acute myocardial infarction: efficacy of distal protection device. *J Am Coll Cardiol*. 2005;45(2):212-5.
14. Coggins MP, Sklenar J, Le DE, Wei K, Lindner JR, Kaul S. Noninvasive prediction of ultimate infarct size at the time of acute coronary occlusion based on the extent and magnitude of collateral-derived myocardial blood flow. *Circulation*. 2001;104(20):2471-7.
15. Rochitte CE. Microvascular obstruction the final frontier for a complete myocardial reperfusion. *J Am Coll Cardiol*. 2008;51(23):2239-40.
16. Petriz JL, Gomes BF, Rua BS, Azevedo CF, Hadlich MS, Mussi HT, et al. Assessment of myocardial infarction by cardiac magnetic resonance imaging and long-term mortality. *Arq Bras Cardiol*. 2015;104(2):159-68.
17. El Aidi H, Adams A, Moons KG, Den Ruijter HM, Mali WP, Doevendans PA, et al. Cardiac magnetic resonance imaging findings and the risk of cardiovascular events in patients with recent myocardial infarction or suspected or known coronary artery disease: a systematic review of prognostic studies. *J Am Coll Cardiol*. 2014;63(11):1031-45.
18. Koenigkam-Santos M, Trad HS, Schmidt A. Técnicas básicas: realce precoce e tardio. In: Lara Fernandes J, Rochitte CE, Nomura CH, Azevedo Filho CF, Pinto IFM, Nacif MS, et al., eds. *Ressonância e tomografia cardiovascular*. São Paulo: Manole; 2013. p. 85-94.

19. Kim RJ, Fieno DS, Parrish TB, Harris K, Chen EL, Simonetti O, et al. Relationship of MRI delayed contrast enhancement to irreversible injury, infarct age, and contractile function. *Circulation*. 1999;100(19):1992-2002.
20. Lilly LS. Braunwald's heart disease: review and assessment. 9th ed. Philadelphia: Elsevier/Saunders; 2012. Chapter 54. p. 1097-9.
21. Bolognese L, Neskovic AN, Parodi G, Cerisano G, Buonamici P, Santoro GM, et al. Left ventricular remodeling after primary coronary angioplasty: patterns of left ventricular dilation and long-term prognostic implications. *Circulation*. 2002;106(18):2351-7.
22. Bulluck H, Go YY, Crimi G, Ludman AJ, Rosmini S, Abdel-Gadir A, et al. Defining left ventricular remodeling following acute ST-segment elevation myocardial infarction using cardiovascular magnetic resonance. *J Cardiovasc Magn Reson*. 2017;19(1):26.
23. Hendriks T, Hartman MH, Vlaar PJ, Prakken NH, van der Ende YM, Lexis CP, et al. Predictors of left ventricular remodeling after ST-elevation myocardial infarction. *Int J Cardiovasc Imaging*. 2017 Apr 7. [Epub ahead of print].
24. Huttin O, Coiro S, Selton-Suty C, Juillière Y, Donal E, Magne J, et al. Prediction of left ventricular remodeling after a myocardial infarction: role of myocardial deformation: a systematic review and meta-analysis. *PLoS One*. 2016;11(12):e0168349.
25. Kim RJ, Wu E, Rafael A, Chen EL, Parker MA, Simonetti O, et al. The use of contrast-enhanced magnetic resonance imaging to identify reversible myocardial dysfunction. *N Engl J Med*. 2000;343(20):1445-53.
26. Lund GK, Stork A, Saeed M, Bansmann MP, Gerken JH, Müller V, et al. Acute myocardial infarction: evaluation with first-pass enhancement and delayed enhancement MR imaging compared with 201Tl SPECT imaging. *Radiology*. 2004;232(1):49-57.
27. Mather AN, Fairbairn TA, Artis NJ, Greenwood JP, Plein S. Timing of cardiovascular MR imaging after acute myocardial infarction: effect on estimates of infarct characteristics and prediction of late ventricular remodeling. *Radiology*. 2011;261(1):116-26.
28. Wu KC, Kim RJ, Bluemke DA, Rochitte CE, Zerhouni EA, Becker LC, et al. Quantification and time course of microvascular obstruction by contrast-enhanced echocardiography and magnetic resonance imaging following acute myocardial infarction and reperfusion. *J Am Coll Cardiol*. 1998;32(6):1756-64.

29. Weir RA, Murphy CA, Petrie CJ, Martin TN, Balmain S, Clements S, et al. Microvascular obstruction remains a portent of adverse remodeling in optimally treated patients with left ventricular systolic dysfunction after acute myocardial infarction. *Circ Cardiovasc Imaging*. 2010;3(4):360-7.
30. Kocher AA, Schuster MD, Szabolcs MJ, Takuma S, Burkhoff D, Wang J, et al. Neovascularization of ischemic myocardium by human bone-marrow-derived angioblasts prevents cardiomyocyte apoptosis, reduces remodeling and improves cardiac function. *Nat Med*. 2001;7(4):430-6.
31. Marzilli M, Orsini E, Marraccini P, Testa R. Beneficial effects of intracoronary adenosine as an adjunct to primary angioplasty in acute myocardial infarction. *Circulation*. 2000;101(18):2154-9.
32. Ross AM, Gibbons RJ, Stone GW, Kloner RA, Alexander RW; AMISTAD-II Investigators. A randomized, double-blinded, placebo-controlled multicenter trial of adenosine as an adjunct to reperfusion in the treatment of acute myocardial infarction (AMISTAD-II). *J Am Coll Cardiol*. 2005;45(11):1775-80.
33. Ito H, Taniyama Y, Iwakura K, Nishikawa N, Masuyama T, Kuzuya T, et al. Intravenous nicorandil can preserve microvascular integrity and myocardial viability in patients with reperfused anterior wall myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol*. 1999;33(3):654-60.
34. Ishii H, Ichimiya S, Kanashiro M, Amano T, Imai K, Murohara T, et al. Impact of a single intravenous administration of nicorandil before reperfusion in patients with ST-segment-elevation myocardial infarction. *Circulation*. 2005;112(9):1284-8.
35. Bodi V, Sanchis J, Nunez J, Mainar L, Lopez-Lereu MP, Monmeneu JV, et al. Prognostic value of a comprehensive cardiac magnetic resonance assessment soon after a first ST-segment elevation myocardial infarction. *JACC Cardiovasc Imaging*. 2009;2(7):835-42.
36. van Kranenburg M, Magro M, Thiele H, de Waha S, Eitel I, Cochet A, et al. Prognostic value of microvascular obstruction and infarct size, as measured by CMR in STEMI patients. *JACC Cardiovasc Imaging*. 2014;7(9):930-9.
37. Yan AT, Gibson CM, Larose E, Anavekar NS, Tsang S, Solomon SD, et al. Characterization of microvascular dysfunction after acute myocardial infarction by cardiovascular magnetic resonance first-pass perfusion and late gadolinium enhancement imaging. *J Cardiovasc Magn Reson*. 2006;8(6):831-7.

38. Ørn S, Manhenke C, Greve OJ, Larsen AI, Bonarjee VV, Edvardsen T, et al. Microvascular obstruction is a major determinant of infarct healing and subsequent left ventricular remodelling following primary percutaneous coronary intervention. *Eur Heart J*. 2009;30(16):1978-85.
39. Hamirani YS, Wong A, Kramer CM, Salerno M. Effect of microvascular obstruction and intramyocardial hemorrhage by CMR on LV remodeling and outcomes after myocardial infarction: a systematic review and meta-analysis. *JACC Cardiovasc Imaging*. 2014;7(9):940-52.
40. Dohmann HF, Silva SA, Sousa AL, Braga AM, Branco RV, Haddad AF, et al. Multicenter double blind trial of autologous bone marrow mononuclear cell transplantation through intracoronary injection post acute myocardium infarction - MiHeart/AMI study. *Trials*. 2008;9:41.
41. Silva SA. Transplante autólogo de células mononucleares da medula óssea para pacientes com cardiomiopatia isquêmica crônica: correlação do fenótipo celular com as variáveis clínicas analisadas. [Dissertação de Mestrado]. Rio de Janeiro: Universidade Federal do Rio de Janeiro; 2006.
42. Ahn KT, Song YB, Choe YH, Yang JH, Hahn J-Y, Choi J-H, et al. Impact of transmural necrosis on left ventricular remodeling and clinical outcomes in patients undergoing primary percutaneous coronary intervention for ST-segment elevation myocardial infarction. *Int J Cardiovasc Imaging*. 2013 Apr;29(4):835-42.

## ANEXO A - Aprovação pelo CONEP

Cont. Parecer CONEP Nº 197/05

### Considerações Gerais:

O implante autólogo de células tronco pluripotentes da medula óssea com a finalidade de originar novas células cardíacas parece um procedimento promissor em razão de algumas evidências de estudos experimentais e clínicos, tanto em relação aos parâmetros hemodinâmicos quanto em relação à perfusão cardíaca. Quanto aos benefícios, espera-se que o transplante de células tronco possa regenerar o tecido miocárdico e conseqüentemente a função cardíaca. As instituições envolvidas no estudo possuem condições adequadas para a realização da pesquisa, tanto do ponto de vista de recursos humanos, quanto do ponto de vista de recursos materiais. O projeto está bem fundamentado do ponto de vista teórico. A metodologia está adequada aos objetivos propostos. A avaliação de riscos e benefícios justifica sua realização e o torna relevante do ponto de vista médico e científico

A análise estatística planejada é simples e usual. Porém tecem-se as seguintes considerações e sugestões:

1. Variável primária: Serão feitas duas análises, uma com os primeiros 150 pacientes; outra com todos, no final. Teste t de Student **para amostras pareadas**, OK.
2. Variáveis secundárias: para variáveis contínuas, t de Student **para amostras pareadas** e, para os escores, deveria ser Wilcoxon porque foi feito pareamento – não Mann-Whitney, como proposto.
3. Eventos adversos: Teste de qui-quadrado e Fisher. O qui quadrado não deveria ser o de Pearson, mas o de McNemar.
4. Determinação do tamanho da amostra: não considerou o pareamento, o que seria aceitável desde que seja razoável buscar um aumento de ejeção de 20% em relação à média considerada, de 25%.
5. Randomização por blocos, OK, mas não diz o critério para estabelecer os blocos: por idade? Por sexo? Por prognóstico?

Diante do exposto, a Comissão Nacional de Ética em Pesquisa – CONEP, de acordo com as atribuições definidas nas Resoluções CNS 196/96 e suas complementares, manifesta-se pela **APROVAÇÃO** do projeto proposto com as seguintes recomendações, a serem acompanhadas pelo CEP:

- 1- considerações do pesquisador coordenador quanto à análise estatística conforme sugestões acima. Também cabe referência mais clara aos dados que propiciaram o cálculo do tamanho da amostra. Existe apenas uma frase em que se afirma que foram utilizados dados de pacientes tratados nos últimos dois anos no INCL, nas condições dos elegíveis. Quantos? Que testes foram feitos? Os resultados são similares aos da literatura? Esclarecer o critério para formação de blocos.
- 2- considerando que, no momento, o estado da arte na área científica, no que se refere ao emprego das células tronco autólogas no tratamento de diversas patologias indica a necessidade de prudência, cautela e precaução, recomenda-se ainda:
  - 2.1- acompanhamento constante do projeto por uma comissão de especialistas não envolvidos no projeto (indicados pelo Departamento de Ciência e Tecnologia em Saúde - DECIT/SCTIS/MS);

## ANEXO B - Termo de Consentimento Livre e Esclarecido



### TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

#### **Estudo Prospectivo, Randomizado, Duplo-Cego e Multicêntrico sobre Transplante de Células Mononucleares Originadas na Medula Óssea por Via Intracoronária em Pacientes com Infarto Agudo do Miocárdio.**

##### **Informações iniciais**

Para que o músculo do seu coração possa funcionar normalmente, é necessário que ele receba sangue rico em oxigênio e que ele tenha uma quantidade de células musculares vivas, suficientes para, ao se contraírem, conseguirem bombear o sangue para todo o corpo. O seu coração é alimentado pelas artérias coronárias, que são os vasos responsáveis por levar o sangue até o músculo do coração. Quando, pelo menos, uma delas está entupida, ou estreitada, poderá haver falta de sangue para a parte do coração que é irrigada pela artéria que está entupida.

O entupimento súbito e completo de uma dessas artérias coronárias causa falta súbita de sangue para a região do coração que depende dessa artéria, o que leva à isquemia e infarto das células musculares desta região. Portanto, essas células do coração que se contraem podem morrer em consequência da falta de sangue.

O tratamento que deve ser feito é o desentupimento imediato da artéria entupida. Esse desentupimento é feito ou através de um procedimento chamado angioplastia coronária ou através da administração na veia de uma substância, comumente utilizada na prática, que é chamada de trombolítico. O trombolítico é capaz de "dissolver" o coágulo.

Entretanto, apesar da angioplastia ou do trombolítico conseguirem desentupir a artéria, na maioria dos casos, muitas células musculares daquela região morrem e são substituídas por outras células que não têm capacidade de contração, formando uma cicatriz naquela região, que nós chamamos de fibrose. O resultado disso é que apesar de você ter recebido um tratamento adequado para a sua doença, o seu coração pode não voltar a ter a função de bombeamento do sangue igual a que ele tinha antes do infarto.

A consequência mais imediata é a insuficiência cardíaca (que é a piora do desempenho do músculo do coração), que pode causar em alguns meses ou anos, sintomas como cansaço, falta de ar, inchaço nas pernas, e outros.

O tecido de fibrose ou cicatriz que substitui as células musculares mortas pelo infarto agudo do miocárdio, não tem capacidade de contração. Mesmo que este tecido volte a receber sangue novamente, ele não terá mais capacidade de funcionar bombeando o sangue do coração para o restante do corpo, como fazia antes do seu infarto.

O Ministério da Saúde está realizando um estudo pioneiro no mundo que tem como objetivo verificar se é possível substituir o tecido fibrosado de pessoas que acabaram de sofrer um infarto agudo do miocárdio por um tecido novo que tenha a capacidade de voltar a se contrair como fazia antes do infarto.

Por isso, você está sendo convidado para participar deste estudo. Você tem uma parte do seu coração que tem alto risco de se tornar fibrosada, ou seja, existe uma região onde as células musculares podem morrer e serem substituídas por uma cicatriz, em consequência do infarto agudo.

Nós nos certificaremos do risco desta cicatriz acontecer com você com base no resultado do cateterismo cardíaco que você irá fazer.



Este cateterismo primeiramente servirá para mostrar em que ponto da coronária está o entupimento e, dessa forma, poderemos tratá-lo através de uma angioplastia coronária com colocação de um *stent* (que é uma "mola" rotineiramente utilizada para manter o vaso aberto após o desentupimento da coronária). Este procedimento é feito de rotina em todo o mundo. Este cateterismo será feito mesmo que você tenha recebido o tratamento com trombolítico ("que também é utilizado rotineiramente para dissolver o coágulo, que está entupindo a coronária, de forma emergencial"). Secundariamente, este cateterismo também permitirá a avaliação da capacidade de contração do seu coração. Nós poderemos, portanto, avaliar qual a gravidade do prejuízo que o infarto causou ao seu coração.

Você somente será incluído neste estudo se este prejuízo tiver sido grande o suficiente para levar a Fração de Ejeção (uma medida que será feita entre o 3º e o 5º dia após o seu infarto, através de um ecocardiograma) para abaixo de 50%.

Caso isto se confirme, significa dizer que mesmo que a angioplastia coronária ou o tratamento com trombolítico seja feito, apenas aquelas células musculares que estiverem ainda vivas, mas que pela falta do sangue não estiverem funcionando bem, vão voltar a funcionar. Porém junto a esta área permanecerá uma outra já com cicatriz e que não será modificada e, por isso, continuará sem capacidade de contração.

Desta forma, até o momento atual você só poderá ser tratado com remédios, que poderão melhorar um pouco a sua condição, mas serão incapazes de resolver o seu problema completamente.

### **Explicação do estudo**

O transplante autólogo, intracoronário, de **células da medula óssea** é um procedimento experimental que consiste numa tentativa de implantar no seu coração células da sua própria medula óssea. Estas células, as chamadas células-tronco, têm a capacidade de criar novas células musculares no seu coração, substituindo aquela área de células musculares mortas (fibrosadas ou cicatrizadas) por células musculares vivas, com capacidade de contração e bombeamento do sangue necessário para todo o organismo.

Uma vez que o (a) Sr (a) concorde em participar do estudo, o Sr (a) será submetido (a) a retirada de células da sua medula óssea através de uma punção por agulha realizada sob efeito de sedativos e anestesia local, por um especialista em Hematologia. Isso ocorrerá entre o 5º e o 7º dias após o infarto. O melhor momento do implante das células no coração, segundo a maioria dos estudos, está em torno do quinto ao sétimo dia após o infarto.

As células-tronco da medula óssea serão liberadas dentro da coronária que leva o sangue para a área de fibrose no mesmo dia da punção da medula óssea.

Depois do implante das células o (a) Sr (a) ficará internado por mais 24 horas. Neste período o(a) Sr(a) será observado(a) e serão realizados mais 1 ecocardiograma e mais exames de sangue. Entre o 6º e o 9º dia após o infarto, o (a) Sr (a) será submetido (a) a uma ressonância cardíaca. Este exame será realizado no local que o médico responsável por esta pesquisa neste hospital, determinar para o (a) Sr (a). Isso poderá acontecer antes ou depois da alta hospitalar.

Depois da alta hospitalar serão realizadas consultas seriadas depois do procedimento de injeção das células divididas da seguinte forma:

- ⇒ 1 mês depois do procedimento de injeção;
- ⇒ 3 meses depois do procedimento de injeção;
- ⇒ 6 meses depois do procedimento de injeção;



⇒ 1 ano depois do procedimento de injeção, quando o estudo termina para o(a) senhor(a).

Em todas estas consultas serão realizados um ecocardiograma e um eletrocardiograma. Na consulta do sexto mês todos os exames realizados inicialmente serão repetidos, incluindo a ressonância magnética, para avaliarmos se a área de fibrose diminuiu, assim como **um novo cateterismo cardíaco**, para checarmos se está tudo bem com o músculo do seu coração e com as coronárias.

Dentre estes exames, o cateterismo cardíaco é o único que é considerado invasivo e consiste na colocação de um cateter em uma artéria na virilha, o que permite levá-lo até as artérias coronárias para visualização destas.

Durante todo o período do estudo o(a) Sr(a) terá acesso a um representante de pesquisa, do hospital onde o(a) Sr(a) estiver sendo atendido(a), para tirar qualquer dúvida. Em alguns momentos, este representante de pesquisa fará contato com o(a) Sr(a) independentemente de ter sido chamado.

Este estudo é randomizado e duplo cego e isso quer dizer que se o(a) Sr(a) aceitar participar dele, o(a) Sr(a) vai ser submetido a um sorteio, por uma técnica apropriada, com o objetivo de nos dizer se o(a) Sr(a) vai fazer parte do grupo de pacientes que vai implantar no coração as células-tronco retiradas da medula óssea ou se o(a) Sr(a) vai fazer parte do grupo controle, que vai ser submetido a liberação na artéria do coração apenas de soro fisiológico, sem as células. O estudo é considerado duplo cego, pois nem o(a) Senhor(a) e nem o médico que o(a) estiver acompanhando saberão antes do término do estudo (após todos os pacientes terem completado 1 ano de acompanhamento e os resultados finais do estudo terem sido divulgados) se o que o(a) Senhor(a) recebeu foi a solução de soro fisiológico contendo células ou se foi o soro fisiológico puro.

Como não temos certeza se esse tipo de tratamento vai trazer benefícios ao Sr(a), precisamos ter um grupo chamado controle, a fim de avaliarmos a real eficácia do tratamento que estamos propondo, através da comparação dos resultados entre os dois grupos. A participação neste estudo, seja no grupo controle ou no grupo tratado com células-tronco da medula óssea, é extremamente importante para o avanço da ciência nesta área de pesquisa com potencial benefício para milhares de pacientes que tenham o mesmo problema que o Sr(a) e que futuramente possam ser submetidos a este tipo de tratamento, se os resultados positivos do implante de células da medula óssea se confirmarem.

Além disso, o(a) Sr(a) terá o benefício de estar sendo acompanhado por especialistas em cardiologia, além de seu próprio médico, incluindo exames complementares diversos para avaliação do seu coração, sem qualquer ônus adicional.

### **Explicação sobre o procedimento e seus riscos**

O procedimento é dividido em duas etapas: a retirada de células da medula óssea, e o implante das células-tronco no seu coração.

A retirada das células será realizada sob anestesia, através de punção da medula (parte interna) do seu osso da bacia, entre o 5º e o 7º dia após o infarto. Logo após o término da aspiração da medula óssea, se necessário, uma amostra de sangue de 20 ml será colhida para separação de uma alíquota de soro. Este soro será utilizado, se necessário, para diluir e nutrir as suas células-tronco retiradas da medula, depois que elas forem separadas e colocadas na solução de injeção na coronária. Este procedimento é semelhante aos já realizados para transplantes de medula utilizados em larga escala na medicina de hoje. Não constitui nenhuma novidade no meio médico, além de oferecer baixíssimo risco de complicações. Estes riscos envolvem perfuração óssea e infecção do osso, e ocorrem em menos de 1% dos casos. Uma pequena fração das células que forem retiradas da sua medula óssea será armazenada para estudos futuros.

O implante das células-tronco no seu coração será realizado durante o cateterismo por um especialista em medicina intervencionista.



As células da medula serão liberadas dentro da coronária que leva sangue para a região do coração que está fibrosada. Acreditamos que tais células terão a capacidade de substituir aquela área de fibrose novamente por células musculares saudáveis, capazes de exercer sua função normal de contração. Os riscos deste implante de células em seres humanos são muito pouco conhecidos. Existem seres humanos que já receberam células parecidas com as da medula óssea no coração, através de procedimento cirúrgico, durante operações de ponte de safena, e ainda outros que realizaram por meio de um procedimento muito semelhante ao que estamos propondo ao(a) Sr(a). Não houve qualquer complicação relatada até o momento. Observe que apenas poucos pacientes já se submeteram a este procedimento previamente o que é muito pouco para que possamos afirmar qualquer coisa com respeito às complicações.

Além do procedimento de aspiração da medula óssea e injeção das células-tronco na coronária, o(a) Sr(a) será submetido a algumas coletas de sangue para avaliação do seu estado de saúde. Estas coletas são simples e semelhantes aos exames de laboratório que o Sr(a) está habituado e consiste na retirada de cerca de 10 ml de sangue para serem centrifugados, o soro separado. Uma parte utilizada para dosagem de algumas substâncias que serão úteis para guiar o seu tratamento e, outra parte, então armazenada. Estas coletas acontecerão em 10 ocasiões durante todo o estudo: a primeira no dia em que o(a) Sr(a) chegou no Hospital; a segunda 72 horas após o(a) Sr(a) ter sido admitido no Hospital; a terceira, antes do procedimento de injeção das células; a quarta, 1 hora depois do procedimento de injeção; a quinta, 12 horas após o procedimento de injeção e a sexta e última, 24 horas após o procedimento de injeção. Novas coletas de sangue acontecerão nas visitas de 1 mês e 6 meses após o procedimento de injeção. Estas coletas de sangue coincidirão com as que já seriam rotineiramente realizadas para o seu acompanhamento clínico intra e extra-hospitalar.

### **Benefícios que você pode obter**

Embora não haja nenhuma garantia de que o(a) Sr(a) terá benefícios com este estudo, é possível que ocorra melhora parcial ou mesmo total da função do músculo do coração e dos sintomas decorrentes destas anormalidades tais como sensação de cansaço, falta de ar, inchaço nas pernas e outros.

Da mesma forma, o acompanhamento clínico muito detalhado que o(a) Sr(a) receberá durante os 12 meses de duração do estudo poderão ser de auxílio no tratamento da sua doença, independente do benefício direto do procedimento. Este acompanhamento clínico poderá permitir a identificação de complicações naturais ou de agravamento da sua doença de forma mais precoce, permitindo uma ação médica mais eficaz nestes casos.

### **Custos Adicionais e Ressarcimento**

Sua participação no estudo não acarretará em custos adicionais ao tratamento regular que teria para o infarto agudo do miocárdio. O(A) Sr(a) não terá qualquer despesa com a realização dos exames previstos neste estudo (exames de sangue, cateterismo, ressonância cardíaca, eletrocardiograma e ecocardiograma), que serão custeados pelo Ministério da Saúde.

Também não haverá nenhuma forma de pagamento pela sua participação. O(A) Sr(a) receberá como doação os seguintes medicamentos: Clopidogrel 75mg; Pravastatina 40mg e AAS 100mg. Esta doação se limitará ao período de 6 meses, a contar da data de assinatura deste termo de consentimento livre e esclarecido. Exceto o Clopidogrel que será fornecido por 4 semanas ou 12 meses de acordo com o tipo de stent colocado.

### **Direitos do paciente**

Assinando esse consentimento, o(a) senhor(a) não desiste de nenhum de seus direitos. Além disso, o(a) senhor(a) não libera os investigadores de suas responsabilidades legais e profissionais no caso de alguma situação que lhe prejudique.



A sua participação é inteiramente voluntária.

Uma vez aceitando participar desta pesquisa, o(a) Sr(a) deverá se sentir livre para abandonar o estudo a qualquer momento do curso deste, sem que isto afete o seu cuidado ou tratamento futuro neste hospital. O seu médico também poderá retirá-lo do estudo a qualquer momento, se ele julgar que seja necessário para o seu bem estar.

Caso surja alguma dúvida quanto à ética do estudo, o(a) Sr(a) deverá se reportar ao Comitê de Ética em Pesquisas envolvendo seres humanos – subordinado ao Conselho Nacional de Ética em Pesquisa, órgão do Ministério da Saúde, através de solicitação ao representante de pesquisa, que estará sob contacto permanente, ou contactando diretamente o coordenador do referido comitê deste hospital, no tel (.....)..... O(A) Sr(a) tem direito ao completo sigilo de sua identidade quanto a sua participação neste estudo, incluindo a eventualidade da apresentação dos resultados deste estudo em congressos médicos e jornais científicos.

Nome da Instituição:

Nome do CEP:

Nome do Coordenador do CEP:



## TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

Diante do exposto nos parágrafos anteriores eu, firmado abaixo, (primeiro nome e sobrenome).....  
residente à (endereço).....

concordo em participar do estudo "**Estudo Prospectivo, Randomizado, Duplo-Cego e Multicêntrico sobre Transplante de Células Mononucleares Originadas na Medula Óssea por Via Intracoronária em Pacientes com Infarto Agudo do Miocárdio.**"

Eu fui completamente orientado pelo Dr. (nome do médico) ..... que está realizando o estudo, de acordo com sua natureza, propósito e duração. Eu pude questioná-lo sobre todos os aspectos do estudo. Além disto, ele / ela me entregou uma cópia da folha de informações para os participantes, a qual li, compreendi e me deu plena liberdade para decidir acerca da minha espontânea participação nesta pesquisa.

Depois de tal consideração, concordo em cooperar com este estudo, patrocinado pelo Ministério da Saúde, e informar a equipe de pesquisa responsável por mim sobre qualquer anormalidade observada.

Estou ciente que sou livre para sair do estudo a qualquer momento, se assim desejar.

Minha identidade jamais será publicada e os dados colhidos permanecerão confidenciais. Concordo que estes poderão ser examinados por pessoas envolvidas no estudo com autorização delegada do investigador e por pessoas representantes do Ministério da Saúde. Eu concordo que não procurarei restringir o uso que se fará sobre os resultados do estudo.

Estou recebendo uma cópia assinada deste Termo.

Data e assinatura procedem que este tenha sido "Lido e Aprovado".

**Investigador:** Nome:

Data:

Assinatura:

**Testemunha:** Nome:

Data:

Assinatura:

**Participante:** Nome:

Data:

Assinatura: