

JOÃO CARLOS FERREIRA LEAL

**COMPORTAMENTO EVOLUTIVO IMEDIATO E
VALOR PROGNÓSTICO TARDIO DA DOSAGEM
SÉRICA DE TROPONINA-I EM PACIENTES
SUBMETIDOS A REVASCULARIZAÇÃO
CIRÚRGICA DO MIOCÁRDIO**

Dissertação apresentada ao Curso de Pós-Graduação em Cirurgia da Faculdade de Ciências Médicas da Universidade Estadual de Campinas (UNICAMP) para obtenção do título de Mestre em Cirurgia.

Orientador: Prof. Dr. Domingo M. Braile

Campinas
1999

UNICAMP
BIBLIOTECA CENTRAL
SEÇÃO CIRCULANTE

2001.02.13

UNIDADE BC
N.º CHAMADA:
T/UM CAMP
4473c
V. 41833 Et.
TOMBO EQ/ 41833
PREÇO 278/00
C D
PREÇO R\$ 11,00
DATA 05-08-00
N.º CPD

CM-00142782-0

Ficha Catalográfica

Leal, João Carlos Ferreira

Comportamento evolutivo imediato e valor prognóstico tardio da dosagem sérica de troponina I em pacientes submetidos a revascularização cirúrgica do miocárdio / João Carlos Ferreira Leal. Campinas, SP : [s.n.], 1999.

Orientador: Domingo Marcolino Braile

Tese (Mestrado) Universidade Estadual de Campinas. Faculdade de Ciências Médicas.

1. Troponina 2. Marcadores cardíacos 3. Infarto do Miocárdio 4. Revascularização do miocárdio 5. Cirurgia cardíaca. I. Domingo Marcolino Braile. II. Universidade Estadual de Campinas. Faculdade de Ciências Médicas. III. Título.

BANCA EXAMINADORA DA DISSERTAÇÃO DE MESTRADO

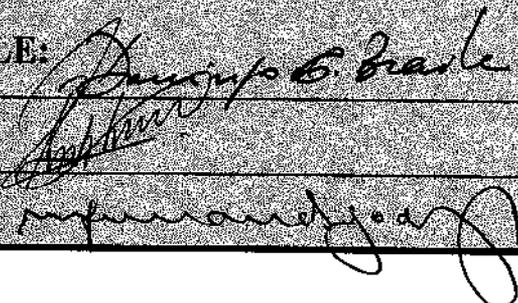
ORIENTADOR: Prof. Dr. DOMINGO MARCOLINO BRAILE

MEMBROS:

1. DOMINGO MARCOLINO BRAILE:

2. REINALDO WILSON VIEIRA:

3. MOACIR FERNANDES GODOY:



The image shows three handwritten signatures in cursive script, corresponding to the names listed in the adjacent text blocks. The first signature is for Domingo Marcolino Braile, the second for Reinaldo Wilson Vieira, and the third for Moacir Fernandes Godoy.

Curso de Pós-Graduação em Cirurgia da Faculdade de Ciências Médicas da Universidade Estadual de Campinas.

DATA: 04/10/99

Dedicatória

A meus pais,

João, "in memoriam",
um guia em forma de luz na minha trajetória da vida,
e
Luzia, pelo afeto e dedicação.

À minha irmã,

Josiane, pela amizade e presença constante.

Ao meu cunhado,

Marcelo, médico e amigo nas horas precisas.

Ao meu sobrinho,

Pedro, nova esperança na família.

Agradecimentos

Ao **Prof. Dr. Domingo Marcolino Braile**, um lutador incansável em suas batalhas, que muito me incentivou e orientou em todos os aspectos sendo um verdadeiro baluarte de minha formação profissional..

Ao **Prof. Dr. Moacir F. Godoy**, pela atenção, acolhida e paciência que sempre dispensou à minha pessoa. Seu exemplo de dedicação universitária me despertou para a iniciação científica e influenciou-me na redação deste trabalho.

Ao **Prof. Dr. Reinaldo Wilson Vieira**, pelo incentivo amigo e colaboração.

Aos **Drs. Schariff Moisés, Berilourdes Wallace, José Roberto Nogueira, Moisés Nasser**, que ajudaram-me a dar os primeiros passos no difícil terreno da Cirurgia Cardíaca.

Ao meu amigo, irmão e camarada **José Luís Verde dos Santos**, conselheiro e incentivador.

Aos professores, **Drs. Jorge França, Luís Fernando, Luciano e Luís Alberto**, que me mostraram os primeiros eletrocardiogramas na minha vida acadêmica.

Ao **Dr. Décio Sesquim**, cirurgião torácico, meu primeiro contato no mundo da cirurgia (pneumectomia).

À **Michele Uemura**, companheira e incentivadora, sempre presente em todos momentos da redação deste trabalho.

Ao **Marcos Zaiantchick**, amigo e companheiro de tantas jornadas e decisões cirúrgicas e que me propiciou as oportunidades para a realização de meus primeiros atos como cirurgião.

Ao **Prof. Dr. José Paulo Cipullo**, por seu exemplo de responsabilidade médica e atenção ao paciente, que muito me influenciaram.

Ao Dr. José Purini Neto pelo grande apoio, viabilizando a realização das dosagens laboratoriais.

Aos meus amigos de luta e esperança na cirurgia cardíaca, Drs. Paulo C. Biagi, Cassius B. Herreira, Ricardo M. Mustafá e Marcelo J. F. Soares.

Aos amigos médicos da Braile Cardiocirurgia Drs. Valéria Braile, Serginando L. Ramin, Odilar Paiva, Luís D. Fornitano, Rubens Thèvenard, Grácia Helena Thèvenard, Alfredo de Paula Neto e Luís Ernesto Avanci.

Aos companheiros de luta, do Centro Cirúrgico Cilene, Carmo, Nilma e Sebastião, pelo apoio e amizade.

À Midori, Ana Paula e Eliana pelo incentivo e ajuda constante.

Aos residentes da Braile Cardiocirurgia Marcos Vinicius F. Arruda, Waldir R. da Silva Júnior, Hassan Hussien, Norma M. Moreira, Tércio Figueiredo Silva, Ana Valéria S. Garcia e Sérgio Henrique Ledesma pela amizade e pelo apoio dado durante a realização deste trabalho

Aos amigos do Serviço de Cirurgia Cardíaca do Hospital de Base Drs. Antônio Carlos Brandi, Carlos Alberto dos Santos, Maria Angélica Lemos, Josélia Brandi, Márcio dos Santos e Érika de S. Teixeira, Maurício de N. Machado pelo apoio constante.

Aos cirurgiões cardíacos Dr. Orlando Petrucci Junior e Pedro Paulo, pilares amigos do HC-UNICAMP.

Aos amigos do Instituto do Coração de Catanduva Drs. Nery Iglesias Benini, Fernando Devito, Vladir Antônio Dias, Mauro Fernando Foster, João Alarcon, Marta José Bráz Cotrin, Marco Aurélio Guardia, Osvaldo Devito e Néder José da Rocha Abdo, que sempre me apoiaram e incentivaram no campo da Cardiologia.

*“Faço minhas as palavras do médico Serenius:
Afastem de mim o demônio da certeza!”*

Thomas Mann
1875 - 1955

Lista de Abreviaturas

%	por cento
alfa-HBDH	alfa-hidroxiacetato-desidrogenase
CEC	circulação extracorpórea
CK-MB	creatinoquinase
DHL	desidrogenase láctica
DP	desvio padrão
<i>et al.</i>	<i>et alii</i>
IC	intervalo de confiança
ICU	<i>Intensive Care Unit</i>
IU/L	unidade internacional por litro
mg	miligrama
ng/ml	nanogramas por mililitro
PO	pós-operatório
UTI	Unidade de Terapia Intensiva
µg/L	micrograma por litro

Lista de Gráficos

Gráfico 1: Correlação entre tempo de circulação extracorpórea e nível sérico de troponina I (ng/ml) para pacientes do grupo I, na chegada à UTI	29
Gráfico 2: Correlação entre tempo de circulação extracorpórea e nível sérico de troponina I (ng/ml) para pacientes do grupo I, no primeiro dia de pós-operatório	30
Gráfico 3: Correlação entre tempo de isquemia e nível sérico de troponina I (ng/ml) para pacientes do grupo I, na chegada à UTI	31
Gráfico 4: Correlação entre tempo de isquemia e nível sérico de troponina I (ng/ml) para pacientes do grupo I, no primeiro dia de pós-operatório.....	32
Gráfico 5: Curva de sobrevivência (Kaplan-Meier) para o Grupo I (com CEC) e para o Grupo II (sem CEC), até 17 meses de evolução	36
Gráfico 6: Curva de sobrevivência (Kaplan-Meier) para o grupo total, até 17 meses de evolução, com base na dosagem de troponina I sérica realizada no primeiro dia de pós-operatório e com nível de corte em 0,5 ng/ml.....	37
Gráfico 7: Curva de sobrevivência (Kaplan-Meier) para o grupo total, até 17 meses de evolução, com base na dosagem de troponina I sérica realizada no primeiro dia de pós-operatório e com nível de corte em 1,0 ng/ml.....	38

Gráfico 8: Curva de sobrevivência (Kaplan-Meier) para o grupo total, até 17 meses de evolução, com base na dosagem de troponina I sérica realizada no primeiro dia de pós-operatório e com nível de corte em 2,5 ng/ml.....39

Gráfico 9: Curva de sobrevivência (Kaplan-Meier) para o grupo total, até 17 meses de evolução, com base na dosagem de troponina I sérica realizada no primeiro dia de pós-operatório e com nível de corte em 5,0 ng/ml.....40

Quadro 1: Porcentagem de pacientes do Grupo I, alocados em cada uma das faixas de corte para valores séricos de troponina I (ng/ml), nos quatro períodos de avaliação	26
Quadro 2: Porcentagem de pacientes do Grupo II, alocados em cada uma das faixas de corte para valores séricos de troponina I (ng/ml), nos quatro períodos de avaliação	27
Quadro 3: Porcentagem de pacientes do Grupo I, alocados em cada uma das faixas de corte para valores totais de troponina I (ml), nos quatro períodos de avaliação	27
Quadro 4: Porcentagem de pacientes do Grupo II, alocados em cada uma das faixas de corte para valores totais de troponina I (ml), nos quatro períodos de avaliação	28
Quadro 5: Porcentagem de óbitos no Grupo total (Grupo I + Grupo II), ao longo do seguimento, em relação à faixa de corte nos níveis séricos de troponina I (ng/ml) no primeiro dia de pós-operatório.....	34
Quadro 6: Porcentagem de óbitos no Grupo total (Grupo I + Grupo II), ao longo do seguimento, em relação à faixa de corte nos níveis de troponina I total (ml) no primeiro dia de pós-operatório (PO1).....	35

Lista de Tabelas e Quadros

- Tabela 1: Resultados da troponina I sérica média, \pm desvio padrão, \pm intervalo de confiança 95% e mediana no pré-operatório, chegada na UTI, primeiro pós-operatório (1º PO) e segundo pós-operatório (2º PO), em nanogramas por mililitro, nos 88 pacientes do grupo I23
- Tabela 2: Resultados da troponina I sérica total média, \pm desvio padrão, \pm intervalo de confiança 95% e mediana no pré-operatório, chegada na UTI, primeiro pós-operatório (1º PO) e segundo pós-operatório (2º PO), em miligramas, nos 88 pacientes do grupo I.....24
- Tabela 3: Resultados da troponina I sérica média, \pm desvio padrão, \pm intervalo de confiança 95% e mediana no pré-operatório, chegada na UTI, primeiro pós-operatório (1º PO) e segundo pós-operatório (2º PO), em nanogramas por mililitro, nos 20 pacientes do grupo II.24
- Tabela 4: Resultados da troponina I sérica total média, \pm desvio padrão, \pm intervalo de confiança 95% e mediana no pré-operatório, chegada na UTI, primeiro pós-operatório (1º PO) e segundo pós-operatório (2º PO), em miligramas, nos 20 pacientes do grupo II.....25
- Tabela 5: Risco relativo de óbito, em relação aos níveis de corte para troponina I sérica (ng/ml) nos 108 pacientes submetidos a cirurgia de revascularização miocárdica..... 41

Sumário

LISTA DE ABREVIATURAS

LISTA DE GRÁFICOS

LISTA DE TABELAS E QUADROS

RESUMO

1. INTRODUÇÃO	1
1.1. Objetivo	17
2. CASUÍSTICA E MÉTODO	18
3. RESULTADOS	23
4. DISCUSSÃO	43
5. CONCLUSÕES	48
6. ABSTRACT	49
7. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	52

RESUMO

Introdução: Recentemente as troponinas têm recebido crescente atenção como marcadores altamente específicos de injúria celular miocárdica. As troponinas formam um complexo que regula a interação cálcio-dependente da miosina com a actina. Constituem-se em três diferentes proteínas (troponinas I, C e T), existentes tanto no músculo esquelético quanto cardíaco, e codificadas por diferentes genes. A troponina C é idêntica tanto no músculo esquelético como cardíaco, mas os genes codificadores das troponinas I e T, cardíaca e esquelética são diferentes, o que permitiu que anticorpos monoclonais de reatividade cruzada extremamente baixa pudessem ser desenvolvidos facilitando o diagnóstico de sofrimento isquêmico da fibra miocárdica. A introdução da dosagem de troponinas na prática clínica diária dos vários centros cardiológicos tem facilitado enormemente o diagnóstico e a condução dos casos duvidosos e a melhor avaliação do grau de sofrimento miocárdico após eventos clínicos ou procedimentos cirúrgicos. No Brasil praticamente não há trabalhos clínicos ou cirúrgicos envolvendo o uso da dosagem sérica de troponina para avaliação de sofrimento miocárdico.

Objetivo: O presente trabalho foi desenvolvido com o objetivo de determinar o comportamento evolutivo imediato e o valor prognóstico em termos de sobrevivência tardia, da dosagem sérica de troponina I em pacientes submetidos a operações cardíacas para revascularização miocárdica.

Casuística e Método: Foram analisados 108 pacientes, não selecionados, sendo 85 do sexo masculino (78,7%), submetidos à cirurgia de

revascularização do miocárdio com ou sem auxílio de circulação extracorpórea, no período de dezembro de 1996 a dezembro de 1997. O método empregado na dosagem da troponina I foi o da Quimioluminescência, em equipamento *Acess* da Sanofi-Pasteur. Foram feitas dosagens no pré-operatório, logo na chegada na Unidade de Terapia Intensiva, no primeiro dia de pós-operatório e no segundo dia de pós-operatório, admitindo-se como normais valores abaixo de 0,1 nanogramas por mililitro (ng/ml). Foram estabelecidos níveis de corte para avaliação prognóstica. Os pacientes foram avaliados pós-operatoriamente, registrando-se a evolução em meses, com vistas a determinação das taxas de sobrevivência. O único evento levado em consideração foi o óbito de causa cardíaca. Foi admitida como sendo de causa cardíaca toda morte não decorrente de complicações neurológica, hemorrágica ou infecciosa primárias e também não decorrente de acidente ou trauma mecânico.

Resultados: A dosagem de troponina I em pacientes submetidos a operações de revascularização miocárdica mostrou comportamento evolutivo agudo característico, com importante elevação dos níveis séricos no primeiro dia de pós-operatório. Pacientes operados com auxílio de circulação extracorpórea (CEC) mostraram níveis significativamente mais elevados, mas não houve correlação com tempo de isquemia ou tempo de CEC, sugerindo que a elevação da troponina I seja decorrente de sofrimento miocárdico específico (obstrução coronária nativa, oclusão de ponte, etc.) e não decorrente da CEC propriamente dita. Foi ainda possível determinar que os níveis de corte estabelecidos separam pacientes com mau prognóstico, uma vez que valores

1. INTRODUÇÃO

em portadores de insuficiência renal aguda em virtude da eliminação ser renal.

A **H-FABP**, uma proteína ligada a ácidos graxos que compreende 15 a 30% de todas as proteínas citoplasmáticas, assemelha-se à mioglobina com respeito às variações de concentração sérica, tendo especificidade levemente maior. Kleine et al. (1992) compararam os níveis plasmáticos de H-FABP com os de CK-MB e de alfa-hidroxi-butirato-desidrogenase (alfa-HBDH), em pacientes com quadro de infarto agudo do miocárdio. Os valores normais máximos de H-FABP (19 µg/L), CK-MB (10 U/L) e alfa-HBDH (160 U/L), obtidos na dosagem do plasma de 72 doadores de sangue, serviram como valor limite para comparação. Os níveis de H-FABP foram significativamente mais elevados que a taxa limite normal com 3 horas de evolução do infarto miocárdico, com picos máximos de H-FABP, CK-MB e alfa-HBDH alcançados com $4,1 \pm 0,9$ horas, $8,4 \pm 1,4$ horas e $25,0 \pm 9,5$ horas após o infarto agudo do miocárdio, respectivamente, indicando que a H-FABP é mais adequada que a CK-MB e a alfa-HBDH para o diagnóstico precoce daquela afecção.

A **glicogeno-fosforilase** também é uma proteína citosólica e com grande cardio-especificidade, com cinética de sua isoforma BB similar à da mioglobina. A experiência clínica com a utilização desse marcador ainda é limitada, necessitando ser confirmada em séries maiores. Mair et al. (1994a) procuraram determinar se as alterações transitórias de ST-T, em pacientes com angina instável (sem infarto do miocárdio pelos critérios padrão), estavam ou não associadas com elevação da glicogeno-fosforilase BB por ocasião da admissão hospitalar, chegando à conclusão de que aquela enzima

foi o único marcador que esteve significativamente acima de seu valor discriminatório na maioria dos pacientes ($p= 0,0001$). Concluíram que a liberação precoce de glicogeno-fosforilase BB pode ajudar a identificar pacientes de alto risco com angina instável, mesmo no atendimento emergencial.

Recentemente as troponinas têm recebido crescente atenção como marcadores altamente específicos de injúria celular miocárdica (Mair,1997; Godoy et al.,1998). As troponinas formam um complexo que regula a interação cálcio-dependente da miosina com a actina. Constituem-se em três diferentes proteínas (troponinas I, C e T) existentes tanto no músculo esquelético quanto cardíaco e codificadas por diferentes genes. A troponina C é idêntica tanto no músculo esquelético como cardíaco, mas os genes codificadores das troponinas I e T, cardíaca e esquelética são diferentes, o que permitiu que anticorpos monoclonais de reatividade cruzada extremamente baixa pudessem ser desenvolvidos, facilitando o diagnóstico do infarto agudo do miocárdio. Em pacientes com infarto agudo do miocárdio, a elevação da atividade da creatino-fosfoquinase acima dos valores normais é raramente encontrada antes de 4 a 6 horas após o início da dor, fazendo que o diagnóstico precoce tenha que depender fortemente de alterações eletrocardiográficas típicas. Isso torna-se um problema pelo fato de que o eletrocardiograma é inconclusivo em até 40% dos pacientes.

A troponina I cardíaca não se expressa no músculo esquelético humano durante o desenvolvimento fetal, após trauma do músculo esquelético ou durante a regeneração desse tipo de músculo. Ao contrário da CK-MB, a troponina I cardíaca é altamente específica para o tecido miocárdico, não é

detectável no sangue de pessoas sadias, mostra um aumento proporcionalmente bem maior acima dos valores limite nos casos de infarto do miocárdio e pode permanecer elevada por 7 a 10 dias após o episódio agudo (Antman et al.,1996; Fonarow, 1996). Esse fato foi valorizado por Fonarow (1996) ao implementar um ensaio com a troponina I na avaliação de dor precordial em pacientes que procuravam o serviço de urgência do UCLA Medical Center. Com auxílio desse teste foi possível excluir, com grande segurança, a existência de infarto do miocárdio e em menos da metade do tempo do que com a abordagem tradicional utilizando CK-MB.

A troponina I e a troponina T tornam-se mensuráveis 3 a 4 horas após o início do infarto do miocárdio. Estudos dos níveis do pico de troponina T, medidos dentro das primeiras 24 horas após a admissão em pequenos grupos selecionados de pacientes com dor precordial, têm demonstrado um excesso de eventos cardíacos nos pacientes com elevação de troponina T, mesmo naqueles sem elevação da CK-MB (Ohman et al., 1996). Hamm et al., (1997) investigaram, de forma prospectiva, a utilidade da dosagem das troponinas T e I na avaliação de pacientes com dor precordial aguda. Para tanto acompanharam 773 pacientes que haviam apresentado dor precordial por menos de 12 horas mas sem elevação do segmento ST ao eletrocardiograma. Verificaram que a troponina T foi positiva em 123 pacientes (16%) e a troponina I em 171 (22%). Entre os 47 pacientes que evoluíram para infarto do miocárdio, a troponina T foi positiva em 44 (94%) e a troponina I foi positiva em todos os 47. Entre os 315 pacientes com angina instável, a positividade das troponinas T e I foi, respectivamente, de 22% e 36%. Ambas as troponinas provaram ser, de forma independente, fortes

preditores de eventos cardíacos. A taxa de eventos, morte ou infarto não fatal nos pacientes com testes negativos foi extremamente baixa (1,1 e 0,3% para troponinas T e I, respectivamente). Lüscher et al. (1997) também procuraram determinar a aplicabilidade das troponinas T e I na estratificação de risco de pacientes com doença coronária instável, concluindo que ambas propiciam informação prognóstica independente em relação à morte cardíaca e infarto do miocárdio. A capacidade preditiva dos marcadores variou de acordo com o nível de corte, mas já foi significativa com valores de 0,05 µg/L para a troponina T e 1,5 µg/L para a troponina I. Esses autores afirmam que estudos prospectivos poderão indicar se a troponina T e a troponina I serão capazes de identificar pacientes que se beneficiarão de tratamento antitrombótico e/ou procedimentos invasivos.

Mair et al.(1994b) demonstraram que o primeiro sinal de elevação das concentrações de troponina em pacientes com infarto do miocárdio ocorria já com 3,5 horas de evolução em 50% do casos, sendo necessárias 4,75 horas, em média, para se obter a mesma taxa de comprometimento com a CK-MB. Com 7 horas de evolução, 95% dos pacientes apresentavam alteração da troponina, fato só igualado com a CK-MB após 12 horas de início dos sintomas. Uma das grandes vantagens da dosagem de troponina ao invés de CK-MB é que aquela atinge valores pico de até mais de 40 vezes o limite de detecção, enquanto esta se restringe de seis a nove vezes. Sabe-se também que tanto a troponina I quanto a troponina T apresentam sensibilidade equivalente para o diagnóstico de injúria celular miocárdica. Wu et al. (1996) mediram, de forma seriada, as concentrações plasmáticas de mioglobina, CK-MB e troponina I em 25 pacientes com diagnóstico confirmado de infarto agudo do

miocárdio e em 74 pacientes com suspeita de infarto, mas nos quais esse diagnóstico foi posteriormente descartado. O valor de corte na concentração de troponina I foi determinado como sendo 2,5 ng/ml. Dos três marcadores, a mioglobina foi a que apresentou sensibilidade mais elevada (50%) quando o sangue foi coletado nas primeiras 6 horas após o início da dor. Todos os marcadores usados mostraram alta sensibilidade (> 93%) 6 a 24 horas após o início dos sintomas. A CK-MB permaneceu mostrando alta sensibilidade por 48 horas enquanto que a troponina I foi bastante sensível até 72 horas. Entre 72 e 150 horas, a troponina I ainda mostrava sensibilidade de 70%, enquanto que com a mioglobina e a CK-MB, a sensibilidade foi de 21% e 18%, respectivamente. A especificidade da troponina I para pacientes sem confirmação do infarto do miocárdio foi equivalente à da CK-MB e significativamente maior que para a mioglobina. A especificidade da troponina I em 59 pacientes com insuficiência renal crônica, doenças musculares esqueléticas ou trauma muscular foi maior que a de todos os outros marcadores incluindo a troponina T. Jaffe et al. (1996) procuraram determinar as sensibilidades relativas da troponina I e das isoenzimas da desidrogenase láctica ao longo do tempo no diagnóstico de infarto do miocárdio. Comprovaram que a troponina I era, no mínimo, tão sensível quanto as isoenzimas da desidrogenase láctica, uma vez que 90% dos pacientes com infarto agudo do miocárdio ainda mantinham concentrações de troponina I acima do normal, mesmo no quarto dia pós-internação na Unidade Coronária. Bertinchant et al., em 1996, verificaram que em pacientes admitidos na Unidade de Terapia Intensiva com quadro de infarto agudo do miocárdio, a troponina I esteve elevada em todos os casos e a detecção foi

mais precoce após o início da dor ($4,5 \pm 2,3$ horas) que para a CK-MB ($6,3 \pm 3,6$ horas; $p = 0,003$). Os valores pico para troponina I e CK-MB ocorreram $12,2 \pm 4,6$ horas e $15,8 \pm 9,0$ horas, respectivamente, nos pacientes tratados com trombólise, e o desaparecimento plasmático da troponina I aconteceu entre 5 e 9 dias após o início da dor, bem mais tarde que para a CK-MB ($p = 0,0001$). Puderam ainda documentar em 49 pacientes submetidos à trombólise que a sensibilidade comparativa dos dois testes, admitindo-se valores normais limite de 0,1 ng/ml para troponina e 15 IU/L para CK-MB, com base na primeira amostra colhida (em média $3,4 \pm 1,3$ horas após início da dor), foi de 61% e 22%, respectivamente ($p = 0,0002$). A troponina I não foi detectada no plasma de 145 indivíduos normais nem em qualquer um de 6 pacientes com trauma muscular grave ou rabdomiólise, resultando, portanto, em uma especificidade de 100%. Mair et al. (1995a;1995b) demonstraram que a liberação de troponina I em pacientes com infarto agudo do miocárdio correlaciona-se com o tamanho do infarto. Em um grupo grande de pacientes admitidos para avaliação de suspeita de infarto agudo do miocárdio, a sensibilidade da troponina T (64%) foi maior que a de outros marcadores tais como a atividade de CK-MB e o nível de mioglobina. A especificidade, porém, foi mais baixa que a da CK-MB e da mioglobina devido aos 37% de resultados falso-positivos em pacientes com angina instável. Em pacientes com injúria muscular esquelética, as troponinas são superiores ao CK na indicação de envolvimento cardíaco, já que são específicas para comprometimento miocárdico. Em adição, devido ao seu tempo prolongado de liberação, as troponinas I e T permitem confirmação do diagnóstico de infarto até três semanas após o início dos sintomas.

Também já foi demonstrado o valor prognóstico da troponina em pacientes com angina instável. Wu et al. (1995) procuraram demonstrar o valor prognóstico a curto prazo (três semanas), da dosagem da troponina-T e da CK-MB logo na admissão de pacientes com angina instável em um serviço de emergência. De um grupo de 486 pacientes com dor precordial, selecionaram 131 com quadro clínico de angina instável nos quais fizeram dosagens de CK-MB e troponina-T, com valores de corte de 5 e 10 ng/ml para o caso da CK-MB e de 0,1 e 0,2 ng/ml para a troponina-T. Considerando o valor de corte em 0,1 ng/ml, a troponina-T estava elevada em 27 dos 131 pacientes com angina instável, enquanto que a CK-MB estava anormal em apenas oito casos (6%), seja com valor de corte de 10 ng/ml, seja com valor de corte de 5 ng/ml, e todos esses oito estavam com a troponina-T elevada. O risco relativo da elevação de troponina-T foi de 14 (IC95% 3,4-58) para a ocorrência de infarto do miocárdio e de 33 (IC95% 4,3-251) para a ocorrência de qualquer evento maior (infarto, revascularização ou angina refratária). O valor de corte de 0,2 ng/ml para troponina-T não alterou significativamente os resultados. É importante ressaltar que características clínico-epidemiológicas não se correlacionaram com a elevação da troponina-T na avaliação da gravidade das doenças, sugerindo que o teste provê informação adicional, podendo indicar tratamento mais agressivo ou invasivo nos portadores de angina instável com troponina-T elevada à admissão.

Em um estudo de 84 pacientes com angina de repouso e sem elevação da CK-MB, valores normais de troponina correlacionaram-se com baixa probabilidade de má evolução ($1/51 = 1,9\%$), enquanto que valores alterados prognosticaram eventos adversos ($10/33 = 30,3\%$). Deste modo, valores

alterados de troponina são capazes de denunciar a presença de micro-infartos não diagnosticados pela CK-MB, permitindo aos médicos identificar quais pacientes podem se beneficiar de uma terapêutica mais intensiva e eventualmente de um procedimento invasivo. Antman et al. (1996) estudaram o valor prognóstico dos níveis de troponina I em 1404 pacientes com angina instável ou infarto não-Q. A mortalidade aos 42 dias foi significativamente mais alta nos 573 pacientes com níveis de troponina I de pelo menos 0,4 ng/ml (21 mortes ou 3,7%) do que nos 831 pacientes com troponina I abaixo de 0,4 ng/ml (oito mortes ou 1,0%; $p < 0,001$).

Tem sido relatado que a cardioversão elétrica pode se seguir de alterações enzimáticas. Para estudar o assunto, Bonnefoy et al. (1997) mediram a troponina I sérica, mioglobina, CK total e CK-MB 1, 2, 3, 4, 8, 12 e 24 horas após cardioversão eletiva de taquicardia supraventricular em 28 pacientes (oito mulheres e 20 homens; idade média de 64 ± 10 anos). A energia cumulativa foi abaixo de 370 J em 17 pacientes, entre 370 e 900 em 8 e 1020 J em três pacientes. O limite de detecção do teste utilizado era de $0,35 \mu\text{g/L}$, com faixa de normalidade de $0,35$ a $1,3 \mu\text{g/L}$. A troponina I manteve-se dentro da normalidade em todos os casos e não foi notada correlação entre os níveis de troponina I e o número ou energia da cardioversão empregada. A mioglobina e a CK aumentaram até concentrações anormais em 11 pacientes (mioglobina $630 \pm 190 \mu\text{g/L}$ e CK total $2584 \pm 780 \text{ U/L}$) alcançado níveis diagnósticos de infarto do miocárdio em cinco pacientes. Houve forte correlação entre a energia total da cardioversão e os níveis de mioglobina e CK total, sugerindo que as alterações verificadas se devam exclusivamente ao comprometimento muscular esquelético e não cardíaco, já que não houve

alteração da troponina I. Georges et al. (1996) também já haviam documentado que apenas a troponina I não se elevou em 25 pacientes submetidos à cardioversão elétrica.

Portadores de miocardite freqüentemente necessitam de biópsia miocárdica na tentativa de adequada definição diagnóstica. A necessidade desse procedimento invasivo e de certa morbidade limitam a realização em larga escala. Como o diagnóstico histológico de miocardite requer a presença de lesão do miócito, Smith et al. (1997) procuraram verificar se a dosagem de troponina I cardíaca poderia ajudar no diagnóstico. Primeiramente, para validação do método, dosaram a troponina em 26 ratos com miocardite auto-imune. Em 24 deles a troponina esteve elevada, permanecendo normal em todos os animais do grupo controle ($p < 0,001$). Em seguida, a troponina I foi medida no soro de 88 pacientes envolvidos no *Myocarditis Treatment Trial* comparando-se com as dosagens de CK-MB. A troponina I esteve elevada em 18 (34%) de 53 pacientes com miocardite e em somente quatro (11%) dos 35 pacientes sem miocardite ($p = 0,01$). Em contraste, os valores de CK-MB estiveram elevados em somente três (5,7%) dos 53 pacientes com miocardite e em nenhum dos pacientes sem miocardite ($p = 0,27$). Deste modo, as elevações da troponina I ocorreram mais freqüentemente do que as alterações da CK-MB em pacientes com miocardite comprovada ($p = 0,001$) e, além disso, os níveis de troponina I correlacionaram-se com a duração dos sintomas de insuficiência cardíaca, alertando para o fato de que a maior parte da necrose dos miócitos ocorre na fase inicial do processo inflamatório e que, portanto, o diagnóstico e o tratamento precisam ser realizados o mais breve possível.

A cirurgia cardíaca exige, na grande maioria das vezes, que o coração permaneça estático e exangue enquanto se realiza o procedimento. Para tanto, são utilizados os circuitos de circulação extracorpórea que dão o suporte cardíaco e pulmonar durante o tempo operatório. Já está bem documentado que durante esse tempo de parada, o coração sofre um processo de isquemia controlada que culmina em maior ou menor quantidade de morte tecidual (infarto), sendo este o motivo da utilização das soluções cardioprotetoras durante a cardioplegia, tentando minimizar as conseqüências sobre a função cardíaca. O diagnóstico de infarto peri-operatório muitas vezes é difícil tanto pela sedação do paciente e intubação, impedindo a comunicação verbal de sintomas, como pela baixa sensibilidade e especificidade fornecida pelos monitores eletrocardiográficos comuns, restritos na maioria das vezes a apenas uma ou no máximo duas derivações. Mair *et al.* (1994c) utilizaram a troponina I para avaliar a ocorrência de infarto miocárdico peri-operatório em pacientes submetidos à revascularização miocárdica com pontes de safena. Estudaram 28 pacientes (26 eletivos e dois de emergência), antes e após a revascularização. A troponina I elevou-se em 22 dos 26 pacientes eletivos, os quais não mostravam evidência clínica ou laboratorial de infarto miocárdico, refletindo com isso o inevitável dano miocárdico causado pela parada cardioplégica. O valor pico nesses casos foi de $1,7 \pm 1,0 \mu\text{g/L}$. Dois dos 22 sem infarto peri-operatório mostraram níveis de troponina I acima de $3,0 \mu\text{g/L}$ (3,9 e $3,4 \mu\text{g/L}$), indicando comprometimento miocárdico mais importante que nos outros 20, embora sem elevação significativa da CK-MB. Quatro dos 26 pacientes eletivos mostraram quadro eletrocardiográfico, ecocardiográfico e enzimático (CK-MB) de infarto peri-operatório. Um deles, com infarto Q,

apresentou pico de troponina I de aproximadamente 30 $\mu\text{g/L}$ e três com infarto não-Q mostraram níveis em torno de 5,0 $\mu\text{g/L}$. Os autores sugerem que, após operações eletivas de revascularização miocárdica, picos de troponina I acima de 3,7 $\mu\text{g/L}$, concentrações acima de 3,1 $\mu\text{g/L}$ após 12 horas ou concentrações em torno de 2,5 $\mu\text{g/L}$ após 24 horas indicam infarto miocárdico peri-operatório com alta probabilidade. Etievent et al., em 1995 mediram a liberação de troponina I em dois grupos de pacientes após cirurgia cardíaca (troca de valva aórtica versus revascularização miocárdica). Os valores médios da troponina I foram mais elevados no grupo de pacientes submetidos à revascularização miocárdica. No grupo de pacientes submetidos à troca valvar aórtica, foi encontrada correlação positiva entre o tempo de clampeamento aórtico e os níveis de troponina I. Concluem que a troponina I é um marcador adequado da isquemia miocárdica durante operações cardíacas e pode ser usado para avaliar procedimentos de cardioproteção. Brackenbury et al. (1996) demonstraram que os níveis de troponina foram menores em pacientes submetidos à cirurgia cardíaca com soluções cardioplégicas aquecidas em detrimento das soluções cardioplégicas geladas, concluindo que as soluções aquecidas devem proporcionar melhor proteção miocárdica durante o ato cirúrgico. Chocron et al. (1996) estudaram 60 pacientes divididos aleatoriamente em dois grupos, um recebendo solução cardioplégica apenas por via anterógrada e o outro por via anterógrada seguida de via retrógrada. Verificaram que a utilização da solução cardioplégica cristalóide por via anterógrada e retrógrada provocou melhor proteção em termos de menor liberação de troponina I do que somente por via anterógrada nos pacientes com estenose do tronco coronário esquerdo. Taggart et al. (1996)

analisaram a vulnerabilidade miocárdica em crianças submetidas à cirurgia cardíaca, no sentido de confirmar as informações de que, em animais jovens, o miocárdio é mais resistente à isquemia e à reperfusão do que o miocárdio adulto. Para tanto analisaram, prospectivamente, os marcadores de injúria miocárdica (mioglobina, CK-MB, troponina T e troponina I), em uma população pediátrica de 40 pacientes submetida a operações intracardíacas ou não. As dosagens foram realizadas com 1, 6, 24 e 48 a 72 horas após a operação. Encontraram elevações significantes da mioglobina e da CK-MB, mas não das troponinas T e I no grupo controle (operações extracardíacas). Houve elevação significativa dos marcadores em todos os pacientes submetidos a operações intracardíacas, especialmente nos portadores de comunicação interventricular e transposição dos vasos da base. Os aumentos na CK-MB e na troponina T foram cerca de cinco vezes maiores que os encontrados em pacientes adultos, sugerindo que, na verdade, o miocárdio de crianças possa ser mais vulnerável à injúria durante cirurgia cardíaca do que o miocárdio de adultos.

Em pacientes criticamente doentes, pode haver comprometimento cardíaco não reconhecido. Guest *et al.* (1995) procuraram determinar a importância dessa ocorrência e, para tanto, desenvolveram um estudo cego, prospectivo nas unidades de terapia intensiva de um centro médico acadêmico. Foram avaliados 209 pacientes com dosagem diária de troponina I. Desse grupo, 32(15,0%) apresentaram evidências de dano miocárdico com base nos níveis elevados de troponina I. Somente em 12 (37,0%) desses 32 pacientes havia sido feito o diagnóstico de infarto agudo do miocárdio, sendo que deixou de ser reconhecido clinicamente nos outros 20. O

comprometimento não reconhecido foi mais comum nos jovens e nos negros. A mortalidade nos pacientes com comprometimento miocárdico reconhecido foi de 42,0% e de 40,0% no não reconhecidos e maior do que naqueles sem comprometimento (15,0%; $p < 0,001$). Os pacientes com alteração cardíaca estavam mais freqüentemente hipotensos (75,0% versus 50,0%; $p=0,007$), mais necessitados de ventilação mecânica (66,0% versus 27,0%; $p < 0,001$) e tiveram maior tempo de permanência na Unidade de Terapia Intensiva (UTI) (5,3 versus 3,1 dias; $p < 0,007$) do que os sem comprometimento cardíaco. Constata-se, dessa forma, que a incidência de lesão miocárdica em pacientes gravemente enfermos em UTI e definida por níveis elevados de troponina I é inesperadamente alta e associada com aumento de morbidade e mortalidade. Ressalta-se o fato de não haver reconhecimento clínico na maioria dos casos. Hirsch et al., em 1997, demonstraram, em crianças, que a dosagem de troponina I é o que mais se aproxima, na atualidade, do que se poderia chamar de "padrão ouro" para detecção de lesão miocárdica. Towbin (1997), em editorial sobre o assunto, considerou o trabalhos de Hirsch e colaboradores como um importante avanço, provendo a comunidade médica pediátrica com um melhor método de avaliação de lesões cardíacas específicas em crianças. Lipshultz et al., em 1997, investigaram a utilidade da dosagem de troponina T em 51 pacientes, com idades variando de um dia a 34 anos (média 5,7 anos), submetidos à cirurgia cardiovascular (19 casos), outras cirurgias que não a cardiovascular (17 casos) ou que haviam recebido doxorubicina em decorrência de leucemia linfoblástica aguda (15 casos). Admitindo como valor mínimo detectável 0,03 ng/ml, verificaram que a troponina T estava elevada em crianças com dano miocárdico, de todas as idades. Notaram

correlação entre um escore de gravidade cirúrgica e os níveis pós-operatórios de troponina T ($p < 0,0001$). Também verificaram que a magnitude da elevação da troponina T em pacientes que receberam doxorubicina foi capaz de prever a ocorrência de dilatação ventricular esquerda e adelgaçamento da parede ventricular, nove meses mais tarde. Kaplan (1997), em editorial sobre esse trabalho, ratifica a importância da avaliação dos níveis séricos de troponina em crianças com dano miocárdico declarado ou potencial.

Existe, finalmente, aplicação para dosagem seriada de troponina em pacientes com trauma e suspeita de contusão cardíaca. Adams et al., em 1996, procurando determinar se a dosagem de troponina I poderia melhorar a capacidade de detecção de lesão cardíaca em pacientes com trauma torácico, estudaram 44 pacientes com ecocardiograma seriado e dosagens laboratoriais. Seis pacientes tinham evidência de lesão cardíaca pelo ecocardiograma, sendo que todos mostraram elevação da CK-MB e da troponina I. Dos 37 pacientes sem evidências ecocardiográficas de contusão cardíaca, 26 tinham elevação da CK-MB mas nenhum mostrou elevação da troponina I. Concluem que a dosagem da troponina I detecta acuradamente a lesão cardíaca em pacientes com trauma torácico, facilitando com isso o diagnóstico e o tratamento desses pacientes.

Com base no relatado na literatura, a introdução da dosagem de troponinas na prática clínica diária dos vários centros cardiológicos tem facilitado enormemente o diagnóstico e a condução dos casos duvidosos e a melhor avaliação do grau de sofrimento miocárdico após eventos clínicos ou procedimentos cirúrgicos. No Brasil praticamente não há trabalhos clínicos ou cirúrgicos envolvendo o uso da dosagem sérica de troponina para

avaliação de sofrimento miocárdico, o que motivou a realização do presente estudo.

1.1. Objetivo

Determinar o comportamento evolutivo imediato e o valor prognóstico em termos de sobrevivência (17 meses) da dosagem sérica de troponina I, em pacientes submetidos a operações cardíacas para revascularização miocárdica.

2. CASUÍSTICA E MÉTODO

Foram estudados 108 pacientes, não selecionados, sendo 85 do sexo masculino (78,7%), submetidos à cirurgia de revascularização do miocárdio com ou sem auxílio de circulação extracorpórea, no período de Dezembro de 1996 a Dezembro de 1997.

Nos 88 pacientes (81,5% dos casos) submetidos à circulação extracorpórea, foi empregada a técnica de cardioplegia sanguínea anterógrada/retrógrada contínua tépida de baixo volume (Braile, 1997). A solução cardioplégica foi interrompida em intervalos curtos para facilitar a técnica operatória.

O tempo de circulação extracorpórea variou de 31 a 165 minutos, com média e desvio padrão de $76,4 \pm 24,4$ minutos, intervalo de confiança 95% de $76,4 \pm 5,3$ minutos e mediana de 72 minutos. A soma total do tempo de isquemia miocárdica variou de 4 a 36 minutos, com média e desvio padrão de $16,8 \pm 7,0$ minutos, intervalo de confiança 95% de $16,8 \pm 1,5$ minutos e mediana de 15 minutos. Nos 20 pacientes (18,5% dos casos) operados sem circulação extracorpórea, o tempo despendido para a realização das anastomoses foi, em média, de 15 minutos.

Foram feitas dosagens de troponina I nos seguintes momentos:

- 1) pré-operatório;
- 2) chegada do paciente na UTI;
- 3) uma vez ao dia, pela manhã, no primeiro e segundo dias de pós-operatório.

O método empregado na dosagem da troponina I foi o da quimioluminescência, em equipamento *Acess* da Sanofi-Pasteur, admitindo-se como normais valores abaixo de 0,1 nanogramas por mililitro (ng/ml).

Os pacientes foram avaliados pós-operatoriamente, registrando-se a evolução em meses, com vistas a determinação das taxas de sobrevivência. O único evento levado em consideração foi o óbito de causa cardíaca. Foi admitida como sendo de causa cardíaca toda morte não decorrente de complicações neurológica, hemorrágica ou infecciosa primárias e também não decorrente de acidente ou trauma mecânico.

Para fins de análise dos dados, os pacientes foram divididos em dois grupos: Grupo I, constituído pelos 88 pacientes submetidos a revascularização miocárdica com auxílio de circulação extracorpórea e Grupo II, constituído pelos 20 pacientes submetidos a revascularização sem circulação extracorpórea (via esternotomia mediana ou com minitoracotomia anterior esquerda). Foram realizados os cálculos de média, desvio-padrão e intervalo de confiança 95% tanto para troponina I sérica quanto para troponina I total. A troponina I total foi calculada multiplicando-se o valor da troponina I sérica pela volemia do paciente, considerando-se a volemia equivalente a 80 ml por quilograma de peso e referida em miligramas.

Para aferição prognóstica dos valores de troponina I sérica, adotaram-se níveis de corte em 0,5 ng/ml, 1,0 ng/ml, 2,5 ng/ml e 5,0 ng/ml e para troponina I total, níveis de corte em 2,5 mg, 5,0 mg, 10 mg e 20 mg, calculando-se o risco relativo e o intervalo de confiança 95% para cada situação. Empregaram-se curvas atuariais (Kaplan-Meier) para estudo da sobrevivência a longo prazo, comparando-se os resultados pelo "Logrank

test” e pelo “Hazard Ratio”, com intervalo de confiança 95%. As curvas atuariais foram realizadas com auxílio do programa estatístico Graphpad Prism. Utilizou-se ainda o teste t não pareado, bicaudal, com correção de Welch sempre que necessário, e para tanto empregou-se o programa Graphpad Instat. Admitiu-se erro alfa de 5%, considerando-se significativos os valores de p inferiores a 0,05.

3. RESULTADOS

Os valores séricos médios de troponina I, com respectivos desvios-padrão, intervalo de confiança 95% e mediana, em nanogramas por mililitro, para os pacientes do Grupo I, encontram-se na Tabela 1. Os resultados em termos de troponina I total média liberada, com respectivos desvios-padrão, intervalo de confiança (IC) 95% e mediana, em miligramas, também para os pacientes do Grupo I, encontram-se na Tabela 2.

Os valores séricos médios de troponina I, com respectivos desvios-padrão, intervalo de confiança 95% e mediana, em nanogramas por mililitro, para os pacientes do Grupo II, encontram-se na Tabela 3. Os resultados, em termos de troponina I total média liberada, com respectivos desvios-padrão, intervalo de confiança 95% e mediana, em miligramas, também para os pacientes do Grupo II, encontram-se na Tabela 4.

Tabela 1: Resultados da troponina I sérica média, \pm desvio padrão, \pm intervalo de confiança (IC) 95% e mediana no pré-operatório, chegada na UTI, primeiro pós-operatório (1º PO) e segundo pós-operatório (2º PO), em nanogramas por mililitro, nos 88 pacientes do Grupo I.

	Pré-operatório	Chegada na UTI	1º PO	2º PO
Média	0,050	1,002	1,150	0,679
Desvio Padrão	0,191	3,202	2,395	0,791
IC 95%	0,055	0,702	0,168	0,183
Mediana	0,020	0,413	0,546	0,394

Tabela 2: Resultados da troponina I sérica total média, \pm desvio padrão, \pm intervalo de confiança (IC) 95% e mediana no pré-operatório, chegada na UTI, primeiro pós-operatório (1° PO) e segundo pós-operatório (2° PO), em miligramas, nos 88 pacientes do Grupo I.

	Pré-operatório	Chegada na UTI	1° PO	2° PO
Média	0,376	5,047	6,387	3,835
Desvio Padrão	1,548	13,260	10,452	4,029
IC 95%	0,457	3,021	2,305	0,965
Mediana	0,112	2,264	3,655	2,285

Tabela 3: Resultados da troponina I sérica média, \pm desvio padrão, \pm intervalo de confiança (IC) 95% e mediana no pré-operatório, chegada na UTI, primeiro pós-operatório (1° PO) e segundo pós-operatório (2° PO), em nanogramas por mililitro, nos 20 pacientes do Grupo II.

	Pré-operatório	Chegada na UTI	1° PO	2° PO
Média	0,031	0,048	0,414	0,468
Desvio Padrão	0,021	0,075	1,039	0,751
IC 95%	0,014	0,033	0,455	0,408
Mediana	0,020	0,028	0,020	0,150

Tabela 4: Resultados da troponina I sérica total média, \pm desvio padrão, \pm intervalo de confiança (IC) 95% e mediana no pré-operatório, chegada na UTI, primeiro pós-operatório (1° PO) e segundo pós-operatório (2° PO), em miligramas, nos 20 pacientes do Grupo II.

	Pré- operatório	Chegada na UTI	1° PO	2° PO
Média	0,167	0,317	2,449	3,078
Desvio Padrão	0,107	0,486	6,129	4,356
IC 95%	0,074	0,225	2,831	2,574
Mediana	0,123	1,521	2,076	1,803

A análise estatística dos resultados constantes das Tabelas 1 a 4, com auxílio do teste t bicaudal não-pareado e correção de Welch (quando os grupos apresentavam desvios-padrão diferentes), mostrou não haver diferença significativa entre os valores de pré-operatório, tanto para troponina I sérica ($p=0,5114$) quanto para troponina I total ($p=0,3820$). Com relação aos valores de chegada na UTI, houve diferença significativa entre o Grupo I e II em termos de troponina I sérica ($p = 0,0094$) e em termos de troponina I total ($p= 0,0031$), com valores mais altos no Grupo I. No primeiro dia de pós-operatório, os valores de p para troponina I sérica e troponina I total foram, respectivamente, de 0,0382 e 0,0405, mostrando novamente diferença significativa entre os Grupos I e II, com maiores valores no Grupo I. Com relação porém ao segundo dia de pós-operatório, não houve diferença entre os

valores de troponina I sérica ou troponina I total nos dois grupos, com *p* respectivamente 0,3752 e 0,5694 .

Conforme informado no Método, foram adotados quatro níveis de corte para troponina I sérica (0,5 ng/ml; 1,0ng/ml; 2,5 ng/ml e 5,0 ng/ml) e quatro níveis de corte para troponina I total (2,5 mg , 5,0 mg, 10 mg e 20 mg), para servirem como base na avaliação prognóstica da troponina I, em termos do evento morte, ao longo da evolução.

A porcentagem de pacientes alocados nas faixas até 0,5 ng/ml, maior que 0,5 ng/ml, maior que 1,0 ng/ml, maior que 2,5 ng/ml e maior que 5,0 ng/ml para troponina I sérica e nas faixas até 2,5 mg, maior que 2,5 mg, maior que 5,0 mg, maior que 10,0 mg e maior que 20 mg, para troponina I total, nos dois grupos estudados, encontra-se nos Quadros 1, 2 , 3 e 4.

Quadro 1. Porcentagem de pacientes do Grupo I, alocados em cada uma das faixas de corte para valores séricos de troponina I (ng/ml), nos quatro períodos de avaliação.

	Pré-operatório	Chegada na UTI	Primeiro dia PO	Segundo dia PO
Até 0,5	97,9%	67,5%	43,5%	58,3%
>0,5	2,1%	32,5%	56,5%	41,7%
>1,0	2,1%	15,0%	28,7%	25,0%
>2,5	0,0%	3,7%	4,7%	1,4%
>5,0	0,0%	2,5%	2,4%	0,0%

Quadro 2: Porcentagem de pacientes do Grupo II, alocados em cada uma das faixas de corte para valores séricos de troponina I (ng/ml), nos quatro períodos de avaliação.

	Pré-operatório	Chegada na UTI	Primeiro dia PO	Segundo dia PO
Até 0,5	100,0%	100,0%	90,0%	69,2%
>0,5	0,0%	0,0%	10,0%	30,8%
>1,0	0,0%	0,0%	10,0%	15,4%
>2,5	0,0%	0,0%	10,0%	7,7%
>5,0	0,0%	0,0%	0,0%	0,0%

Quadro 3: Porcentagem de pacientes do Grupo I, alocados em cada uma das faixas de corte para valores totais de troponina I (ml), nos quatro períodos de avaliação.

	Pré-operatório	Chegada na UTI	Primeiro dia PO	Segundo dia PO
até 2,5	97,7%	56,8%	38,0%	53,7%
>2,5	2,3%	43,2%	62,0%	46,3%
>5,0	2,3%	16,2%	35,4%	31,3%
>10,0	2,3%	8,1%	15,2%	10,4%
>20,0	0,0%	2,7%	5,1%	0,0%

Quadro 4: Porcentagem de pacientes do Grupo II, alocados em cada uma das faixas de corte para valores totais de troponina I (ml), nos quatro períodos de avaliação.

	Pré-operatório	Chegada na UTI	Primeiro dia PO	Segundo dia PO
até 2,5	100,0%	100,0%	88,9%	63,6%
>2,5	0,0%	0,0%	11,1%	36,4%
>5,0	0,0%	0,0%	11,1%	18,2%
>10,0	0,0%	0,0%	11,1%	9,1%
>20,0	0,0%	0,0%	0,0%	0,0%

Por ser relevante para a adequada interpretação posterior dos resultados, foram feitas, para os pacientes do Grupo I, a correlação entre os tempos de circulação extracorpórea e somatória de isquemia com os níveis de troponina I sérica. Os gráficos 1 a 4 demonstram os achados.

Gráfico 1: Correlação entre tempo de circulação extracorpórea e nível sérico de troponina I (ng/ml) para pacientes do grupo I, na chegada à UTI.

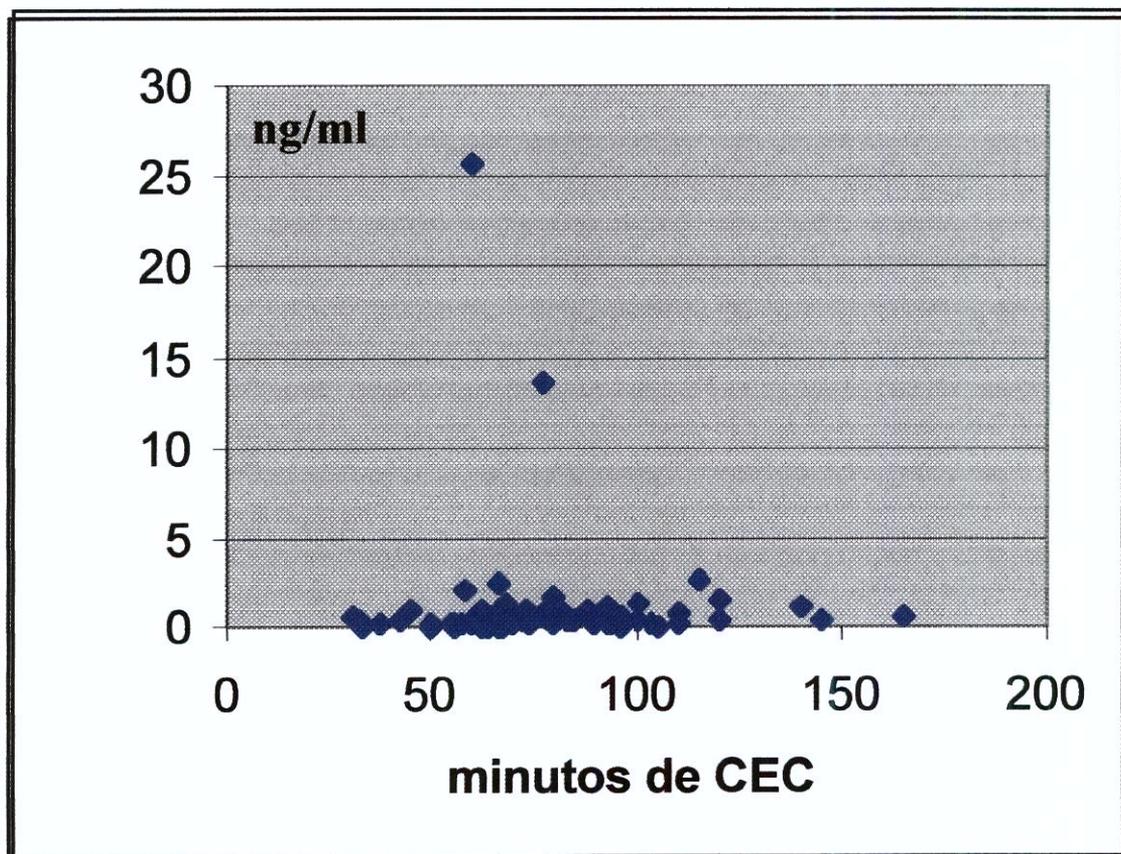


Gráfico 2: Correlação entre tempo de circulação extracorpórea e nível sérico de troponina I (ng/ml) para pacientes do grupo I, no primeiro dia de pós-operatório.

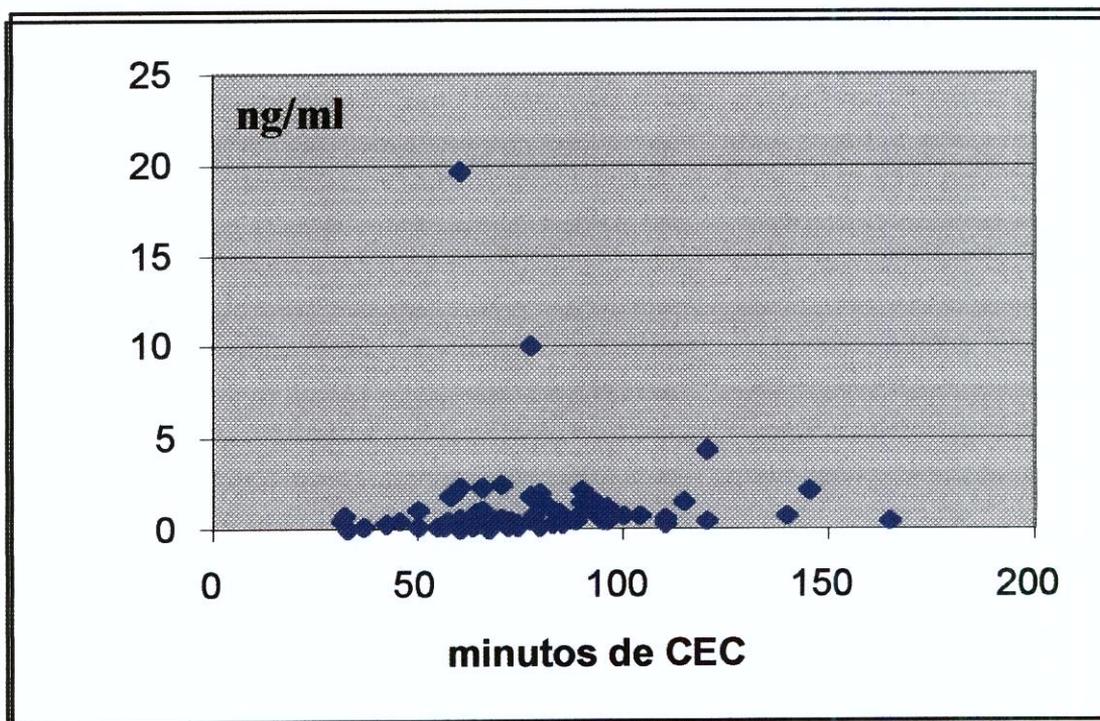


Gráfico 3: Correlação entre tempo de isquemia e nível sérico de troponina I (ng/ml) para pacientes do grupo I, na chegada à UTI

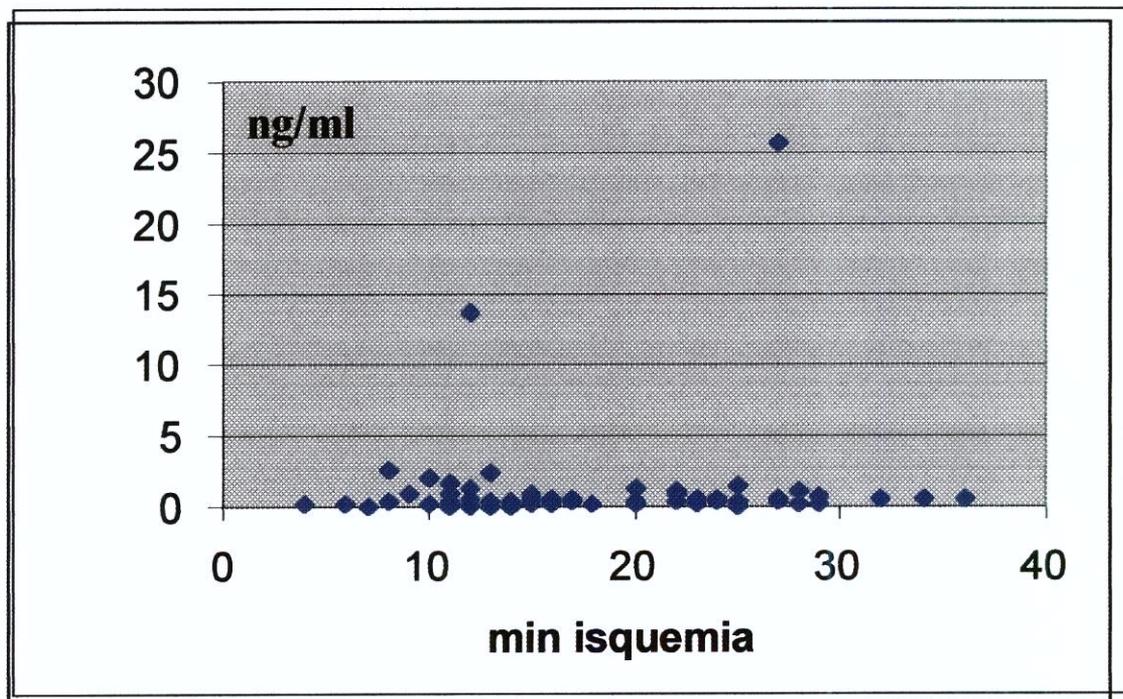
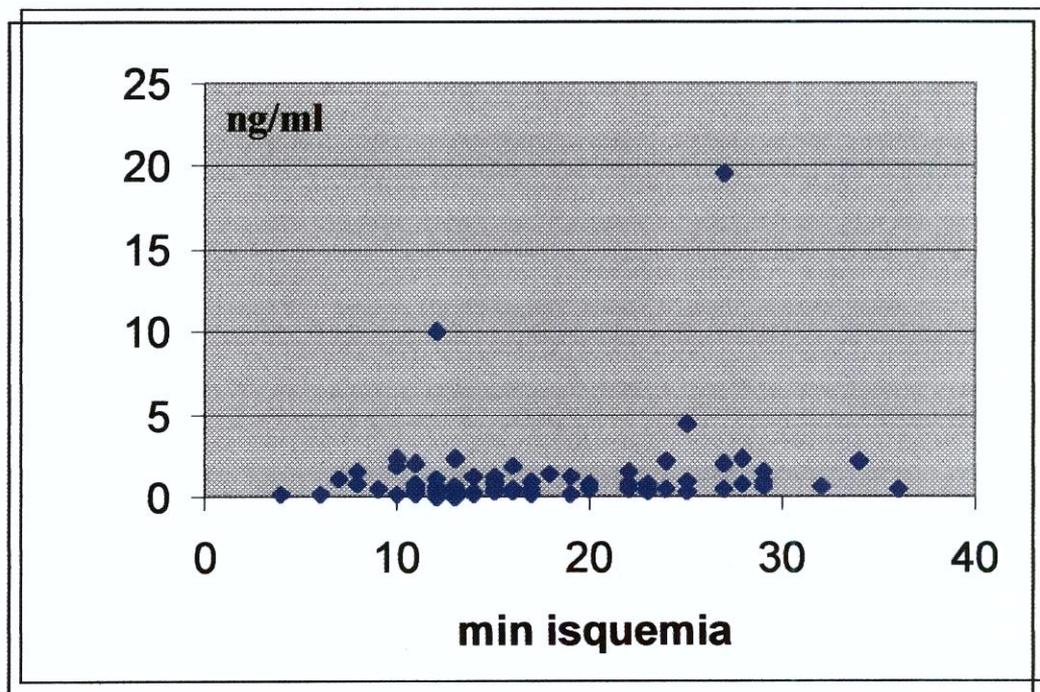


Gráfico 4: Correlação entre tempo de isquemia e nível sérico de troponina I (ng/ml) para pacientes do grupo I, no primeiro dia de pós-operatório.



A informação sobre a evolução tardia dos pacientes, em termos do evento óbito, permitiu a correlação com os níveis séricos da troponina I da fase pós-operatória aguda, com vistas ao estabelecimento de seu valor prognóstico. Os pacientes do Grupo I puderam ser seguidos por um tempo médio de $9,3 \pm 6,3$ meses (mediana 10 meses), com variação de 0 a 17 meses, enquanto que os pacientes do Grupo II tiveram tempo médio de seguimento de $7,3 \pm 5,4$ meses (mediana 10 meses) com variação de 0 a 16 meses.

Os cinco óbitos ocorridos no grupo total perfazem uma mortalidade global de 4,6% sendo que, no Grupo I, a mortalidade foi de 4,5% (4/88) e no Grupo II foi de 5,0% (1/20). Os Quadros 5 e 6 informam sobre o percentual de mortalidade e a época de ocorrência dos óbitos em relação aos níveis de corte da troponina I sérica e total, respectivamente. O gráfico 5 representa a curva atuarial de sobrevivência dos Grupos I e II.

Como um dos objetivos do presente trabalho era também o de investigar o valor prognóstico tardio dos níveis séricos de troponina I, foi construída a curva atuarial de sobrevivência de acordo com os níveis de corte estabelecidos. As correlações foram feitas com os níveis de troponina I do primeiro dia de pós-operatório (PO1) por terem sido estas, em média, as taxas mais altas obtidas. Os gráficos 6 a 9 representam os achados dessa avaliação, respectivamente para níveis de corte 0,5 ng/ml, 1,0 ng/ml, 2,5 ng/ml e 5,0 ng/ml.

Quadro 5: Porcentagem de óbitos no grupo total (Grupo I + Grupo II), ao longo do seguimento, em relação à faixa de corte nos níveis séricos de troponina I (ng/ml) no primeiro dia de pós-operatório.

Faixa de Corte da troponina I sérica (ng/ml)	Mortalidade ao longo do seguimento (%)	Época de ocorrência do óbito
Até 0,5	3,5%	4 meses / 4 meses
>0,5	6,0%	8 dias / 8 dias / 6 meses
>1,0	12,0%	8 dias / 8 dias / 6 meses
>2,5	33,3%	8 dias / 6 meses
>5,0	50,0%	6 meses

Quadro 6 Porcentagem de óbitos no grupo total (Grupo I + Grupo II), ao longo do seguimento, em relação à faixa de corte nos níveis de troponina I total (ng) no primeiro dia de pós-operatório (PO1).

Faixa de Corte da troponina I sérica (ng)	Mortalidade ao longo do seguimento (%)	Época de ocorrência do óbito
Até 2,5	4,3%	4 meses / 4 meses
>2,5	5,9%	8 dias / 8 dias / 6 meses
> 5,0	10,0%	8 dias / 8 dias / 6 meses
>10,0	14,3%	8 dias / 6 meses
>20,0	50,0%	8 dias / 6 meses

Gráfico 5: Curva de sobrevivência (Kaplan-Meier) para o Grupo I (com CEC) e para o Grupo II (sem CEC), até 17 meses de evolução.

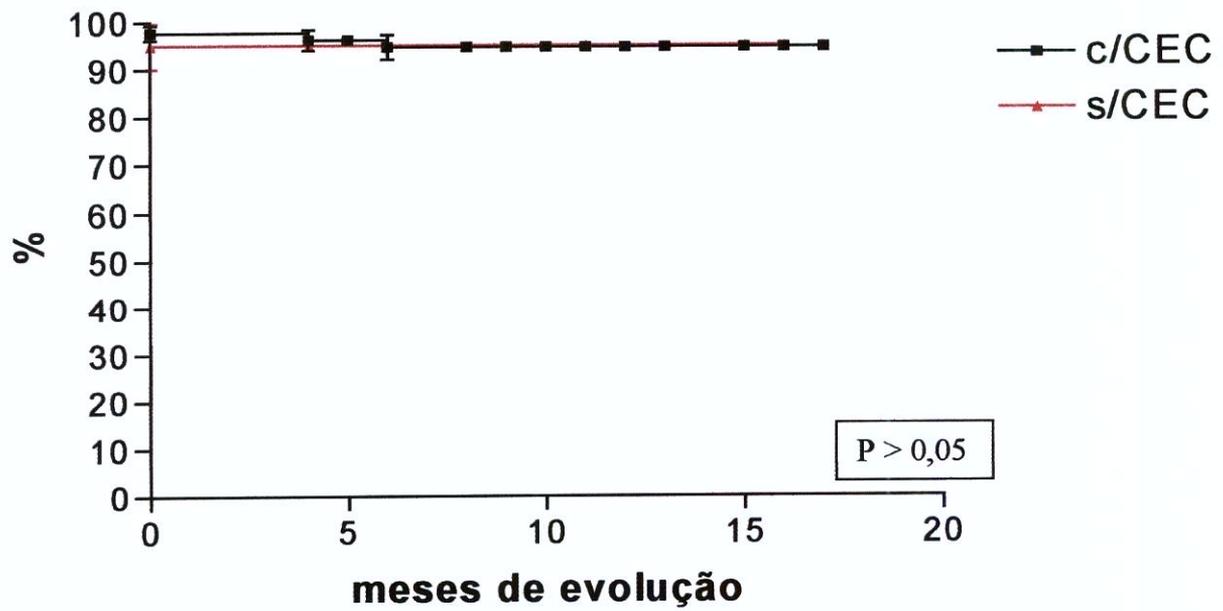


Gráfico 6: Curva de sobrevivência (Kaplan-Meier) para o grupo total, até 17 meses de evolução, com base na dosagem de troponina I sérica realizada no primeiro dia de pós-operatório e com nível de corte em 0,5 ng/ml.

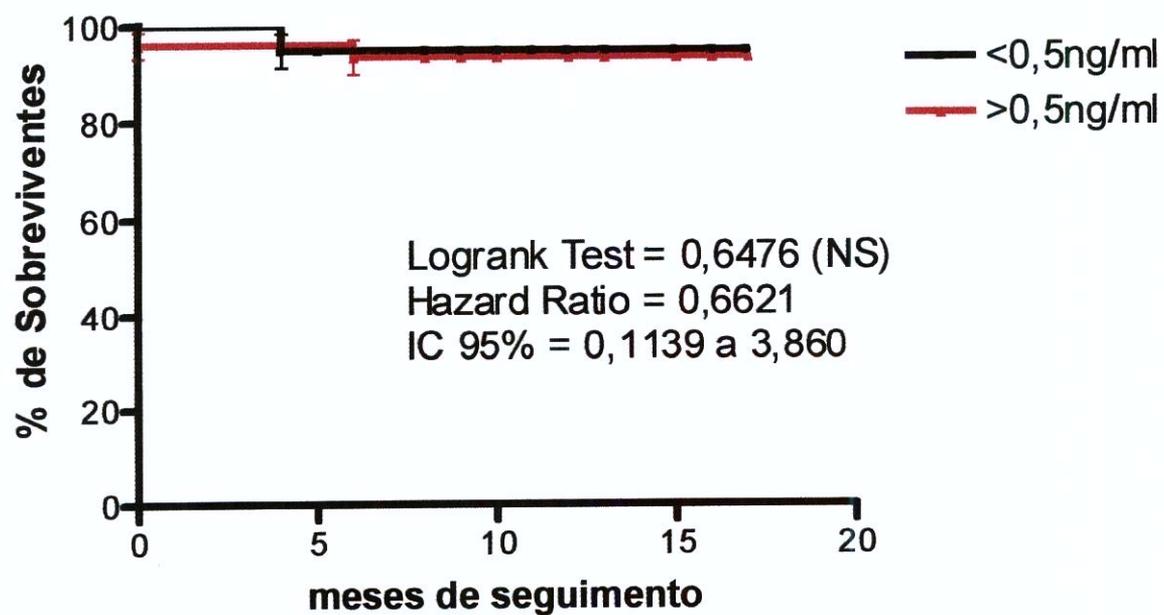


Gráfico 7: Curva de sobrevivência (Kaplan-Meier) para o grupo total, até 17 meses de evolução, com base na dosagem de troponina I sérica realizada no primeiro dia de pós-operatório e com nível de corte em 1,0 ng/ml.

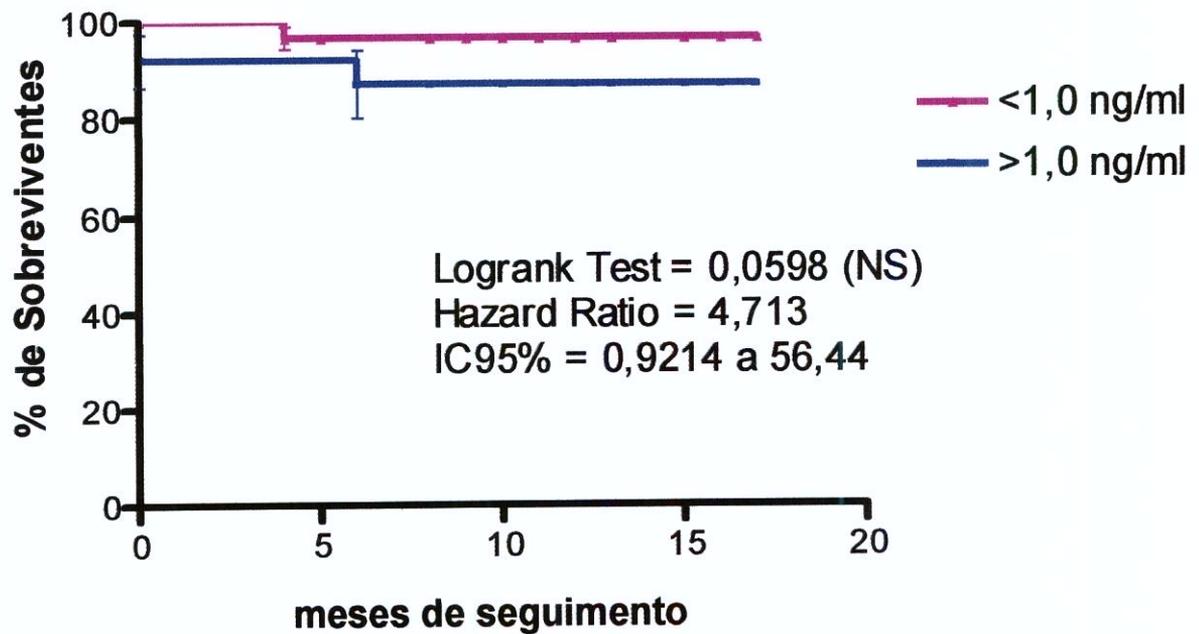


Gráfico 8: Curva de sobrevivência (Kaplan-Meier) para o grupo total, até 17 meses de evolução, com base na dosagem de troponina I sérica realizada no primeiro dia de pós-operatório e com nível de corte em 2,5 ng/ml.

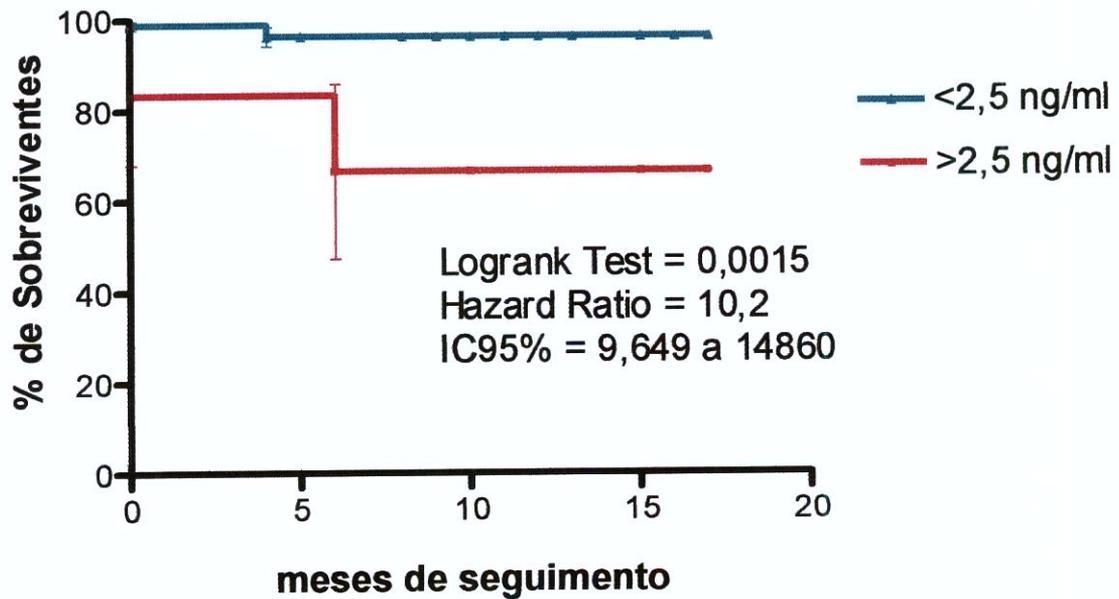
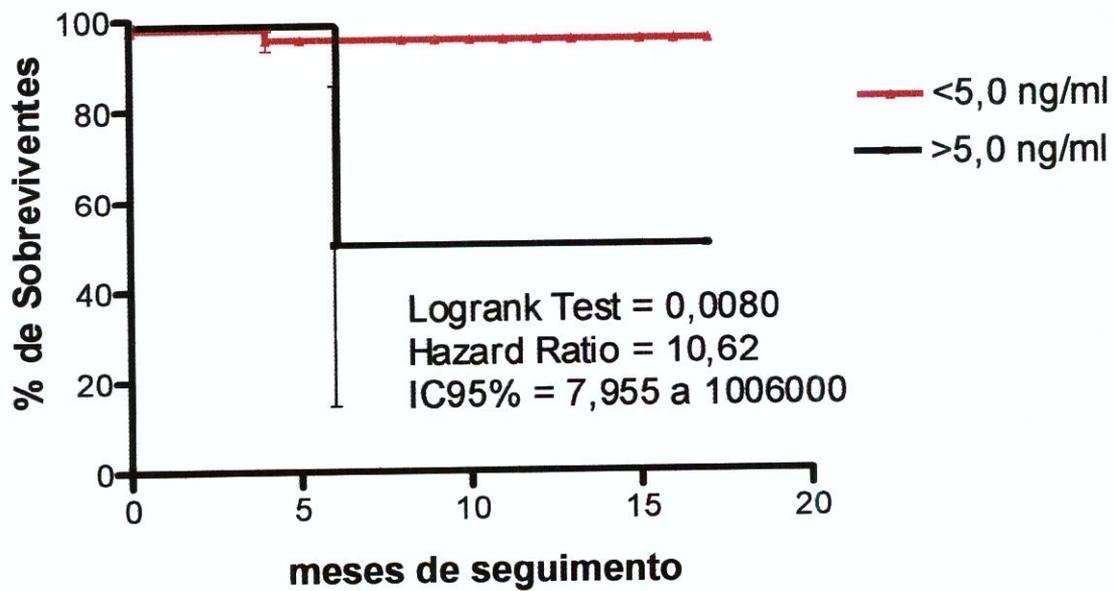


Gráfico 9: Curva de sobrevivência (Kaplan-Meier) para o grupo total, até 17 meses de evolução, com base na dosagem de troponina I sérica realizada no primeiro dia de pós-operatório e com nível de corte em 5,0 ng/ml.



Houve portanto diferença significativa entre as curvas de sobrevivência a partir do nível de corte de 2,5 ng/ml de troponina I sérica.

Quanto ao Risco Relativo de óbito ao longo da evolução pós-operatória na dependência das faixas de corte para troponina I sérica, os dados encontram-se na Tabela 5.

Tabela 5: Risco relativo de óbito, em relação aos níveis de corte para troponina I sérica (ng/ml) nos 108 pacientes submetidos a cirurgia de revascularização miocárdica.

Nível de corte (ng/ml)	Mortalidade (%)	Risco relativo	IC 95%
>0,5 versus <0,5	5,9 x 3,7	1,59	0,28 - 9,12
>1,0 versus <1,0	12,0 x 2,5	4,80	0,85 - 27,13
>2,5 versus <2,5	33,3 x 3,0	11,00	2,25 - 53,84 *
>5,0 versus <5,0	50,0 x 3,9	12,88	2,38 - 69,52 *

* = p < 0,05

Observou-se novamente que, com nível de corte em 2,5 ng/ml de troponina I, no primeiro dia de pós-operatório de revascularização miocárdica, foi possível identificar o grupo de pacientes com risco significativamente maior de evoluir para óbito em até 17 meses de seguimento.

4. DISCUSSÃO

Os níveis séricos de troponina I assim como os níveis de troponina I total, tanto na chegada na UTI quanto no primeiro dia de pós-operatório, foram bem mais elevados no grupo de pacientes submetidos à circulação extracorpórea (Grupo I) do que nos operados sem circulação extracorpórea (Grupo II). Isto sugere um efeito deletério (isquemia relativa) decorrente da perfusão artificial do coração, mesmo levando-se em consideração a proteção miocárdica com solução cardioplégica modificada. Vale ressaltar, porém, que no Grupo II, apesar dos valores médios de troponina I serem menores, alguns pacientes também apresentaram elevações importantes. Além disso, não se observou correlação alguma entre o tempo de circulação extracorpórea ou tempo de isquemia e as dosagens séricas de troponina I (Gráficos 1 a 4), mostrando que talvez o elemento principal na determinação da elevação da troponina I não seja a circulação extracorpórea em si, mas a ocorrência ou não de um comprometimento isquêmico mais significativo (necrose miocárdica por oclusão ou hipofluxo prolongado na coronária nativa, oclusão da ponte, evento embólico, etc.). Hirsch et al. (1998), estudando o padrão e o valor potencial da elevação da troponina I após operações cardíacas em crianças portadoras de cardiopatia congênita, também documentaram valores altos já logo na chegada à UTI, relacionando-os à extensão do dano miocárdico tanto decorrente da injúria incisional como de fatores intra-operatórios, entre os quais destacam o clampeamento aórtico e a circulação extracorpórea.

Os pacientes do Grupo I já apresentavam elevação significativamente maior da troponina I sérica e da troponina I total na chegada na UTI .

Interpretamos esse fato como sendo devido à maior área miocárdica sob risco de isquemia/necrose nos pacientes operados com CEC, já que nestes há um período de parada cardíaca total enquanto que, nos operados sem CEC, a isquemia é apenas regional. Após o retorno dos batimentos cardíacos normais, haveria então, nos pacientes operados com CEC, um fenômeno similar ao que se observa nos pacientes infartados submetidos à trombólise com sucesso, qual seja o de subida precoce dos níveis enzimáticos, justamente por serem rapidamente carreados para a circulação sistêmica em decorrência da reperfusão tecidual.

Curiosamente não houve diferença entre as taxas de sobrevivência a longo prazo nos dois grupos de pacientes, encontrando-se 95% de sobrevivência para ambos, ao fim de até 17 meses de evolução.

O que na verdade teve representatividade importante foram os níveis de corte estabelecidos. Assim, para os pacientes com troponina I sérica até 0,5 ng/ml no primeiro dia de pós-operatório, a mortalidade foi de 3,7% ao final do seguimento, chegando porém a níveis elevados para pacientes com troponina I entre 1,0 e 2,5 ng/ml (12,0%) e extremamente elevados (33,3% e 50,0%) para os pacientes que apresentaram níveis séricos de troponina I nas faixas de 2,5 a 5,0 ng/ml e acima de 5,0 ng/ml, respectivamente (Tabela 5).

Apesar de ter havido um seguimento máximo de 17 meses para o grupo I e de 16 meses para o grupo II, com mediana de 10 meses de seguimento para ambos os grupos, todos os cinco óbitos ocorreram dentro dos primeiros seis meses de evolução. Os níveis séricos de troponina I, em nanogramas por mililitro, no primeiro dia de pós-operatório dos cinco casos que faleceram foram, em ordem crescente: 0,102; 0,136 ; 1,527; 3,416 e 10,009, ocorrendo,

em três casos, níveis bastante elevados (15 vezes, 34 vezes e 100 vezes acima do normal).

Lüscher *et al.* (1997) já haviam procurado determinar a aplicabilidade das troponinas T e I na estratificação de risco de pacientes com doença coronária instável, concluindo que ambas propiciam informação prognóstica independente em relação a morte cardíaca e infarto do miocárdio. Para eles, a capacidade preditiva dos marcadores variou de acordo com o nível de corte mas já foi significativa com valores de 0,05 µg/L para a troponina T e 1,5 µg/L (o mesmo que 1,5 ng/ml) para a troponina I. Afirmaram que estudos prospectivos poderão indicar se a troponina T e a troponina I serão capazes de identificar pacientes que se beneficiarão de tratamento antitrombótico e/ou procedimentos invasivos.

Mair *et al.* (1994c) utilizaram a troponina I para avaliar a ocorrência de infarto miocárdico peri-operatório em pacientes submetidos à revascularização miocárdica com pontes de safena. A troponina I elevou-se em 22 dos 26 pacientes eletivos, os quais não mostravam evidência clínica ou laboratorial de infarto miocárdico. O valor pico nesses casos foi de $1,7 \pm 1,0$ µg/L. Dois dos 22 sem infarto peri-operatório mostram níveis de troponina I acima de 3,0 µg/L (3,9 e 3,4 µg/L), indicando comprometimento miocárdico mais importante que nos outros 20, embora sem elevação significativa da CK-MB. Quatro dos 26 pacientes eletivos mostraram quadro eletrocardiográfico, ecocardiográfico e enzimático (CK-MB) de infarto peri-operatório. Um deles, com infarto Q, apresentou pico de troponina I de aproximadamente 30 µg/L e três com infarto não-Q, mostraram níveis em torno de 5,0 µg/L. Aqueles

autores sugerem que, após operações eletivas de revascularização miocárdica, picos de troponina I acima de 3,7 µg/L, concentrações acima de 3,1 µg/L após 12 horas ou concentrações em torno de 2,5 µg/L após 24 horas indicam infarto miocárdico peri-operatório com alta probabilidade.

Os dados que obtivemos são bastante semelhantes aos da literatura e, na nossa opinião, já nos parecem com evidência suficiente para indicar intervenção precoce (reestudo cineangiográfico, eventual reintervenção cirúrgica ou seguimento ambulatorial intensivo) em pacientes com troponina I sérica no primeiro dia de pós-operatório em níveis acima de 2,5 ng/ml.

Não foi objetivo do presente trabalho correlacionar os achados de elevação de troponina I com a elevação de enzimas como a CK-MB. As alterações da enzima CK-MB já são bem conhecidas e, além disso, os tempos de elevação e manutenção na circulação dos níveis de CK-MB são bem diferentes dos que ocorrem para a troponina I, o que tornaria a comparação bastante difícil e improdutiva.

O custo da dosagem de troponina I, embora maior que o da dosagem de CK-MB, não é empecilho suficiente, no nosso entender, para que seja utilizado de rotina, uma vez que dispensa a dosagem concomitante de outros marcadores de sofrimento miocárdico e, pelo que demonstramos em nossa casuística, não há necessidade de dosagens freqüentes e seriadas, uma vez que a dosagem do primeiro dia de pós-operatório, isoladamente, já é suficiente para selecionar subgrupos de alto risco.

5. CONCLUSÕES

1. A dosagem de troponina I em pacientes submetidos a operações de revascularização miocárdica mostrou comportamento evolutivo imediato característico, com importante elevação da concentração sérica e do valor total já na chegada na UTI e no primeiro dia de pós-operatório. Pacientes operados com auxílio de circulação extracorpórea mostraram níveis significativamente mais elevados, mas não houve correlação com tempo de isquemia ou tempo de CEC, sugerindo que a elevação da troponina I seja decorrente de sofrimento miocárdico específico (obstrução coronária nativa, oclusão de ponte, etc.) e não decorrente da CEC propriamente dita ou tempo somatório de isquemia.
2. Foi possível determinar que os níveis de corte estabelecidos separam pacientes com prognóstico, uma vez que valores acima de 2,5 ng/ml no primeiro dia de pós-operatório levaram a taxas de mortalidade de 33% a 50% nos primeiros seis meses de seguimento. Assim, valores de troponina-I em torno de 2,5 ng/ml no primeiro dia de pós-operatório devem alertar para a necessidade de medidas diagnósticas ou terapêuticas mais agressivas.

ABSTRACT

Background: Troponins recently have received progressive attention as highly specific markers of myocardial cellular injury. They constitute a regulatory complex for the calcium dependent myosin-actin interaction. This regulatory complex of three different proteins (troponin I, C and T) is present both in skeletal and cardiac muscle and codified by different genes. Troponin C is the same in skeletal and cardiac muscle but the codifiers genes for I and T troponins are quite different making possible the development of monoclonal antibodies with very low cross reactivity and allowing the accurate diagnosis of myocardial cellular injury. The introduction in clinical practice of serum troponin evaluation has made possible a more easy diagnosis and better conduction of the patients in cases of acute coronary syndromes. There are no much papers in Brazil studying the influence of serum troponin determinations for the myocardial cellular injury evaluation.

Objective: The present study was developed to determine the early and late prognosis of patients submitted to myocardial revascularization (with or without extracorporeal circulation) and the relationship with troponin-I serum levels at the postoperative period.

Casuistic and Method: Were studied 108 patients (78.7% male), submitted to myocardial revascularization with or without extracorporeal circulation between December 1996 and December 1997. The serum troponin-I levels were determined by quimioluminescence (Access – Sanofi-Pasteur) in four periods: preoperative, Intensive Care Unit arrive, first postoperative day and

second postoperative day. Were considered normal values below 0.1 ng/ml. Were chosen cut-off levels for prognostic evaluation (0.5, 1.0, 2.5 and 5.0 ng/ml). The follow-up was measured in months with the aim of survival curves construction. The only considered event was cardiac death.

Results: Serum troponin-I had a characteristic early behaviour with higher levels at the first postoperative day. When extracorporeal circulation was utilized (Group I), the levels were significantly higher but there was no correlation with ischemic or perfusional times. Perhaps the troponin-I high serum levels could be because of specific myocardial injury like native coronary artery obstruction, saphenous bypass graft acute failure and so on and not by extracorporeal circulation influence per se. Also was possible determine the cut-off levels as markers of bad prognosis. Serum troponin-I higher than 2.5 ng/ml at the first postoperative day was followed by mortality rates between 33% and 50% up to 6 months of follow-up.

Conclusion: Serum troponin-I levels were higher than normal in patients submitted to myocardial revascularization with or without extracorporeal circulation, signaling myocardial cellular injury. Values near 2.5 ng/ml at the first postoperative day alert to the necessity of more aggressive diagnostic and therapeutic measures.

6. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

ADAMS, J.E. 3rd; DAVILA-ROMAN, V.G.; BESSEY, P.Q.; BLAKE, D.P.; LADENSON, J.H.; JAFFE, A.S. Improved detection of cardiac contusion with cardiac troponin I. *Am. Heart. J.*, 131(2): 308-12, 1996.

ANTMAN, E.M.; TANAJISEVIC, M.J.; THOMPSON, B.; SCHACTMAN, M.; McCABE, C.H.; CANNON, C.P.; FISCHER, G.A.; FUNG, A.Y.; THOMPSON, C.; WYBENGA, D.; BRAUNWALD, E. Cardiac specific troponin I levels to predict the risk of mortality in patients with acute coronary syndromes. *N. Engl. J. Med.*, 335 (18): 1342-9, 1996.

BERTINCHANT, J.P.; LARUE, C.L.; PERNEL, I.; BECK, L.; BOUGES, S.; CALZOLARI, C.; TRINQUIER, S.; LAMY, J.P.; PAOLUCCI, F.; PAU, B. Interet du dosage de la troponine I cardiaque humaine dans le diagnostic de l'infarctus aigu du myocarde. *Arch. Mal. Coeur Vaiss.*, 89(1): 63-8, 1996.

BONNEFOY, E.; CHEVALIER, P.; KIRKORIAN, G.; GUIDOLET, J.; MARCHAND, A.; TOUBVOUL, P. Cardiac troponin-I does not increase after cardioversion. *Chest*, 111(1): 15-8, 1997.

BRACKENBURY, E.T.; SHERWOOD, R.; MEEHAN, N.; WHITEHORNE, M.A.; FORSYTH, A.T.; MARRINAN, M.T.; DESAI, J.B. Troponin T release with warm and cold cardioplegia. *Perfusion*, 11(5): 377-82, 1996.

BRAILE, D.M. *Cardioplegia Isotérmica Anterógrada Retrógrada de Baixo Volume*. Apostila, 1997.

CHOCRON, S.; ALWAN, K.; TOUBIN, G.; CLEMENT, F.; KAILI, D.; TABERLET, C.; CORDIER, A.; ETIEVENT, J.P. Crystalloid cardioplegia route of delivery and cardiac troponin I release. *Ann. Thorac. Surg.*, 62(2): 481-5, 1996.

ETIEVENT, J.P.; CHOCRON, S.; TOUBIN, G.; TABERLET, C.; ALWAN, K.; CLEMENT, F.; CORDIER, A.; SCHIPMAN, N.; KANTELIP, J.P.

Use of cardiac troponin I as a marker of perioperative myocardial ischemia. *Ann. Thorac. Surg.*, 59(5): 1192-4, 1995.

FONAROW, G.C. *UCLA Clinical Practice Guideline: Cardiac Troponin I Assay Diagnostic Module*, 2[3], 1996.

GEORGES, J.L.; SPENTCHIAN, M.; CAUBEL, C.; COLLIGNON, I.; SCHWOB, J.; LIVAREK, B.; NORMAND, J.P. Time course of troponin I, myoglobin, and cardiac enzyme release after electrical cardioversion. *Am. J. Cardiol.*, 78(7): 825-6, 1996.

GODOY, M.F.; BRAILE, D.M.; PURINI NETO, J. A troponina como marcador de injúria celular miocárdica. *Arq. Bras. Cardiol.*, 71(4): 629-33, 1998.

GUEST, T.M.; RAMANATHAN, A.V.; TUTEUR, P.G.; SCHECHTMAN, K.B.; LADENSON, J.H.; JAFFE, A.S. Myocardial injury in critically ill patients. A frequently unrecognized complication. *JAMA*, 273(24): 1945-9, 1995.

HAMM, C.W.; KATUS, H.A. New biochemical markers for myocardial cell injury. *Curr. Opin. Cardiol.* 10: 355-60, 1995.

HAMM, C.W.; GOLDMANN, B.U.; HEESCHEN, C.; KREYMAN, G.; BERGER, J.; MEINERTZ, T. Emergency room triage of patients with acute chest pain by means of rapid testing for cardiac troponin T or Troponin I. *N. Engl. J. Med.*, 337: 1648-53, 1997.

JAFFE, A.S.; LANDT, Y.; PARVIN, C.A.; ABENDSCHEIN, D.R.; GELTMAN, E.M.; LADENSON, J.H. Comparative sensitivity of cardiac troponin I and lactate dehydrogenase isoenzymes for diagnosing acute myocardial infarction. *Clin. Chem.*, 42(11): 1770-6, 1996.

HIRSCH, R.; LANDT, Y.; PORTER, S.; CANTER, C.E.; JAFFE, A.S.; LADENSON, J.H.; GRANT, J.W.; LANDT, M. Cardiac troponin I in pediatrics: normal values and potential use in the assessment of cardiac injury. *J. Pediatr.*, 130(6): 872 - 877, 1997.

HIRSCH, R.; DENT, C.L.; WOOD, M.K.; HUDDLESTON, C.B.; MENDELOFF, E.N.; BALZER, D.T.; LANDT, Y.; PARVIN, C.A.; LANDT, M.; LADENSON, J.H.; CANTER, C.E. Patterns and potential value of cardiac troponin I elevations after pediatric cardiac operations. *Ann. Thorac. Surg.*, 65: 1394-9, 1998.

KAPLAN, S. Biochemical markers of myocardial injury in children. *Circulation*, 96:2496-7, 1997.

KLEINE, A.H.; GLATZ, J.F.C.F.; VAN NIEUWENHOVEN, F.A.; VAN DER VUSSE, G.J. Release of heart fatty acid-binding protein into plasma after acute myocardial infarction in man. *Mol. Cell. Biochem.*, 116: 155-62, 1992.

LIPSHULTZ, S.E.; RIFAI, N.; SALLAN, S.E.; LIPSITZ, S.R.; DALTON, V.; SACKS, D.B.; OTTLINGER, M.E. Predictive value of cardiac troponin T in pediatric patients at risk for myocardial injury. *Circulation*, 96:2641-8, 1997.

LÜSCHER, M.S.; THYGESEN, K.; RAVKILDE, J.; HEICKENDORFF, L.

Applicability of cardiac troponin T and I for early risk stratification in unstable coronary artery disease. *Circulation*, 96: 2578-85, 1997.

MAIR, J.; PUSCHENDORF, B.; SMIDT, J.; LECHLEITNER, P.; DIENSTL, F.;

NOLL, F.; KRAUSE, E.G.; RABITZSCH, G. Early release of glycogen phosphorylase in patients with unstable angina and transient ST-T alterations. *Br. Heart J.*, 72(2): 125-7, 1994a.

MAIR, J.; WAGNER, I.; JAKOB, G.; LECHLEITHNER, P.; DIENSTL, F.;

PUSCHENDORF, B.; MICHEL, G. Different time courses of cardiac contractile proteins after acute myocardial infarction. *Clin. Chim. Acta*, 231: 47-60, 1994b.

MAIR, J.; LARUE, C.; MAIR, P.; BALOGH, D.; CALZOLARI, C.;

PUSCHENDORF, B. Use of cardiac troponin I to diagnose perioperative myocardial infarction in coronary artery bypass grafting. *Clin Chem.*, 40(11 Pt 1): 2066-70, 1994c.

MAIR, J.; MORANDELL, D.; GENSER, N.; LECHLEITNER, P.; DIENSTL, F.; PUSCHENDORF, B. Equivalent early sensitivities of myoglobin, creatine kinase MB mass, creatine kinase isoform ratios, and cardiac troponins I and T for acute myocardial infarction. *Clin. Chem.*, 41:1266-72, 1995a.

MAIR, J.; WAGNER, I.; MORASS, B.; FRIDRICH, L.; LECHLEITNER, P.; DIENSTL, F.; CALZOLARI, C.; LARUE, C.; PUSCHENDORF, B. Cardiac troponin I release correlates with myocardial infarction size. *Eur J Clin Chem Clin Biochem.*, 33(11): 869-72, 1995b.

MAIR, J. Cardiac troponin I and troponin T: Are enzymes still relevant as cardiac markers? *Clin. Chim. Acta*, 257: 99-115, 1997.

OHMAN, E.M.; ARMSTRONG, P.W.; CHRISTENSON, R.H.; GRANGER, C.B.; KATUS, H.A.; HAMM, C.W.; O'HANESIAN, M.A.; WAGNER, G.S.; KLEIMAN, N.S.; HARRELL Jr., F.E.; CALIFF, R.M.; TOPOL, E.J. Cardiac troponin T levels for risk stratification in acute myocardial ischemia. *N. Engl. J. Med.*, 335(18): 1333-41, 1996.

SMITH, S.C.; LADENSON, J.H.; MASON, J.W.; JAFFE, A.S. Elevations of cardiac troponin I associated with myocarditis. Experimental and clinical correlates. *Circulation*, 95(1): 163-8, 1997.

TAGGART, D.P.; HADJINIKOLAS, L.; WONG, K.; YAP, J.; HOOPER, J.; KEMP, M.; HUE, D.; YACOUB, M.; LINCOLN, J.C. Vulnerability of paediatric myocardium to cardiac surgery. *Heart*, 76(3): 214-7, 1996.

TOWBIN, J.A.; GAJARSKI, R.J. Cardiac troponin I: A new diagnostic gold standard of cardiac injury in children? *J. Pediatr.*, 130 (6):853-5, 1997.

WU, A.H.B.; ABBAS, S.A.; GREEN, S.; PEARSALL, L.; DHAKAM, S.; AZAR, R.; ONOROSKI, M.; SENAIE, A.; MCKAY, R.G.; WATERS, D. Prognostic value of cardiac troponin T in unstable angina pectoris. *Am. J. Cardiol.*, 76: 970-2, 1995.

WU, A.H.; FENG, Y.J.; CONTOIS, J.H.; PERVAIZ, S. Comparison of myoglobin, creatine kinase-MB, and cardiac troponin I for diagnosis of acute myocardial infarction. *Ann. Clin. Lab. Sci.*, 26(4): 291-300, 1996.