

Troponina Cardíaca T para Estratificação de Risco na Insuficiência Cardíaca Crônica Descompensada

Cardiac Troponin T for Risk Stratification in Decompensated Chronic Heart Failure

Carlos Henrique Del Carlo¹, Antonio Carlos Pereira-Barretto¹, Célia Maria Cassaro-Strunz¹, Maria do Rosário Dias de Oliveira Latorre², Múcio Tavares de Oliveira Junior¹, José Antonio Franchini Ramires¹

Instituto do Coração do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo¹, Departamento de Epidemiologia da Faculdade de Saúde Pública da Universidade de São Paulo², São Paulo, SP - Brasil

Resumo

Fundamento: As troponinas cardíacas são marcadores altamente sensíveis e específicos de lesão miocárdica. Esses marcadores foram detectados na insuficiência cardíaca (IC) e estão associadas com mau prognóstico.

Objetivo: Avaliar a relação da troponina T (cTnT) e suas faixas de valores com o prognóstico na IC descompensada.

Métodos: Estudaram-se 70 pacientes com piora da IC crônica que necessitaram de hospitalização. Na admissão, o modelo de Cox foi utilizado para avaliar as variáveis capazes de prever o desfecho composto por morte ou re-hospitalização em razão de piora da IC durante um ano.

Resultados: Durante o seguimento, ocorreram 44 mortes, 36 re-hospitalizações por IC e 56 desfechos compostos. Na análise multivariada, os preditores de eventos clínicos foram: cTnT (cTnT $\geq 0,100$ ng/ml; hazard ratio (HR) 3,95 intervalo de confiança (IC) 95%: 1,64-9,49, $p = 0,002$), diâmetro diastólico final do ventrículo esquerdo (DDVE ≥ 70 mm; HR 1,92, IC95%: 1,06-3,47, $p = 0,031$) e sódio sérico (Na < 135 mEq/l; HR 1,79, IC95%: 1,02-3,15, $p = 0,044$). Para avaliar a relação entre a elevação da cTnT e o prognóstico na IC descompensada, os pacientes foram estratificados em três grupos: cTnT-baixo (cTnT $\leq 0,020$ ng/ml, $n = 22$), cTnT-intermediário (cTnT $> 0,020$ e $< 0,100$ ng/ml, $n = 36$) e cTnT-alto (cTnT $\geq 0,100$ ng/ml, $n = 12$). As probabilidades de sobrevida e sobrevida livre de eventos foram: 54,2%, 31,5%, 16,7% ($p = 0,020$), e 36,4%, 11,5%, 8,3% ($p = 0,005$), respectivamente.

Conclusão: A elevação da cTnT está associada com mau prognóstico na IC descompensada, e o grau dessa elevação pode facilitar a estratificação de risco. (Arq Bras Cardiol 2009;92(5):404-412)

Palavras-chave: Insuficiência cardíaca congestiva, prognóstico, troponina T, sódio.

Summary

Background: The cardiac troponins are highly sensitive and specific markers of myocardial injury. They have been detected in heart failure (HF) and are associated with a bad prognosis.

Objective: To evaluate the association of cardiac troponin T (cTnT) and its ranges with prognosis in decompensated HF.

Methods: A total of 70 patients with chronic HF worsening that needed hospitalization were studied. Cox model was used to evaluate the variables at admission capable of predicting the combined outcome that consisted of death or re-hospitalization due to HF worsening during a 1-year follow-up.

Results: During the follow-up, there were 44 deaths, 36 re-hospitalizations due to HF and 56 combined outcomes. At the multivariate analysis, the predictors of clinical events were the cTnT (cTnT ≥ 0.100 ng/ml; hazard ratio [HR] 3.95 95% confidence interval [CI]: 1.64-9.49, $p = 0.002$), left ventricular end diastolic diameter (LVDD ≥ 70 mm; HR 1.92, 95%CI: 1.06-3.47, $p = 0.031$) and serum sodium (Na < 135 mEq/L; HR 1.79, 95%CI: 1.02-3.15, $p = 0.044$). To evaluate the association between the cTnT increase and the prognosis in decompensated HF, the patients were stratified in three groups: low-cTnT (cTnT ≤ 0.020 ng/ml, $n = 22$), intermediate-cTnT (cTnT > 0.020 and < 0.100 ng/ml, $n = 36$), and high-cTnT (cTnT ≥ 0.100 ng/ml, $n = 12$). The probabilities of survival and event-free survival were 54.2%, 31.5%, 16.7% ($p = 0.020$) and 36.4%, 11.5%, 8.3% ($p = 0.005$), respectively.

Conclusion: The increase in cTnT is associated with a bad prognosis in decompensated HF and the degree of this increase can help the risk stratification. (Arq Bras Cardiol 2009;92(5):372-380)

Key words: Heart failure, congestive; prognosis; troponin T; sodium.

Full texts in English - <http://www.arquivosonline.com.br>

Correspondência: Carlos Henrique Del Carlo •

Rua Prof. Lourival Gomes Machado, 101 – Santana - 02021-050 – São Paulo, SP - Brasil
E-mail: dcarlo@cardiol.br

Artigo recebido em 29/01/08; revisado recebido em 07/03/08; aceito em 01/04/08.

Introdução

A insuficiência cardíaca (IC) representa um importante problema de saúde pública na sociedade moderna, em razão de sua crescente incidência e prevalência, baixa sobrevida e sobrecarga econômica causada por hospitalizações prolongadas e repetidas¹⁻³. Portanto, a identificação de pacientes com pior prognóstico é essencial para a alocação apropriada dos recursos de saúde, bem como para o planejamento de novas pesquisas e estratégias terapêuticas para melhorar os cuidados ao paciente e os resultados dessa doença maligna e debilitante.

As troponinas cardíacas são biomarcadores altamente sensíveis e específicos de lesão miocárdica, os quais são amplamente utilizados para a estratificação de risco nas síndromes coronárias agudas⁴. A detecção por Mísov e cols.⁵ das troponinas nos pacientes com IC avançada tem atraído o interesse dos médicos com o propósito de avaliação prognóstica. Muitos indicadores prognósticos têm sido descritos nos pacientes com IC compensada e descompensada⁶⁻¹⁰, e vários estudos têm focado a relação entre a elevação das troponinas e o prognóstico na IC, os quais mostraram associação com piores resultados clínicos¹¹⁻²². Embora as diretrizes atuais para o tratamento da IC descompensada recomendem a análise rotineira das troponinas nessa situação, não existem indicações de como esses marcadores deveriam ser interpretados na conduta do paciente²³.

A utilização das troponinas para estratificação de risco na IC descompensada pode melhorar os cuidados do paciente pela identificação daqueles com pior prognóstico. Assim, o objetivo deste estudo foi avaliar o valor prognóstico dos níveis de cTnT e a relação das faixas de valores desse marcador, em uma coorte de pacientes hospitalizados com IC crônica descompensada, com relação aos resultados clínicos em um ano.

Métodos

População estudada

Estudaram-se 70 pacientes com IC prospectivamente admitidos no departamento de emergência do Instituto do Coração (InCor-HCFMUSP), que necessitaram de hospitalização por causa da descompensação dos sintomas de IC e da classe funcional da NYHA, entre janeiro e setembro de 1999. O estudo incluiu 62 pacientes que participaram em uma publicação prévia¹⁷.

Os métodos do estudo foram previamente publicados¹⁷, entretanto, em resumo, os pacientes com IC crônica descompensada foram elegíveis para este estudo se não tivessem história recente de infarto agudo do miocárdio, angina instável ou cirurgia nos últimos 30 dias. Pacientes com doença renal crônica, infecção, hipertensão arterial não-controlada, arritmia aguda ou miocardite ativa também foram excluídos do estudo. Os pacientes incluídos no estudo tiveram amostras de sangue coletadas para avaliação laboratorial e determinação das concentrações séricas da troponina cardíaca T (cTnT) e da creatino fosfoquinase fração-MB massa (CKMB-massa). Os níveis de cTnT e CKMB-massa foram analisados no final do estudo, de forma que os pacientes receberam os cuidados convencionais para o tratamento da IC descompensada, sem que os médicos tivessem conhecimento prévio dos níveis séricos desses marcadores.

O presente estudo está de acordo com os princípios

delineados pela Declaração de Helsinki. O protocolo do estudo foi aprovado pela Comissão de Ética em Pesquisa do InCor-HCFMUSP, e todos os pacientes forneceram consentimento informado por escrito para a participação neste estudo.

Desfechos clínicos e seguimento dos pacientes

O desfecho primário deste estudo foi um desfecho composto por morte ou necessidade de re-hospitalização em razão de um novo episódio de descompensação da IC durante um ano de seguimento (evento clínico). A população estudada foi acompanhada com contatos a cada 3 meses para determinação do estado vital dos pacientes. O modo de morte foi classificado como morte por falência de bomba, infarto do miocárdio ou morte súbita.

Análise dos níveis de troponina cardíaca T e creatino fosfoquinase fração-MB massa

As amostras de sangue para determinação dos níveis de cTnT e CK-MB massa foram obtidas na admissão hospitalar (mediana: 3 dias; interquartil: de 2 a 4 dias). A cTnT foi quantificada com um imunoensaio de terceira geração (Elecsys® Troponin T STAT Immunoassay, Roche Diagnostics, Germany). O limite inferior de detecção é de 0,010 ng/ml, e níveis de cTnT abaixo desse limite de detecção foram considerados como zero. Os níveis séricos de CK-MB massa foram analisados por um outro imunoensaio (Elecsys® CK-MB STAT Immunoassay, Roche Diagnostics, Germany). Esse ensaio tem um limite de detecção de 0,1 ng/ml, com variação de referência de 0 a 5,0 ng/ml.

Análise estatística

As comparações entre as variáveis contínuas foram analisadas pelo teste U de Mann-Whitney. O teste do qui-quadrado ou o teste exato de Fisher foram utilizados para avaliar as variáveis categóricas.

Para estimar a probabilidade de eventos clínicos em relação às faixas de elevação da cTnT, durante o período de um ano de seguimento (desfecho primário), os pacientes foram retrospectivamente estratificados em grupos baseados nos níveis de cTnT. O grupo cTnT-baixo foi definido com base no valor do ponto de corte abaixo do nível determinado pela curva ROC (*receiver operating characteristic*). O nível de cTnT $\geq 0,100$ ng/ml foi selecionado para definir o grupo cTnT-alto. O grupo cTnT-intermediário foi definido como tendo níveis de cTnT acima do ponto de corte e $< 0,100$ ng/ml. Os testes de Kruskal-Wallis e o teste do qui-quadrado foram utilizados para comparar as características entre os grupos cTnT (baixa, intermediária e alta). As probabilidades de sobrevida e sobrevida livre de eventos estratificadas para os grupos cTnT foram estimadas pelo método de Kaplan-Meier.

As análises de regressão univariada e multivariada para os preditores do desfecho primário foram realizadas pelo método dos riscos proporcionais de Cox. As variáveis com $p < 0,200$ na análise univariada foram selecionadas para o modelo multivariado. O modelo final foi construído com o procedimento *stepwise forward* e incluiu apenas as variáveis com $p < 0,050$. Todas as análises estatísticas foram realizadas com o *software* SPSS, e o valor de $p < 0,050$ foi considerado estatisticamente significativo.

Resultados

Características basais e resultados

As características basais da população estudada estão apresentadas na tabela 1. O seguimento foi completo em todos os pacientes com mediana de 262 dias (variação: de 3 a 393 dias). Durante o seguimento, ocorreram 44 (62,9%) mortes, 36 (51,4%) re-hospitalizações em razão da IC, 56 (80,0%) desfechos compostos por morte ou re-hospitalização (evento clínico) e 2 (2,9%) transplantes cardíacos. A figura 1 mostra a história natural da IC em relação aos eventos analisados durante o seguimento. Os pacientes que apresentaram eventos clínicos eram mais hipotensos, tinham ventrículo esquerdo mais dilatado, apresentavam níveis baixos sódio sérico, mais freqüentemente necessitaram de administração de inotrópicos endovenosos (dobutamina) e tinham tendência a níveis mais elevados de cTnT.

Deteção da troponina cardíaca T e prognóstico na insuficiência cardíaca crônica descompensada

Níveis elevados de cTnT ($> 0,010$ ng/ml) foram detectados em 58 pacientes (82,9%) com IC descompensada, e 12 (17,1%) apresentaram níveis de cTnT $\geq 0,100$ ng/ml. A concentração média desse marcador foi de $0,062 \pm 0,089$ ng/ml. A tabela 2 apresenta a concentração média da cTnT e a variação (mínimo – máximo) segundo a etiologia da IC. A área sob a curva ROC foi de 0,66 e identificou um nível de corte para a cTnT $> 0,020$ ng/ml, para predição de eventos clínicos (sensibilidade = 0,76, especificidade = 0,62). Quando os pacientes foram estratificados com base nesse ponto de corte, observaram-se maiores taxas de eventos clínicos e morte entre aqueles com níveis de cTnT $> 0,020$ ng/ml (fig. 2).

Para avaliar a relação entre as faixas de elevação da cTnT e o seu valor prognóstico, a população estudada foi retrospectivamente estratificada em três grupos baseados

nos níveis de cTnT previamente descritos. Observou-se uma progressiva e significativa diminuição na sobrevida e sobrevida livre de eventos (fig. 3 e 4), com o aumento dos níveis de cTnT. As probabilidades cumulativas de sobrevida e sobrevida livre de eventos nos grupos cTnT baixo, intermediário e alto foram, respectivamente, de: 54,2%, 31,5% e 16,7% ($p = 0,020$), e 36,4%, 11,5% e 8,3% ($p = 0,005$).

Na análise multivariada (tab. 3), os preditores independentes de eventos clínicos, considerando apenas as variáveis clínicas e laboratoriais de apresentação dos pacientes, foram: níveis elevados de cTnT (cTnT $\geq 0,100$ ng/ml; *hazard ratio* (HR) = 3,95, intervalo de confiança (IC) de 95% = 1,64 - 9,49; $p = 0,002$), diâmetro diastólico final do ventrículo esquerdo aumentado (DDVE ≥ 70 mm; HR = 1,92, IC 95% = 1,06 - 3,47; $p = 0,031$) e níveis de sódio sérico baixos (Na < 135 mEq/l; HR = 1,79, IC 95% = 1,02 - 3,15; $p = 0,044$). Quando a necessidade de utilização de dobutamina foi introduzida na análise multivariada, os preditores independentes de eventos clínicos foram a dobutamina (HR = 2,33; IC 95% = 1,27 - 4,26; $p = 0,006$) e a troponina T $\geq 0,100$ ng/ml (HR = 3,07; IC 95% = 1,30 - 7,28; $p = 0,001$). Não observamos nenhuma diferença nos níveis de cTnT entre os pacientes que receberam e aqueles que não receberam dobutamina durante a hospitalização ($0,062 \pm 0,094$ vs. $0,062 \pm 0,084$ ng/ml, $p = 0,094$). Na análise final (tab. 3), consideramos apenas as variáveis clínicas e laboratoriais na admissão dos pacientes para fins de estratificação de risco.

Na comparação das características clínicas entre os três grupos de pacientes em relação aos níveis de cTnT (tab. 4), os pacientes do grupo cTnT-alto tinham tendência a apresentar idade média maior ($p = 0,071$), apresentavam mais freqüentemente etiologia isquêmica ($p = 0,004$), tinham história prévia de infarto agudo do miocárdio ($p = 0,001$) e menores taxas de filtração glomerular estimada ($p = 0,010$).

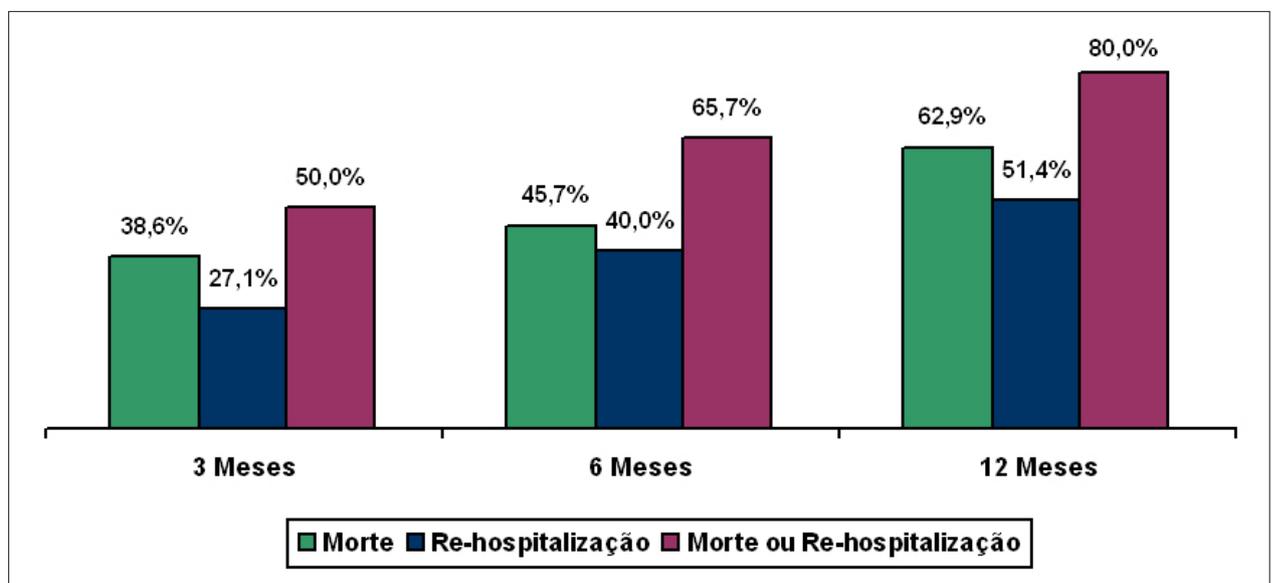


Fig. 1 - História natural da insuficiência cardíaca (IC) em relação às taxas de morte, re-hospitalização por nova descompensação da IC e desfechos combinados por morte e re-hospitalização na população estudada, durante um ano de seguimento.

Tabela 1 – Características basais e resultados clínicos da população estudada

Características	Todos os pacientes		Eventos clínicos*		p [†]
	(n = 70)	Sim (n = 55)	Não (n = 13)		
Idade (anos)	54,2 ± 15,8	53,0 ± 16,3	60,7 ± 12,2	0,101	
Sexo masculino	48 (68,6)	37 (67,3)	9 (69,2)	1,000	
Classe IV da NYHA	59 (84,3)	47 (85,5)	10 (76,9)	0,428	
Índice de massa corpórea (kg/m ²)	24,3 ± 4,2	24,0 ± 4,2	25,8 ± 4,0	0,098	
Duração da IC (anos)	4,9 ± 6,1	5,4 ± 6,6	3,0 ± 3,5	0,272	
Etiologia da IC:					
Isquêmica	18 (25,7)	12 (21,8)	5 (38,5)	0,286	
Doença de Chagas	19 (27,1)	18 (32,7)	1 (7,7)	0,092	
Valvar	13 (18,6)	9 (16,4)	4 (30,8)	0,254	
Hipertensiva	9 (12,9)	7 (12,7)	2 (15,4)	1,000	
Cardiomiopatia idiopática	8 (11,4)	6 (10,9)	1 (7,7)	1,000	
Outras	3 (4,3)	3 (5,5)	0 (0,0)	1,000	
Diabete melito	14 (20,0)	12 (21,8)	2 (15,4)	1,000	
Hipertensão	28 (40,0)	21 (38,2)	7 (53,8)	0,302	
IM prévio	15 (21,4)	10 (18,2)	4 (30,8)	0,445	
Revasc. miocárdica	8 (11,4)	4 (7,3)	3 (23,1)	0,122	
Fibrilação atrial	13 (18,6)	9 (16,4)	4 (30,8)	0,254	
PA sistólica (mmHg)	111,7 ± 25,3	108,8 ± 22,8	124,9 ± 31,8	0,069	
PA diastólica (mmHg)	76,7 ± 17,9	74,7 ± 18,2	86,3 ± 14,4	0,025	
PA média (mmHg)	88,4 ± 18,7	86,1 ± 18,0	99,2 ± 18,7	0,035	
Frequência cardíaca (bpm)	86,2 ± 19,4	86,3 ± 19,1	87,6 ± 22,4	0,882	
FEVE (%)	31,3 ± 8,4	30,5 ± 8,0	35,0 ± 9,2	0,128	
DDVE (mm)	71,8 ± 10,0	72,5 ± 9,8	66,6 ± 7,0	0,049	
Creatinina (mg/dl)	1,4 ± 0,5	1,4 ± 0,5	1,4 ± 0,6	0,253	
TFG (ml/min)	56,8 ± 24,3	55,5 ± 24,6	61,9 ± 23,6	0,362	
Sódio (mEq/l)	135,9 ± 5,4	135,0 ± 5,5	138,5 ± 4,1	0,025	
cTnT (ng/ml)	0,062 ± 0,089	0,068 ± 0,092	0,041 ± 0,076	0,053	
CK-MB massa (ng/ml)	3,3 ± 4,9	3,5 ± 5,5	2,5 ± 1,0	0,815	
Medicações					
Diuréticos	68 (100,0)	55 (100,0)	13 (100,0)	1,000	
Digoxina	62 (92,5)	50 (90,9)	12 (92,3)	1,000	
Inibidores da ECA	58 (85,3)	46 (83,6)	12 (92,3)	0,673	
Nitratos	38 (55,9)	28 (50,9)	10 (76,9)	0,124	
Hidralazina	16 (23,5)	13 (23,6)	3 (23,1)	1,000	
Amiodarona	9 (13,2)	8 (14,5)	1 (7,7)	1,000	
Carvedilol	7 (10,4)	4 (7,4)	3 (23,1)	0,127	
Dobutamina	34 (50,0)	33 (60,0)	1 (7,7)	0,001	

Os dados são apresentados como média ± desvio padrão ou número (percentagem); NYHA - New York Heart Association; IC - insuficiência cardíaca; Revasc. - revascularização; IM - infarto do miocárdio; PA - pressão arterial; FEVE - fração de ejeção do ventrículo esquerdo; DDVE - diâmetro diastólico final do ventrículo esquerdo; TFG - taxa de filtração glomerular estimada (Cockcroft-Gault); cTnT - troponina cardíaca T; CK-MB - creatino fosfoquinase fração-MB; ECA - enzima conversora da angiotensina; * Dois pacientes submetidos a transplante cardíaco foram excluídos dessa análise; † O valor de p compara as características entre os pacientes com e sem eventos clínicos.

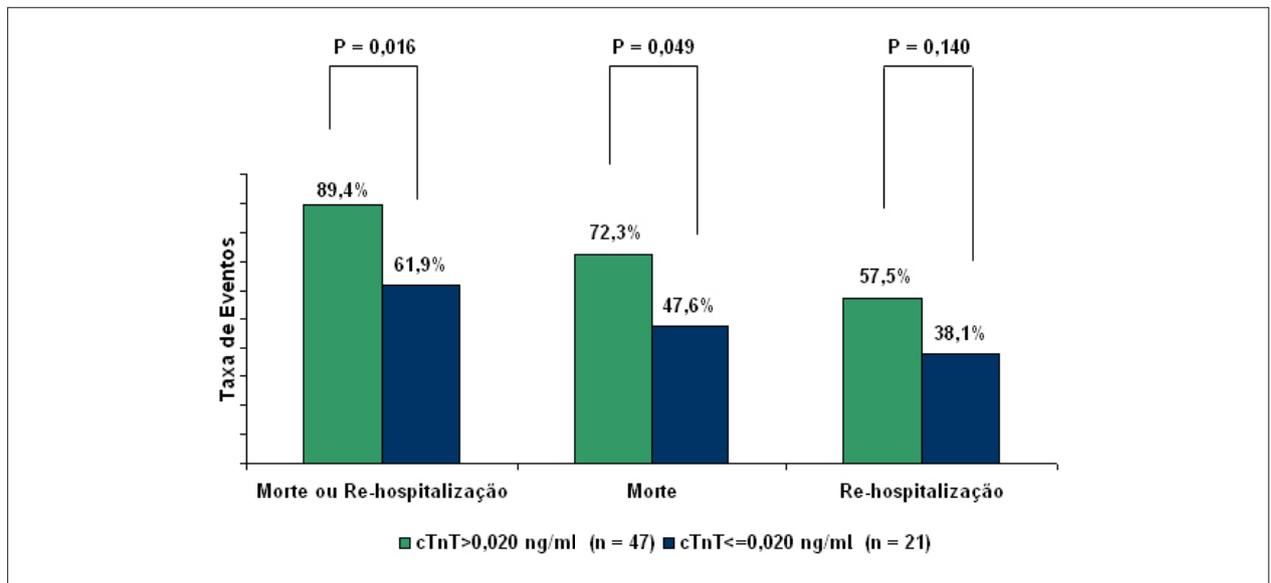


Fig. 2 - Comparação das taxas de eventos clínicos entre os pacientes com cTnT ≤ 0,020 ng/ml e cTnT > 0,020 ng/ml. Dois pacientes submetidos a transplante cardíaco foram excluídos dessa comparação; cTnT - troponina cardíaca T.

Discussão

Este estudo mostrou que a cTnT foi detectada em aproximadamente 83% dos pacientes com IC crônica descompensada e foi um preditor independente para eventos clínicos a longo prazo. Também foi possível demonstrar que o grau de elevação da cTnT foi útil na estratificação do prognóstico em um ano destes pacientes, em três grupos de risco, baseados nos níveis de cTnT: baixo (cTnT ≤ 0,020 ng/ml), intermediário (cTnT > 0,020 ng/ml e < 0,100 ng/ml) e alto (cTnT ≥ 0,100 ng/ml).

As troponinas são biomarcadores confiáveis e amplamente utilizados para detecção de lesão miocárdica; além disso, vários estudos¹¹⁻²² têm associado a presença desses marcadores com resultados adversos na IC. Neste estudo, a lesão celular miocárdica mínima, detectada por meio da liberação da cTnT, foi associada com mau prognóstico na IC. Além do mais, foi possível observar um aumento progressivo no risco de morte e eventos clínicos com a elevação dos níveis da cTnT. Essa relação já tinha

sido previamente relatada para a troponina cardíaca¹².

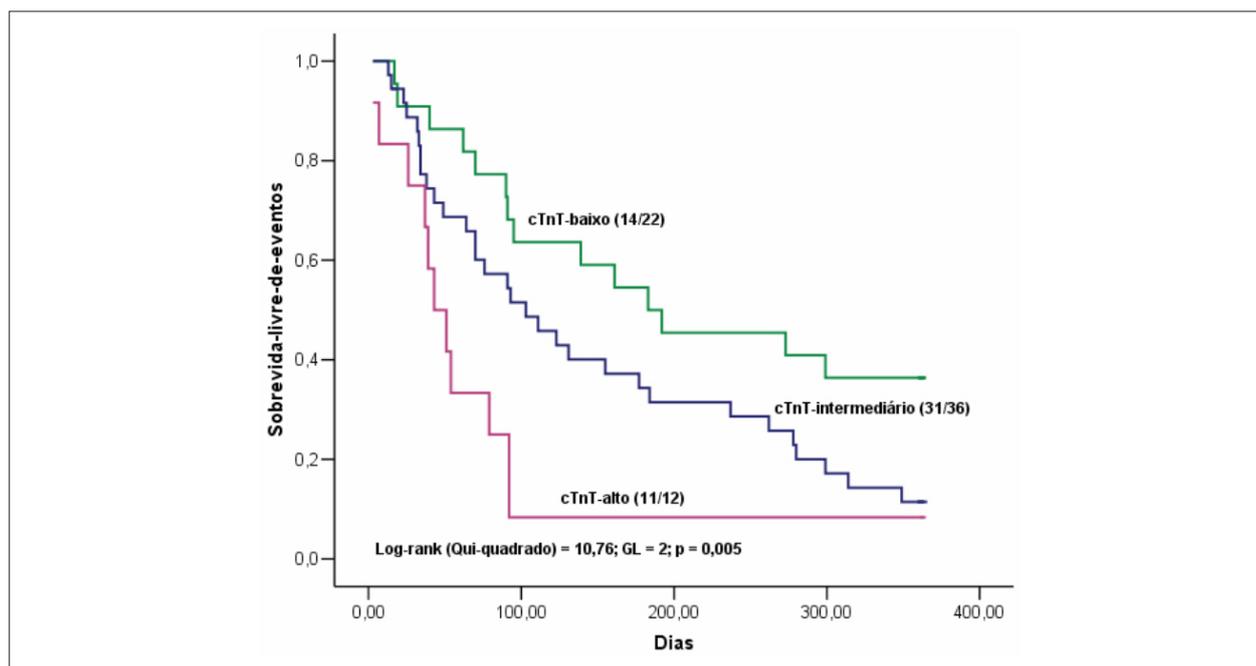
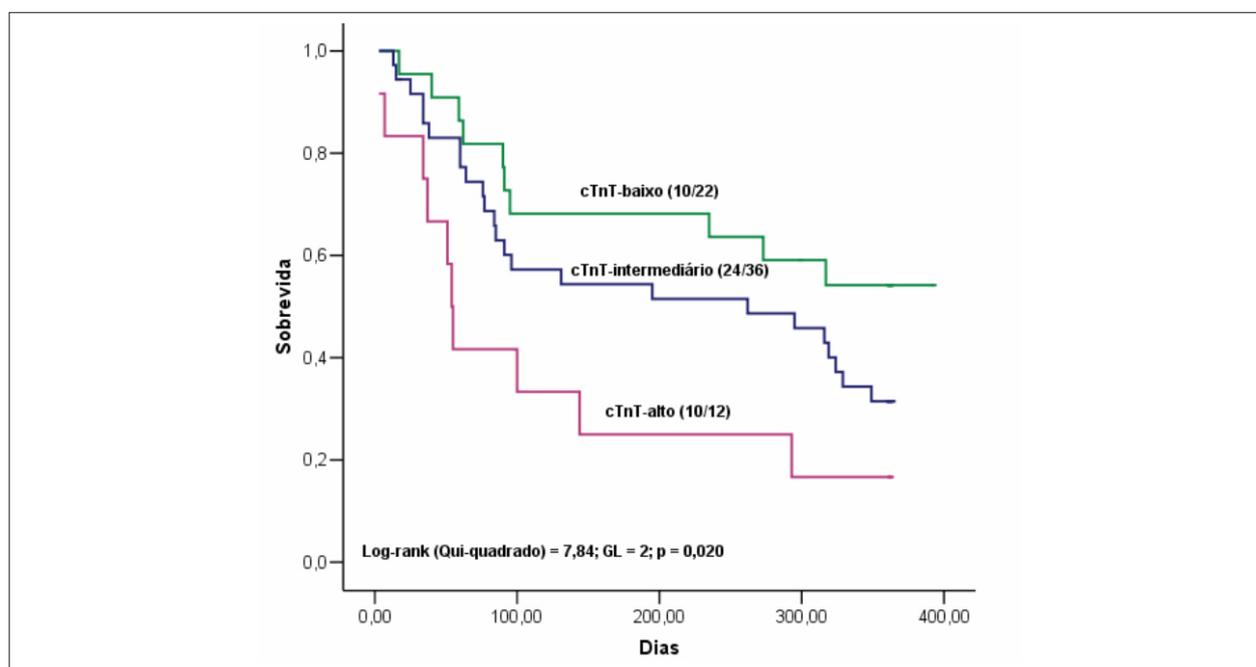
Outros autores têm descrito diferentes pontos de corte para predição de eventos adversos para as troponinas na IC, variando de 0,02 a 0,1 ng/ml para a troponina T^{11,13-15,18-21}, e de 0,04 a 0,5 ng/ml para a troponina I^{12,16,22}. Em três publicações^{13,18,19}, foi descrito o mesmo ponto de corte observado no presente estudo.

O mecanismo pelo qual as troponinas são liberadas na IC não é completamente compreendido, entretanto existem vários fatores que podem explicar a detecção desses biomarcadores nessa situação clínica. O processo fisiopatológico responsável pela destruição do aparelho contrátil na progressão da IC para o estágio terminal pode ser responsável pela liberação das troponinas²⁴, a saber: remodelação ventricular, apoptose, disfunção endotelial, alterações na microcirculação coronária, episódios recorrentes de isquemia ou infarto. Além disso, o aumento da pré-carga e o encurtamento do tempo de perfusão diastólica, os quais são comumente observados nos pacientes com IC descompensada, facilitam a degradação da troponina I, e esse achado provavelmente também pode ser válido para a cTnT. O estiramento dos cardiomiócitos, pelo aumento da pré-carga, e a ativação de proteases endógenas levando à degradação da troponina I parecem estar relacionados com a isquemia das camadas mais internas da parede do miocárdio^{25,26}. Observamos a presença de níveis aumentados de cTnT (> 0,01 ng/ml) em 16 dos 19 pacientes com IC de etiologia chagásica (84,2%), e 3 apresentaram níveis de cTnT > 0,100 ng/ml. Essa elevação pode ser decorrente de um processo inflamatório crônico na cardiopatia chagásica, levando à lesão miocárdica; como resultado, há a liberação das troponinas. Assim, a detecção das troponinas na IC parece indicar a destruição contínua dos cardiomiócitos, com progressão da IC para o seu estágio final, o que conseqüentemente sinaliza um mau prognóstico.

Tabela 2 – Concentração da troponina cardíaca T em relação à etiologia da insuficiência cardíaca descompensada

Etiologia	N	cTnT (ng/ml)	Varição (mín-máx)
Chagásica	19	0,053 ± 0,041	<0,010 – 0,138
Isquêmica	18	0,098 ± 0,122	<0,010 – 0,386
Valvar	13	0,037 ± 0,024	<0,010 – 0,093
Hipertensiva	9	0,086 ± 0,156	<0,010 – 0,496
Idiopática	8	0,032 ± 0,031	<0,010 – 0,089
Outras	3	0,024 ± 0,022	<0,010 – 0,042
Total	70	0,062 ± 0,089	<0,010 – 0,496

Os dados são apresentados como média ± desvio padrão e variação mínima e máxima; N - número de pacientes; cTnT - troponina cardíaca T.



Níveis elevados de troponinas foram detectados nos pacientes com insuficiência renal, na ausência de isquemia miocárdica aguda. Apesar das incertezas nos mecanismos de aumento das troponinas séricas na redução da função renal, a detecção desses marcadores parece refletir a necrose

miocárdica²⁷. Existem evidências indicando que a função renal contribui para a eliminação das troponinas cardíacas²⁸. Entretanto, nas síndromes coronarianas agudas, os níveis de cTnT foram fortemente preditores do prognóstico a curto prazo, mesmo quando a diminuição da função renal

Tabela 3 – Análise univariada e multivariada pelo método dos riscos proporcionais de Cox dos preditores de eventos clínicos em um ano de seguimento na insuficiência cardíaca descompensada

Predictores	Hazard ratio	IC 95%	P
Análise univariada			
Idade >55 anos	0,60	0,34 – 1,06	0,080
Sexo masculino	1,00	0,55 – 1,84	0,976
Classe IV da NYHA	1,38	0,65 – 2,95	0,404
IMC < 25 kg/m ²	1,50	0,86 – 2,63	0,157
Etiologia isquêmica	0,53	0,25 – 1,12	0,097
Etiologia chagásica	1,70	0,94 – 3,07	0,077
Diabete melito	1,11	0,55 – 2,23	0,768
IM prévio	0,57	0,26 – 1,28	0,173
PA sistólica < 100 mm Hg	1,03	0,52 – 2,02	0,933
PA diastólica < 80 mmHg	1,71	0,97 – 3,01	0,062
PA média ≤ 90 mm Hg	1,77	0,99 – 3,15	0,054
FEVE < 0,30	1,08	0,62 – 1,90	0,790
DDVE ≥ 70 mm	2,19	1,26 – 3,82	0,006
Nível de troponina cardíaca T			
≤ 0,020 ng/ml	1,00		
>0,020, < 0,100 ng/ml	1,86	0,99 – 3,51	0,054
≥0,100 ng/ml	3,66	1,63 – 8,21	0,002
Creatinina >1,3 mg/dl	1,31	0,75 – 2,30	0,345
TFG <60 ml/min	1,59	0,88 – 2,84	0,122
Sódio <135,0 mEq/l	1,88	1,07 – 3,32	0,029
Dobutamina	2,45	1,41 – 4,24	0,001
Análise multivariada*			
DDVE ≥70 mm	1,92	1,06 – 3,47	0,031
Nível de troponina cardíaca T			
≤0,020 ng/ml	1,00		
>0,020, <0,100 ng/ml	1,83	0,92 – 3,63	0,085
≥0,100 ng/ml	3,95	1,64 – 9,49	0,002
Sódio <135,0 mEq/l	1,79	1,02 – 3,15	0,044

*Na análise multivariada, foram incluídas as variáveis clínicas e laboratoriais de apresentação dos pacientes, não sendo incluída a variável dobutamina; IC - intervalo de confiança; NYHA - New York Heart Association; IMC - índice de massa corpórea; IM - infarto do miocárdio; PA - pressão arterial; FEVE - fração de ejeção do ventrículo esquerdo; DDVE - diâmetro diastólico final do ventrículo esquerdo; TFG - taxa de filtração glomerular estimada (Cockcroft-Gault).

estava presente²⁹. No presente estudo, os mecanismos de lesão miocárdica na IC descompensada associados com a diminuição do clearance da cTnT por causa da disfunção renal podem explicar as concentrações aumentadas desse marcador no grupo cTnT-alto.

O pior prognóstico associado com a administração de dobutamina deve ser interpretado com cautela, pois o seu uso provavelmente reflete doença mais avançada e

conseqüentemente um mau prognóstico, em vez de um efeito direto dessa medicação nos resultados clínicos.

Limitações do estudo

O tamanho da amostra desta coorte foi relativamente pequeno; entretanto, em razão das altas taxas de resultados clínicos adversos nessa população com doença avançada, foi possível demonstrar a relação entre a cTnT e o prognóstico desses pacientes. Além do mais, este estudo somente incluiu pacientes com disfunção sistólica. Portanto, o valor prognóstico da cTnT na IC com função sistólica preservada é desconhecido. Também não analisamos os níveis séricos de outros marcadores prognósticos na IC, como o peptídeo natriurético do tipo B (BNP ou NT-ProBNP), pois esses marcadores não estavam disponíveis em nosso país na ocasião em que este estudo foi realizado. Entretanto, em dois estudos^{14,21}, demonstrou-se que a combinação dos níveis da cTnT e do BNP foi capaz de estratificar o prognóstico de pacientes hospitalizados com IC descompensada. Em uma publicação prévia³⁰ do nosso grupo, pudemos observar que níveis elevados de NT-proBNP estiveram associados com um risco 3,6 vezes maior de morte em 90 dias nos pacientes com IC descompensada.

Outra limitação potencial deste estudo foi a de que a angiografia coronária não foi rotineiramente realizada nesses pacientes. Assim, a doença arterial coronária não-diagnosticada e a presença de microinfartos são explicações possíveis para a elevação dos níveis da cTnT. De fato, a associação entre a IC de etiologia isquêmica e infartos prévios do miocárdio nos pacientes no grupo cTnT-alto (tab. 4) corrobora com essa hipótese.

Implicações clínicas

Este estudo fornece evidências que confirmam que elevações nos níveis de cTnT são associadas com menor sobrevida e sobrevida livre de eventos na IC descompensada. Além disso, este estudo demonstrou que não somente a elevação da cTnT, mas também o grau de elevação desse marcador, permite a estratificação dos pacientes com IC descompensada em grupos de risco para resultados clínicos adversos. Em uma era de contenção de despesas, a utilização de marcadores bioquímicos e outros indicadores prognósticos para a identificação dos pacientes com IC com alto risco de morte ou eventos adversos pode otimizar a alocação de recursos e estimular o desenvolvimento de estratégias terapêuticas custo-efetivas para melhora dos resultados.

Tendo-se observado que a troponina T foi detectada nos pacientes com cardiopatia chagásica, esse marcador poderia ser utilizado no seguimento desses pacientes, ao lado de outros biomarcadores, tais como o BNP ou NT-ProBNP. Além disso, nos pacientes com a forma indeterminada da doença de Chagas, a detecção das troponinas poderia indicar aqueles em risco para o desenvolvimento de cardiopatia. Entretanto, essas hipóteses necessitam de novos estudos para sua comprovação.

A utilização de biomarcadores de lesão miocárdica pode

Tabela 4 – Grupos de pacientes em relação à troponina cardíaca T e às características clínicas

Características	Grupos – Troponina cardíaca T			P
	Baixo (n = 22)	Intermediário (n = 36)	Alto (n = 12)	
Idade (anos)	51,5 ± 15,8	52,4 ± 16,1	64,3 ± 11,3	0,071
Sexo masculino	15 (68,2%)	26 (72,2%)	7 (58,3%)	0,668
Classe IV da NYHA	18 (81,8%)	31 (86,1%)	10 (83,3%)	0,905
IMC (kg/m ²)	24,6 ± 3,7	23,9 ± 4,7	24,9 ± 3,3	0,535
Duração da IC (anos)	4,2 ± 6,4	4,6 ± 5,9	7,2 ± 6,3	0,120
Etiologia isquêmica	7 (31,8%)	4 (11,1%)	7 (58,3%)	0,004
Diabete melito	4 (18,2%)	5 (13,9%)	5 (41,7%)	0,110
IM prévio	5 (22,7%)	3 (8,3%)	7 (58,3%)	0,001
Fibrilação atrial	4 (18,2%)	6 (16,7%)	3 (25,0%)	0,812
PA sistólica (mmHg)	115,2 ± 30,0	107,9 ± 17,8	116,7 ± 34,7	0,674
PA diastólica (mmHg)	77,8 ± 24,7	75,8 ± 12,3	77,5 ± 18,6	0,655
PA média (mmHg)	90,3 ± 24,4	86,5 ± 12,6	90,6 ± 22,8	0,681
Frequência cardíaca (bpm)	86,7 ± 24,0	85,9 ± 17,8	86,5 ± 16,2	0,979
FEVE (%)	33,0 ± 7,7	29,7 ± 7,9	32,9 ± 10,5	0,289
DDVE (mm)	70,2 ± 8,1	73,3 ± 10,5	70,3 ± 11,5	0,491
Creatinina (mg/dl)	1,3 ± 0,3	1,4 ± 0,5	1,8 ± 0,8	0,063
TFG (ml/min)	66,5 ± 26,6	56,4 ± 21,6	40,4 ± 17,2	0,010
Sódio (mEq/l)	136,1 ± 4,9	135,9 ± 5,7	135,4 ± 5,9	0,995
cTnT (ng/ml)	0,006 ± 0,007	0,046 ± 0,020	0,212 ± 0,128	<0,001
CK-MB mass (ng/ml)	1,9 ± 0,8	2,8 ± 1,4	7,3 ± 11,0	<0,001
Dobutamina	9 (40,9)	22 (61,1)	5 (41,7)	0,249

Grupos troponina cardíaca T: baixa (cTnT ≤ 0,020 ng/ml), intermediária (cTnT > 0,020 ou < 0,100 ng/ml) e alta (cTnT ≥ 0,100 ng/ml); Os dados são apresentados com média ± desvio padrão ou número (percentagem); NYHA - New York Heart Association; IMC - índice de massa corpórea; IC - insuficiência cardíaca; IM - infarto do miocárdio; PA - pressão arterial; FEVE - fração de ejeção do ventrículo esquerdo; DDVE - diâmetro diastólico do ventrículo esquerdo; TFG - taxa de filtração glomerular (Cockcroft-Gault); cTnT - troponina cardíaca T; CK-MB - creatino fosfoquinase fração-MB.

auxiliar os médicos a aprimorarem o julgamento clínico nas decisões individuais sobre condutas terapêuticas no paciente com IC descompensada. Até que mais dados estejam disponíveis, os pacientes com descompensação da IC e elevação dos níveis de cTnT devem ser submetidos a investigação intensiva e otimização terapêutica da IC, sempre com base em evidências.

Agradecimentos

Agradecemos a Roche Diagnostics por terem gentilmente fornecidos os reagentes e a instrumentação necessários para a realização dos ensaios de troponina cardíaca T e CK-MB massa.

Potencial Conflito de Interesses

Declaro não haver conflito de interesses pertinentes.

Fontes de Financiamento

O presente estudo não teve fontes de financiamento externas.

Vinculação Acadêmica

Este artigo é parte de tese de Doutorado de Carlos Henrique Del Carlo pela Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo.

Referências

- O'Connell JB, Bristow M. Economic impact of heart failure in the United States: time for a different approach. *J Heart Lung Transplant*. 1993; 13: S107-S112.
- Berry C, Murdoch DR, McMurray JJV. Economics of chronic heart failure. *Eur J Heart Failure*. 2001; 3 (3): 283-91.
- Rosamond W, Flegal K, Friday G, Furie K, Go A, Greenlund K, et al. Heart disease and stroke statistics-2007 update: a report from the American Heart Association Statistics Committee and Stroke Statistics Subcommittee. *Circulation*. 2007; 115 (5): e69-171.
- Ohman EM, Armstrong PW, Christenson RH, Granger CB, Katus HA, Hamm CW, et al. Cardiac troponin T levels for risk stratification in acute myocardial ischemia. GUSTO IIA Investigators. *N Engl J Med*. 1996; 335 (18): 1333-41.
- Missou E, Calzolari C, Pau B. Circulating cardiac troponin I in severe congestive heart failure. *Circulation*. 1997; 96 (9): 2953-8.
- Eichhorn E. Prognosis determination in heart failure. *Am J Med*. 2001; 110 (Suppl 7A): 145-365.
- Kearney MT, Fox KA, Lee AJ, Prescott RJ, Shah AM, Atin PD, et al. Predicting death due to progressive heart failure in patients with mild to moderate chronic heart failure. *J Am Coll Cardiol*. 2002; 40 (10): 1801-8.
- Brophy JM, Dagenais GR, McSherry F, Williford W, Yusuf S. A multivariate model for predicting mortality in patients with heart failure and systolic dysfunction. *Am J Med*. 2004; 116 (5): 300-4.
- Felker GM, Leimberger JD, Califf RM, Cuffe MS, Massie BM, Adams KF Jr, et al. Risk stratification after hospitalization for decompensated heart failure. *J Card Fail*. 2004; 10 (6): 460-6.
- Fonarow GC, Adams KF, Abraham WT, Yancy CW, Boscardin WJ. Risk stratification for in-hospital mortality in acutely decompensated heart failure. *JAMA*. 2005; 293 (5): 572-80.
- Setsuta K, Seino Y, Takahashi N, Ogawa T, Sasaki K, Harada A, et al. Clinical significance of elevated levels of cardiac troponin T in patients with chronic heart failure. *Am Heart J*. 1999; 84 (5): 608-11.
- La Vecchia L, Mezzena G, Zanolla L, Paccanaro M, Varotto L, Bonanno C, et al. Cardiac troponin I as diagnostic and prognostic marker in severe heart failure. *J Heart Lung Transplant*. 2000; 19 (7): 644-52.
- Sato Y, Yamada T, Taniguchi R, Nakai K, Makiyama T, Okada H, et al. Persistently increased serum concentrations of cardiac troponin T in patients with idiopathic dilated cardiomyopathy are predictive of adverse outcomes. *Circulation*. 2001; 103 (3): 369-74.
- Ishii J, Nomura M, Nakamura Y, Naruse H, Mori Y, Ishikawa T, et al. Risk stratification using a combination of cardiac troponin T and brain natriuretic peptide in patients hospitalized for worsening chronic heart failure. *Am J Cardiol*. 2002; 89 (6): 691-5.
- Perna ER, Macin SM, Parras JJ, Pantich R, Fariás EF, Badaracco JR, et al. Cardiac troponin T levels are associated with poor short- and long-term prognosis in patients with acute cardiogenic pulmonary edema. *Am Heart J*. 2002; 143 (5): 814-20.
- Horwich T, Patel J, MacLellan WR, Fonarow GC. Cardiac troponin I is associated with impaired hemodynamics, progressive left ventricular dysfunction, and increased mortality rates in advanced heart failure. *Circulation*. 2003; 108 (7): 833-8.
- Del Carlo CH, Pereira-Barretto AC, Strunz CC, Latorre MRDO, Ramires JAF. Serial measure of cardiac troponin T levels for prediction of clinical events in decompensated heart failure. *J Card Fail*. 2004; 10 (1): 43-8.
- Hudson MP, O'Connor CM, Gattis WA, Tassisa G, Hasselblad V, Holleman CM, et al. Implications of elevated cardiac troponin T in ambulatory patients with heart failure: a prospective analysis. *Am Heart J*. 2004; 147 (3): 546-52.
- Perna ER, Macin SM, Canella JP, Augier N, Stival JL, Cialzeta JR, et al. Ongoing myocardial injury in stable severe heart failure: value of cardiac troponin T monitoring for high-risk patient identification. *Circulation*. 2004; 110 (16): 2376-82.
- Perna ER, Macin SM, Cimbaro Canella JP, Alvarenga PM, Ríos NG, Pantich R, et al. Minor myocardial damage detected by troponin T is a powerful predictor of long-term prognosis in patients with acute decompensated heart failure. *Int J Cardiol*. 2005; 99 (2): 253-61.
- Perna ER, Macin SM, Cimbaro Canella JP, Szyszko A, Franciosi V, Vargas Morales W, et al. Importance of early combined N-terminal pro-brain natriuretic peptide and cardiac troponin T measurements for long-term risk stratification of patients with decompensated heart failure. *J Heart Lung Transplant*. 2006; 25 (10): 1230-40.
- You JJ, Austin PC, Alter DA, Ko DT, Tu JV. Relation between cardiac troponin I and mortality in acute decompensated heart failure. *Am Heart J*. 2007; 153 (4): 462-70.
- Nieminen MS, Bohm M, Cowie MR, Drexler H, Filippatos GS, Jondeau G, et al. Executive summary of the guidelines on the diagnosis and treatment of acute heart failure: the Task Force on Acute Heart Failure of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J*. 2005; 26 (4): 384-416.
- Del Carlo CH, O'Connor CM. Cardiac troponins in congestive heart failure. *Am Heart J*. 1999; 138 (4 Pt 1): 646-53.
- Logeart D, Beyne P, Cusson C, Tokmakova M, Leban M, Guiti C, et al. Evidence of cardiac myolysis in severe nonischemic heart failure and the potential role of increased wall strain. *Am Heart J*. 2001; 141 (2): 247-53.
- Feng J, Schaus BJ, Fallavollita JA, Lee TC, Cauty JM Jr. Preload induces troponin I degradation independently of myocardial ischemia. *Circulation*. 2001; 103 (16): 2035-7.
- Freda BJ, Tang WH, Van Lente F, Peacock WF, Francis GS. Cardiac troponins in renal insufficiency: review and clinical implications. *J Am Coll Cardiol*. 2002; 40 (12): 2065-71.
- Ziebig R, Lun A, Hoher B, Priem F, Altermann C, Asmus G, et al. Renal elimination of troponin T and troponin I. *Clin Chem*. 2003; 49 (7): 1191-3.
- Aviles RJ, Askari AT, Lindahl B, Wallentin L, Jia G, Ohman EM, et al. Troponin T levels in patients with acute coronary syndromes, with or without renal dysfunction. *N Engl J Med*. 2002; 346 (26): 2047-52.
- Pereira-Barretto AC, de Oliveira Jr MT, Strunz CC, Del Carlo CH, Scipioni AR, Ramires JA. Serum NT-proBNP levels are a prognostic predictor in patients with advanced heart failure. *Arq Bras Cardiol*. 2006; 87 (2): 174-7.