

# Dosagem Única de Troponina Cardíaca T Prediz Risco Adverso na Insuficiência Cardíaca Descompensada

*Single Cardiac Troponin T Measurement Predicts Risk for Adverse Outcome in Decompensated Heart Failure*

Manoel D. C. Oliveira<sup>1,2,3,4</sup>, Juliana Álvares<sup>4</sup>, Maria Consolação V. Moreira<sup>4</sup>

Hospital Felício Rocho<sup>1</sup>; Hospital Odilon Behrens-Residência Clínica Médica<sup>2</sup>; Hospital João XXIII-FHEMIG<sup>3</sup>; Faculdade Medicina Universidade Federal Minas Gerais<sup>4</sup>, Belo Horizonte, MG - Brasil

## Resumo

**Fundamento:** O aumento discreto de troponina cardíaca no sangue de pacientes com insuficiência cardíaca (IC) sugere que miofibrilas são degradadas no miocárdio e liberadas na circulação, refletindo um processo contínuo e progressivo de lesão do aparato contrátil.

**Objetivo:** Correlacionar o nível sérico da troponina cardíaca-T (TnTc) à admissão hospitalar de pacientes com IC descompensada e o prognóstico.

**Métodos:** Foram incluídos 79 pacientes consecutivos, internados por IC descompensada, com FEVE  $\leq$  45%, acompanhados por 8 meses. Excluiu-se pacientes em uso de inotrópico venoso, com síndrome coronariana aguda, tromboembolismo pulmonar, creatinina  $>$  2,5 mg%, insuficiência hepática ou doenças neuromusculares.

**Resultados:** Detectou-se TnTc elevada ( $\geq$ 0,02 ng/ml) em 37 pacientes (46,84%). A mortalidade global foi de 35,4%. Nos grupos TnTc elevada e TnTc baixa ( $<$ 0,02 ng/ml) ocorreram, respectivamente, 19 versus 9 óbitos (RR=2,4; 95%CI 1,24-4,63;  $p=0,011$ ), 5 versus 4 transplantes cardíacos (RR=1,42; 95%CI 0,41-4,89;  $p=0,73$ ), 11 pacientes versus 7 necessitaram inotrópicos endovenosos (RR=1,78; 95%CI 0,77-4,12;  $p=0,26$ ), e 14 versus 10 foram rehospitalizados (RR=1,85; 95%CI 0,95-3,6;  $p=0,10$ ). A concentração média da troponina foi significativamente mais elevada naqueles que morreram ( $0,071 \pm 0,119$  vs  $0,032 \pm 0,046$ ;  $p=0,004$ ). Na análise multivariada, a persistência da terceira bulha e necessidade de inotrópicos endovenosos emergiram como preditores independentes de morte, entretanto observamos tendência à maior mortalidade para os pacientes com TnTc elevada comparada àqueles com troponina baixa (HR=2,64; 95%CI 0,91-7,63;  $p=0,07$ ).

**Conclusão:** A dosagem única de TnTc à admissão hospitalar em pacientes com IC descompensada prediz desfechos adversos e deverá ser considerada na estratificação precoce de morbimortalidade a longo prazo. (Arq Bras Cardiol. 2010; [online]. ahead print, PP.0-0)

**Palavras-chave:** Insuficiência cardíaca, prognóstico, troponina T/administração & dosagem.

## Abstract

**Background:** The slight increase in cardiac troponin in the blood of patients with heart failure (HF) suggests that myofibrils are degraded in the myocardium and released in the circulation, reflecting a continuous and progressive injury process in the contractile system.

**Objective:** To correlate the serum levels of cardiac troponin T (TnT) at the hospital admission of patients with decompensated HF and prognosis.

**Methods:** A total of 79 consecutive patients, hospitalized due to decompensated HF, with LVEF  $\leq$  45%, were included in the study. Patients were followed for 8 months. We excluded patients using intravenous inotropic agents, as well as those with acute coronary syndrome, pulmonary thromboembolism, creatinine levels  $>$  2.5 mg%, liver failure, or neuromuscular diseases.

**Results:** High levels of TnT ( $\geq$ 0.02 ng/ml) were detected in 37 patients (46.84%). The global mortality was 35.4%. In the groups with high TnT and low TnT levels ( $<$ 0.02 ng/ml) there were, respectively, 19 versus 9 deaths (RR=2.4; 95%CI 1.24-4.63;  $p=0.011$ ), 5 versus 4 heart transplants (RR=1.42; 95%CI 0.41-4.89;  $p=0.73$ ), 11 versus 7 patients needed IV inotropic agents (RR=1.78; 95%CI 0.77-4.12;  $p=0.26$ ) and 14 versus 10 patients were re-hospitalized (RR=1.85; 95%CI 0.95-3.6;  $p=0.10$ ). Mean troponin levels were significantly higher in those individuals who died ( $0.071 \pm 0.119$  vs  $0.032 \pm 0.046$ ;  $p=0.004$ ). At the multivariate analysis, the persistence of the third sound and the need for IV inotropic agents showed to be independent predictors of death; however, we observed a higher tendency towards mortality for patients presenting high TnT when compared to those with low troponin levels (HR=2.64; 95%CI 0.91-7.63;  $p=0.07$ ).

**Conclusion:** The single troponin measurement at hospital admission in patients with decompensated HF predicts adverse outcomes and should be considered at the early stratification of long-term morbimortality. (Arq Bras Cardiol. 2010; [online]. ahead print, PP.0-0)

**Key words:** Heart failure; prognostic; troponin T/administration & dosage.

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

Correspondência: Manoel Domingos C. Oliveira •

Rua Aymorés, 2255 apto/1402 - 30140-072 - Lourdes - Belo Horizonte, MG - Brasil

E-mail: [manoeldomingos@felicoop.org.br](mailto:manoeldomingos@felicoop.org.br), [mdco@cardio.br](mailto:mdco@cardio.br)

Artigo recebido em 10/02/09; revisado recebido em 04/08/09; aceito em 20/08/09.

## Introdução

O processo de deterioração da insuficiência cardíaca (IC) crônica é normalmente pontuado por várias admissões hospitalares em decorrência de descompensações agudas. Neste contexto provavelmente ocorre perda de células miocárdicas devido à apoptose e necrose, o que contribui para a evolução da disfunção miocárdica<sup>1,2</sup>. Estudos clínicos em angina instável<sup>3,4</sup> utilizando a troponina cardíaca, um marcador altamente sensível e específico de lesão do cardiomiócito, mostraram que pacientes com níveis discretamente elevados, mas bem inferiores àqueles encontrados no infarto agudo do miocárdio, possuíam pior prognóstico com relação aos que apresentavam valores persistentes dentro da faixa de normalidade. Esses pacientes beneficiaram-se de conduta terapêutica mais agressiva com heparina de baixo peso molecular, uso de glicoproteína IIb-IIIa e de estratégias mais invasivas, como cineangiogramia precoce e procedimentos de revascularização miocárdica. De maneira análoga, vários estudos avaliaram o papel dos níveis séricos das troponinas cardíacas na IC<sup>5-21</sup> e tentaram correlacionar com o prognóstico da doença, demonstrando que níveis séricos desses marcadores estavam elevados em percentagem alta de pacientes com IC descompensada (ICdp) e poderiam se constituir como preditores de morbimortalidade desta síndrome. A finalidade do presente estudo é investigar se o nível sérico da troponina cardíaca-T (TnTc)  $\geq 0,02$  ng/ml em única dosagem, à admissão hospitalar, poderia se correlacionar ao prognóstico adverso em pacientes com ICdp.

## Métodos

### Pacientes

Constituímos um estudo de coorte prospectiva em pacientes hospitalizados por ICdp, acompanhados por 8 meses. O estudo incluiu 79 pacientes consecutivos internados com ICdp, em 3 hospitais gerais, sendo a Unidade de IC e Transplante Cardíaco da Clínica Cardiologia do Hospital Felício Rocho-BH, a Enfermaria de Clínica Médica do Hospital Odilon Behrens-BH e a Enfermaria de Clínica Médica do Hospital João XXIII-BH, no período de março de 2003 a março de 2004.

A pesquisa foi aprovada pelos Comitês de Ética em Pesquisa das instituições. Os pacientes concordaram e assinaram o termo de consentimento livre e esclarecido.

Os critérios de inclusão foram a internação hospitalar por ICdp, não ter feito uso de inotrópicos venosos até a coleta de sangue, ter idade superior a 18 anos, apresentar fração de ejeção ventricular esquerda (FEVE)  $\leq 45\%$  e concordância livre e esclarecida em participar do estudo. O diagnóstico de IC à admissão hospitalar foi feito usando dados clínicos e radiológicos, utilizando-se os critérios de Boston<sup>22</sup> para definição de IC e de Stevenson para classificação clínico-hemodinâmica<sup>23</sup>.

Os critérios de exclusão foram a FEVE  $> 45\%$ , fase aguda de doenças coronarianas, apresentar creatinina  $> 2,5$  mg%, uso de inotrópicos venosos antes da coleta de sangue para análise da TnTc, ter idade inferior a 18 anos, outras comorbidades como

doenças pulmonares com hipertensão pulmonar, suspeita de tromboembolismo pulmonar, insuficiência hepática e doenças neuromusculares ou inflamatórias. Foram excluídos também pacientes portadores de doenças valvares cardíacas com característica de barreira, como estenose mitral e aórtica.

### Definição dos desfechos e acompanhamento

O desfecho primário foi mortalidade por todas as causas, transplante cardíaco e rehospitalização por ICdp. O mecanismo de morte cardiovascular foi definido como IC progressiva e morte súbita. Os desfechos secundários foram hipotensão arterial (PAS  $< 90$  mmHg ou PAS-PAD  $\div$  PAS  $< 25\%$ )<sup>23</sup> com necessidade de drogas inotrópicas, hiponatremia persistente por mais de sete dias ( $\text{Na}^+ \leq 130$  meq/l) e persistência de terceira bulha por mais de uma semana.

Os pacientes foram acompanhados por um período de 08 meses, com visitas ambulatoriais aos 02, 05 e 08 meses. Pacientes que não puderam ser vistos pelos pesquisadores foram contatados por telefone, ou o contato foi feito com os próprios familiares ou com os respectivos médicos assistentes.

### Aspectos relativos aos exames bioquímicos e ecocardiográficos

A coleta de sangue foi obtida nas primeiras 120 horas após a internação. As dosagens de TnTc foram realizadas por patologistas clínicos que desconheciam os pacientes, os quadros clínicos e os desfechos de interesse. Utilizou-se a Troponina-T-STAT (Short-Turn-Around-Time), Elecsys®, Roche-Diagnosis, de terceira geração, com capacidade para detecção de 0,01 a 25,0 ng/ml. Valores inferiores ao limite de medição foram indicados como  $< 0,01$  ng/ml.

Exames bioquímicos como ureia, creatinina, ionograma e hemograma foram realizados em todos pacientes e comparados entre os grupos.

As medidas ecocardiográficas foram também analisadas. Além da FEVE, foram estudadas as dimensões do átrio esquerdo (AE), os diâmetros sistólico final (DSF) e diastólico final do ventricular esquerdo (DDF), os volumes sistólico final e diastólico final do ventrículo esquerdo.

### Análise estatística dos resultados

Os dados foram analisados pelo programa Epi-Info (CDC-Atlanta) versão 3.2 fevereiro de 2004. Para o cálculo da amostra considerou-se um erro- $\alpha$  de 5% e um erro- $\beta$  de 20%, com uma prevalência do aumento da troponina cardíaca ( $\geq 0,02$  ng/ml) no grupo com ICdp de no mínimo 20% e máximo de 50%.

Variáveis qualitativas foram expressas com o valor relativo e percentual, e a diferença entre os grupos com ou sem aumento da TnTc foi avaliada pelo qui-quadrado e teste de Fisher. As variáveis contínuas foram apresentadas com média e desvio padrão, e os testes ANOVA e Kruskal-Wallis foram aplicados para comparar os grupos conforme a presença ou não de amostras paramétricas, respectivamente. O nível de significância foi considerado se o valor de  $p < 0,05$ . Risco relativo foi utilizado para verificarmos a associação da TnTc com os desfechos de interesse. Para análise multivariada, utilizamos

o modelo de regressão de Cox, sendo avaliada a associação de variáveis que se relacionaram com óbito, considerando o valor de  $p$  até 20%, o hazard ratio (HR) e o IC95%. A curva de sobrevivência para os dois grupos foi estimada pelo método de Kaplan-Meier e comparados pelo teste log-rank.

Para determinarmos o ponto de corte da dosagem de TnTc que se relacionaria com o desfecho óbito, submetemos o valor de 0,02 ng/ml à curva ROC, sendo utilizado o programa SPSS (Chicago-Illinois) versão 10.0.

## Resultados

### Características à internação hospitalar dos pacientes com ICdp e sua relação com nível sérico da Troponina cardíaca-T

As características gerais dos pacientes com ICdp são apresentadas na Tabela 1. A concentração média TnTc foi  $0,0046 \pm 0,0081$  ng/ml. Trinta e sete (46,84%) pacientes apresentaram troponina elevada (TnTc  $\geq 0,02$  ng/ml) e 42 baixa (TnTc  $< 0,02$  ng/ml). Os grupos não se diferiram estatisticamente com relação às variáveis sexo, idade, perfil hemodinâmico, PAS, PAD e frequência cardíaca. Setenta e oito pacientes exibiram 8 ou mais Critérios de Boston para definição de IC (diagnóstico *definido de IC*) e apenas um apresentava-se com 7 critérios (diagnóstico *possível de IC*). Todos indivíduos com TnTc elevada possuíam critérios definidos para IC.

Com relação ao perfil hemodinâmico da ICdp à admissão hospitalar (Classificação de Stevenson), 64 (81%) pacientes encontravam-se no quadrante "B" (com congestão e sem baixa perfusão), 3 (3,8%) na quadrante "L" (sem congestão e com baixa perfusão) e 12 (15,2%) se encontravam na quadrante "C" (com congestão e baixa perfusão).

As comorbidades detectadas nos pacientes descompensados foram tabagismo, alcoolismo e doença da tireóide, não havendo diferenças estatisticamente significativas entre os grupos. A fibrilação atrial e distúrbios de condução átrio-ventricular estiveram presentes em 18 (25,31%) e 58 (73,41%) pacientes, respectivamente.

A medicação em uso, à internação hospitalar, foram os inibidores da enzima conversora da angiotensina-IECAs (58/73,4%), o digital (40/50,6%), os antagonistas da aldosterona (38/48,10%) e os betabloqueadores (14/17,7%). A proporção destes medicamentos específicos foi similar nos dois grupos, sem diferença estatística.

A FEVE média nos pacientes foi de 27,02%, sendo que a maioria (75/94,9%) apresentava FEVE  $< 40\%$ , três pacientes com 40%, e apenas um igual a 44%. Quando se analisou a média da fração de ejeção do ventrículo esquerdo dos grupos, TnTc baixa ( $28,11 \pm 7,76\%$ ) e elevada ( $25,78 \pm 6,44\%$ ), não houve diferença estatisticamente significativa ( $p=0,15$ ). O mesmo ocorreu às análises das medidas do AE, do DSF e DDF ventricular esquerdo, assim como na análise das médias do nível sérico de hemoglobina, dos leucócitos, do sódio e do potássio. A média da creatinina sérica foi maior nos pacientes com TnTc  $\geq 0,02$  ng/ml ( $1,41 \pm 0,39$  versus  $1,17 \pm 1,85$ ,  $p=0,004$ ).

Com relação às etiologias, os pacientes não se diferiram estatisticamente nos grupos TnTc baixa e alta. As causas

Tabela 1 - Características à internação de 79 pacientes com ICdp de acordo com a dosagem de troponina cardíaca-T (TnTc)

Características	TnTc > 0,02 ng/ml (n=37)	TnTc < 0,02 ng/ml (n=42)	p
Sexo masculino (%)	70,3	52,3	0,16
Idade (anos)	57,08±18,35	53,90±16,74	0,42
Critério hemodinâmico (n)			
B	28	36	0,39
L	1	2	1,00
C	8	4	0,23
PAS (mmHg)	117±24	118±25	0,82
PAD (mmHg)	75±16	80±16	0,23
Frequência cardíaca (bpm)	90±25	88±18	0,68
Medidas ecocardiográficas			
FEVE (%)	25,78±6,44	28,11±7,76	0,15
Átrio esquerdo (mm)	48,94±6,32	47,42±6,75	0,32
DSF (mm)	59,08±10,33	58,03±10,95	0,67
DDF (mm)	67,89±10,17	67,68±10,98	0,93
Exames bioquímicos			
Hemoglobina (g%)	13,28±1,59	12,93±1,85	0,33
Leucócitos globais (mm <sup>3</sup> )	7,455±2,815	7,599±2,318	0,82
Creatinina (mg%)	1,41±0,39	1,17±0,35	0,004
Sódio (meq/l)	133,24±5,52	135,52±5,76	0,07
Potássio (meq/l)	4,10±0,39	4,08±0,51	0,07
Etiologias (n)			
Hipertensiva	7	9	0,91
Cardiomiopatia dilatada	5	10	0,38
Isquêmica	6	8	0,97
Chagas	9	4	0,14
Álcool	3	2	0,88
Valvar	2	3	1,00
Periparto	1	2	1,00
Diabetes Mellitus	0	1	1,00
Pós-quimioterapia	0	1	1,00
Miscelânea	4	2	0,41

PAS - pressão arterial sistólica; PAD - pressão arterial diastólica; DSF - diâmetro sistólico final VE; DDF - diâmetro diastólico final VE.

predominantes foram a hipertensiva, seguida pela cardiomiopatia dilatada idiopática, isquêmica e chagásica.

### Relação da dosagem sérica da Troponina Cardíaca T e os desfechos clínicos

Os eventos adversos foram mais frequentes em pacientes com a TnTc elevada. Ocorreram 28 óbitos cardiovasculares

(19 mortes por IC refratária e 9 mortes súbitas) durante o acompanhamento, o que corresponde a uma taxa de mortalidade de 35,4%, sendo 19 óbitos no grupo com TnTc elevada e 9 no grupo com TnTc baixa (RR=2,40; IC95% 1,24-4,63,  $p=0,011$ ). Não houve diferença estatisticamente significativa entre os grupos com relação à rehospitalização, ao risco de transplante cardíaco, de hipotensão arterial com necessidade de inotrópicos endovenosos e de hiponatremia persistente por mais de uma semana ( $\text{Na}^+ \leq 130 \text{ meq/l}$ ). Pacientes com TnTc elevada possuíam risco maior (RR=1,94; IC95% 1,23-3,08;  $p=0,005$ ) de persistirem com terceira bulha mais de uma semana, tendo este achado sido observado em 39 pacientes, 25 destes (64,1%) pertencentes ao grupo troponina elevada (Tabela 2).

A análise da curva de Kaplan-Meier mostrou que a probabilidade de sobrevivida foi menor no grupo com troponina elevada (log-rank,  $p=0,007$ ). Chamando a atenção para a divergência da curva desde o início do estudo (Fig.1).

A etiologia da IC não se associou ao aumento do risco de óbito na coorte estudada, mesmo quando se estratificou para TnTc alta ou baixa. Digno de nota, a etiologia chagásica contribuiu com 13 pacientes, sendo que 9 (69%) apresentaram-se com TnTc elevada, ocorrendo 6 óbitos neste grupo, mas sem aumento do risco em relação aos pacientes chagásicos com TnTc baixa (Tabela 3).

#### Análise da curva ROC

O ponto de corte da dosagem da TnTc para óbito foi igual a 0,02ng/ml, sendo obtida uma área sob a curva ROC de 69,7% (IC95% 0,577-0,816), com sensibilidade de 67% e especificidade de 66% (Fig.2). A área sob a curva para os desfechos combinados de óbito e transplante, para o mesmo ponto de corte foi igual a 67,4% (IC95% 0,533-0,795).

#### Concentrações séricas da TnTc em pacientes hospitalizados com ICdp e efeitos nos desfechos estudados

A média das concentrações séricas da TnTc à admissão foi mais alta nos pacientes que morreram durante o seguimento. Do mesmo modo, a média das concentrações foram mais elevadas nos pacientes que se submeteram ao transplante cardíaco ou morreram (desfecho combinado), nos que persistiam com terceira bulha e naqueles que tiveram hiponatremia por mais que uma semana. As concentrações da TnTc não se diferiram estatisticamente nos

pacientes transplantados cardíacos ou não e naqueles que desenvolveram ou não hipotensão arterial com necessidade de inotrópicos (Tabela 4).

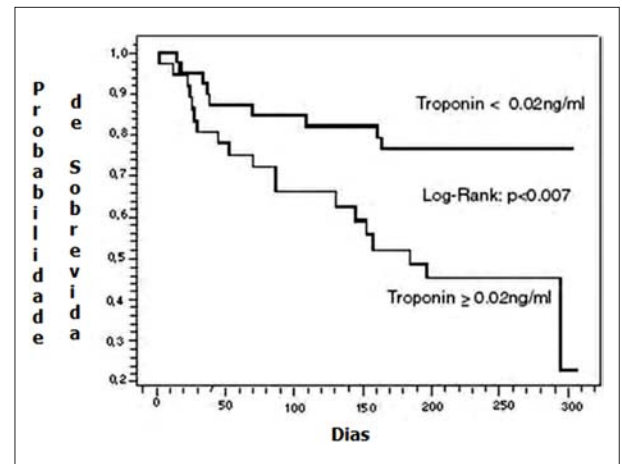


Fig. 1 - Curva de Kaplan Meier para óbito.

Tabela 3 - Risco de óbito durante o acompanhamento (8 meses), conforme etiologia da IC em 37 pacientes descompensados, com dosagem de TnTc  $\geq 0,02 \text{ ng/ml}$  à hospitalização

Etiologia (n)	TnTc > 0,02 ng/ml (n)	Óbitos n (%)	RR (IC 95%)	p
Hipertensiva (16)	7	5(71)	1,53 (0,84-2,80)	0,40
Dilatada idiopática (15)	5	2(40)	1,20 (1,44-2,77)	1
Isquêmica (14)	6	3(50)	0,97 (0,41-2,31)	1
Chagas (13)	9	3(33)	0,58 (0,22-1,55)	0,26
Álcool (5)	3	1(33)	0,63 (0,12-2,22)	0,60
Valvar (5)	2	1(50)	0,97 (0,23-2,77)	1
Periparto (3)	1	1(100)	2 (1,44-2,77)	1
Diabética (1)	0	0	-	-
Actínica (1)	0	0	-	-
Miscelânea (6)	4	2(50)	0,97 (0,34-2,73)	0,97
Total (79)	37	18(48,6)		

Tabela 2 - Relação da troponina cardíaca-T elevada com os desfechos de interesse nos pacientes com ICdp

Desfechos	Total n (%)	TnTc > 0,02 ng/ml n (%)	TnTc < 0,02 ng/ml n (%)	Risco relativo	IC 95 %	p
Óbito	28 (35,4)	19 (67,9)	9 (32,1)	2,40	1,24-4,63	0,011
Transplante cardíaco	9 (11,4)	5 (55,5)	4 (45,5)	1,42	0,41-4,89	0,73
Reinternações	24 (30,4)	14 (58,3)	10 (41,7)	1,85	0,95-3,60	0,10
Hipotensão/uso inotrópico	18 (22,9)	11 (61,1)	7 (38,9)	1,78	0,77-4,12	0,26
Hiponatremia-persistente	21 (26,6)	13 (61,9)	8 (38,1)	1,85	0,87-3,95	0,17
B3-persistente	39 (49,4)	25 (64,1)	14 (35,9)	1,94	1,23-3,08	0,005



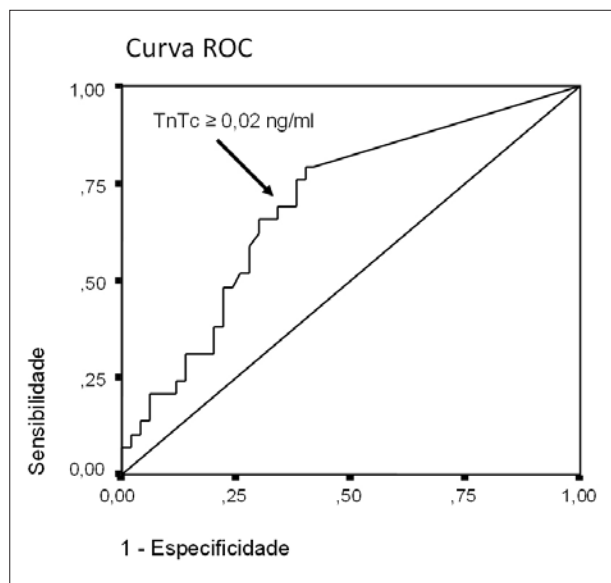


Fig. 2 - Curva ROC para estimar o ponto de corte da troponina cardíaca-T relacionado ao óbito.

#### Modelo de Cox para análise de sobrevida

O Modelo proporcional de Cox foi utilizado para análise das variáveis relacionadas com o risco de morte, se estas variáveis alcançassem significância estatística ( $p \leq 0,20$ ) na análise univariada. Dez variáveis foram selecionadas: TnTc  $\geq 0,02$  ng/ml (HR=2,86;  $p=0,009$ ), hiponatremia (HR=2,31;  $p=0,03$ ), persistência de terceira bulha (HR=3,89;  $p=0,008$ ), FEVE  $\leq 27\%$  (HR=1,9;  $p=0,09$ ), hipotensão arterial sistêmica necessitando de inotrópicos venosos (HR=3,6;  $p=0,002$ ), aumento da creatinina (HR=1,7;  $p=0,14$ ), DDF  $>69$ mm (HR=2,1;  $p=0,06$ ), DSF  $>58$ mm (HR=2,3;  $p=0,04$ ), uso de antagonista da aldosterona (HR=1,86;  $p=0,11$ ) e idade  $>59$  anos (HR=0,57;  $p=0,14$ ). A etiologia da cardiomiopatia, o diâmetro de átrio esquerdo ( $\geq 49$  mm), a presença de

Tabela 4 - Concentrações séricas da Troponina Cardíaca-T em pacientes hospitalizados com ICdp e sua relação com os desfechos de interesse

	Valores de TnTc(ng/ml)		Valor de p
	Sim	Não	
Óbito	0,071 $\pm$ 0,119	0,032 $\pm$ 0,046	0,004
Transplante cardíaco	0,028 $\pm$ 0,024	0,048 $\pm$ 0,086	0,891
Óbito combinado Tx	0,061 $\pm$ 0,105	0,033 $\pm$ 0,050	0,005
Reospitalizações	0,045 $\pm$ 0,054	0,046 $\pm$ 0,096	0,153
Hipotensão e uso de inotrópicos endovenosos	0,037 $\pm$ 0,045	0,048 $\pm$ 0,089	0,50
Hiponatremia	0,073 $\pm$ 0,132	0,036 $\pm$ 0,051	0,037
B3-persistente	0,057 $\pm$ 0,101	0,037 $\pm$ 0,060	0,009

Tx - transplante cardíaco.

diabetes mellitus e o uso dos IECAs e dos betabloqueadores não alcançaram significância estatística.

No modelo final, persistência da terceira bulha (HR=2,9; IC95% 1,001-8,447;  $p=0,049$ ) e necessidade de inotrópicos endovenosos (HR=2,6; IC95% 1,06-6,43;  $p=0,036$ ) emergiram como preditores independentes de morte, entretanto observamos tendência a maior mortalidade para os pacientes com TnTc  $\geq 0,02$  ng/ml comparada àqueles com TnTc  $< 0,02$  ng/ml (HR=2,64; 95%CI: 0,91-7,63;  $p=0,07$ ).

#### Discussão

Este estudo corrobora a evidência da perda celular miocárdica em pacientes com ICdp sem doença coronariana aguda. A observação do aumento discreto da TnTc em única amostra de sangue foi associada com o aumento do risco de eventos adversos nos oito meses subsequentes à hospitalização. O nível elevado de TnTc foi marginal como preditor do risco de óbito a longo prazo e a despeito do seu valor estatístico ( $p=0,072$ ), a dosagem da TnTc pode ser considerada como preditor de risco de óbito em pacientes com ICdp. Este valor estatisticamente limítrofe, provavelmente, reflete o pequeno tamanho da nossa amostra.

Achados similares em estudos prévios foram registrados em pacientes ambulatoriais e com IC compensada<sup>5-12</sup> e em pacientes hospitalizados com descompensação<sup>13-21</sup> havendo variabilidade grande entre as técnicas para dosagem da troponina cardíaca, assim como do ponto de corte relacionado aos desfechos estudados. O presente estudo, por não ter feito dosagens seriadas da troponina, se difere de outros que utilizaram ponto de corte idêntico ao nosso, como Sato e cols.<sup>10</sup> e Del Carlo e cols.<sup>15</sup>, e que demonstraram a relação entre TnTc elevada com eventos cardíacos adversos, a curto e longo prazo. Recentemente, Perna e cols.<sup>20</sup> registraram que a TnTc à admissão foi preditor independente, associado com aumento do risco de morte ou hospitalização, ao contrário da mensuração realizada à alta. No presente estudo, não foram coletadas amostras seriadas, observando-se que uma única medida de troponina cardíaca nas primeiras 120 horas após a hospitalização por descompensação da IC, se associou ao risco de óbito nos próximos 8 meses. Registramos também que a elevação deste marcador se relacionou ao risco de evoluir com a persistência de terceira bulha, que por sua vez, possui papel prognóstico previamente documentado na IC<sup>24</sup>.

Ao contrário da maioria dos estudos com ICdp, que não fazem menção ao uso de inotrópicos positivos endovenosos, excluímos pacientes em uso desses medicamentos antes da coleta do sangue para dosagem do marcador. Esses eram pacientes em baixo débito sistêmico, com necessidade do uso desses fármacos mesmo na sala de emergência. A razão para a exclusão é o potencial dessas drogas piorarem a perfusão coronariana subendocárdica, aumentando a frequência cardíaca e o consumo de oxigênio do miocárdio, podendo levar a isquemia e morte do miócito consequentemente elevando o nível sérico da TnTc<sup>25,26</sup>.

#### Homogeneidade dos grupos do estudo

Os pacientes com TnTc alta e baixa não se diferiram com significância estatística com relação ao sexo, idade, gravidade

da IC e medicação à admissão. Alguns autores demonstraram predomínio da etiologia isquêmica nas suas populações<sup>5,12</sup>. Ao contrário, no presente estudo não há predominância da etiologia isquêmica, correspondendo apenas 17,7% das causas, não havendo diferença estatisticamente significativa os grupos. No estudo de Horwich e cols.<sup>8</sup> houve predomínio da população com IC isquêmica (50%) em relação à miocardiopatia dilatada (33%), entretanto a troponina foi detectada em 48% daqueles com doença isquêmica e em 52% com miocardiopatia dilatada. Da mesma maneira, Ishii e cols.<sup>14</sup> observaram concentrações similares da troponina cardíaca T e I nos pacientes com etiologia isquêmica e não-isquêmica. A hipótese de que a morte contínua dos miócitos exerceria papel importante na fisiopatologia da IC, independente da presença ou não da doença coronariana, é também corroborada pelo estudo de Logeart e cols.<sup>27</sup>, que estudando apenas pacientes com miocardiopatia não-isquêmica, registrou alterações mais significativas do remodelamento ventricular e nível mais elevado do BNP no grupo com troponina elevada. No registro ADHERE, Peacock e cols.<sup>21</sup> definiram como elevados, valores maiores que 0,1 µg/l para a troponina cardíaca-T e maiores que 1,0 µg/l para a troponina cardíaca-I à admissão, ocorrendo em 6,2% pacientes e se associando com mais alta taxa de mortalidade intra-hospitalar. Quando a troponina foi examinada como variável contínua, valores mais elevados foram também associados com maior mortalidade. Apesar da etiologia isquêmica não ter sido discriminante do “status” da troponina e nem preditor de mortalidade, a maioria dos pacientes de ambos os grupos apresentava doença coronariana ou possuía fatores de risco para esta doença.

A despeito dos vários estudos do papel das troponinas cardíacas na IC, não há registros desses marcadores na IC causada por cardiopatia chagásica. No presente estudo, embora não tenha sido o objetivo do desenho, demonstrouse que a proporção de pacientes com TnTc foi mais elevada nos chagásicos, entretanto sem que lhes imputassem maior risco de morte.

Nossa análise não obteve também diferenças significativas com relação à presença de comorbidades, e de maneira idêntica ao estudo de Ishii e cols.<sup>14</sup>, o tratamento com betabloqueadores, digital e IECAs à admissão, não se diferiu nos grupos troponina elevada e baixa. Ao contrário, o estudo de Perna e cols.<sup>17</sup> observou, com diferenciação estatística, maior número de pacientes com TnTc elevada em uso de IECAs e nitratos, antes e após a internação. Horwich e cols.<sup>8</sup> também observaram, à primeira avaliação de seus pacientes, maior uso IECAs no grupo com troponina elevada, porém o uso de betabloqueadores foi similar naqueles com troponina elevada e normal. Entretanto, durante o seguimento o uso dos betabloqueadores foi associado com significativas menores taxas de mortalidade comparadas com aqueles que não receberam estes medicamentos.

Alguns autores observaram a associação, e às vezes, a correlação entre o aumento da troponina e a disfunção ventricular esquerda. Nossos resultados não reproduziram os achados destes autores<sup>5,7,13</sup> que detectaram correlação negativa entre o valor sérico deste marcador e a FEVE dos pacientes com IC. Horwich e cols.<sup>8</sup> acharam valores similares da FEVE no início do estudo nos pacientes com TnIc baixa e

elevada, porém no acompanhamento de 6 meses, o grupo com TnIc elevada tendeu a desenvolver maior deterioração ventricular, com significância estatística. No presente estudo, não registramos diferenças estatisticamente significativas com relação à FEVE entre os grupos troponina elevada e baixa. As mesmas observações foram reportadas por Setsuta e cols.<sup>6</sup> e Logeart e cols.<sup>27</sup>, que também detectaram ausência de associação entre a FEVE e os níveis de troponina à admissão dos pacientes com ICdp.

Horwich e cols.<sup>8</sup> e Perna e cols.<sup>12,16,17</sup> não registraram diferenças nos níveis de creatinina em relação à dosagem da troponina. Nosso estudo registrou a média da creatinina sérica mais elevada naqueles com troponina aumentada, com diferença estatisticamente significativa, achado que pode ser explicado pelo maior comprometimento hemodinâmico, neuro-hormonal e catabólico dos pacientes deste grupo. Entretanto, à análise multivariada a disfunção renal não foi preditora do desfecho óbito.

A homogeneidade dos grupos troponina alta e baixa no presente estudo reforçam nossos achados que a TnTc elevada é preditor de pior prognóstico, possuindo caráter discriminador, independente de outros fatores, tais como a etiologia isquêmica, o uso de beta-bloqueadores, o comprometimento renal e a deterioração da função ventricular esquerda.

#### Ponto de corte da dosagem de TnTc

Apesar dos níveis séricos de troponina serem bem inferiores àqueles encontrados em pacientes com IAM, a mensuração deste marcador de lesão celular miocárdica é simples e pode representar método de grande utilidade prognóstica na IC. Entretanto, há necessidade de melhor definição das técnicas disponíveis, uma vez que há grande variabilidade entre os pontos de corte e das suas associações com os desfechos.

Missov e cols.<sup>9</sup>, no primeiro relato da detecção da elevação da troponina cardíaca em pacientes com IC, utilizaram técnica mais sensível e com capacidade de medição em picogramas ( $10^{-12}$  g) por mililitro. Como em estudos prévios<sup>8,11,12,15</sup>, nós utilizamos técnica de medição da troponina de terceira geração, porém com capacidade para medição em nanograma por mililitro ( $10^{-9}$  g). Wallace e cols.<sup>28</sup> estimaram a prevalência da TnTc na população geral em 0,7% e sugeriram que o limite superior da normalidade fosse 0,01 ng/ml. O ponto de corte da TnTc igual a 0,02 ng/ml, foi previamente utilizado na literatura em estudos com IC<sup>15,29</sup>, corresponde ao dobro do valor encontrado em indivíduos normais<sup>28</sup>. De acordo com nossos resultados, este ponto de corte correspondeu à área sob a curva (ROC) de 67,9%, com sensibilidade de 68% e especificidade de 64%, para predição do desfecho óbito, corroborando dados publicados anteriormente<sup>15,29</sup>.

#### Limitações do estudo

Apesar da amostra ter poder estatístico calculado para revelar diferenças entre os grupos, os intervalos de confiança dos resultados à análise multivariada foram largos, denotando a necessidade de número maior de pacientes.

A avaliação da rehospitalização foi influenciada por outros fatores que não se relacionam apenas com a gravidade da

doença dos pacientes. Fatores potenciais de confusão para sua medida incluem as condições sócio-econômicas, o acesso ao serviço de saúde, disponibilidade de medicação e o suporte familiar. Sendo assim, poderá ter havido sub-registrados de reinternação, em situação que envolveu outros ambientes hospitalares, ou mesmo nos hospitais participantes do estudo.

## Conclusão

A elevação da TnTc foi altamente prevalente (46,8%) nos pacientes com ICdp, à admissão hospitalar. A elevação da TnTc  $\geq 0,02$  ng/ml, em única dosagem realizada até 5 dias da hospitalização, elevou em 2,4 o risco de óbito nos 8 meses subsequentes, podendo ser considerada preditor de mortalidade nesta população. Um aspecto importante do presente estudo é o papel deste marcador de lesão celular como preditor prognóstico e como auxiliar na estratificação de risco dos pacientes com IC, principalmente naqueles que se

internam por descompensação. No entanto, ainda necessitamos de estudos para definir técnicas de detecção das troponinas com larga janela diagnóstica, alta sensibilidade e especificidade, assim como ponto de corte que possa realmente determinar o nível de lesão miocárdica que se relacionará com o risco.

## Potencial Conflito de Interesses

Declaro não haver conflito de interesses pertinentes.

## Fontes de Financiamento

O presente estudo foi financiado pela CAPES.

## Vinculação Acadêmica

Este artigo é parte de dissertação de Mestrado de Manoel Domingos de Carvalho Oliveira pela Universidade Federal de Minas Gerais.

## Referências

1. Narula J, Haider N, Virman R, DiSalvo TG, Kolodgie FD, Hajjar RD, et al. Apoptosis in myocytes in end-stage heart failure. *N Engl J Med*. 1996; 335: 1182-9.
2. Olivetti G, Abbi R, Quaini F, Kajstura J, Cheng W, Nitahara J, et al. Apoptosis in the failing human heart. *N Engl J Med*. 1997; 336: 1131-41.
3. Antman ME, Tanasijevic MJ, Thompson B, Schactman M, McCabe CH, Cannon CP, et al. Cardiac specific troponin I levels to predict the risk of mortality in patients with acute coronary syndromes. *N Engl J Med*. 1996; 335: 1342-9.
4. Lindahl B, Toss H, Siegbahn A, Venge P, Wallentin L (for the FRISC-study group). Markers of myocardial damage and inflammation in relation to long-term mortality in unstable coronary artery disease. *N Engl J Med*. 2000; 343: 1139-47.
5. Missov E, Mair J. A novel biochemical approach to congestive heart failure: Cardiac Troponin T. *Am Heart J*. 1999; 138: 95-9.
6. 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 J Cardiol*. 1999; 84 (5): 608-11, A9.
7. La Vecchia L, Mezzana G, Ometto R, Finocchi G, Bedogni F, Soffiati G, et al. Detectable serum troponin I in patients with heart failure of nonmyocardial ischemic origin. *Am J Cardiol*. 1997; 80 (1): 88-90.
8. 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: 833-8.
9. Missov E, Calzolari C, Bernard P. Circulating cardiac troponin I in severe congestive heart failure. *Circulation*. 1997; 96: 2953-8.
10. Sato Y, Yamada T, Taniguchi R, Nagai 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: 369-74.
11. Hudson MP, O'Connor CM, Gattis WA, Tassiss 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.
12. Perna ER, Macín SM, Canella JPC, Augier N, Stival RLJ, 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: 2376-82.
13. La Vecchia L, Mezzana 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.
14. 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; 15 (89): 691-5.
15. Del Carlo CH, Pereira-Barreto AC, Cassaro-Strunz C, Latorre MRDO, Ramires JAF. Serial measure of cardiac troponin T levels for prediction of clinical events in acute decompensated heart failure. *J Card Fail*. 2004; 10 (1): 43-8.
16. Perna ER, Macín SM, Canella JPC, Alvarenga PM, Rios 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.
17. Perna ER, Macín SM, Canella JPC, Alvarenga PM, Pantich RE, Ríos NG, et al. High levels of troponin T are associated with ventricular remodeling and adverse in-hospital outcome in heart failure. *Med Sci Monit*. 2004; 10 (3): 90-5.
18. Ralli S, Horwich TB, Fonarow GC. Relationship between anemia, cardiac troponin I, and B-type natriuretic peptide levels and mortality in patients with advanced heart failure. *Am Heart J*. 2005; 150: 1220-7.
19. 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: 462-70.
20. Perna ER, Macín SM, Canella JPC, Szysko A, Franciosi V, Morales WV, 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: 1230-40.
21. Peacock IV FW, De Marco T, Fonarow GC, Diercks D, Wynne J, Apple FS, et al. (ADHERE investigators). Cardiac troponin and outcome in acute heart failure. *N Engl J Med*. 2008; 358 (20): 2117-26.
22. Marantz PR, Tobin JN, Wassertheil-Smoller S, Steingart RM, Wexler JP, Budner N, et al. The relationship between left ventricular systolic function and congestive heart failure diagnosed by clinical criteria. *Circulation*. 1988; 77 (3): 607-12.
23. Nohria A, Tsang SW, Fang JC, Lewis EF, Jarcho JA, Mudge GH, et al. Clinical assessment identifies hemodynamic profiles that predict outcomes in patients admitted with heart failure. *J Am Coll Cardiol*. 2003; 41: 1797-804.

24. Drazner MH, Rame EJ, Stevenson LW, Dries DL. Prognostic importance of elevated jugular venous pressure and third heart sound in patients with heart failure. *N Engl J Med.* 2001; 345 (8): 574-81.
25. Silver MA, Horton DP, Ghali JK, Elkayam U. Effects of nesiritide versus dobutamine on short-term outcome in the treatment of patients with acutely acute decompensated heart failure. *J Am Coll Cardiol.* 2002; 39 (5): 798-803.
26. Gheorghiade M, Gattis WA, Adams KF, Jaffe A, O'Connor C. Rationale and design of the pilot randomized study of nesiritide versus dobutamine in heart failure (PRESERVD-HF). *Am Heart J.* 2003; 145 (Suppl 2): S55-S57.
27. 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.
28. Wallace TW, Abdullah SM, Drazner MH, Das SR, Khera A, McGuire D, et al. Prevalence and determinants of troponin T elevation in the general population. *Circulation.* 2006; 113: 1958-65.
29. Del Carlo CH, Pereira-Barreto AC, Cassaro-Strunz CM, Latorre MRDO, de Oliveira Jr MT, Ramires JA. Troponina cardíaca T para estratificação de risco na Insuficiência cardíaca crônica descompensada. *Arq Bras Cardiol.* 2009; 92 (5): 404-12.