

# Impacto da troponina I cardíaca sérica na evolução tardia de pacientes submetidos a ressincronização com estimulação biventricular: seguimento de até 59 meses

*Impact of serum troponin I in the long-term evolution of patients submitted to resynchronization with biventricular stimulation: follow-up of up to 59 months*

João Carlos F. LEAL, Valéria BRAILE, Achilles ABELAIRA FILHO, Luis Ernesto AVANCI, Moacir F. GODOY, Domingo M. BRAILE

RBCCV 44205-760

## Resumo

**Objetivo:** Analisar evolução e a influência prognóstica dos níveis séricos da troponina I cardíaca nos pacientes com insuficiência cardíaca congestiva (ICC) submetidos a ressincronização interventricular (RV), com seguimento de até 59 meses.

**Método:** Foram analisados 33 pacientes com miocardiopatia dilatada idiopática em classe funcional III/IV da NYHA, submetidos a RV. A qualidade de vida (QV) foi analisada pré e pós-operatoriamente com o *Minnesota Code* e a função ventricular através da ecocardiografia. Os níveis séricos da troponina I foram dosados em 23 pacientes, utilizando o teste exato de Fischer para avaliar sua relação com o evento óbito, e a curva de Kaplan-Meier para análise da taxa de sobrevivência.

**Resultados:** A QV foi significativamente melhor após a RV,

com mediana de 73 pontos, no pré e 36, no pós ( $p < 0,0001$ ). O diâmetro diastólico do VE (DDVE) apresentou redução de 65mm, no pré para 60mm, no pós ( $p = 0,0014$ ), com aumento da fração de ejeção (FEVE) de 37 para 47% ( $p = 0,0004$ ). Nos 15 pacientes com valores normais de troponina, não ocorreram óbitos e dos oito pacientes com valores elevados, seis faleceram ( $p = 0,0003$ ). A curva atuarial de livres de óbitos mostrou uma taxa de sobrevivência de  $47,1 \pm 13,3\%$ , ao final de 59 meses.

**Conclusões:** A RV em pacientes com ICC melhora a QV e os parâmetros ecocardiográficos. Constitui uma boa alternativa para os pacientes em classe funcional III/IV NYHA. Os níveis séricos elevados da troponina I cardíaca foram preditores de risco para óbito.

**Descritores:** Troponina. Arritmia. Insuficiência cardíaca congestiva. Marca-passo artificial.

Trabalho realizado no Instituto Domingo Braile e no Hospital Beneficência Portuguesa de São José do Rio Preto, SP.

Endereço para correspondência:

Dr. João Carlos F. Leal. Instituto Domingo Braile. Departamento de Cirurgia Cardiovascular. Rua Luis de Camões, 3111 - São José do Rio Preto, SP, Brasil. CEP: 15045-750.

Fone/Fax: (17) 234-3555/234-7048.

E-mail: joaocarlos@braile.com.br

Artigo recebido em março de 2005

Artigo aprovado em junho de 2005

#### Abstract

**Objective:** To analyze the evolution and prognostic influence of the cardiac troponin I serum levels in patients with congestive heart failure (CHF) submitted to interventricular resynchronization (VR) over a 59-month follow-up period.

**Method:** Thirty-three patients with idiopathic dilated myocardiopathy in NYHA functional classes III and IV were submitted to VR. The pre- and post-operative quality of life (QV) was analyzed using the Minnesota Code and the left ventricle function was assessed by echocardiography. The cardiac troponin I levels were compared in 23 patients utilizing the Fisher exact test to analyze the correlation with death and the Kaplan-Meier curve was used to analyze the survival rate.

**Results:** The QV was better after VR with a median of 73 points in the pre-operative period and 36 in the postoperative

period (p-value < 0.0001). The left ventricle diastolic diameter (LVDD) reduced from 65 mm in the preoperative period to 60 mm in the postoperative period (p-value = 0.0014) with an increase in the ejection fraction from 37 to 47% (p-value = 0.0004). In 15 patients with normal cardiac troponin I levels, no deaths occurred and of the 8 patients with high levels, six died (p-value = 0.0003). The actuarial survival curve showed a survival rate of  $47.1 \pm 13.3\%$  at the end of 59 months.

**Conclusion:** VR in patients with CHF improves the QV and echocardiographic parameters (ejection fraction and LVDD). It is a good alternative for functional class III and IV patients. The serum levels of cardiac troponin I are predictors of risk to life.

**Descriptors:** Troponin. Arrhythmia. Heart failure, congestive. Pacemaker, artificial.

## INTRODUÇÃO

A insuficiência cardíaca (IC) é caracterizada por alterações estruturais, biológicas e funcionais do sistema cardiocirculatório, não sendo somente devida ao comprometimento da contração das fibras miocárdicas, devendo-se também levar em consideração o perfil dinâmico e progressivo da síndrome [1]. Na transição da IC assintomática para sintomática, ocorre o remodelamento do miocárdio, do colágeno e das estruturas vasculares. A ativação do sistema nervoso simpático, renina-angiotensina e outros sistemas neurohumorais é fator de grande relevância no remodelamento miocárdico. A progressão da IC resulta em piora na qualidade de vida e aumento no risco de morte, sendo que, após um ano de aparecimento dos sintomas, a mortalidade atinge índices percentuais entre 40 a 60% nos pacientes com classe funcional III/IV da NYHA [2-4].

As terapias medicamentosas levam a bons resultados na melhora da classe funcional. O uso dos betabloqueadores, especificamente o carvedilol, que atuam contra o remodelamento miocárdico via ação anti-noradrenalina, causa redução de cerca de 30% na mortalidade. A espirolactona reduz a fibrose miocárdica, inibindo a aldosterona e os inibidores da enzima de conversão da angiotensina (ECA) e os bloqueadores dos receptores de angiotensina I (AT1) antagonizam o remodelamento miocárdico e a apoptose [5,6]. Na evolução da IC ocorrem alterações elétricas que contribuem para a instabilidade hemodinâmica, sendo o bloqueio do ramo esquerdo (BRE) a principal alteração na condução elétrica infranodal, ocasionando contrações interventriculares assíncronas. Este dissincronismo miocárdico é que leva aos distúrbios na função sistólica, no fechamento da valva aórtica e, principalmente, no retardo da abertura valvar mitral,

diminuindo o tempo de enchimento ventricular esquerdo [7]. Bleeker et al. [8] avaliaram a relação entre a duração do QRS e a dissincronia miocárdica esquerda em pacientes portadores da ICC, concluindo que pacientes com QRS <120 ms e = 120 ms apresentaram 27% e 70%, respectivamente, de dissincronismo.

A utilização da estimulação multisítio para suporte hemodinâmico, introduzida em 1994, vem demonstrando benefícios clínicos com reduções significativas do número de dias hospitalizados por IC, melhora no teste da caminhada até 6 minutos, na qualidade de vida e na classe funcional [9]. Com base nestes resultados, a ressincronização biventricular tornou-se uma opção no tratamento da IC, conseguindo com a estimulação de sítios diferentes e estratégicos uma despolarização mais rápida e, conseqüentemente, a recuperação do sincronismo interventricular.

Na IC, as mudanças da morfologia intracelular determinam áreas descontínuas de mionecrose e sítios de fibrose. A disfunção ventricular esquerda e o aumento da mortalidade no avanço da IC foram associados a níveis séricos elevados da troponina cardíaca. Essa elevação decorre da degradação miofibrilar, o que determina o potencial de especificidade e sensibilidade da troponina I cardíaca como biomarcador sérico na insuficiência cardíaca congestiva (ICC) grave [10]. A troponina I cardíaca é um biomarcador de lesão miocárdica, uma vez que sua localização é no complexo da contratilidade miocárdica dentro do sarcômero [11].

O objetivo deste estudo foi analisar a qualidade de vida pelo *Minnesota Code*, o comportamento de parâmetros ecocardiográficos, a taxa de sobrevivência (curva Kaplan-Meier) e a influência prognóstica dos níveis séricos da troponina I cardíaca, nos pacientes com insuficiência

cardíaca congestiva submetidos a ressincronização interventricular, com seguimento de até 59 meses.

## MÉTODO

O estudo analisou 33 pacientes portadores de miocardiopatia dilatada idiopática em classe funcional III/IV da NYHA, sendo 20 (60,6%) do sexo masculino. As idades variaram de 41 a 84 anos (média  $65 \pm 30,4$  anos; mediana 64 anos). Todos apresentavam estado clínico avançado da insuficiência cardíaca com dispnéia e fadiga aos pequenos e moderados esforços. Utilizavam terapia medicamentosa otimizada para ICC com digital, diuréticos, inibidores ECA e AT1, betabloqueadores e os antiarrítmicos para controle da frequência cardíaca e focus ectópicos em alguns pacientes. Exames complementares de diagnóstico realizados foram ecocardiograma, Holter, estudo hemodinâmico do coração e a ventriculografia isotópica.

A ressincronização ventricular foi feita com o implante dos eletrodos atrial e ventricular direito por via endovenosa (veia cefálica esquerda), e com o implante do eletrodo do ventrículo esquerdo no epimiocárdio, via minitoracotomia anterior esquerda. O dissincronismo ventricular esquerdo com QRS maior que 120 ms esteve presente em 70% dos pacientes, destes, a maioria com BRE. Todos apresentavam ritmo sinusal.

A qualidade de vida foi analisada com uso do questionário *Minnesota Code*, que determina as condições de saúde e o ecocardiograma para avaliar a função ventricular esquerda no pré e pós-procedimento. Os parâmetros ecocardiográficos utilizados foram a fração de ejeção ventricular esquerda (FEVE) pelo método de Simpson e o diâmetro diastólico (DDVE) do ventrículo esquerdo. A dosagem do nível sérico da troponina I cardíaca foi realizada após o procedimento pelo método da quimiluminescência e o valor considerado como normal foi  $< 0,1$  ng/ml. Os métodos estatísticos utilizados foram o teste Mann-Whitney para comparação dos pontos entre o pré e pós, tanto para o *Minnesota Code*, quanto para os parâmetros ecocardiográficos. O teste exato de Fischer foi utilizado para avaliar o evento óbito-relacionado, elevação dos níveis séricos da troponina I cardíaca e a curva de Kaplan-Meier foi empregada para avaliação da taxa de sobrevivência. O presente estudo foi aprovado pela Comissão de Ética em Pesquisa do Instituto Domingo Braile.

## RESULTADOS

O seguimento após o implante do ressincronizador biventricular variou de 1 a 59 meses (média  $24 \pm 14,5$  meses; mediana=24 meses). A qualidade de vida pelo *Minnesota Code* foi significativamente melhor após o implante, sendo a

mediana de 73 pontos, no pré e 36, na última avaliação ( $p < 0,0001$ ; Figura 1).

O diâmetro diastólico do ventrículo esquerdo reduziu de 65mm para 60mm no pós-implante ( $p=0,0014$ ) e a fração de ejeção aumentou de 37% para 47% ( $p=0,0004$ ; Figura 2). Houve nítida correlação entre ocorrência de óbitos e troponina I cardíaca acima dos valores normais. Dos 33 pacientes estudados, 23 realizaram a dosagem sérica de troponina I após o procedimento. Destes, um grupo de oito pacientes apresentou troponina I acima do valor normal, sendo que seis faleceram. Nos 15 pacientes com troponina normal não ocorreram óbitos durante o tempo de seguimento ( $p=0,0003$ ). A curva atuarial de livres de óbitos em pacientes submetidos a implante de ressincronizador biventricular demonstrou uma taxa de sobrevivência ao final de 59 meses de  $47,1 \pm 13,3\%$  (Figura 3).

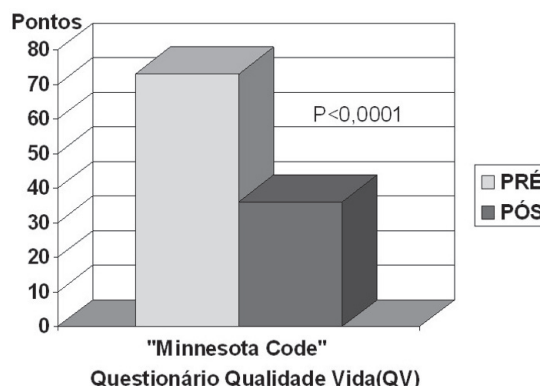


Fig. 1 - Comportamento da avaliação da qualidade de vida pelo *Minnesota Code*, em pacientes com insuficiência cardíaca avançada submetidos a implante de ressincronizador ventricular

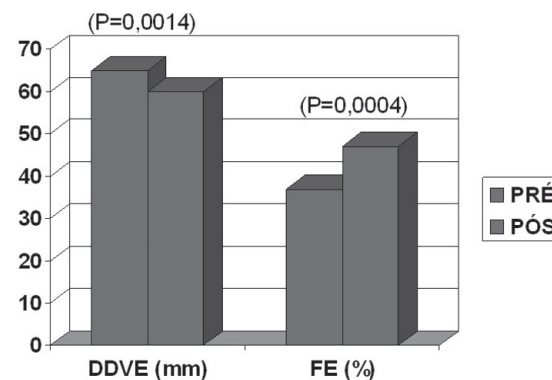


Fig. 2 - Comportamento do diâmetro diastólico ventricular esquerdo (DDVE) e da fração de ejeção ventricular esquerda (FE), em pacientes com insuficiência cardíaca avançada submetidos a implante de ressincronizador ventricular

## Troponina I X Óbitos(Multisítio)

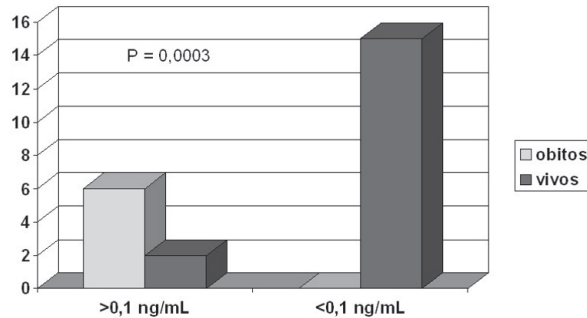


Fig. 3 - Quantificação da ocorrência de óbitos em pacientes com insuficiência cardíaca avançada submetidos a implante de ressincronizador ventricular, de acordo com os valores séricos de troponina I cardíaca na avaliação inicial

### COMENTÁRIOS

Na insuficiência cardíaca, os sistemas de ativação da função ventricular estão alterados, as cardiomiofibrilas sofrem mudanças nas microorganelas e a duração do QRS tende a aumentar [10]. No arsenal da terapia para pacientes portadores da insuficiência cardíaca congestiva com tratamento clínico já “otimizado”, o implante de ressincronizador com estimulação biventricular tornou-se uma alternativa segura e efetiva. A ressincronização dos ventrículos propõe uma contração simultânea dos mesmos e redução do retardo atrioventricular, como auxiliar no tratamento medicamentoso da disfunção ventricular esquerda.

A causa etiológica parece não interferir nos resultados. No presente estudo, foram excluídos pacientes chagásicos e isquêmicos, muito embora pacientes portadores de doença coronariana obstrutiva não respondam bem ao tratamento de ressincronização [12]. Estudos randomizados com o ressincronizador biventricular demonstraram melhora nos parâmetros fração de ejeção e diâmetro diastólico do ventrículo esquerdo e também melhora na distância percorrida nos 6 minutos, na classe funcional e da qualidade de vida. No entanto, a taxa da mortalidade não diminuiu [9,13,14].

O estudo PATH-CHF com número limitado de pacientes demonstrou melhora na capacidade física, entretanto, não houve o mesmo desempenho em exercício de alta capacidade física, quando comparado o estímulo univentricular e biventricular com seguimento de até 12 meses [15]. O MIRACLE e o MUSTIC também demonstraram uma melhora na qualidade de vida, na FEVE e número de hospitalizações [13]. No entanto, 20 a 30% dos pacientes submetidos ao implante do ressincronizador responderam de maneira muito

discreta à melhora funcional. O QRS alargado não se comporta como um bom preditor da presença de dissincronia. Alternativas vêm surgindo para identificar e estratificar melhor as dissincronias do ventrículo esquerdo e o miocárdio responsivo para uso do ressincronizador, respectivamente [14].

Nessa avaliação, foi possível demonstrar melhora na FEVE, no DDVE e na QV, mas a falta de boa resposta hemodinâmica em alguns pacientes justifica também a procura de uma forma de identificar os pacientes melhor responsivos ao ressincronizador. Missov et al. [10] evidenciaram a importância da troponina I cardíaca na evolução da disfunção ventricular em pacientes portadores de ICC, em decorrência da degeneração celular e múltiplos focos de mionecrose. As troponinas I e T, por serem enzimas cardíacas de alta especificidade e sensibilidade na lesão miocárdica, são fatores que contribuem na avaliação prognóstica de pacientes submetidos a implante de ressincronizador cardíaco [11].

### CONCLUSÕES

A ressincronização cardíaca em pacientes com IC dilatada melhora os parâmetros ecocardiográficos (FEVE e DDVE) e a qualidade de vida de acordo com o *Minnesota Code*. É uma alternativa efetiva e segura para os pacientes em classe funcional III/IV NYHA em tratamento medicamentoso otimizado, a taxa de sobrevivência ao final dos 59 meses foi de  $47,1 \pm 13,3\%$ . Foi possível demonstrar que níveis séricos elevados da troponina I cardíaca podem ser considerados como preditores de risco para óbito.

### REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Cohn JN, Ferrari R, Sharpe N. Cardiac remodeling: concepts and clinical implications. A consensus paper from an international forum on cardiac remodeling. Behalf of an International Forum on Cardiac Remodeling. J Am Coll Cardiol. 2000;35(3):569-82.
2. Schaper J, Froede R, Hein S, Buck A, Hashizume H, Speiser B et al. Impairment of the myocardial ultrastructure and changes of the cytoskeleton in dilated cardiomyopathy. Circulation. 1991;83(2):504-14.
3. Beltrami CA, Finato N, Rocco M, Feruglio GA, Puricelli C, Cigola E et al. Structural basis of end-stage failure in ischemic cardiomyopathy in humans. Circulation. 1994;89(1):151-63.
4. Ho KK, Anderson KM, Kannel WB, Grossman W, Levy D. Survival after the onset of congestive heart failure in the Framingham Heart Study subjects. Circulation. 1993;88(1):107-15.

5. CIBIS II Investigators and Committees. The Cardiac Insufficiency Bisoprolol Study II: a randomized trial. *Lancet*. 1999;353(9146):9-13.
6. Willenheimer R. Left ventricular remodeling and dysfunction: can the process be prevented? *Int J Cardiol*. 2000;72(2):143-50.
7. Grines CL, Bashore TM, Boudoulas H, Olson S, Shafer P, Wooley CF. Functional abnormalities in isolated left bundle branch block: the effect of interventricular asynchrony. *Circulation*. 1999;79(4):845-53.
8. Bleeker GB, Schalij MJ, Molhoek SG, Verwey HF, Holman ER, Boersma E et al. Relationship between QRS duration and ventricular dyssynchrony in patients with end-stage heart failure. *J Cardiovasc Electrophysiol*. 2004;15(5):544-9.
9. Cazeau S, Ritter P, Bakdach S, Lazarus A, Limousin M, Henao L et al. Four chamber pacing in dilated cardiomyopathy. *Pacing Clin Eletrophysiol*. 1994;17(11 Pt 2):1974-9.
10. Missov E, Calzolari C, Pau B. Circulating cardiac troponin I in severe congestive heart failure. *Circulation*. 1997;96(9):2953-8.
11. Etievent JP, Chocron S, Toubin G, Taberlet C, Alwan K, Clement F et al. Use of cardiac troponin I as a marker of perioperative myocardial ischemia. *Ann Thorac Surg*. 1995;59(5):1192-4.
12. Sciagra R, Giaccardi M, Porciani MC, Colella A, Michelucci A, Pieragnoli P et al. Myocardial perfusion imaging using gated SPECT in heart failure patients undergoing resynchronization therapy. *J Nucl Med*. 2004;45(2):164-8.
13. Cazeau S, Leclercq C, Lavergne T, Walker S, Varma C, Linde C et al. Effects of multisite biventricular pacing in patients with heart failure and intraventricular conduction delay. *N Engl J Med*. 2001;344(12):873-80.
14. Stellbrink C, Breithardt OA, Shina AM, Hanrath. How to discriminate responders from non-responders to cardiac resynchroization therapy. *Eur Heart J*. 2004;6(suppl):101-5.
15. Auricchio A, Stellbrink C, Sack S, Block M, Vogt J, Bakker P et al. Long-term clinical effect of hemodynamically optimized cardiac resynchronization therapy in patients with heart failure and ventricular conduction delay. *J Am Coll Cardiol*. 2002;39(12):2026-33.