

Impacto dos Níveis Séricos da Troponina I Cardíaca na Evolução Tardia de Pacientes submetidos a Ressincronização com Estimulação Biventricular

João Carlos Ferreira LEAL (*)

Reblampa 78024-410

Leal JCF. Impacto dos níveis séricos da troponina I cardíaca na evolução tardia de pacientes submetidos a ressincronização com estimulação biventricular. Reblampa 2006; 19(2): 93-97.

RESUMO: **Objetivo:** Analisar evolução e a influência dos níveis séricos da troponina I cardíaca no prognóstico de pacientes com insuficiência cardíaca congestiva (ICC) submetidos a ressincronização biventricular. **Método:** 33 pacientes com miocardiopatia dilatada idiopática, classe funcional III/IV da NYHA, submetidos a ressincronização com estímulo biventricular, foram acompanhados por até 59 meses. A qualidade de vida (QV) foi avaliada no pré e pós-operatórios, utilizando-se o Minnesota Code, e a função ventricular foi analisada por meio de ecocardiografia. Em 23 pacientes, os níveis séricos de troponina I foram dosados para verificar sua relação com o óbito (teste exato de Fischer) e analisar a taxa de sobrevivência (curva de Kaplan-Meier). **Resultados:** A QV mostrou-se significativamente melhor após a RV, com mediana de 73 pontos no pré e 36 pontos no pós-operatório ($p < 0,0001$). O diâmetro diastólico do VE (DDVE) reduziu-se de 65 mm para 60 mm após o implante ($p = 0,0014$) e a fração de ejeção (FEVE) aumentou de 37% para 47% ($p = 0,0004$). Não ocorreram óbitos entre os 15 pacientes com valores normais de troponina. Já entre os oito com valores elevados, seis vieram a falecer ($p = 0,0003$). A curva atuarial mostrou uma taxa de sobrevivência de $47,1 \pm 13,3\%$ ao final de 59 meses. **Conclusões:** Em pacientes com ICC, a ressincronização biventricular melhora os parâmetros ecocardiográficos (FEVE e DDVE) e a QV. Constitui uma boa alternativa para pacientes em classe funcional III/IV NYHA. Os níveis séricos elevados da troponina I cardíaca são preditores de risco para óbito.

DESCRITORES: troponina I cardíaca, ressincronização biventricular, insuficiência cardíaca congestiva.

INTRODUÇÃO

A insuficiência cardíaca (IC) é caracterizada por alterações estruturais, biológicas e funcionais do sistema cardiocirculatório. Na sua avaliação, deve-se considerar não apenas grau de comprometimento

da contratilidade das fibras miocárdicas, mas também o perfil dinâmico e progressivo da síndrome¹. Na transição da IC assintomática para a sintomática, ocorre remodelamento do miocárdio, do colágeno e das estruturas vasculares. A ativação do sistema nervoso simpático, sistema renina-angiotensina e outros

(*) Cirurgião Cardiovascular, responsável pelo Departamento de Cirurgia Cardiovascular do Instituto Domingo Braille e professor auxiliar da Faculdade de Medicina de São José do Rio Preto (FAMERP) - SP.

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

Endereço para correspondência: Dr. João Carlos F. Leal. Instituto Domingo Braille. Departamento de Cirurgia Cardiovascular. Rua Luis de Camões, 3111 - CEP 15045-750. São José do Rio Preto - SP. Brasil. Fone/Fax: (17) 4009-3939/3234-7048. E-mail: joaocarlos@braille.com.br
Trabalho encaminhado para o título do especialista do Deca-SBCCV, recebido em 06/2005 e publicado em 06/2006.

sistemas neurohumorais é fator de grande relevância nesse remodelamento. A progressão da IC resulta em piora da qualidade de vida e aumento do risco de morte, sendo que, um ano após o aparecimento dos sintomas, a mortalidade atinge 40 a 60% dos pacientes com classe funcional III/IV da NYHA²⁻⁴.

As terapias medicamentosas têm produzido bons resultados na melhora da classe funcional. O uso dos betabloqueadores, que impedem o remodelamento do miocárdio por meio da ação antinoradrenalina, particularmente o carvedilol, reduz a mortalidade em cerca de 30%. A espirolactona reduz a fibrose miocárdica, inibindo a aldosterona e os inibidores da enzima de conversão da angiotensina (ECA). Os bloqueadores dos receptores de angiotensina 1 (AT1) antagonizam o remodelamento miocárdio e a apoptose^{5,6}.

Na evolução da IC ocorrem alterações elétricas que contribuem para a instabilidade hemodinâmica. O bloqueio do ramo esquerdo (BRE) é a principal alteração na condução elétrica infranodal, ocasionando contrações interventriculares assíncronas. Essa falta de sincronia interventricular produz distúrbios na função sistólica, no fechamento da valva aórtica e, principalmente, no retardo da abertura da válvula mitral, diminuindo o tempo de enchimento ventricular esquerdo⁷. Bleeker et al.⁸ avaliaram a relação entre a duração do QRS e a assincronia miocárdica esquerda em pacientes portadores de ICC, tendo verificado que aqueles com QRS <120 ms ou ≥ 120 ms apresentaram assincronia de 27% e 70%, respectivamente.

A utilização da estimulação multissítio para suporte hemodinâmico, introduzida em 1994, vem demonstrando benefícios clínicos, com redução significativa do número de dias hospitalizados por IC, além de melhora no teste da caminhada de até 6 minutos, na qualidade de vida e na classe funcional dos pacientes⁹. A ressincronização biventricular tornou-se, então, mais uma opção no tratamento da IC. A estimulação de sítios diferentes e estratégicos produz 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. Na progressão da síndrome, observou-se associação da disfunção ventricular esquerda e aumento da mortalidade com níveis séricos elevados de troponina I cardíaca. Essa elevação decorre da degradação miofibrilar, o que determina o potencial de especificidade e sensibilidade da troponina I como biomarcador sérico na ICC grave¹⁰.

As troponinas I e T são enzimas cardíacas de alta especificidade e sensibilidade na lesão miocárdica, localizadas no complexo da contratilidade miocárdica, dentro do sarcômero¹¹. Contribuem para avaliação prognóstica do óbito, o que permite analisar a evolu-

ção dos pacientes portadores de ICC submetidos a ressincronização com estímulo biventricular.

O objetivo deste estudo foi analisar a qualidade de vida, o comportamento de parâmetros ecocardiográficos, a taxa de sobrevivência e a influência prognóstica dos níveis séricos da troponina I cardíaca em pacientes com ICC submetidos a ressincronização biventricular.

MÉTODO

Foram acompanhados 33 portadores de miocardiopatia dilatada idiopática, classe funcional III / IV da NYHA. Pacientes chagásicos e isquêmicos foram excluídos. As idades variaram de 41 a 84 anos (média de 65±30,4 anos e mediana de 64 anos) e 20 (60,6%) pacientes eram do sexo masculino. Todos apresentavam estado clínico compatível com insuficiência cardíaca avançada, com dispnéia e fadiga aos esforços pequenos e moderados. Faziam uso de terapia medicamentosa otimizada para ICC, que incluía digital, diuréticos, inibidores ECA e AT1, betabloqueadores e antiarrítmicos para controle da frequência cardíaca e focos ectópicos em alguns pacientes. Os exames complementares de diagnóstico realizados foram: ecocardiograma, Holter, estudo hemodinâmico do coração e a ventriculografia isotópica.

A ressincronização com estímulo biventricular foi feita com o implante dos eletrodos atrial e ventricular direito por via endovenosa (veia cefálica esquerda) e implante do eletrodo do ventrículo esquerdo no epimiocárdio, por meio de minitoracotomia anterior esquerda. Observou-se presença de assincronia ventricular esquerda com QRS maior que 120 ms em 70% dos pacientes, a maioria com BRE. Todos apresentavam ritmo sinusal.

A qualidade de vida foi avaliada no pré e no pós-operatório, utilizando-se o questionário Minnesota Code, que analisa as condições de saúde, e a função ventricular esquerda foi analisada por meio de ecocardiograma. 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 cirúrgico pelo método da quimiluminescência e o valor considerado normal foi < 0,1 ng/ml. O teste de Mann-Whitney foi usado para comparação dos pontos entre o pré e o pós-operatório, tanto para o Minnesota Code, quanto para os parâmetros ecocardiográficos. O teste exato de Fischer foi utilizado para avaliar os óbitos relacionados à elevação dos níveis séricos da troponina I cardíaca e a curva de Kaplan-Meier foi empregada para avaliação da taxa de sobrevivência.

O estudo foi aprovado pela Comissão de Ética em Pesquisa do Hospital Beneficência Portuguesa de São José do Rio Preto - SP.

RESULTADOS

Após o implante do ressincronizador biventricular, o seguimento variou de 1 a 59 meses (média de $24 \pm 14,5$ meses e mediana de 24 meses). A qualidade de vida revelou-se significativamente melhor após o implante, com mediana de 73 pontos no pré-operatório e 36 pontos na última avaliação ($p < 0,0001$; figura 1). O diâmetro diastólico do ventrículo esquerdo reduziu-se de 65 para 60 mm após o implante ($p = 0,0014$) e a fração de ejeção aumentou de 37 para 47% ($p = 0,0004$; figura 2).

Houve nítida correlação entre a ocorrência de óbitos e valores elevados de troponina I cardíaca. Dos 33 pacientes estudados, 23(70%) realizaram dosagem sérica de troponina I após o procedimento. Destes, um grupo de oito (35%) apresentou valores acima do normal, sendo que seis (75%) faleceram. Entre os 15 pacientes com valores normais de troponina I, não ocorreram óbitos durante o tempo de seguimento ($p = 0,0003$). Ao final de 59 meses, a curva atuarial livre de óbitos demonstrou uma taxa de sobrevivência de $47,1 \pm 13,3\%$ (figura 3).

DISCUSSÃO

Na IC, os sistemas de ativação da função ventricular estão alterados, as cardiomiofibrilas sofrem

mudanças nas microorganelas e a duração do QRS tende a aumentar¹⁰. No arsenal terapêutico disponível para portadores da ICC com tratamento clínico já "otimizado", o implante de ressincronizador com estimulação biventricular tornou-se uma alternativa segura e efetiva. A ressincronização dos ventrículos possibilita a contração simultânea dos mesmos e reduz o retardo atrioventricular, atuando como auxiliar no tratamento medicamentoso da disfunção ventricular esquerda.

A etiologia da IC parece não interferir nos resultados, embora portadores de doença coronariana obstrutiva não respondam bem à ressincronização¹². Estudos randomizados demonstraram melhora da fração de ejeção e do diâmetro diastólico do ventrículo esquerdo, da classe funcional e da qualidade de vida, além de aumento da distância percorrida em 6 minutos. No entanto, a taxa da mortalidade não diminuiu^{9,13,14}.

O estudo PATH-CHF, com número limitado de pacientes, revelou melhora da capacidade física. Entretanto, em exercícios que requeriam maior capacidade física, o desempenho com estímulo biventricular não foi significativamente superior em seguimento de até 12 meses¹⁵. Os estudos MIRACLE e MUSTIC¹⁴ também demonstraram melhora na qualidade de vida, na

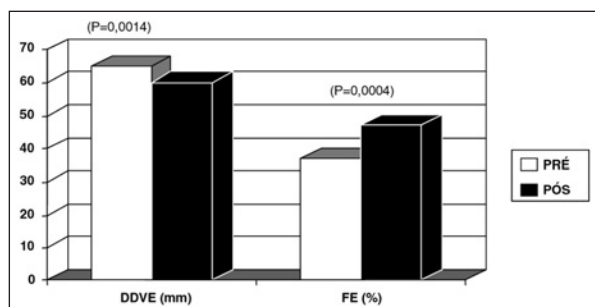


Figura 1 - Avaliação da qualidade de vida pelo Minnesota Code em pacientes com insuficiência cardíaca avançada, submetidos a implante de ressincronizador biventricular.

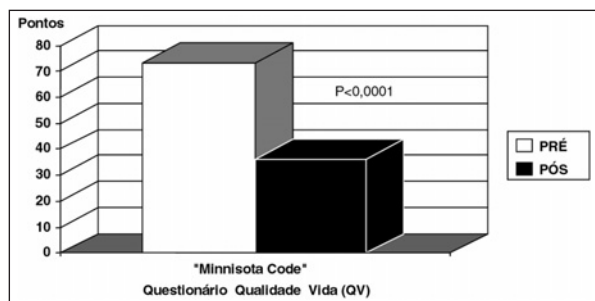


Figura 2 - Diâmetro diastólico ventricular esquerdo (DDVE) e fração de ejeção ventricular esquerda (FE) em pacientes com insuficiência cardíaca avançada, submetidos a implante de ressincronizador ventricular.

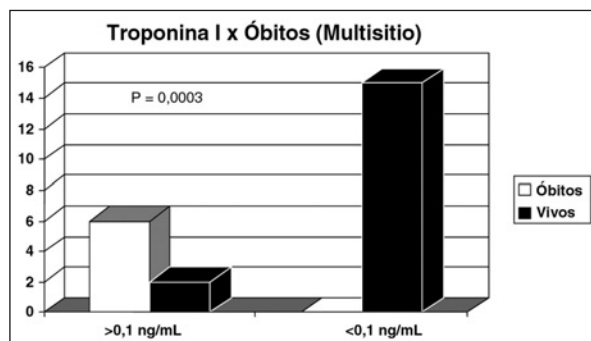


Figura 3 - Óbitos em pacientes com insuficiência cardíaca avançada, submetidos a implante de ressincronizador biventricular, de acordo com os valores séricos de troponina I cardíaca na avaliação inicial.

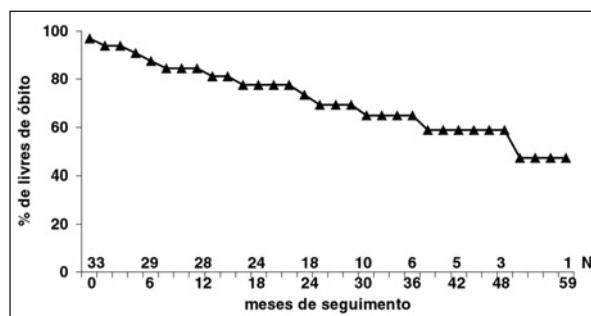


Figura 4 - Curva atuarial de sobrevivência (Kaplan-Meier) em pacientes com insuficiência cardíaca avançada, submetidos a implante de ressincronizador biventricular.

FEVE e no número de hospitalizações. 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 de assincronia. Alternativas vêm surgindo para melhor identificar e estratificar as assincronias do ventrículo esquerdo e o miocárdio responsivo ao uso do ressincronizador¹⁵.

Missov et al.¹⁰ evidenciaram a importância da troponina I na avaliação da evolução da disfunção ventricular em pacientes portadores de ICC, em decorrência da degeneração celular e múltiplos focos de mionecrose. No presente estudo, foi possível observar melhora na FEVE, no DDVE e na QV. Entretanto, a falta de

resposta hemodinâmica satisfatória em alguns pacientes justifica a procura de uma forma de identificar os pacientes melhor responsivos ao ressincronizador.

CONCLUSÕES

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

Reblampa 78024-410

Leal JCF. Impact of serum levels of cardiac troponin I in later evolution of patients submitted to resynchronization with biventricular stimulation. Reblampa 2006; 19(1): 93-97.

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 cardiomyopathy 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, 6 died (p-value = 0.0003). The actuarial survival curve showed a survival rate of 47.1±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 I cardiac, cardiac resynchronization biventricular, congestive heart failure.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- 1 Cardiac remodeling-concepts and clinical implications: a consensus paper from an international forum on cardiac remodeling. *Journal of the American College of Cardiology* 2000; 35(3): 569-82.
- 2 Schaper JS, Froede R, Hein S, et al. Impairment of the myocardial ultra structure of the cytoskeleton in dilated cardiomyopathy. *Circulation* 1991; 83: 504-14.
- 3 Beltrami CA, Finato N, Rocco M, et al. Structural basis of end-stage failure in ischemic cardiomyopathy in humans. *Circulation* 1994; 89: 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: 107-15.
- 5 CIBIS II Investigators and Committees. The Cardiac Insufficiency Bisoprolol Study II: a randomized trial. *Lancet* 1999; 353: 9-13.
- 6 Willenheimer R. Left ventricular remodeling and dysfunction; Can the process be prevented? *International Journal of Cardiology* 2000; 15: 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: 845-53.
- 8 Bleeker GB, Schalij MJ, Molhoek SG, et al. Relationship between QRS duration and ventricular dysynchrony in patients with end-stage heart failure. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2004; 15: 544-9.
- 9 Cazeau S, Ritter P, Bakdach, et al. Four chamber

- pacing in dilated cardiomyopathy. *PACE* 1994; 17: 1974-9.
- 10 Missov E, Calzolari C, Pau B. Circulating cardiac troponin I in severe congestive heart failure. *Circulation*. 1997; 96: 2953-8.
- 11 Etievent JP, Chocron S, Toubin G, et al. Use of cardiac troponin I as a marker of preoperative myocardial ischemia. *Ann Thorac Surg* 1995; 59(5): 1192-4.
- 12 Sciagra R, Giaccardi M, Porciani MC, et al. Myocardial perfusion imaging using gated SPECT in heart failure patients undergoing resynchronization therapy. *J Nucl Med* 2004; 45: 164-8.
- 13 Cazeau S, Ritter P, Bakdach S, et al. Effects of multisite biventricular pacing in patients with heart failure and intraventricular conduction delay. *N Engl J Med* 2001; 344: 873-90.
- 14 Stellbrink C, Breithardt OA, Shina AM, Hanrath P. How to discriminate responders from non-responders to cardiac resynchronization therapy. *Eur Heart J* 2004; 6: 101-5.
- 15 Auricchio A, Stellbrink C, Sack S. 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: 2026-33.