

1º Curso de Mestrado em Epidemiologia

Tese	Valor prognóstico da troponina I nas exacerbações da doença pulmonar obstrutiva crónica (DPOC)
------	--

Mestranda: *Carla Sofia de Almeida Martins*

Orientação científica: *Professor Doutor José Pedro Nunes, professor associado da Faculdade de Medicina da Universidade do Porto*

Agradecimentos

A presente dissertação é o produto final de uma gestação morosa, estigmatizada por emotividades cíclicas, mas levada a termo graças à perseverança e dedicação, não descurando privações e sacrifícios pessoais. Todavia, não teria sido bem sucedida, sem a preciosa contribuição de várias pessoas, que passo a destacar e a agradecer verdadeiramente:

Ao Professor Doutor José Pedro Nunes, meu orientador de tese de Mestrado, por quem me sinto reconhecida, pela firmeza com que me apoiou desde o início. Sem a sua persistência, teria sucumbido à inércia do desalento.

Ao Professor Doutor Henrique Barros, soberano inigualável na área da epidemiologia, por ter permitido a concretização deste curso de mestrado.

À Professora Doutora Ana Azevedo, pela sapiência que lhe é inerente, e pelo modo penetrante com que leccionou algumas aulas de epidemiologia.

Ao Dr. Milton Severo, pela paciência que demonstrou aquando dos ensinamentos de Access e estatística.

À Dra. Isabel Barbosa por, tão sabiamente, me ter incitado a iniciar este projecto.

Ao Dr. Pestana Ferreira por me ter mostrado que o caminho nem sempre é fácil, mas é mais apazível quando construído por nós. O verdadeiro amigo é aquele que nos faz fazer aquilo que podemos!

Ao Dr. Vilas Boas, meu orientador do Internato de Medicina Interna, pela tolerância e compreensão nas alturas de maior sobrecarga psicológica.

Ao Vasco Miranda e à Mariana Vasconcelos pela valiosíssima ajuda na colheita de dados, através da pesquisa cuidada dos processos clínicos.

Ao Sr. Nelson Lopes, pela delicadeza e atenção com que auxiliou o acesso à sala de estudo e fotocopiadora, no Departamento de Clínica Geral, onde procedemos à consulta dos processos clínicos e fotocópia dos documentos relevantes.

Ao Sr. António Sousa, funcionário do Arquivo clínico, pela simpatia e agilidade, cedidas durante o processo de requisição e consulta dos processos clínicos.

Aos meus amigos, pela força que me incutiram e por me terem acudido inopinadamente em circunstâncias de maior incerteza e adversidade. É nestas alturas que se conhece a verdadeira amizade.

À minha irmã, pela motivação que, desde sempre, me insuflou, e pelo ombro amigo que ofereceu nos momentos de desalento. Obrigado por existires e me obrigares a existir.

Aos meus queridos pais, que foram sempre o meu último e único refúgio e o mais nobre fôlego. Devo-lhes a minha existência e agradeço, reconhecida, todo o apoio concedido ao longo da vida. É a eles que dedico esta dissertação. Obrigado pela confiança que depositaram na minha pessoa.

E, por último, mas não menos importante, a todos os meus doentes. Lamento o tempo que não lhes concedi por estar ocupada com a construção deste projecto, pois sei o quanto significa para eles a simples noção de ter uma palavra amiga quando mais precisam. Lamento todas as circunstâncias em que só prestei cuidados médicos e não “perdi tempo” com o acalorar da alma!

Resumo

Introdução: As troponinas cardíacas (I e T), introduzidas, na definição de enfarte agudo do miocárdio (EAM), inicialmente em 2000, pelas directrizes conjuntas da *American College of Cardiology* (ACC) e da *European Society of Cardiology* (ESC), e actualizadas em 2007, são consideradas, actualmente, os biomarcadores bioquímicos padrão de necrose miocárdica, dada a sua cardio-selectividade e ratio sinal / ruído elevado (o ruído depende do limiar de detecção da troponina, que com os testes actuais é muitíssimo baixo).

A ânsia de diagnosticar enfarte do miocárdio nas primeiras 4h do início dos sintomas, levou ao aperfeiçoamento dos testes de doseamento da troponina (Tp), de tal forma que, presentemente, é possível detectar níveis extremamente baixos dessa proteína no plasma, com a consequência inevitável do aparecimento de indivíduos (incluindo pessoas saudáveis) com níveis detectáveis de Tp cujo significado fica por esclarecer. Uma possível interpretação é que essa Tp resulte de lesão, não isquémica, dos miocardiócitos, subsequente a certas agressões hemodinâmicas / químicas, como a hipoxia, a hipertensão arterial sistémica ou pulmonar, a insuficiência renal ou a hipertrofia ventricular esquerda, entre outros.

A doença pulmonar crónica obstrutiva (DPOC) constitui um problema de saúde pública importante, sobretudo pelas suas complicações cardiovasculares, designadamente hipertensão arterial pulmonar e falência ventricular direita. Assim, e de acordo com o que foi exposto acima, é previsível que durante as agudizações da DPOC a agressão cardíaca se torne mais evidente e surjam níveis detectáveis de Tp, com potenciais implicações prognósticas, particularmente em termos de mortalidade.

O objectivo do estudo subjacente a esta dissertação de mestrado consistiu, precisamente, na análise do valor prognóstico da troponina I (Tpi) aquando das exacerbações da DPOC.

Material e métodos: Estudo de coorte retrospectivo, de todos os doentes consecutivamente admitidos no Hospital de São João, durante o ano de 2007, com o diagnóstico principal de agudização de DPOC, e em relação aos quais tivesse sido obtido pelo menos um doseamento de troponina I na altura da admissão (máximo até 48h após a admissão). Os dados demográficos, clínicos, analíticos e imagiológicos foram colhidos retrospectivamente através da consulta dos respectivos processos clínicos (sistemas informáticos e em papel). A informação acerca da sobrevida aos 18 meses foi obtida através de entrevista telefónica efectuada a todos os doentes com contacto disponível. As variáveis independentes aqui utilizadas foram a Tpi basal (admissão) e a Tpi máxima, e as dependentes, o tempo de internamento, a taxa de complicações, e a mortalidade intra e extra-hospitalar. Não obstante, sempre que possível, incluiu-se o peptídeo natriurético tipo B (BNP) na análise estatística, interessando, sobretudo, avaliar a sua correlação com a troponina. As variáveis contínuas foram sumariadas em termos de mediana e âmbito interquartil, e as categóricas em termos de frequências relativa e absoluta. A comparação entre variáveis contínuas foi feita pelo teste de Man-Whitney U, e entre variáveis categóricas pelo teste de χ^2 . A correlação entre BNP e Tp fez-se pelo teste correlação de Pearson. Considerou-se a Tpi positiva quando apresentasse valores $> 0,012\text{ng/ml}$, tendo-se transformado esta variável em categórica dicotómica, de acordo com esse valor. As curvas de sobrevida foram obtidas pelo método de Kaplan-Meier e comparadas pelo log rank test. A análise do valor preditivo das covariáveis sobre a mortalidade fez-se pela análise de regressão de Cox. O suporte estatístico usado foi o SPSS versão 16.0 e o nível de significância 0,05.

Resultados: Estudaram-se 173 doentes, com idade mediana de 77 anos e predomínio do sexo masculino (60,7%, $n = 105$). A bronquite crónica foi o principal diagnóstico de DPOC e apenas havia referência a

existência prévia de *Cor Pulmonale* em 17 doentes. Os valores medianos de Tpl basal e máxima foram 0,030 ng/ml e 0,040 ng/ml, respectivamente, com máximo absoluto de 1,260 ng/ml. Cerca de 70% dos doentes apresentavam Tpl positiva à admissão, sendo tendencialmente mais velhos e com história prévia de insuficiência cardíaca crónica, insuficiência renal crónica e fibrilação/ flutter auricular. O BNP estava disponível em 149 doentes, não se tendo verificado correlação estatisticamente significativa quer com a Tpl basal quer com a máxima. Apesar do tempo de permanência no hospital ter variado significativamente entre os grupos positivo vs negativo, da Tpl basal e da Tpl máxima, apenas esta última mostrou predizer significativamente o tempo de internamento. A necessidade de suporte ventilatório não invasivo (VNI) foi a complicação intra-hospitalar mais frequente (63%, n = 66), tendo sido significativamente menor nos doentes com Tpl negativa, sobretudo no que se refere à Tpl máxima (OR = 0,24, p = 0,002). A mortalidade intra-hospitalar (5,9%) não foi significativamente diferente comparando doentes com Tpl positiva e negativa. A taxa de mortalidade global aos 18 meses foi 21,1%, e contrariamente à mortalidade intra-hospitalar, os doentes com Tpl basal e/ou máxima acima dos 0,012 ng/ml mostraram uma probabilidade significativamente maior de morrer nos 18 meses após alta hospitalar.

Discussão e conclusões: Cerca de 70% dos doentes admitidos por exacerbações da DPOC apresentaram valores positivos de troponina. Atendendo ao carácter retrospectivo do estudo não foi possível investigar quais as causas subjacentes a este aumento da troponina. Não obstante, parece que possa resultar sobretudo de sobrecarga ventricular direita (estiramento da parede ventricular) e hipoxia, não se podendo, contudo descurar uma potencial disfunção ventricular esquerda. De facto, os doentes com valores de troponina acima de 0,012 ng/ml mostraram maior probabilidade de virem a necessitar de VNI durante o internamento, reflectindo, provavelmente maior gravidade da doença (com maior grau de hipoxia e disfunção ventricular direita?). Independentemente da etiologia, pequenas elevações da troponina cardíaca no contexto de exacerbações da DPOC, mostraram ter significado prognóstico significativo, predizendo, entre outros, a mortalidade aos 18 meses.

Abstract

Introduction: Cardiac troponin (I and T), first introduced in 2000, as part of myocardial infarction (MI) diagnosis, by American College of Cardiology (ACC) and European Society of Cardiology (ESC) task force, and updated in 2007, is, nowadays considered the gold standard biochemical marker of myocardial necrosis, thanks to its cardio-selectivity and high signal / noise ratio (background noise relates to detection threshold of troponin assays, which with modern assays is minimal). The pressure to identify myocardial ischemia / necrosis in the first 4 hours of presenting symptoms, made manufacturers improve troponin assays, so that now even low levels of plasma troponin are measurable, with the inconvenient of detecting that marker also in healthy individuals and patients with diseases other than myocardial ischemia, posing a problem in terms of interpretation. However, one possible explanation is that this results from non – ischemic myocardial strain, in response to some hemodynamic or chemical stress, like hypoxia, systemic or pulmonary arterial hypertension, renal failure and left ventricle hypertrophy, among others.

Chronic obstructive pulmonary disease (COPD) is a huge public health problem, mostly because of its cardiovascular consequences, namely pulmonary arterial hypertension and right ventricular failure. Hence, and according to the above, we may predict that during acute exacerbations of COPD, cardiac strain gets more pronounced and troponin becomes detectable, with potential prognostic implications, primarily in terms of mortality.

The aim of present study, the mainstay of this master dissertation, was to analyse the prognostic value of troponin I (chiefly in-hospital complications and mortality) among patients with acute COPD exacerbations.

Methods: Retrospective cohort study of all consecutively admitted patients to Hospital de São João, through 2007, with main diagnosis of acute exacerbation of COPD, and which had at least one cardiac troponin (cTn) measurement, obtained at admission (no more than 48h after admission). Demographic, clinical, analytical and image data were retrospectively collected by consultation of respective patient records (both electronic and in paper). Information relating 18-month survival was obtained by phone interview, made to all patients with available contact number. Independent variables were baseline (admission) cTn and maximum cTn, and dependent ones were hospital stay length, complication rate and in-hospital and 18-month survival. Whenever natriuretic peptide type B (BNP) was available, we included it in the statistical analysis, mainly to check its correlation with troponin. Continuous data were summarised as median and interquartile range, and categorical as relative and absolute frequencies. Comparison between continuous variables was made by Man-Whitney U test and between categorical by chi-squared test. Correlation between BNP and troponin was assessed by Pearson's correlation test. Troponin was considered positive whenever above 0.012ng/ml, and was transformed in a dichotomous variable according to this cutoff. Survival curves were constructed by Kaplan-Meier method and compared using log rank test. Covariates were investigated by Cox Regression analysis. SPSS version 16.0 software program was used and a two-sided p value of 0.05 was considered statistically significant.

Results: We studied 173 patients, with median age of 77 years and a male predominance (60.7%, n = 105). Chronic bronchitis was the main disease underlying COPD, and only 17 patients reported a previous history of *Cor Pulmonale*. Median values of baseline and maximum cTn were 0.030ng/ml and 0.040 ng/ml, respectively, with an absolute maximum value of 1.260 ng/ml. Near 70% of patients had a positive cTnI at admission, and these patients were older and more likely to have a previous history of chronic heart failure,

chronic kidney disease and atrial fibrillation. BNP was available in 149 patients, but no significant correlation with troponin, neither baseline nor maximum, was observed.

Hospital stay length varied significantly among positive vs. negative groups of both baseline and maximum cTnI, but only the later was shown to have a predictive value of hospitalization extent. Non invasive ventilatory support requirement (NIVS) was the main in-hospital complication (63%, n = 66), being less likely among patients with negative cTnI (OR = 0.24, p = 0.002). In-hospital mortality rate (5.9%) didn't vary significantly among troponin groups. Eighteen – month mortality rate was 21.1% and, in contrast to in-hospital mortality, patients with both baseline and / or maximum cTnI above 0.012 ng/ml had significantly more probability to die in 18 months after discharge.

Discussion and conclusions: Almost 70% of patients admitted because of an acute exacerbation of COPD had positive cTnI. As this was a retrospective study, we didn't study the underlying causes of cTnI release in these patients. Nonetheless, it seems to be the end result of right ventricular overload and hypoxia, not overlooking a potential left ventricular dysfunction, as well. Indeed, patients with cTnI above 0.012 ng/ml were more likely to require NIVS during hospitalization, a surrogate for more severe disease (with greater hypoxia and right ventricular strain?). Whichever the cause, small increases of cTnI in the setting of acute exacerbations of COPD seem to have prognostic significance, predicting, among others, 18 – month mortality.

Índice remissivo:

I. Introdução

A. Contextualização teórica

1. O coração: Bomba muscular	17
2. Contracção do miocárdio	
a) Miofilamentos: estrutura, fisiologia e regulação pelo cálcio.....	17
b) Troponinas.....	18
3. Troponina I: especificidades da molécula e importância clínica	19
4. Doseamento da troponina I.....	20
a) Peculiaridades da molécula	21
b) Testes existentes no mercado	21
c) O problema da padronização dos testes	24
d) Interferência com o doseamento	25
e) Consequência do uso de testes ultrasensíveis	26
f) Breve referência aos testes rápidos	27
5. Detecção da troponina I e respectivo significado clínico	
a) Libertação, degradação e depuração da troponina I	27
(1) Significado clínico de valores detectáveis de troponina I	28
b) Uso da troponina I como exame auxiliar de diagnóstico	32
c) Uso da troponina I como factor de prognóstico	
(1) No contexto de síndromes coronárias agudas e doença cardíaca isquémica estável.....	34

<i>(2) No contexto de outras situações patológicas.....</i>	35
---	----

6. Doença pulmonar obstrutiva crónica

a) Definição, diagnóstico e classificação da gravidade da DPOC	40
b) Patologia, patogenia e patofisiologia da DPOC.....	42
c) Tipos de DPOC.....	44
d) Efeitos sistémicos da DPOC.....	44
e) Complicações cardiovasculares da DPOC.....	45
f) Papel da troponina I na DPOC.....	46

B. Relevância científica do tema proposto para estudo	49
--	----

C. Objectivos do estudo	53
--------------------------------	----

II. Investigação clínica

D. Artigo científico: “Prognostic value of cardiac troponin I in patients with COPD acute exacerbation”	57
--	----

III. Discussão

1. Medição da troponina I no hospital de São João	83
2. O problema dos limites de referência: valor cutoff para diagnóstico de enfarte do miocárdio, valor mínimo com cv 10%, valor do percentil 99	84
3. Análise crítica dos resultados, em confronto com investigações anteriores.....	85
4. Interpretação de pequenas elevações da troponina I plasmática no contexto de exacerbações da DPOC.....	87
5. Discussão da metodologia	
a) Limitações do estudo.....	88
b) Vantagens do estudo.....	91

6. Implicações para futuras investigações.....	92
IV. Conclusões	95
V. Referências bibliográficas	97
VI. Anexos	
<i>A. Abstract apresentado no ESC Congress 2009</i>	111

➤ Introdução ➤

I. Introdução:

A presente dissertação reporta-se à tese de mestrado, desenvolvida no contexto do 1º Curso de Mestrado em Epidemiologia, levado a cabo pela Faculdade de Medicina da Universidade do Porto.

A troponina I foi inicialmente considerada um biomarcador proteico de necrose miocárdica, tendo nos últimos anos, sido encarada como a análise bioquímica padrão para o diagnóstico de enfarte agudo do miocárdio, designadamente do enfarte sem supra desnivelamento do segmento ST (EMSST), a par dos critérios clínicos e electrocardiográficos / angiográficos.

Pela cinética da libertação da troponina I a partir dos cardiócitos lesados, doentes com enfarte agudo do miocárdio podem apresentar valores normais de Tpl no sangue, nas primeiras horas após o evento. De facto, os primeiros testes de doseamento da troponina só mostravam subida da Tpl 4h a 6h depois, com as inerentes implicações no diagnóstico e prognóstico, dado o benefício do diagnóstico e intervenção precoces.

Por este motivo, os fabricantes aperfeiçoaram os seus testes tornando-os cada vez mais sensíveis, permitindo a detecção precoce de níveis extremamente baixos de Tpl no sangue, e portanto o diagnóstico mais atempado do enfarte agudo do miocárdio. As vantagens são óbvias, mas existe um preço a pagar. De facto, dispondo de testes com limiar de detecção de Tpl mais baixo, indivíduos previamente tidos como saudáveis por apresentarem valores encarados como normais, serão agora considerados doentes ou pelo menos portadores de Tpl detectável, não sendo claro o seu significado patológico.

Ultimamente tem-se investigado amplamente esta questão, e os estudos são unânimes em demonstrar que pequenas elevações da Tpl plasmática, ainda que abaixo do percentil 99 (usado actualmente como valor discriminativo para diagnóstico de enfarte agudo do miocárdio), têm significado prognóstico, particularmente quanto à ocorrência de eventos cardiovasculares adversos e à sobrevida. E isto verifica-se não só em doentes com doença cardíaca isquémica estável como também numa série de outras situações patológicas, nomeadamente em doentes críticos, na insuficiência cardíaca, no tromboembolismo pulmonar, na insuficiência renal crónica, na endocardite infecciosa, na doença cardíaca valvular e na doença pulmonar crónica obstrutiva (DPOC).

A DPOC, considerada por alguns autores como sendo uma doença sistémica, encerra na sua base fisiopatológica a hipoxia e a inflamação, que a par de alterações músculo-esqueléticas peculiares, conduzem à hipertensão arterial pulmonar e, subsequentemente, à disfunção ventricular direita. Estas, por sua vez, constituem o cerne das complicações cardiovasculares da DPOC, a principal causa de morte neste grupo de doentes.

Se é consensual que níveis detectáveis de Tpl têm implicações significativas no prognóstico dos doentes, o mesmo não se passa relativamente à controvérsia gerada pelas tentativas de explicação da sua etiologia.

No caso particular da DPOC, mormente da análise das exacerbações agudas, escasseiam estudos, e os actualmente existentes embora convirjam no mesmo sentido, são intrinsecamente distintos, designadamente no tipo de teste de troponina usado e nas variáveis estudadas. Relativamente à etiologia, esses autores admitem que seja a hipoxia e a agressão do miocárdio do ventrículo direito as principais fontes de Tpl, mas ainda é controverso e meramente especulativo.

O objectivo principal da presente dissertação de mestrado é a exploração dum estudo retrospectivo efectuado com doentes admitidos no Hospital de São João durante o ano de 2007, por agudizações da DPOC, com o intuito de avaliar o impacto da troponina I à admissão sobre o prognóstico desses doentes, nomeadamente no que se refere à duração do internamento, complicações e mortalidade, intra-hospitalar e aos 18 meses após alta hospitalar.

Parte A

Contextualização teórica

B. Contextualização teórica

1. O coração: Bomba muscular

O coração é o operador central de todo o sistema cardiovascular, consistindo em 2 poderosas bombas musculares (coração direito e coração esquerdo), que em cada ciclo cardíaco bombeiam o sangue e o distribuem por todo o organismo.

Cada fibra muscular cardíaca constitui-se por miofibrilas ⁽¹⁾, células, em forma de Y, que se encontram separadas umas das outras por comunicações altamente permeáveis (as “gap-junctions”), de tal forma que, funcionalmente, se podem considerar verdadeiros sincícios celulares (Figura 1). De facto, existem 2 sincícios celulares distintos – auricular e ventricular – separados entre si por tecido fibroso. Em cada miofibrila, por sua vez, encontram-se milhares de filamentos de actina (finos) e miosina (grossos), em íntima relação uns com os outros.

Contrariamente ao músculo esquelético, o músculo cardíaco não se contrai em resposta à estimulação nervosa (controlada pelo Sistema Nervoso Central), dependendo da auto-excitabilidade e miogenicidade do nó sinusal, o pace-maker cardíaco (regulado pelo Sistema Nervoso Autónomo).

Quando uma célula muscular é excitada, o potencial de acção difunde-se para as outras células vizinhas (pelas “gap-junctions”), deslocando-se das aurículas para os ventrículos, através de células especializadas na condução nervosa (células de Purkinje), de forma a garantir a sua contracção ritmada e harmoniosa, em cada ciclo cardíaco.

2. Contracção do miocárdio: Acoplamento excitação-contracção

Após a excitação nervosa, o cálcio é estimulado a sair do retículo sarcoplasmático, para o sarcoplasma, onde se encontram os miofilamentos, e é da interacção do cálcio com locais específicos desses miofilamentos, como veremos adiante, que resulta o deslizar relativo da actina e miosina, e a subsequente contracção muscular.

a) Miofilamentos: estrutura, fisiologia e regulação pelo cálcio

No músculo cardíaco, como em todo o músculo estriado, a activação pelo cálcio é regulada mormente ao nível dos miofilamentos finos.

Concretamente, os filamentos finos ⁽²⁾ são constituídos por 2 polímeros helicoidais de actina filamentosa, entrançados em 2 cadeias de tropomiosina (Figura 2), cada uma ligada a um complexo troponínico, que, por sua vez, é formado por 3 subunidades – troponina C, troponina I e troponina T – na razão molar de 1:1:1. As tropomiosinas de cada filamento comunicam com as dos filamentos adjacentes, por interacções topo-a-topo, parecendo fundamentais à difusão da onda de excitação-contracção, ao longo de toda a fibra muscular ⁽³⁾. Além disso, são proteínas cruciais na regulação da interacção entre os filamentos de actina e miosina. De facto, conforme a posição dessas proteínas relativamente à actina, os miofilamentos finos podem adoptar um de três modos de estado ^(2, 4):

1. Modo B – Também designado por modo bloqueado, porque neste modo de estado, os filamentos finos estão bloqueados ao estabelecimento de qualquer ponte cruzada entre a actina e a miosina, não podendo ocorrer contracção muscular. É um tipo de conformação espacial que vigora em situações de baixa concentração de cálcio sarcoplasmático, como é o caso das situações de repouso muscular.
2. Modo C – Também designado por modo cálcio-activado. Decorre da libertação do cálcio a partir do retículo sarcoplasmático para o sarcoplasma, após excitação celular. Subsequentemente, esse cálcio liga-se à troponina C, fazendo com que o efeito inibitório da troponina I se atenuar (ver adiante), e a tropomiosina ⁽⁵⁾ se desloque a partir dos sulcos de actina, deixando a descoberto o domínio S1 da actina, onde se vai ligar a miosina, culminando com o estabelecimento de pontes cruzadas entre ambos os filamentos. Porém, e apesar da formação destas pontes cruzadas, não se produz contracção muscular, por serem, ainda, ligações fracas.
3. Modo M – Também designado por modo aberto ou estado induzido pela miosina. Neste modo estabelecem-se pontes altamente potentes (na realidade trata-se apenas de uma ⁽⁶⁾ ponte cruzada potente) entre os filamentos de actina e os de miosina, pelo efeito activador da actina sobre a ATP-ase (adenosina trifosfatase) da miosina, produzindo-se força muscular eficaz.

O papel regulador do cálcio assenta, portanto, na alteração do equilíbrio entre aqueles 3 modos de estado dos miofilamentos finos. No músculo cardíaco estima-se que, na ausência de cálcio, cerca de 50% das unidades reguladoras dos filamentos finos se encontrem no modo B e 40% no modo C, passando aproximadamente 75% ao modo C quando esse catião está presente ^(5, 7).

O cálcio, porém, não actua de forma isolada, reconhecendo-se 2 factores essenciais ao seu efeito regularizador da conformação dos miofilamentos e contracção muscular: 1 – quantidade de cálcio libertada a partir do retículo sarcoplasmático; e 2 – resposta (sensibilidade) dos miofilamentos ao cálcio.

Por sua vez, o comprimento dos sarcómeros (relação de Frank-Starling) e a modificação pós-translacional das proteínas sarcoméricas, designadamente a fosforilação dependente da cínase, constituem os principais factores moduladores da sensibilidade ao cálcio. Um exemplo concreto é a interacção topo-a-topo das tropomiosinas, já referido atrás, que se descobriu recentemente ⁽²⁾, ser controlado pela fosforilação do resíduo Ser-238 dessas proteínas.

b) Troponinas

De acordo com o exposto anteriormente, as troponinas são proteínas reguladoras que controlam a interacção Ca^{2+} -dependente entre os filamentos de actina e miosina, sendo responsáveis pelo ciclo dinâmico de contracção e relaxamento muscular. Reconhecem-se três troponinas distintas ⁽²⁾, designadas pelas letras C, T e I.

A troponina C (TpC) é, por excelência, a proteína de ligação (reversível) ao cálcio, que, uma vez activada por ele, permite a mudança de conformação dos miofilamentos finos em modo B para o modo C (ver atrás). A molécula da troponina C é dotada de 2 domínios fundamentais, unidos por um ligante central – terminais N e C – dispondo de 2 pontos de ligação ao cálcio, em cada um desses domínios, denominados locais I e II no primeiro e III e IV no segundo. Estes dois últimos locais mostram grande afinidade para o cálcio, pelo que não podem controlar a contracção muscular dependente desse ião. Por este motivo, houve ⁽²⁾ quem classificasse o domínio C como sendo estrutural. O local I do domínio N, por seu turno, não se pode

ligar ao cálcio, em condições fisiológicas, devido à substituição de aminoácidos-chave. Assim, apenas o local II deste mesmo domínio, constitui o ponto crucial de ligação ao cálcio.

Nesta sequência, percebe-se que a contracção do músculo cardíaco é regulada apenas por um ponto de ligação ao cálcio, contrariamente ao músculo esquelético, onde funcionam efectivamente 2 pontos de ligação.

Não obstante, o cálcio só conduz à contracção muscular após ligação à troponina C se esta estiver integrada num miofilamento fino, levando a supor que exista um mecanismo de feedback positivo transmitido ao longo dos diversos filamentos, realçando, uma vez mais, a importância da interacção entre os topos das tropomiosinas.

A troponina I, um monómero com 23,5kDa, corresponde à componente inibitória do complexo troponínico, inibindo, portanto, a contracção muscular quando a concentração do cálcio plasmático é baixa. Tal como a troponina C, ou qualquer outra proteína, a troponina I tem um terminal N (domínio inibitório) e um terminal C (domínio de ligação à actina). A ligação da actina ao domínio inibitório, faz com que a troponina I iniba o efeito activador da actina sobre a ATP-ase (adenosina trifosfatase) da miosina, conduzindo ao relaxamento muscular. Pensa-se que o terminal C esteja intimamente envolvido na indução da mobilização da tropomiosina para uma posição inibitória que bloqueie a interacção entre a miosina e a actina.

O domínio inibitório tem uma sequência particular de aminoácidos que se tem mantido preservada ao longo da evolução das espécies, sugerindo tratar-se de um ponto crítico na regulação do ciclo contracção / relaxamento muscular cardíaco. De facto, já foram documentadas alterações nessa sequência de aminoácidos, conducentes a um defeito da acção inibitória da troponina I durante a diástole, em certos tipos de insuficiência cardíaca (IC).

Entre os terminais C e N da troponina I, existe uma zona intermédia – *Switch zone* – onde se liga a troponina C. Relembremos que após ligação do cálcio à troponina C, esta se liga à zona intermédia da troponina I, obrigando ao deslizar dos seus domínios N e C, esmorecendo o seu efeito inibitório sobre a actina.

O terminal N (T1) da troponina T (TpT) liga-se fortemente à tropomiosina (donde deriva o seu nome), estando estrategicamente situado na zona de interface entre os topos das tropomiosinas, pensando-se que regule, precisamente, as interacções topo-a-topo, já mencionadas anteriormente neste texto. O terminal C (T2) da troponina T liga-se às troponinas I e C, servindo de intermediário entre ambas. Presentemente, supõe-se que a fosforilação da troponina T cardíaca tenha um papel significativo na regulação do miofilamento fino cardíaco.

3. Troponina I: especificidades da molécula e importância clínica

Conhecem-se três isoformas da troponina I – cardíaca, esquelética lenta e esquelética rápida – cada uma codificada por um gene específico.

No coração embrionário dos mamíferos, as células musculares exprimem predominantemente a forma esquelética lenta da troponina I. Teoriza-se ⁽⁸⁾ que esta forma seja fundamental para a robustez da bomba muscular cardíaca, quando da adaptação à hipoxia associada ao parto, pelo facto de aumentar a sensibilidade ao cálcio bem como o tempo de relaxamento e a resistência a alterações do pH, e diminuir a

sensibilidade à estimulação (-adrenérgica). Todavia, após o parto, a expressão dessa isoforma é drasticamente reduzida, e na idade adulta apenas ocorre a forma cardíaca, salvo em certas situações patológicas como é o caso da IC.

Nos últimos anos, sobretudo após a redefinição dos critérios de diagnóstico do enfarte agudo do miocárdio, em que se enalteceu o papel da troponina, esta proteína tem sido alvo de estudo intenso, na expectativa de se compreender melhor a sua estrutura e patofisiologia.

Efectivamente, existe já evidência ^(9, 10) que certas alterações estruturais da isoforma cardíaca (sobretudo fosforilações do terminal amino) influem na regulação da função cardíaca, e subjazem à patogenia de certas doenças como a insuficiência cardíaca, a hipertrofia ventricular esquerda e a cardiomiopatia diabética.

De seguida expõem-se algumas dessas alterações pela sua importância clínica:

- Os resíduos de serina Ser-23 e Ser-24 do terminal N da troponina I cardíaca parecem ter importância na regulação da contractilidade cardíaca, e a sua fosforilação (mediada pela fosfocinase A) afecta a dinâmica e intensidade da frequência cardíaca (FC). Foi demonstrado, ainda, que essa fosforilação diminui a sensibilidade ao cálcio e aumenta a avidez da ligação entre a Tpl e o filamento fino.
- Os resíduos de serina Ser-42 e Ser-44 regulam a força das pontes cruzadas entre actina e miosina, tendo já sido demonstrado que a sua fosforilação (proteína cinase C) diminui a força de contracção muscular, através da depressão da cinética e tensão máxima dessas pontes.
- A fosforilação do resíduo de treonina Thr-143 aumenta a sensibilidade ao cálcio e diminui a cinética das pontes cruzadas.
- A fosforilação dos resíduos de serina Ser-43 e Ser-45, e da treonina Thr-144, conduz à inibição da contractilidade muscular, pela estabilização dos miofilamentos finos no seu modo de estado inactivo ⁽¹¹⁾, contrariamente ao que se passa na cardiomiopatia hipertrófica, em que ocorre aumento da contractilidade muscular, por estabilização daqueles filamentos no modo de estado activo.
- Verificou-se que situações de isquemia / reperfusão moderadas induzem proteólise dos aminoácidos do terminal C da troponina I.

Finalmente, Genaro et al ⁽¹²⁾ apontaram, num trabalho recente, que a troponina I cardíaca (Tplc) é, certamente, a prima-dona da lusitropia (taxa de relaxamento muscular) induzida pela estimulação β -adrenérgica, podendo vir a constituir futuramente um alvo no tratamento específico da IC diastólica.

4. Doseamento da troponina I

É possível distinguir a Tplc das suas isoformas esqueléticas, designadamente da lenta, pela singularidade da sequência de aminoácidos do terminal N ⁽¹⁰⁾.

Os testes de doseamento da troponina I actualmente existentes, usam anticorpos que se dirigem exclusivamente à isoforma cardíaca, pelo que se podem considerar testes específicos para a detecção de disfunção cardíaca.

A sensibilidade do teste é tanto melhor quanto maior for o nº de anticorpos usados. De facto, num estudo de Estelle Le Moal et al ⁽¹³⁾, a combinação de anticorpos que mostrou maior sensibilidade clínica,

consistiu no agrupamento de 1 anticorpo dirigido contra a porção central singular da troponina I, com 2 anticorpos dirigidos contra epítomos do terminal N. Não obstante, existe uma grande diversidade de testes, nem sempre concordantes entre si, e com sensibilidades distintas, pela falta de padronização (ver adiante). Acresce, ainda, que na procura de maior sensibilidade se sacrifica a especificidade, podendo os testes ficar mais susceptíveis a interferências.

Seguidamente, faz-se uma breve revisão dos testes de doseamento, enfatizando aspectos relacionados com a sua padronização e cuidados a ter na interpretação dos resultados.

a) Peculiaridades da molécula

Uma condição necessária ao uso de qualquer teste de diagnóstico, é a definição precisa do analito. Assim, antes de enveredar pela problemática dos testes de doseamento da troponina I importa esclarecer o que se pretende medir quando se aplicam esses testes, e o que se mede efectivamente.

Quando o analito é uma substância química bem definida (Ex. colesterol, creatinina) torna-se fácil defini-lo. Porém, tratando-se de analitos complexos como é o caso dos biomarcadores proteicos, onde se inclui a Tplc, essa tarefa revela-se complicada, pela heterogeneidade molecular, seja intrínseca ou adquirida. Na realidade, a padronização dos testes é obviada, logo à partida, por este problema, tal como será analisado, à frente.

Cerca de 3 a 8% da Tplc encontra-se livre no sarcoplasma dos cardiócitos, mas a grande percentagem está incorporada nos miofilamentos finos. Após lesão miocárdica, a troponina Tplc é detectada na corrente sanguínea, sobretudo, na forma complexa de Tpl-TpC ⁽¹⁴⁾.

Recentemente, Panteghini et al ⁽¹⁵⁾ propuseram que, para efeitos de doseamento, se definisse Tplc como sendo apenas a porção central da molécula da troponina I, uma vez que esta é a única região comum a todas as formas de troponina I, passíveis de serem encontradas em circulação (Tplc isolada, complexada com a TpC ou TpT, ou após certas modificações moleculares como a fosforilação ou oxidação). Segundo os mesmos autores dever-se-iam usar anticorpos dirigidos especificamente contra os epítomos dessa região da Tplc, permitindo homogeneização da reactividade dos testes, e portanto, padronização dos resultados. O problema é que, actualmente, os vários fabricantes continuam a usar anticorpos diferentes dirigidos contra diversos epítomos.

b) Testes existentes no Mercado

A troponina C não tem utilidade na prática clínica porque o músculo cardíaco partilha a isoforma C da troponina com o músculo liso.

Efectivamente, apenas existem no mercado testes para determinação de duas troponinas: TpT e Tpl. Somente um laboratório (Roche) comercializa o teste de determinação da troponina T. Contudo, actualmente, e tal como será abordado adiante, a troponina I é o biomarcador de eleição para diagnóstico do enfarte do miocárdio, sendo aquela que é mais frequentemente usada. Além disso, importa relembrar que a presente tese se centra na troponina I e no seu potencial valor prognóstico em doentes com agudização de DPOC. Deste modo, neste texto serão analisados, mormente, os testes de doseamento da troponina I, constando-se que existam pelo menos 18 testes diferentes no mercado ^(14, 16), divergindo entre si quanto ao tipo de reagentes usados, performance clínica, anticorpos monoclonais e tipo de epítomo da

troponina reconhecido estes, bem como quais os valores cutoff estimados para o diagnóstico de enfarte agudo do miocárdio.

Há cerca de duas décadas atrás, quando surgiu o interesse pela troponina I, os primeiros testes baseavam-se em anticorpos policlonais dirigidos contra a troponina I, sendo bastante inespecíficos. Entretanto, começaram-se a criar numerosos anticorpos monoclonais dirigidos contra aquelas regiões da molécula da troponina I, que se julgavam ser mais imunoreactivas. Seguidamente, usando várias combinações desses anticorpos, desenvolveram-se os primeiros testes de doseamento – Testes de 1ª geração. Estes testes caracterizavam-se por usar apenas um anticorpo, dirigido contra epítomos do terminal C ou N.

Apesar do entusiasmo inicial, depressa surgiu um problema relativamente aos testes de 1ª geração. De facto, a detecção da Tplc por imunoensaio pode ser afectada pelas diversas modificações (fosforilação, oxidação, degradação) que a molécula pode sofrer após ser libertada para a corrente sanguínea, pelo que, muitas vezes, o que se encontra em circulação, são pequenos fragmentos ou formas modificadas e não a Tplc original. Como os testes de 1ª geração apenas usavam 1 anticorpo dirigido contra os epítomos C ou N, que são sequências aminoácídicas susceptíveis de fosforilação ou oxidação (ver anteriormente), facilmente se depreende que, caso essas alterações moleculares tenham ocorrido, aqueles testes falham na detecção da Tpl.

Assim, desenvolveram-se os testes de 2ª geração, que têm em conta, não só as formas livres de Tpl, como também as formas complexadas, e as modificações pós-translacionais. São testes que usam conjuntos de 2 ou 3 anticorpos, combinando um anticorpo especificamente dirigido contra a região central comum (ver acima) com 1 ou 2 anticorpos dirigidos contra os epítomos dos terminais N e/ou C.

Pela corrente relevância clínica e laboratorial ⁽¹⁷⁾ destacam-se três testes de 2ª geração:

- Beckman Coulter Access Accu Tnl:

Teste que usa 2 casas decimais na definição dos valores relativos aos limites de detecção ($\leq 0,01 \mu\text{g/L}$) e ao percentil 99 ($0,04 \mu\text{g/L}$, quer se use plasma ou soro).

Estudos recentes ⁽¹⁸⁾ mostraram ter acuidade semelhante à do Architect da Abbott, evidenciando sensibilidade de 85%, especificidade de 24%, e valores preditivos positivo e negativo de 10% e 95%, respectivamente, para morte nos primeiros 30 dias, e uma sensibilidade de 92%, especificidade de 25%, valor preditivo positivo de 9% e negativo de 98% para a ocorrência de enfarte do miocárdio aos 30 dias (usando o percentil 99 como valor cutoff). O valor para o qual se verificou um CV = 10% ficou estabelecido pelos $0,014 \mu\text{g/L}$.

- Abbott Diagnostics Architect STAT Troponin-I:

Este teste era bilaminado, mas recentemente foi melhorado ⁽¹⁹⁾, através da adição de um novo anticorpo, sendo actualmente trilaminado (tal como o Tnl-Ultra ADVIA Centaur, da Siemens). Assim, usa dois anticorpos dirigidos contra epítomos na região específica da forma cardíaca da troponina I (aminoácidos 27 – 40 e 41 – 49), e um anticorpo dirigido contra o epítomo 87 – 90. Actualmente, graças aos aperfeiçoamentos de que tem sido alvo, é considerado um teste altamente sensível para determinação da troponina I.

Usa 3 casas decimais, com limites de detecção que variam ^(17, 20) entre valores $\leq 0,009$ e $\leq 0,010 \mu\text{g/L}$. Contrariamente ao Accu Tnl, os percentis 99 no plasma e no soro, correspondem a valores de

troponina I distintos, respectivamente 0,012 µg/L e 0,025 µg/L. Todavia, com a versão mais recente, estas diferenças não são estatisticamente significativas ⁽²¹⁾.

- ADVIA / Centaur CP TnI-Ultra, Siemens Medical Solutions Diagnostics:

É um método de quimioluminescência, trilaminado, porque usa dois anticorpos monoclonais dirigidos contra epítomos existentes nos aminoácidos 41 – 49 e 87 – 91, bem como um marcador anticorpo policlonal intestinal (marcado com Ester de Acridínio) dirigido contra as sequências 27 – 40. Também usa 3 casas decimais, e o limite de detecção situa-se nos 0,006µg/L, mostrando um coeficiente de variação de 10% para valores de Tplc = 0,03 ng/ml.

Num estudo de Fred *et al.* ⁽²²⁾, este teste mostrou sensibilidade de 94% e especificidade de 84% para diagnóstico de enfarte agudo do miocárdio, nas primeiras 6h a 24h, para um percentil 99 ≤ 0,04 µg/L. Não obstante, a literatura é contraditória nos estudos de comparabilidade da acuidade diagnóstica. Casals *et al.* ⁽²³⁾ alegaram ter acuidade semelhante á do Accu TnI, mas recentemente, Venge et al ⁽¹⁷⁾ mostraram que este último tem maior sensibilidade diagnóstica.

Como nota final importa referir que o TnI-Ultra não é afectado pelas diluições da troponina I com plasma rico em triglicerídeos ou proveniente de doentes com artrite reumatóide ⁽²⁴⁾. Mas parece ser influenciado por anticorpos heterofílicos ⁽²⁵⁾.

Com os testes de 2ª geração, identificaram-se pessoas com valores detectáveis de Tplc, ainda que inferiores ao percentil 99 da população de referência. E foi demonstrado que esses níveis baixos de troponina I em circulação, tinham implicações prognósticas.

Posto isto, os investigadores questionaram-se, quão baixo poderiam descer até desaparecer o valor preditivo da troponina I?

No sentido de esclarecer esta hipótese, foram-se aperfeiçoando os testes de doseamento da troponina, criando-se testes ultrasensíveis, como o *Erenna Immunoassay System* ⁽²⁶⁾, previamente designado Zeptx System. Neste sistema, a técnica de imunoensaio por fluxo está acoplada a um instrumento digital de contagem de moléculas. John *et al.* ⁽²⁶⁾ testaram este sistema em indivíduos saudáveis tendo mostrado limites de detecção para valores de 0,2 ng/L com coeficiente de variação de 10% para valores entre 0,78 e 1,6 ng/L. As vantagens ⁽²⁷⁾ deste tipo de teste incluem a necessidade de menor quantidade de amostra, e um tempo de incubação mais curto. Todavia, mostrou sensibilidade inferior quando comparado com os sistemas convencionais.

Recentemente, Reichlin e colegas ⁽²⁸⁾ testaram a acuidade diagnóstica de quatro testes ultrasensíveis (dois para troponina I e dois para a troponina T) em comparação com o ADVIA Centaur TnI-Ultra, e verificaram que a acuidade diagnóstica daqueles quatro era significativamente superior à deste último, com um valor preditivo negativo entre 97 – 99%. Importa referir, a título de curiosidade, que esses quatro testes ultrasensíveis foram: 1 – Abbot-Architect TnI (já referido acima), com limite de detecção de 0,01 ng/ml, um percentil 99 de 0,028 ng/ml, e um cv <10% para valores de 0,032 ng/ml; 2 – Elecsys 2010 system da Roche TnT (teste de 4ª geração) com limite de detecção de 0,01 ng/ml, percentil 99 de 0,01 ng/ml, e um cv <10% para valores de 0,035 ng/ml; 3 – Elecsys 2010 system da Roche High Sensitive TnT com limite de detecção de 0,002 ng/ml, percentil 99 de 0,014 ng/ml e um cv <10% para valores de 0,013 ng/ml; e 4 – Elecsys 2010 system da Roche TnI com limite de detecção de 0,10 ng/ml, percentil 99 de 0,16 ng/ml e cv <10% para valores de 0,30 ng/ml.

c) O problema da padronização dos testes

Tal como mencionado anteriormente, a troponina é o principal biomarcador utilizado no diagnóstico de enfarte agudo do miocárdio. Convém, portanto, que os testes em comercialização sejam padronizados. Contrariamente ao que se passa com a TpT, cujos testes são comercializados apenas por um fabricante (Roche), no caso da troponina I existem diversas companhias a comercializar diferentes testes de doseamento, e na literatura ⁽¹⁵⁾ existem relatos de coeficientes de variação superiores a 10% quando confrontados resultados dos diferentes laboratórios, o que constitui um entrave à investigação científica, pela impossibilidade de fazer comparações.

A falta de padronização dos testes de Tpl é uma realidade porque cada fabricante usa materiais “padrão” diferentes e anticorpos dirigidos contra epítomos distintos. Alguns autores ⁽²⁹⁾ recomendam o uso de materiais padrão reconhecidos internacionalmente ou pelo menos, materiais de referência universal, tendo em conta determinantes específicos da molécula da troponina I, bem como sistemas de medição padrão. A introdução do sistema ADV, em 2005, nos analisadores AxSym e Architect da Abbott, permitiram uma redução dos CV para 8,2% e 4,3%, respectivamente.

Condizente com esta problemática, recentemente foram publicados ⁽¹⁵⁾ alguns preceitos a cumprir quando da padronização dos testes de doseamento da troponina I. Esse documento dá ênfase ao sistema de medição de referência, que dizem envolver três componentes: procedimento de referência, definição padrão do analito e materiais de referência para calibração.

O procedimento de referência consiste na acção de certificar o valor dum material de referência secundário (analito presente numa matriz complexa (Ex. soro dos doentes com enfarte agudo do miocárdio, que dispõem de valores elevados de Tpl) comparável àquela existente na amostra a dosear), calibrado através do uso de um material de referência primário. Actualmente, o procedimento de referência universalmente advogado faz-se por imunoensaio, usando anticorpos monoclonais específicos contra os epítomos centrais da molécula da Tpl, apesar de, como qualquer procedimento de medição indirecta, ser muito técnico-dependente. Isto porque, os métodos não imunoquímicos (como a espectrometria de massa) que seriam de preferir para efeitos de padronização, ainda não têm sensibilidade suficiente para a medição directa da Tpl, sobretudo naquelas situações em que aquela se encontre em níveis muito baixos.

A ambiguidade na definição do analito Tpl, já explorada, anteriormente, neste texto, obsta a padronização. Todavia, tem-se vindo a fazer um esforço no sentido de promover o conceito da Tpl interessar apenas a zona central da sua molécula ⁽¹⁵⁾, por ser a única estável do ponto de vista estereoquímico.

Katrakha *et al.* ⁽³⁰⁾ sugeriram que o material de referência primária, para o calibrador, deveria ser constituído por concentrações equimolares de troponinas I, T e C, de modo a representar a maior e mais natural forma antigénica de troponina encontrada no sangue – o complexo troponínico. O SRM 2921 (desenvolvido por *American Association for Clinical Chemistry, National Institute of Standards and Technology* e o *IFCC*) aspirou a material de referência secundária universal (MRSU). Porém, verificou-se que a sua introdução no mercado não melhorava a comparabilidade dos valores de troponina I sérica, de amostras humanas, fazendo suspeitar que o uso de um MRSU, só por si, não chega para padronizar os testes. De facto, apesar do SRM 2921 pretender mimetizar a principal forma molecular da Tpl encontrada nas amostras biológicas, os analitos presentes no material de referência e aqueles presentes na amostra, são, definitivamente diferentes. Acresce, ainda, que apesar da remoção da matriz estrutural, o processo de

purificação pode conduzir a modificações parciais da molécula da troponina, afectando a reacção imunológica (pelo menos em alguns testes). Além disso, verificou-se que o SRM 2921 não tem estabilidade ao longo do tempo, pelo que, actualmente, se considera que o melhor material e referência secundária ⁽³¹⁾ é uma amostra de sangue oriunda de doentes com elevação da Tpl.

Além do problema da padronização dos testes de determinação da troponina I, existe o problema da ambiguidade na definição dos valores cutoff considerados no diagnóstico de enfarte agudo do miocárdio. De facto, enquanto alguns laboratórios usam o valor associado a um coeficiente de variação inferior a 10%, outros usam o valor equivalente ao percentil 99 duma população de referência.

Em 2008 foi publicado ⁽³²⁾ o resultado duma auditoria efectuada no âmbito do estudo piloto CARMAGUE, onde consta que apesar da maioria dos laboratórios usar a troponina (T ou I) como principal biomarcador de necrose miocárdica, não detêm frequentemente protocolos de actuação, e os limites de decisão utilizados são bastante variáveis (em 39% dos casos usavam o valor com cv 10% e em 35% dos casos, o percentil 99; os restantes 26% usavam outros valores cutoff perfeitamente arbitrários). Não há razão para que isto se continue a verificar, uma vez que estudos recentes ⁽³³⁾ corroboraram a hipótese que o percentil 99 deve ser o único valor cutoff usado. No entanto, nada obsta a que o valor absoluto deste percentil seja diferente conforme a população estudada.

d) Interferência com doseamento

Reconhecem-se, hoje, vários parâmetros que podem influenciar os resultados laboratoriais quando se trata do doseamento da Tpl. Por uma questão didáctica, far-se-á uma exposição em separado, conforme se tratem de factores pré-analíticos, analíticos ou pós-analíticos.

Os erros pré-analíticos abrangem desde a simples identificação errada dos tubos de colheita, com subsequente troca de amostras, e o manuseio inadequado do sangue, até situações mais complexas como aquelas relacionadas com o fabrico do próprio teste de doseamento. Erros envolvendo o procedimento de diluição da Tpl, encaixam neste último grupo. Tze-Kiong e colegas ⁽³⁴⁾ defenderam que a diluição com soro fisiológico ou água bi-distilada (usados por vários fabricantes) pode conduzir à leitura errada dos valores plasmáticos da troponina I, sendo de preferir o uso de um diluente específico, diluente A da Access, por ter sido o único que demonstrou ter, simultaneamente, menor risco de ligação inespecífica dos anticorpos, e o meio iónico mais adequado e com pH ideal para a ocorrência da interacção anticorpo-antígeno troponínico.

A reacção anticorpo – antígeno troponínico pode ser afectada por vários factores como a presença de lípidos na amostra, ou de certos fármacos / drogas, e a ocorrência de hemólise.

Na literatura, foi também descrito que a presença de vestígios de fibrina nas amostras de sangue, podia conduzir a resultados falsos positivos, e, recentemente, Carine e colegas ⁽³⁵⁾ propuseram um procedimento com intuito de prevenir este tipo de erro, através da ultracentrifugação (6700xg durante 5 minutos) das amostras.

Nos últimos anos têm-se vindo a fazer várias alterações nos tubos de colheita de amostras biológicas, designadamente substituição do vidro por plástico, e a introdução de gel polimérico e activador de coágulos. Alguns autores ⁽³⁶⁾ sugeriram que o doseamento da troponina I poderia ser afectado pelo material dos tubos de colheita (particularmente pela heparina e gel separador). Não obstante, foi demonstrado que a troponina I, contrariamente à mioglobina e CK-MB, não é influenciada por estes factores.

A procura de testes cada vez mais sensíveis, através da incorporação de maior nº de anticorpos, condicionou um maior potencial para a interferência com anticorpos heterofílicos, presentes no soro humano. Foi demonstrado que estes se podem ligar quer aos anticorpos de captura (aqueles que reagem em primeiro lugar com a Tplc) quer aos de marcação (aqueles que vão marcar os complexos anticorpo-Tplc previamente formados), mimetizando a troponina I, através da formação de complexos anticorpo-antígeno artefactuais, e produzindo resultados errados. Este mecanismo de interferência analítica foi descrito, pela primeira vez na década de 70 por Prince e colegas ⁽³⁷⁾, a propósito de testes serológicos da hepatite B, e no ano 2000, Yeo e colegas ⁽³⁸⁾ alertaram para a sua ocorrência também em testes de doseamento da Tpl, concretamente, testes de 2ª geração.

A maioria dos testes comercializados em 2008 era bifaseada, isto é, processava-se em 2 etapas, usando dois anticorpos dirigidos contra dois epítomos diferentes da troponina I. Yusheng Zhu e colegas ⁽²⁵⁾ relataram, em 2008, numa carta ao editor, o primeiro caso de interferência de um teste ultra-sensível (ADVIA Centaur System da Siemens, denominado Ultra-Tnl) por anticorpos heterofílicos, num doente admitido por pneumonia de aspiração. De facto, os imunoensaios ditos de ultrasensíveis são trifaseados (incorporando 3 anticorpos diferentes dirigidos contra certos epítomos da troponina I), e parecem ser cerca de duas vezes ⁽²⁵⁾ mais propensos à interacção com anticorpos heterofílicos que os seus congéneres bilaminados.

Ainda relativamente à usurpação dos resultados dos testes da Tpl, importa fazer referência aos doentes em programa regular de hemodiálise, pela potencial interferência da membrana do dialisador na depuração e consequente doseamento da troponina I, em circulação. Giuseppe e colegas ⁽³⁹⁾, num estudo caso-controlo, comparando valores de Tplc antes e após sessão de hemodiálise, verificaram que havia uma descida estatisticamente significativa, apenas nos casos em que se usaram membranas de alto fluxo.

e) Consequências do uso de testes ultrasensíveis

As primeiras horas após o início dos sintomas de enfarte do miocárdio, são cruciais, pela possibilidade de intervenção terapêutica precoce, interessando, por isso, usar marcadores passíveis de serem detectados em concentrações mínimas, o mais cedo possível. Porém, com os testes contemporâneos, de 2ª e 3ª geração, os biomarcadores de subida precoce (mioglobina, isoformas da CK-MB), clinicamente sensíveis mas não específicos, deixaram de ter utilidade diagnóstica ⁽²⁰⁾, uma vez que, mesmo nestas circunstâncias, a troponina I mostrou maior sensibilidade e especificidade.

Com a introdução de testes altamente sensíveis no mercado, temeu-se um incremento no número de testes solicitados aos laboratórios, e a submissão abusiva de indivíduos saudáveis a terapêuticas invasivas. Conquanto, recentemente, num estudo de Melanson *et al.* ⁽⁴⁰⁾, constatou-se um aumento do número de testes positivos, como seria de esperar, sem acréscimo da quantidade de testes solicitados.

Acresce ainda, que a par do desenvolvimento de testes altamente sensíveis, os critérios de diagnóstico de enfarte agudo do miocárdio foram actualizados (ver abaixo) e estudos recentes mostraram que estes novos critérios são factores preditivos significativos de mortalidade aos 3 anos ⁽⁴¹⁾. Deste modo, o acréscimo no nº de enfartes diagnosticados não é de todo supérfluo.

Com limites de detecção cada vez mais baixos, os investigadores e clínicos deparam-se, actualmente, com outro problema – variabilidade inter e intra-individual, bem como ligações inespecíficas de baixo nível – factores até agora descurados, por ocorrerem abaixo do limite de detecção dos testes.

Ulteriormente, Wu *et al.* ⁽⁴²⁾ mostraram que a variabilidade intra-individual (V_{Intra}) em indivíduos saudáveis é pequena quando comparada com a inter-individual (V_{Inter}), e o índice de individualidade (V_{Intra}/V_{Inter}) encontrado foi mínimo, sugerindo que para interpretação de valores tão baixos de Tpl, é mais útil fazer doseamentos seriados e monitorizar as alterações da Tpl em cada indivíduo, do que compará-los com os valores duma população de referência.

f) Breve referência aos testes rápidos

Ultimamente têm sido descritos alguns testes rápidos para doseamento da troponina I, úteis como primeiro teste de diagnóstico, em contexto de emergência pré-hospitalar. A título de exemplo, descrevem-se os seguintes:

- Pathfast: Sistema de imunoensaio enzimático por quimioluminescência altamente sensível, que usa cartuchos descartáveis de reagente, para utilização única, permitindo medição da Tpl, em contexto de emergência pré-hospitalar. Usa material de referência padrão, o SRM 2921. É um sistema fácil de usar, rápido e sensível, tendo-se constatado ⁽⁴³⁾ que a sua performance analítica é semelhante à dos testes laboratoriais convencionais.
- Biosensor EOC: Sistema que combina a quimioluminescência por ELISA com um detector de imagem equipado com uma câmara CCD, para detecção de sinal quimioluminométrico, mostrou ter alta sensibilidade, quando comparado com os testes rápidos convencionais ⁽⁴⁴⁾.
- I-STAT point-of-care troponin I test, Abbott: teste rápido recentemente introduzido em alguns hospitais (em contexto de emergência) que mostrou elevado coeficiente de correlação ($r = 0.97$) com o teste convencional (ARCHITECT STAT troponin-I), em termos de resultados positivos, mas exibiu menor sensibilidade, sobretudo para pequenas elevações da troponina I, nas primeiras horas após enfarte ⁽⁴⁵⁾.

5. Detecção da troponina I e significado clínico:

a) Libertação, degradação e depuração da troponina I

A libertação da troponina cardíaca para a corrente sanguínea pode dar-se quer após lesão irreversível dos miocardiócitos (necrose miocárdica) quer após dano reversível (lesão cardíaca isquémica como na angina instável ou outro tipo de lesão reversível) por alterações na permeabilidade da membrana celular.

No caso do enfarte do miocárdio, inicialmente (nas primeiras 4h – 6h) ocorre a libertação de uma pequena quantidade de troponina, que provém do reservatório citosólico (ver atrás), verificando-se, depois, um pico por volta das 48h – 72h, correspondendo à troponina do reservatório estrutural, que começa a ser libertada para o plasma graças à destruição das miofibrilas, quando da necrose dos miocardiócitos. Seguidamente observa-se uma fase caracterizada pela presença de valores elevados de troponina, ainda que em evolução decrescente, que pode persistir por 5 – 10 dias ^(16, 46).

Noutras situações que não o enfarte do miocárdio, pode suceder uma das seguintes alterações: uma subida e descida rápidas (em 24h – 48h) da troponina plasmática (em casos de isquemia do miocárdio, sem enfarte), com um pico tendencialmente inferior ao que acontece no caso de enfarte, ou então a presença de

valores baixos de troponinemia, razoavelmente constantes ao longo de algum tempo (doenças cardíacas não isquémicas e patologias não cardíacas, como especificado abaixo), reflectindo lesão reversível do miocardiócito, somente com libertação da troponina citosólica.

Tal como explorado anteriormente neste texto, a maior parte da troponina libertada para o plasma encontra-se sob a forma de complexos moleculares (maioritariamente Tpl-TpC, mas também Tpl-TpC-TpT) ou então como produtos resultantes da sua degradação intra ou extracelular ⁽¹⁶⁾, sendo libertada na forma livre e intacta apenas numa pequena percentagem (cerca de 3 – 10%).

Relativamente à depuração da troponina sabe-se pouco ⁽¹⁶⁾, antevendo-se, contudo, que possa ser eliminada mormente pelo sistema reticuloendotelial, atendendo às grandes dimensões da molécula / complexos moleculares. Conquanto, os produtos de degradação da troponina são passíveis de serem excretados por via renal, embora ainda não tenha sido confirmado por estudos clínicos.

(1) Significado clínico de valores detectáveis de troponina I

Já na década de 90 se vislumbrou que a troponina I, apesar de ser um marcador específico de mionecrose cardíaca, poderia ser detectada em níveis variáveis noutras situações que não os síndromes coronários agudos ⁽⁴⁷⁾, designadamente em doenças pulmonares, na sépsis, em doenças cardíacas não isquémicas como a cardiomiopatia dilatada e a insuficiência cardíaca não isquémicas, na insuficiência renal, na infecção pelo VIH (vírus da imunodeficiência humana), no hipotireoidismo, lúpus eritematoso sistémico e em certas doenças musculares e do sistema nervoso central. Nessa altura especularam quanto à etiologia desta troponinemia, presumindo que resultasse de necrose miocárdica à escala das miofibrilas, sem que ocorresse enfarte do miocárdio.

Desde então, vários autores ^(48, 49, 50) têm vindo a investigar a etiologia da troponina I detectada em doentes com coronárias angiograficamente normais, tendo-se descortinado, um pouco melhor, a vastidão de patologias e mecanismos patofisiológicos potencialmente conducentes à lesão miocárdica que subjaz à libertação de pequenas quantidades de Tpl para o plasma.

Por uma questão didáctica e servindo-me da estruturação efectuada por Mahajan *et al.* ⁽⁴⁹⁾, podemos organizar as causas de troponinemia, na ausência de síndromes coronários agudos (ou mais correctamente, na ausência de doença coronária angiograficamente significativa), em cinco grandes grupos, conforme especificado abaixo:

1. Lesão directa dos miocardiócitos:

Pode ocorrer lesão directa dos miocardiócitos em situações de inflamação do miocárdio ⁽⁵¹⁾ (sobretudo na miocardite, mas também pericardite), estimulação eléctrica excessiva do coração (electrocussão, descargas do CDI (cardiodesfibrilador implantável), desfibrilação ou cardioversão eléctrica, ablação auriculoventricular), lesão mecânica directa (como a que acontece no contexto de cirurgia valvular ou cirurgia de revascularização coronária, ou em caso de contusão do miocárdio) ou agressão química, como acontece com o uso de quimioterapia cardiotóxica (particularmente das antraciclina).

2. Diminuição no fornecimento de oxigénio:

O espasmo das artérias coronárias é uma causa importante de troponinemia, potencialmente fatal (morte súbita cardíaca), que cursa com isquemia transitória dos miocardiócitos por vasoconstricção secundária à hiper-estimulação alfa-adrenérgica ^(49, 50, 52). Uma outra causa (menos frequente) de

vasoconstrição coronária transitória relaciona-se com uma variação anatómica da descendente anterior, que faz parte do seu trajecto dentro do miocárdio, e, portanto, é comprimida por este durante a sístole.

As situações de choque ⁽⁴⁹⁾, quer pela hipotensão arterial quer pela taquicardia, condicionam diminuição da perfusão coronária, e o seu tratamento, usando vasopressores, pode contribuir, também, para a lesão dos miocardiócitos, pela hiper-estimulação alfa-adrenérgica (ver acima).

A anemia, por diminuição do aporte de oxigénio ao tecido cardíaco, pode causar mionecrose e originar troponinemia, sobretudo nos idosos. As hemorragias, pela diminuição do volume de sangue circulante e pela anemia, também comprometem o fornecimento de oxigénio e nutrientes ao miocárdio.

Os estados de hipercoagulabilidade (como nas doenças auto-imunes e neoplásicas) podem cursar com micro-oclusão vascular e micro-enfartes. De igual modo, em casos de dissecção das coronárias ou da artéria aorta, o fluxo coronário fica comprometido, podendo resultar em lesão miocárdica hipóxica.

3. Aumento das necessidades de oxigénio:

A hipertrofia ventricular esquerda, por aumento da massa miocárdica, implica um aumento no consumo de oxigénio e nutrientes, podendo ocasionar lesão miocárdica caso essas necessidades não sejam satisfeitas.

A taquicardia, supra-ventricular ⁽⁵³⁾ ou ventricular, pode lesar os miocardiócitos pelo efeito conjunto do aumento do consumo de O₂ aliado à diminuição da perfusão coronária pela redução do tempo de diástole ^(49, 52, 54).

Vários autores ^(49, 52, 54, 55) verificaram níveis detectáveis de troponina I em doentes com insuficiência cardíaca (IC) crónica estável, reflectindo, provavelmente, uma perda progressiva de miocardiócitos viáveis, por isquemia / necrose subendocárdica ou apoptose induzida pelo estiramento miocárdico ^(56, 57, 58) (definido como a alteração percentual da estrutura do miocárdio após aplicação de tensão, relativamente ao seu comprimento inicial ⁽⁵⁹⁾) ou por citocinas tóxicas ⁽⁵⁶⁾, elevadas no contexto da IC. A tensão sobre a parede ventricular, resultante de pressões telediastólicas elevadas, parece induzir a entrada de cálcio nos miocardiócitos, com activação subsequente das μ -calpaínas, produzindo proteólise da troponina I ⁽⁶⁰⁾, independentemente da ocorrência ou não de isquemia, com libertação dos seus fragmentos para o plasma. Todavia, também já foi demonstrado, experimentalmente, que os miocardiócitos respondem ao estiramento através das integrinas (receptores transmembranares glicoproteicos), com libertação da troponina I na forma intacta ⁽⁶¹⁾. Um outro mecanismo que pode contribuir para o aumento da troponina plasmática em doentes com IC é a estimulação simpática e do sistema renina-angiotensina ⁽⁵⁰⁾.

No caso da embolia pulmonar aguda, qualquer que seja a extensão, o aumento súbito de pressão ao nível do ventrículo direito, implica um aumento marcado no consumo de O₂ e nutrientes, podendo causar lesão miocárdica nesse contexto ⁽⁴⁹⁾, agravada pela hipoxia resultante do desequilíbrio entre a ventilação e a perfusão. Além disso, é provável que a isquemia subendocárdica e a tensão mecânica intramural causadas pelo aumento da pós-carga ao nível do ventrículo direito ⁽⁶²⁾, contribuam, também, para a libertação da troponina cardíaca para o plasma.

Outra entidade que se pode acompanhar de troponinemia é a hipertensão arterial ^(49, 50, 56), sobretudo se associada a hipertrofia ventricular esquerda e proteinúria, reflectindo, provavelmente, lesão miocárdica subsequente ao estiramento da parede ventricular. Do mesmo modo, a detecção de troponina I plasmática pós pericardiocentese descrita por Nunes et al. ⁽⁶³⁾ pode dever-se ao estiramento da parede ventricular, subsequente ao aumento súbito do raio ventricular e, de acordo com a lei de Laplace, da tensão sobre a parede ventricular, pós drenagem do líquido pericárdico.

A doença cardíaca valvular, particularmente da válvula aórtica (estenose ou regurgitação), implica um aumento no consumo de O₂ pelo miocárdio (maior tensão na parede), agravado por uma limitação importante do fluxo coronário, com lesão miocárdica subsequente.

As situações de hiper-estimulação simpática (hemorragia subaracnoideia, acidente vascular cerebral, feocromocitoma, consumo de drogas simpaticomiméticas como a cocaína), por desequilíbrio ao nível do sistema nervoso autónomo ^(49, 50), causam lesão miocárdica por vasoconstrição alfa-adrenérgica.

4. Diminuição do fornecimento de oxigénio a par de um aumento na sua necessidade:

A sépsis ^(16, 49, 50, 56) é o paradigma da condição que conjuga um aumento do consumo de O₂ por parte do miocárdio (pelo estado inflamatório agudo, por exemplo) com uma diminuição no seu fornecimento (pelas alterações hemodinâmicas associadas, pela hipoxia e pela formação de trombos microvasculares decorrentes do estado pró-trombótico). Pensa-se que a lesão miocárdica neste caso possa resultar também de lesão directa pelas toxinas bacterianas (particularmente do *Streptococcus pneumoniae* ⁽¹⁶⁾) e pelas citocinas inflamatórias. As taquiarritmias ^(49, 50), referidas acima, também obrigam a um aumento do consumo de O₂ por parte do miocárdio, ao mesmo tempo que diminuem a sua perfusão, pelo inerente encurtamento da diástole, principal fase do ciclo cardíaco em que ocorre perfusão do miocárdio. A hipertrofia ventricular esquerda por aumento da massa miocárdica obriga a um aumento no consumo de O₂, comprometendo, além disso, a perfusão miocárdica através da redução da reserva do fluxo coronário, subsequente à necessária remodelação coronária, e conduzindo à isquemia subendocárdica, e à libertação da troponina ⁽⁵⁰⁾.

O exercício físico extremo ou de resistência ^(16, 50) pode levar a aumentos significativos da troponina plasmática, não só pelo aumento do consumo do O₂ por parte do miocárdio, como também por uma potencial diminuição da perfusão coronária por vasospasmo induzido pelas catecolaminas endógenas libertadas quando do exercício.

5. Outras causas:

Nas doenças infiltrativas do miocárdio (como a amiloidose e a sarcoidose) pode ocorrer lesão da célula muscular cardíaca por compressão directa (graças à acumulação extracelular de material), estimulando a libertação da Tp ^(16, 49, 50).

A cetoacidose diabética, também pode lesar os miocardiócitos, por agressão metabólica (metabolismo anaeróbio) directa.

Os níveis mais elevados de Tp em doentes com insuficiência renal crónica ^(49, 50, 56) podem dever-se a uma diminuição na sua excreção (pensa-se que o principal mecanismo de eliminação da troponina seja pelo sistema reticuloendotelial, dadas as grandes dimensões da molécula; contudo

já foi descrito que a troponina T se pode fragmentar em pequenas moléculas passíveis de serem eliminadas via renal). Conquanto, o aumento da massa ventricular esquerda e a ocorrência de pequenas áreas de necrose miocárdica à escala das miofibrilas, podem contribuir também para essas elevações da troponina. Uma outra explicação possível é a ocorrência de “inflamação” do músculo cardíaco por agressão directa das toxinas urémicas ^(16, 51).

Alguns autores ⁽⁶⁴⁾ encontraram, ainda, níveis elevados de troponina I em certos doentes com cirrose hepática, mostrando uma associação significativa com a diminuição do índice do volume de ejeção e da massa ventricular esquerda, mas não com a gravidade da cirrose. Outros autores, estudaram doentes com rabdomiólise, e verificaram que a troponina cardíaca se encontra muitas vezes elevada nesses doentes, mas que esse aumento não se correlaciona com a lesão muscular, insuficiência renal ou com factores de risco cardiovascular, parecendo mais provável que resulte da patologia conducente à rabdomiólise, designadamente a hipotensão arterial, o uso de drogas ilícitas e a sépsis ⁽⁵¹⁾.

Por último, mas não menos importante, não se pode desprezar uma potencial subida falsa da troponina cardíaca, pela interacção dos reagentes do teste com anticorpos heterofílicos, tal como exposto anteriormente, tendo sido já descrita em doentes com artrite reumatóide ^(49, 54) e exacerbação aguda de DPOC por infecção respiratória ⁽⁶⁵⁾. Acresce, ainda, a possibilidade de ocorrerem resultados falsamente positivos por interferência com a bilirrubina, e em casos de hemólise ⁽¹⁶⁾.

Após esta pequena exposição percebe-se a diversidade de causas e mecanismos fisiopatológicos subjacentes a pequenas subidas de troponina cardíaca plasmática. Numa tentativa de uniformização, recentemente, houve ⁽⁶⁶⁾ quem sugerisse a criação de uma nova entidade nosológica – Troponinemia ligeira de origem indeterminada (TLOI) – onde se deveriam incluir todos aqueles doentes que apesar de apresentarem níveis detectáveis de Tp, não cumprissem os critérios de diagnóstico de enfarte do miocárdio.

Todavia, a nova definição de enfarte agudo do miocárdio (EAM) trouxe, seguramente, maior dificuldade na procura de uma interpretação para pequenas elevações da troponina cardíaca, nomeadamente no que se refere ao chamado enfarte do miocárdio tipo II (ver abaixo). De facto, muitas doenças em que se têm vindo a detectar pequenas subidas plasmáticas de Tp, como a insuficiência cardíaca, as exacerbações da DPOC, a sépsis, o tromboembolismo pulmonar, a fibrilação auricular, etc, cursam com hipotensão arterial e / ou hipoxemia, os mecanismos fisiopatológicos do enfarte do miocárdio tipo II.

Efectivamente, no momento actual, embora aclarada a etiologia de pequenas elevações de troponina plasmática, a sua abordagem na prática clínica continua polémica. De facto, Blich *et al.* verificaram que a grandeza do aumento da troponina nestas circunstâncias não é discriminativa ⁽⁵²⁾, não se podendo definir com precisão quem tem ou não síndrome coronário agudo (área abaixo da curva ROC = 0,63). De qualquer forma, alguns estudos mostraram que doentes com níveis detectáveis de troponina I plasmática, sem síndrome coronário agudo, têm pior prognóstico que os doentes com enfarte agudo do miocárdio ⁽⁵²⁾, provavelmente, por carência terapêutica atempada e eficaz, dirigida às potenciais patologias subjacentes, tal como descrito acima. É, portanto, crucial identificar sempre que possível essas causas subjacentes.

Um novo conceito introduzido recentemente é o da estratificação do risco cardiovascular em doentes com subidas mínimas de troponina plasmática (abaixo do percentil 99), parecendo haver particular interesse no uso da CK-MB e da PCR ⁽⁶⁷⁾.

Finalmente, é importante referir que, contrariamente ao que se passa num contexto de síndrome coronário agudo, não existem ainda ensaios clínicos randomizados e controlados que permitam avaliar a pertinência da instituição de terapêuticas (como antiagregantes plaquetários, estatinas, IECAs e bloqueadores β) visando redução do risco cardiovascular traduzido por estas pequenas elevações plasmáticas da troponina cardíaca ⁽⁵⁰⁾.

b) Uso da troponina I como exame auxiliar de diagnóstico

É do conhecimento actual ^(68, 69) que o mecanismo subjacente aos síndromes coronários agudos (SCA) envolve ruptura e/ou erosão de uma ou várias placas ateroscleróticas, conduzindo ou não à necrose dos miocardiócitos. De igual forma, sabe-se que o evento final da necrose miocárdica / disfunção cardíaca passa por uma série de fases – formação da placa aterosclerótica → ruptura / erosão da placa → trombose arterial → isquemia → necrose → remodelação / reparação do miocárdio – para as quais existem hoje marcadores específicos.

Clinicamente interessariam os biomarcadores de isquemia ⁽⁶⁸⁾ (Ex. *ischemia modified albumin, unbound free fatty acids, choline*), uma vez que permitiriam tomar, oportunamente, medidas de prevenção do enfarte do miocárdio. Mas, problemas relacionados com a instabilidade das moléculas, a imperfeição de alguns testes e os custos elevados de outros, tornam impraticável, por enquanto, o seu uso na prática clínica ⁽⁶⁹⁾.

Assim, os biomarcadores presentemente usados no diagnóstico de doença cardíaca isquémica são marcadores de necrose miocárdica, e relativamente a estes importa que identifiquem o mais rapidamente possível o enfarte agudo do miocárdio para a implementação eficaz duma medicina baseada na evidência.

A troponina cardíaca consiste num marcador específico de lesão dos miocardiócitos e, graças aos testes de doseamento ultrasensíveis actualmente disponíveis, dispõe de uma razão sinal / “ruído de fundo” muito alta. Acresce ainda o facto de ter mostrado elevada sensibilidade e especificidade no diagnóstico de necrose miocárdica. Graças a estas características, a troponina cardíaca (I ou T) tornou-se no biomarcador padrão para o diagnóstico do enfarte do miocárdio ^(68, 69, 70), preterindo a Ck-MB, e mesmo novos marcadores precoces de necrose miocárdica, como o H-FABP (*heart-type fatty acid binding protein*) ⁽⁷¹⁾.

No caso do enfarte agudo do miocárdio com supra-desnivelamento do segmento ST (EMCSST), a troponina serve apenas para confirmar o diagnóstico inicial (porque na prática clínica as alterações electrocardiográficas não têm especificidade de 100%) ⁽⁷²⁾. De resto é usada, maioritariamente, como factor de prognóstico ^(73, 74) (extensão do enfarte), tal como será desenvolvido na próxima secção.

Caso não se observe elevação do segmento ST e os doentes apresentem baixo risco de doença coronária, a troponina é útil sobretudo como marcador de exclusão, isto é, se vier negativa nas 12 – 14h seguintes ao início dos sintomas é pouco provável que se trate dum EAM ⁽⁶⁸⁾. De qualquer forma, o facto de ser negativa não exclui a possibilidade duma estenose coronária hemodinamicamente significativa, pelo que é forçoso fazer prova de esforço convencional ou cintigrafia de perfusão do miocárdio. Se, porém, a troponina for positiva, faz-se o diagnóstico de EAM (ver abaixo), identificando doentes que beneficiarão de

medidas como o uso de heparina de baixo peso molecular, inibidores da glicoproteína IIb/IIIa e/ou revascularização coronária.

Quando, na ausência de alterações electrocardiográficas (ECG) sugestivas de isquemia (alterações do ST – T ou bloqueio completo de ramo esquerdo *de novo*), a probabilidade pré-teste para enfarte do miocárdio é baixa, a troponina é amplamente útil como factor de exclusão se vier negativa após duas determinações (à admissão e 6 – 9h após). Se vier positiva, importa, sobretudo, analisar a curva dinâmica e a percentagem de variação entre os diversos doseamentos, antes de fazer o diagnóstico de EAM ⁽⁶⁸⁾.

Em 2007 foi publicada uma actualização dos critérios de diagnóstico de enfarte agudo do miocárdio ⁽⁷⁵⁾ que refere o percentil 99 do limite superior do valor de referência, preferencialmente, da troponina como condição necessária para o diagnóstico, mas não suficiente, uma vez que obriga à existência de pelo menos outro critério (sintomas de isquemia cardíaca, alterações ECG sugestivas de isquemia, desenvolvimento de ondas Q patológicas no ECG, ou evidência imagiológica *de novo* de perda de miocárdio viável ou alterações da motilidade da parede). Um novo conceito trazido por esta redefinição é o da classificação do EAM mediante a causa da isquemia. De facto, a necrose miocárdica nem sempre resulta de isquemia decorrente da ruptura de placas ateroscleróticas e oclusão coronária subsequente (EAM tipo I), podendo advir dum desequilíbrio entre o fornecimento / consumo de O₂ e nutrientes (anemia, hipo ou hipertensão arterial, arritmia, vasoconstricção ou espasmo arterial), o chamado EAM tipo II. Além disso, uma subida da Tp (se 3x o limite superior do valor de referência) após intervenção coronária percutânea é, presentemente, diagnóstica do EAM tipo IV, e após cirurgia de revascularização coronária (se subida de 5x acima do limite superior do valor de referência), do EAM tipo V.

O EAM tipo III distingue-se dos outros tipos por não depender da troponina cardíaca. De facto, designa-se assim quando o indivíduo morre subitamente antes de ter sido possível colher sangue para doseamento dos marcadores bioquímicos de lesão miocárdica ou de ter decorrido o tempo necessário para que fossem detectados no plasma, mas em que previamente se tenham documentado sintomas isquémicos ou alterações electrocardiográficas sugestivas, ou então, haja evidência angiográfica ou necropsica de oclusão coronária.

Atendendo à cinética quer da troponina I quer da troponina T plasmáticas, que podem permanecer em circulação durante 5 e 10 dias, respectivamente, o diagnóstico de re-enfarte pode ser um desafio. Na mais recente redefinição de EAM, os autores ⁽⁷⁵⁾ sugerem o uso duma percentagem de 20% no aumento da troponina relativamente ao valor prévio para se considerar re-enfarte.

Outro desafio diagnóstico potencial é a identificação de um síndrome coronário agudo na presença de outras doenças (cardíacas ou não) que possam contribuir também para a elevação da troponina I plasmática, à luz do que se discutiu no ponto a). Na situação particular da insuficiência renal crónica, os doentes apresentam frequentemente (em percentagens á volta dos 53%) níveis persistentemente elevados (mas estáveis) de troponina plasmática, tendo sido sugerido o uso de um valor cutoff mais alto nestes doentes, para diagnóstico de enfarte agudo do miocárdio ⁽⁷⁶⁾. Até porque, mesmo nestas circunstâncias, a troponina I mostrou ter maior sensibilidade e especificidade que a CK-MB ⁽⁷⁷⁾.

Por tudo isto, importa lembrar que a troponina cardíaca (I ou T) é um marcador necessário para o diagnóstico de enfarte do miocárdio, mas não suficiente.

Como nota final, importa esclarecer que, no caso particular da troponina I, nenhum dos testes actualmente presentes no mercado, cumpre os critérios do consenso ^(75, 78, 79) da ACC/ESC (em termos de precisão) para diagnóstico de enfarte agudo do miocárdio, uma vez que apresentam coeficientes de variação superiores a 10% para valores equivalentes ao percentil 99 duma população de referência. Todavia, com o Architect STAT da Abbott, a Tpl mostrou ter sensibilidade, especificidade e valor preditivo negativo elevados, no contexto de enfarte agudo do miocárdio, sobressaindo relativamente aos seus congéneres.

c) Uso da troponina I como factor de prognóstico

(1) No contexto de síndromes coronárias agudas e doença cardíaca isquémica estável

Tal como referido acima relativamente ao diagnóstico de enfarte agudo do miocárdio, o prognóstico de doentes com síndromes coronárias agudas depende sobretudo da troponina, preterindo os antigos marcadores bioquímicos de necrose miocárdica. De facto, Newby e colegas ⁽⁸⁰⁾ mostraram que, em doentes com EAM sem supra-desnivelamento do segmento ST, um valor elevado de troponina cardíaca se associava a um elevado risco de morte intra-hospitalar, independentemente do valor da Ck-MB.

De uma forma geral, a literatura é razoavelmente condizente quanto ao valor prognóstico da troponina I em doentes com síndromes coronárias agudas, quer em termos de risco de eventos cardiovasculares quer em termos de mortalidade. Dokainish *et al.* ⁽⁸¹⁾ num sub-estudo do TIMI-18 demonstraram que as elevações da Tpl em doentes com síndromes coronárias agudas se associavam a maior risco de morte e re-enfarte, mesmo naqueles doentes sem doença coronária significativa. E num estudo recente ⁽⁸²⁾, Eggers *et al.* mostraram que uma troponina I persistentemente elevada (> 0,01 ng/ml) após síndromes coronárias agudas identificava um grupo de doentes com elevado risco cardiovascular, caracterizados por uma doença coronária mais grave e complexa, bem como por maior disfunção ventricular esquerda.

No caso particular do enfarte agudo com supra-desnivelamento do segmento ST alguns autores ⁽⁸³⁾ mostraram que níveis elevados de troponina I à admissão se correlacionavam de forma significativa e independente com o risco de falência da trombólise e mortalidade aos 30 dias, podendo reflectir a presença de um trombo mais resistente à fibrinólise ou à angioplastia coronária primária, não se podendo excluir uma maior disfunção ou lesão microvascular, que pudessem contribuir secundariamente para uma falência da trombólise e aumento da mortalidade a curto prazo. Outros autores, porém, verificaram que os biomarcadores bioquímicos à admissão tinham pouco impacto na predição de eventos cardiovasculares a longo prazo ⁽⁸⁴⁾, e que a troponina I poderia ter interesse prognóstico, apenas se medida às 42h após o evento ⁽⁸⁵⁾, sendo nesse caso um marcador preciso da extensão do enfarte (à semelhança da Ck-MB máxima) e um indicador da presença de obstrução microvascular.

Relativamente aos restantes síndromes coronárias agudas, os estudos são um pouco mais conformes, embora versem mormente no impacto prognóstico a curto prazo. Há mais de uma década atrás Antman *et al.* ⁽⁸⁶⁾ constatarem que o aumento da troponina I no contexto de enfarte do miocárdio (então designado por enfarte sem ondas Q) ou angina instável identificava um grupo de doentes com elevado risco cardiovascular, predizendo a mortalidade aos 42 dias após o evento. Posteriormente, Agewall *et al.* ⁽⁸⁷⁾

demonstraram que níveis detectáveis de Tpl (ainda que abaixo do valor considerado cutoff para diagnóstico de enfarte agudo do miocárdio), em doentes admitidos numa unidade coronária, prediziam significativamente a mortalidade aos 40 dias. Finalmente, no estudo de Apple *et al.* ⁽²²⁾ referido anteriormente neste texto, foi demonstrado que pequenas subidas de Tplc tinham implicações prognósticas, tendo-se documentado um maior risco de eventos adversos no grupo de doentes que tinham Tplc detectável (ainda que abaixo do percentil 99), em comparação com aqueles com valores indetectáveis.

Quando da revascularização coronária, quer cirúrgica quer percutânea, ocorre sempre libertação de pequenas quantidades de troponina cardíaca, mesmo que o procedimento decorra conforme protocolado e na ausência de enfarte do miocárdio tipo IV ou tipo V. Esta troponinemia relacionada com a intervenção coronária pode ser usada peri-procedimento para elucidar acerca da agressão miocárdica concomitante. De facto, Onorati ⁽⁸⁸⁾ mostrou que a Tpl intra-operatória podia permitir a quantificação do grau de lesão miocárdica, ainda melhor que o lactado, usado até então como marcador metabólico da perfusão coronária. Para obviar o problema da pequena amplitude na elevação da troponina I, o grupo de Burnett ⁽⁸⁹⁾ criou um novo marcador – a razão entre a troponina I máxima e a troponina I basal – tendo-se verificado que valores elevados desta razão (> 1) prediziam significativamente a ocorrência de eventos cardiovasculares adversos major, 6 meses após o procedimento, mesmo após ajuste para idade, sexo, factores de risco cardiovasculares, tipo de síndrome coronário e troponina I máxima.

Não obstante, e à semelhança do que passa com os síndromes coronários agudos, as pequenas elevações da troponina I relacionadas com os procedimentos de revascularização coronária, não parecem ter qualquer impacto no prognóstico a longo prazo (1 ano após), em termos de mortalidade ou ocorrência de eventos cardiovasculares major ⁽⁹⁰⁾.

(2) No contexto de outras situações patológicas

A par do que acontece nos doentes com síndromes coronários agudos ou com doença cardíaca isquémica estável, pequenas subidas da Tpl também acarretam significado prognóstico noutros estados patológicos e mesmo em indivíduos ditos saudáveis. Far-se-á de seguida uma breve revisão do conhecimento actual relativo a este assunto.

Em doentes críticos:

A presença de níveis detectáveis de troponina cardíaca (entre 0,4 – 3,6 µg/L) em doentes críticos (sem síndromes coronários agudos) admitidos em Unidades de cuidados intensivos (UCI) é relativamente frequente (variando entre 15,3% e 25%, conforme os estudos ⁽⁹¹⁾), sobremaneira no contexto de sépsis / SRIS (Síndrome de resposta inflamatória sistémica), trauma, insuficiência respiratória aguda e choque, tendo sido demonstrado, por diversos autores ^(51, 92, 93), que constitui um factor de mau prognóstico, independentemente da causa.

King *et al.* ⁽⁹⁴⁾ verificaram, numa pequena coorte (n = 128) prospectiva de doentes consecutivamente admitidos numa UCI médica que aqueles que tinham troponina I positiva ($> 0,7$ ng/ml) apresentavam maior mortalidade (OR = 7,0, $p < 0,001$) aos 28 dias, maior pontuação no APACHE (Acute Physiology and Chronic Health Evaluation) II e uma maior taxa de falência multiorgânica e sépsis. Todavia, quando ajustado para o APACHE II, a positividade da Tpl não acrescentava valor preditivo para a mortalidade, relativamente àquele fornecido pelo APACHE II.

Mais recentemente, no estudo de Stein *et al.* ⁽⁹⁵⁾ demonstrou-se que valores intermédios (0,1 – 1,49 ng/ml) de Tpl (ADVIA Centaur da Bayer, com limiar de detecção de 0,09 ng/ml), constituíam factor preditivo independente (tal como o SAPS-II) para a mortalidade intra-hospitalar de doentes críticos não cirúrgicos. A existência de doença coronária prévia não alterou significativamente o valor da Tpl, e os autores especularam que esta subida da Tpl reflectia provavelmente a maior gravidade da condição clínica subjacente. De facto os doentes com valores intermédios de Tpl eram mais velhos e pontuavam mais no SAPS-II quando comparados com aqueles que tinham Tpl <0,1 ng/ml.

O pior prognóstico dos doentes críticos sem SCA que apresentem troponinemia detectável pode dever-se também a uma maior resposta inflamatória sistémica e / ou a complicações cardiovasculares. De facto, já Ammann *et al.* ⁽⁹⁶⁾, num pequeno estudo prospectivo, tinham verificado que doentes com valores detectáveis de troponina tinham maior probabilidade de morrer aos 30 dias, mostrando menor fracção de ejeção do ventrículo esquerdo (feVE) e níveis mais elevados de marcadores inflamatórios (TNF- α , IL-6).

Srivathsan *et al.* ⁽⁹⁷⁾ estudaram o impacto cardiovascular de pequenas elevações da Tpl (na presença de CK-MB normal) em indivíduos gravemente doentes internados, e verificaram que aqueles que possuíam Tpl detectável apresentavam maior taxa de mortalidade e maior risco de enfarte do miocárdio ou re-admissão hospitalar por motivos cardiovasculares, independentemente do motivo de internamento inicial.

Sépsis:

A sépsis e o choque séptico são as principais causas de morbi-mortalidade dos doentes críticos internados em UCIs médicas, presumivelmente pelas complicações cardiovasculares inerentes, tal como já explorado previamente neste texto.

Alguns autores ⁽⁹⁴⁾ mostraram que doentes com sépsis que mostravam valores positivos de troponina cardíaca tinham tendência a ter uma fracção de ejeção ventricular esquerda menor, que aqueles com troponina negativa, podendo este ser um dos factores pelos quais os doentes sépticos com troponina positiva têm apresentado pior prognóstico que aqueles com troponina negativa.

Em conformidade com o exposto, Mehta *et al.* ⁽⁹⁸⁾ constataram que níveis elevados de Tpl em doentes com sépsis ou choque séptico constituíam um marcador independente de mau prognóstico, predizendo maior gravidade da sépsis bem como maior mortalidade (56% vs. 24%, $p = 0,04$), comparativamente com os doentes negativos para Tpl.

Endocardite infecciosa:

Na literatura encontram-se várias descrições relativas ao aumento da troponina I plasmática no contexto da endocardite infecciosa, mas ainda se sabe pouco quanto às implicações prognósticas da detecção desse biomarcador neste tipo particular de doentes.

Recentemente, Purcell *et al.* ⁽⁹⁹⁾, estudando uma coorte de 83 doentes com endocardite infecciosa, demonstraram que aqueles que possuíam níveis elevados de Tpl, tinham maior tendência a desenvolver disfunção sistólica do ventrículo esquerdo e insuficiência renal, bem como uma maior prevalência de complicações por formação de abscessos. Nesta sequência, especulou-se que o aumento da Tpl em doentes com endocardite infecciosa podia servir como um marcador de infecção mais grave, envolvendo o próprio miocárdio.

Tromboembolismo pulmonar (TEP) agudo:

Tal como analisado previamente neste texto, é frequente encontrar pequenas elevações da troponina I plasmática em doentes com TEP agudo, tendo sido já descrito um aumento da mortalidade intra-hospitalar em doentes com embolia pulmonar e níveis elevados de troponina I ⁽¹⁰⁰⁾.

Recentemente, Kline *et al.* ⁽⁶²⁾ comparando 8 potenciais marcadores bioquímicos de disfunção ventricular direita no âmbito do TEP agudo, demonstraram que, em doentes com tromboembolismo pulmonar sub-massivo, apenas a troponina I e o BNP constituem factores de prognóstico significativos, ainda que pouco robustos (área abaixo da curva ROC de 0,71). Usando os cutoffs de 100 pg/ml e 0,1 ng/ml, respectivamente para o BNP e Tpl, aqueles autores verificaram que níveis superiores a estes valores prediziam significativamente a hipocinésia ventricular direita, com discreta supremacia do BNP por também prever a mortalidade.

Insuficiência cardíaca congestiva:

Horwich *et al.* ⁽¹⁰¹⁾ verificaram que níveis elevados de troponina I cardíaca em doentes com IC crónica constituíam um marcador de mau prognóstico. E, mais recentemente, o grupo de Fonarow ⁽¹⁰²⁾, numa sub-análise do estudo ADHERE, avaliando a performance de vários marcadores bioquímicos, verificou que níveis elevados de troponina I ($\geq 1,0$ ng/ml) e BNP (≥ 840 pg/ml), em doentes hospitalizados por IC agudizada, eram factores preditivos independentes de mortalidade intra-hospitalar (Odds Ratio (OR) = 2,09 e 2,41, respectivamente, com $p < 0,0001$). Importa ainda acrescentar, que o uso de vários marcadores de risco cardiovascular em simultâneo aumenta significativamente a acuidade na estratificação do risco cardiovascular de doentes com IC crónica. De facto, numa coorte de 152 doentes com IC grave, Yin *et al.* ⁽¹⁰³⁾ mostraram que aqueles doentes com três marcadores [troponina I, BNP e proteína C reactiva de alta sensibilidade (PCRs)] positivos tinham 23,4 vezes maior risco de sofrer eventos cardiovasculares que aqueles que os tinham negativos, enquanto aqueles que mostrassem apenas um marcador positivo tinham um risco apenas 2,7 vezes superior aos negativos.

À semelhança do que se passa com a IC crónica, também na IC aguda foi demonstrado o valor prognóstico da troponina cardíaca ⁽¹⁰⁴⁾. You e colaboradores ⁽¹⁰⁵⁾, no âmbito do estudo EFFECT, investigando a associação entre a troponina I e a mortalidade global (independentemente da causa), verificaram que a troponina I se correlacionava linearmente com a mortalidade, e que um valor superior a 0,5µg/L era factor preditivo independente de mortalidade (HR = 1,49 com IC95% 1,25 – 1,77).

Na hemorragia subaracnoideia:

A hemorragia subaracnoideia (HSA) aneurismática associa-se a uma série de complicações cardíacas (particularmente alterações da motilidade da parede), ainda que transitórias, pensando-se que o principal mecanismo seja uma descarga catecolaminérgica quando da ruptura do aneurisma, com subsequente lesão miocárdica.

Naidech *et al.* ⁽¹⁰⁶⁾ investigaram a troponina I como método de rastreio de complicações cardiopulmonares em doentes com HSA. Para isso, estudaram uma coorte de 441 doentes com HSA, procedendo a doseamentos seriados da troponina I naqueles que apresentassem alterações electrocardiográficas (prolongamento do QT, ondas Q, alterações do segmento ST ou inversão das ondas T) ou clínica sugestiva de disfunção cardíaca (hipotensão ou hipertensão arterial, edema agudo do pulmão,

disritmias cardíacas ou dor torácica). Verificaram que os valores máximos de Tpl eram factores preditivos de risco elevado de hipotensão severa (com necessidade de tratamento vasopressor), edema pulmonar, disfunção sistólica do ventrículo esquerdo (VE) e isquemia cerebral prolongada por vasospasmo. Além disso, a Tpl máxima também mostrou uma associação significativa com risco elevado de morte ou incapacidade severa à data da alta. Todavia, este efeito perdia significância aos 3 meses após alta hospitalar.

Tanabe *et al.* ⁽¹⁰⁷⁾ estudaram prospectivamente 103 doentes com HSA tendo constatado que aqueles que apresentavam valores elevados de troponina I ($\geq 1,0$ ng/ml) exibiam lesões neurológicas mais graves, tinham tempos de internamento em UCI mais longos, e mostravam maior disfunção cardíaca sistólica e diastólica, bem como um maior grau de congestão pulmonar. E mesmo naqueles doentes com pequenas elevações de Tpl (0,1 – 1,0 ng/ml) verificaram um aumento significativo de disfunção ventricular diastólica e congestão pulmonar. Não obstante, estas alterações eram transitórias resolvendo em 5 a 10 dias após a HSA. De forma similar, o grupo de Sandhu ⁽¹⁰⁸⁾, usando uma coorte mais heterogénea (acidente vascular cerebral isquémico, hemorragia intracerebral e hemorragia subaracnoideia) mostrou que os doentes com HSA e níveis elevados de Tpl ($\geq 0,4$ ng/ml) tinham uma mortalidade intra-hospitalar 3,6 vezes maior que aqueles com Tpl normal ($< 0,4$ ng/ml).

A troponina cardíaca parece, portanto, ser um marcador significativo do prognóstico intra-hospitalar de doentes com HSA, faltando estudar qual o seu impacto em termos de prognóstico a longo prazo, bem como a exequibilidade da implementação de uma estratégia de estratificação de risco cardiovascular usando a Tpl.

Na estenose aórtica:

Em doentes com estenose aórtica (EA), a existência de disfunção sistólica do ventrículo esquerdo (VE) e insuficiência cardíaca prediz um mau prognóstico, incluindo o eventual insucesso após cirurgia de substituição valvular ⁽¹⁰⁹⁾.

Nunes *et al.* ⁽⁵⁸⁾ estudaram 25 doentes com doença valvular aórtica estável, testemunhando neste grupo, valores médios de troponina I significativamente superiores àqueles dos indivíduos controlo, e verificaram que pequenos aumentos na troponina I plasmática se associavam significativamente a uma parede ventricular esquerda mais espessada e uma pressão arterial pulmonar mais elevada. Dois anos depois, Kupari *et al.* ⁽¹¹⁰⁾ tentaram analisar se o doseamento seriado de troponina I plasmática em doentes com estenose aórtica permitia identificar a destruição silenciosa dos miocardiócitos que antecede a IC associada à EA, e notaram que grande parte dos doentes com EA tinham níveis detectáveis de Tpl, e que pelo menos 1/5 tinha níveis elevados (> 14 ng/L), correlacionando-se significativamente com disfunção sistólica do VE. Face a estes resultados os autores especularam a utilidade de medições seriadas da Tpl plasmática como marcador de disfunção ventricular, permitindo a implementação de medidas terapêuticas mais agressivas com o objectivo de prevenir o desenvolvimento de IC franca.

No pós-operatório de cirurgias cardíaca e não cardíaca:

É frequente encontrar subidas da troponina plasmática após qualquer cirurgia cardíaca, reflectindo provavelmente lesão cardíaca peri-operatória. Adabag *et al.* ⁽¹¹¹⁾ estudaram o significado prognóstico da troponina I pós-operatória em doentes submetidos a cirurgia de revascularização coronária (CRC) (n = 696)

ou substituição valvular (CSV) (n = 490), tendo encontrado um aumento de 40% e 30% na probabilidade de morrer durante a CRC e CSV, respectivamente, por cada aumento de 50ng/ml da troponina I plasmática. Alguns autores ⁽¹¹²⁾, estudaram especificamente uma coorte de mulheres pós-menopausicas, chegando às mesmas conclusões: níveis elevados de troponina I, no 1º dia pós-operatório, são preditivos de eventos cardiovasculares major. De forma similar, Nesher *et al.* ⁽¹¹³⁾ investigaram a correlação entre a troponina T pós cirurgia cardíaca e a ocorrência de eventos cardiovasculares major (ECM), concluindo que valores de troponina T superiores a 0,8 µg/L se correlacionavam significativamente com uma maior frequência de ECM nos 30 dias seguintes à cirurgia cardíaca, em doentes sem história pré-operatória de enfarte do miocárdio.

Relativamente à cirurgia vascular major (Ex. correcção de aneurisma da aorta abdominal), Bolliger *et al.* ⁽¹¹⁴⁾ mostraram que o doseamento da troponina I pós-cirurgia em conjunto com a medição do BNP pré-cirurgia, fornecia informação prognóstica adicional e significativa em termos de eventos cardiovasculares major e mortalidade. Por sua vez, Mantha *et al.* ⁽¹¹⁵⁾ comprovaram a relação custo-eficácia da implementação de uma estratégia de vigilância intensiva pós-operatória (com determinações diárias de Tpl nos primeiros 4 dias) em doentes submetidos a cirurgia electiva da aorta abdominal.

Insuficiência renal crónica:

Os doentes com insuficiência renal crónica apresentam frequentemente níveis detectáveis de troponina, tendo já sido demonstrado que estes constituem um factor preditivo robusto da mortalidade a médio – prazo ⁽¹¹⁶⁾ naqueles doentes com insuficiência renal crónica estável, sobretudo se associado à proteína C reactiva ⁽¹¹⁷⁾. Não obstante, o valor prognóstico da troponina deve ser sempre considerado no contexto da gravidade da insuficiência renal. De facto, Melloni e colaboradores ⁽¹¹⁸⁾ mostraram que em doentes com SCA sem supra-desnívelamento do segmento ST, e função renal normal ou com insuficiência renal ligeira, a mortalidade era baixa independentemente do valor da troponina, mas naqueles com insuficiência renal moderada, a mortalidade já aumentava gradualmente conforme o acréscimo da troponina I ou T, e no caso dos doentes com insuficiência renal grave, apenas a troponina T adicionava valor preditivo da mortalidade relativamente à severidade da falência renal.

No contexto de quimioterapia com antraciclinas:

De todos os citostáticos conhecidos as antraciclinas constituem o grupo de fármacos com maior risco de cardiotoxicidade ⁽¹¹⁹⁾, tendo-se vindo a investigar qual o melhor método de monitorização cardiovascular a implementar nos doentes oncológicos sob este tipo de terapêutica.

Horacek *et al.* ⁽¹²⁰⁾ pesquisaram a utilidade da troponina cardíaca na vigilância da toxicidade cardiovascular das antraciclinas, e observaram que apenas a troponina I era detectável no dia seguinte à primeira e à última sessão de quimioterapia, mostrando, portanto, superioridade relativamente à troponina T na detecção precoce da lesão cardíaca induzida por aquela classe de medicamentos. Os doentes que apresentavam troponina I positiva durante o tratamento com antraciclinas, sofriam, à posteriori, um decréscimo significativamente maior na fracção de ejeção do ventrículo esquerdo, quando comparados com os doentes negativos para esse biomarcador. Perante estes resultados, os autores admitiram que a troponina I poderia vir a ser usada na identificação daqueles doentes com maior risco de desenvolver futuramente cardiomiopatia induzida pelas antraciclinas, permitindo intervenção precoce.

Pelo que aqui se descreveu fica claro que a troponina I além de ser um importante marcador bioquímico usado no diagnóstico do enfarte agudo do miocárdio, constitui, de forma similar, um factor de prognóstico bastante significativo, quer em doentes com síndromes coronárias agudas, quer naqueles com doenças cardíacas não isquémicas ou outros estados patológicos, predizendo mormente a mortalidade e eventos cardiovasculares major.

Acresce, ainda, um potencial papel imunomodelador da troponina I, podendo contribuir para a patofisiologia inflamatória das doenças cardiovasculares, com desestabilização quer do doente quer da placa aterosclerótica. Efectivamente, no estudo experimental de Göser *et al.* ⁽¹²¹⁾, verificou-se que a troponina I (mas não a T) induzia uma resposta auto-imune (com produção de anticorpos anti-Tpl) e agravava a extensão de um subsequente enfarte do miocárdio, bem como a reacção inflamatória e a disfunção ventricular dele procedentes.

6. Doença pulmonar obstrutiva crónica (DPOC):

a) Definição, diagnóstico e classificação da gravidade da DPOC

A doença pulmonar obstrutiva crónica (DPOC) define-se como uma doença passível de prevenção e tratamento, sendo caracterizada por dois componentes fundamentais ⁽¹²²⁾: 1) Componente pulmonar: expresso, tipicamente, por uma obstrução crónica das vias aéreas (e algum grau de destruição parenquimatosa, variável de indivíduo para indivíduo), não totalmente reversível após prova com broncodilatadores - esta limitação do fluxo das vias aéreas é diagnosticada por espirometria (através da demonstração de uma razão FEV1/FVC < 0,70), e é normalmente progressiva conforme a extensão da resposta inflamatória do pulmão a poluentes ou gases tóxicos; e 2) Componente extra-pulmonar: onde se englobam os efeitos sistémicos da DPOC, conforme explorado abaixo.

Com o intuito de melhor estratificar os doentes com DPOC e lhes fornecer o mais precocemente possível uma terapêutica adequada, um comité de investigadores à escala mundial ⁽¹²³⁾ em colaboração com o *National Heart, Lung and Blood Institute, National Institutes of Health*, e a Organização Mundial de Saúde, tomou a iniciativa de criar directrizes universais para padronizar a abordagem de doentes com DPOC – as directrizes da GOLD (Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease). De acordo com o relatório da GOLD, a DPOC classifica-se em 4 graus de gravidade, tendo em consideração o FEV1 (volume expiratório forçado no 1º segundo duma expiração forçada após inspiração máxima) obtido por espirometria, após prova de broncodilatação, conforme exposto abaixo:

Estadio I (DPOC ligeira): FEV1 $\geq$ 80% do valor previsto para uma população de referência. Os doentes que se encontram neste estadio podem ser assintomáticos, ou apenas acusar a presença de tosse e/ou expectoração. Esta é a altura ideal para se tomarem medidas preventivas no sentido de impedir, ou pelo menos atrasar, a progressão para os estadios seguintes.

Estadio II (DPOC moderada): FEV1 entre 50% e 80% do valor previsto para uma população de referência. Nesta fase é provável que surja dispneia (com ou sem tosse e expectoração), motivo pelo

qual o doente procura a assistência médica pela primeira vez. A dispneia da DPOC ocorre tipicamente aquando do esforço físico e é progressiva. Os doentes no estadio II da DPOC podem beneficiar da instituição de terapêutica com broncodilatadores (preferencialmente de longa duração de acção, e primariamente agonistas β , embora os anticolinérgicos também sejam uma boa opção).

Estadio III (DPOC severa): FEV1 entre 30% e 50% do valor previsto para uma população de referência. Neste estadio é habitual encontrar doentes com dispneia grave, intolerância ao esforço físico (em grau variável), astenia e agudizações frequentes. A partir deste estadio está indicado adicionar à terapêutica de base os glucocorticoides inalados pois, apesar de não modificarem o declínio progressivo do FEV1, demonstrou-se que diminuem a frequência das agudizações da DPOC.

Estadio IV (DPOC muito severa): FEV1 < 30% do valor previsto para uma população de referência, ou FEV1 < 50% do previsto, mas com documentação simultânea de insuficiência respiratória crónica ($\text{PaO}_2 < 60 \text{ mmHg} \pm \text{PaCO}_2 > 50 \text{ mmHg}$ – respirando ar ambiente – e HCO_3^- elevado). Neste estadio a limitação funcional é severa e as agudizações da DPOC potencialmente fatais. Está indicado iniciar terapêutica de longa duração com O_2 (ver tabela A). Apesar da ventilação não invasiva não estar indicada no tratamento rotineiro da DPOC, alguns doentes (com hipercápnia diurna severa) podem beneficiar da combinação desta com a oxigenoterapia domiciliar (> 15 horas por dia).

Tabela A.

Indicações para terapêutica de longa duração com Oxigénio (presença de 1 dos seguintes)
- $\text{PaO}_2 \leq 55 \text{ mmHg}$ ou $\text{SatO}_2 \leq 88\%$, com ou sem hipercápnia
- PaO_2 entre 55 e 60 mmHg, ou SatO_2 de 88%, se houver evidência e hipertensão arterial pulmonar, edema periférico sugestivo de insuficiência cardíaca congestiva, ou policitemia (Hematócrito > 55%).

Em conformidade com o exposto, percebe-se que a DPOC é uma doença (sistémica) crónica não curável e portanto geradora de elevada morbilidade. A sua evolução natural é progressiva, sendo acometida transitoriamente por exacerbações, que ao longo do tempo contribuem para o agravamento gradual da função respiratória, bem como para a deterioração da qualidade de vida dos doentes.

As exacerbações da DPOC ⁽¹²²⁾ definem-se como eventos que surgem no curso natural da doença e que se caracterizam por uma modificação dos sintomas habituais do doente (dispneia, tosse e/ou expectoração), em maior grau do que aquelas alterações inerentes à variação diária usual; esses eventos surgem de forma súbita, obrigando frequentemente a uma revisão da terapêutica de base da DPOC, e vão aumentando em termos de frequência e gravidade conforme o estadio da doença.

Os objectivos principais das terapêuticas actualmente usadas na DPOC incluem a estabilização da função respiratória e a prevenção das agudizações, promovendo a qualidade de vida do doente, sempre que possível.

Torna-se, portanto, fundamental compreender os mecanismos patofisiológicos que estão subjacentes à DPOC e quais os determinantes das agudizações, permitindo a investigação e o desenvolvimento de fármacos especificamente dirigidos à patogenia desta doença, que poderão, porventura, conseguir reverter as alterações estruturais pulmonares, e quiçá alcançar a cura.

b) Patologia, patogenia e patofisiologia da DPOC

As alterações patológicas características da DPOC afectam quer as vias aéreas proximais quer as mais periféricas, bem como o parênquima pulmonar e a sua vasculatura ⁽¹²⁴⁾. Efectivamente, ao nível das vias aéreas predomina uma reacção inflamatória crónica, com estreitamento subsequente, que se traduz clinicamente por uma redução do FEV1, enquanto ao nível do parênquima e seus vasos sobressai a destruição tecidual, expressa por distúrbios ao nível das trocas gasosas, que conduzem à hipoxemia e / ou hipercápnia, próprias da insuficiência respiratória crónica.

Apesar do enorme impacto que a doença pulmonar crónica obstrutiva (DPOC) tem sobre a saúde pública, e de ser uma entidade nosológica que tem vindo a ser amplamente estudada nos últimos anos, ainda não se conseguiu obter uma visão cabal dos mecanismos patofisiológicos que estão na sua génese.

Tudo aponta para que a inflamação crónica do tracto respiratório seja o primeiro passo na patogenia da DPOC. Esta inflamação nada mais é que uma versão exagerada da resposta inflamatória normal do tracto respiratório a irritantes crónicos como o fumo do tabaco. O problema é que não se percebe claramente quais os determinantes desta amplificação da resposta inflamatória. Pensa-se que seja geneticamente determinada (de facto nem todos os fumadores desenvolvem DPOC, por exemplo), e agravada por estímulos como o stress oxidativo e o excesso de proteinases ao nível do pulmão ⁽¹²²⁾.

A inflamação e obstrução das vias aéreas, o espessamento septal pelo edema que lhe está associado, e a destruição do parênquima / vasos e fibrose resultante das reparações recorrentes dessas lesões, obstam seguramente a uma oxigenação adequada ⁽¹²⁵⁾, aumentando o gradiente alvéolo-capilar da pressão de O₂. Na realidade a hipoxia constitui uma das alterações mais importantes na patogenia da DPOC, e a terapêutica de longa duração com O₂ suplementar é a única terapêutica comprovadamente eficaz, capaz de aumentar a sobrevida destes doentes.

A nível molecular, a hipoxia induz a expressão dos HIF-1(e HIF-2((Hypoxia Inducible Factor 1(and 2(), que, por sua vez, regulam a expressão da maioria dos genes hipoxia-dependentes e hipoxia-independentes envolvidos na homeostasia e patologia pulmonares. Um desses produtos genéticos é o EGR-1, um factor de transcrição expresso pelos monócitos, que induz a produção de factor tecidual e a deposição de fibrina ao nível da vasculatura pulmonar ⁽¹²⁶⁾.

Uma diminuição abrupta na fracção de O₂ do ar inspirado para níveis cerca de 12% abaixo dos valores normais conduz à chamada vasoconstricção pulmonar hipóxica (VPH), resultante da contracção reversível das células musculares lisas dos vasos pulmonares ^(125, 127), com o subsequente aumento da pressão arterial pulmonar (em 4 a 8 mmHg). Em situações de hipoxia transitória, as células musculares lisas dos vasos pulmonares diminuem a produção de espécies reactivas de O₂, inibindo os canais de K⁺-sensíveis ao O₂, causando despolarização da membrana, activação dos canais de cálcio tipo L (sensíveis à voltagem), com influxo de cálcio e contracção celular, conduzindo à VPH. Esta VPH é um mecanismo de defesa do organismo face à súbita diminuição da pressão do O₂ alveolar, permitindo desviar o sangue de áreas hipóxicas para alvéolos melhor ventilados. Contudo, em situações de hipoxia crónica, como no caso da DPOC, a VPH torna-se num dos mecanismos patogénicos mais importantes, com aumento da resistência vascular pulmonar e subsequente hipertensão arterial pulmonar.

Uma situação que importa referir é a hipoxemia nocturna, que surge mesmo em doentes que apresentam valores diurnos de PaO₂ > 60mmHg. Alguns autores ⁽¹²⁷⁾ mostraram que os períodos de dessaturação nocturna se acompanham de subidas transitórias da pressão arterial pulmonar. Contudo,

estudos recentes ⁽¹²⁸⁾ não mostraram benefício, em termos de sobrevida, com o tratamento da hipoxemia noturna isolada, pelo que se sugeriu pesquisar hipoxia noturna (e portanto tratá-la) apenas em doentes com hipercápnia, evidência de hipertensão arterial pulmonar ou eritrocitose.

A hipertensão arterial pulmonar (definida como pressão > 25 mmHg em repouso e > 30 mmHg durante o exercício) secundária à DPOC é uma hipertensão ligeira (com pressões à volta dos 45 mmHg) e potencialmente reversível, desde que normalizados os valores do O₂ alveolar.

Nos modelos experimentais de hipertensão arterial pulmonar (HAP) induzida pela hipoxia, observa-se proliferação vascular endotelial, das células musculares lisas e dos fibroblastos da adventícia. Na realidade, a hipoxia estimula uma série de potenciais mediadores do crescimento das células musculares lisas, como o PDGF (*Platelet Derived Growth Factor*) e o TGF- β (*Transforming Growth Factor β*), causando disfunção endotelial. O HIF-1 α referido acima parece estar envolvido na HAP induzida pela hipoxia uma vez que já se demonstrou que inibe os canais de K⁺ sensíveis ao O₂, iniciando a sequência de reacções conducentes à vasoconstrição pulmonar ⁽¹²⁵⁾.

Independentemente dos estímulos conducentes à hipertensão arterial pulmonar secundária à DPOC, as alterações estruturais que se pensa estarem na base do aumento da resistência vascular podem-se agrupar em 2 processos distintos ⁽¹²⁹⁾: 1 – Remodelação dos vasos de resistência; e 2 – Redução do número total de vasos pulmonares.

A remodelação vascular é um processo que envolve o espessamento da parede arterial, supondo-se que conduza a um aumento da resistência vascular ^(129, 130, 131) pela proeminência que a parede espessada fará no lúmen do vaso, reduzindo o seu diâmetro. A redução do número total de vasos também pode aumentar a resistência vascular pulmonar, devido à redução do número de vias paralelas para determinada circulação. Nos doentes com DPOC parece que a remodelação vascular ocorre não só em resposta à hipoxia crónica mas também à inflamação crónica ⁽¹²⁹⁾, uma vez que já se descreveu aquele processo em doentes com PaO₂ > 60 mmHg.

A disfunção endotelial também parece estar envolvida na remodelação vascular de doentes com DPOC ^(129, 130), tendo-se documentado uma deterioração no relaxamento vascular dependente do endotélio nesses doentes. Efectivamente, as células endoteliais pulmonares produzem uma série de mediadores (vasodilatadores como o NO e a PGI₂, e vasoconstritores como a endotelina) que modulam o tónus das células musculares lisas vasculares influenciando, certamente a sua proliferação e a remodelação vascular. Em situações normais, fisiológicas, as células endoteliais permanecem num estado quiescente, com crescimento lento (1 divisão celular por cada 2 semanas). Mas na HAP severa desenvolvem-se características lesões plexiformes nos lumina das artérias pré-capilares pulmonares, de pequeno e médio calibre. Em modelos experimentais, estas lesões exprimem abundantemente VEGF (*Vascular Endothelial Growth Factor*), receptor do VEGF, HIF-1 α e HIF-2 α , sugerindo que resultam de um distúrbio na angiogénese ⁽¹³²⁾.

Ainda relativamente à remodelação vascular, recentemente houve quem referisse as células estaminais como essenciais à reparação endotelial ⁽¹³¹⁾, tendo estas sido detectadas na íntima hiperplásica das artérias pulmonares de doentes com DPOC, junto a áreas de endotélio lesado. Esta poderia ser uma boa arma terapêutica não fosse o potencial efeito carcinogénico.

Apenas nos últimos anos se incluiu a angiogénese na patogenia da hipertensão arterial pulmonar da DPOC, sendo fundamental na remodelação e reparação vascular ⁽¹³³⁾. Antes de mais, importa diferenciar

angiogénese de vasculogénese, uma vez que esta última se refere à criação de vasos novos, enquanto aquela se refere ao processo do desenvolvimento vascular, incluindo crescimento dos capilares como a sua destruição. Em doentes enfisematosos documentou-se uma redução na expressão do VEGF e respectivo receptor.

A activação neurohumoral ⁽¹³⁴⁾ nos doentes com DPOC parece ser um mecanismo complementar da patogenia da sua doença (ver abaixo), contribuindo não só para um declínio da função respiratória como também intolerância ao exercício físico, má qualidade de vida e aumento da mortalidade por todas as causas,

c) Tipos de DPOC:

A DPOC é uma doença cujo diagnóstico se faz por espirometria, conforme explicado acima, e a classificação universalmente usada é a que consta nas directrizes da GOLD. Não obstante, previamente à implementação destas directrizes, alguns autores defendiam o uso de uma classificação diferente, baseada nas doenças respiratórias que estavam na origem das alterações estruturais e funcionais características da DPOC.

Assim, quando, ao referir que um doente tinha DPOC, aqueles autores sugeriam que também se referisse o tipo de DPOC, isto é, se a doença se devia a bronquite crónica, enfisema pulmonar ou asma. Os argumentos usados na defesa deste tipo de classificação incluem: 1 – Inflamação: os componentes da inflamação associada à bronquite crónica e enfisema (linfócitos T CD8+, neutrófilos e monócitos/macrófagos) diferem daqueles associados à asma (linfócitos T CD4+, eosinófilos e interleucinas 4 e 5); 2 – Clínica: enquanto a asma atinge qualquer idade e tem uma taxa mortalidade / prevalência baixa, a bronquite crónica e o enfisema manifestam-se sobretudo na 6ª década de vida e têm uma taxa mortalidade/ prevalência elevada.

d) Efeitos sistémicos da DPOC

A DPOC associa-se a diversas complicações sistémicas, e pensa-se que a activação neurohumoral seja o mecanismo subjacente comum a todas elas. Seguidamente far-se-á uma breve revisão dos efeitos sistémicos da DPOC, dando particular ênfase ao sistema cardiovascular.

1 – Inflamação sistémica: Tal com analisado acima, a inflamação crónica das vias aéreas é um dos mecanismos patogénicos mais relevantes na DPOC. Alguns autores ⁽¹³⁴⁾ mostraram que a diminuição da função respiratória se associa a uma série de marcadores inflamatórios. Todavia, não é claro se é a inflamação ao nível das vias aéreas que em determinada altura invade a circulação sistémica, causando uma inflamação generalizada, ou se esta surge inicialmente, indo depois lesar o pulmão.

2 – Disfunção muscular esquelética: A hipoxia decorrente das alterações estruturais pulmonares inerentes à DPOC conduz à libertação de radicais livres de oxigénio e outros produtos do metabolismo anaeróbio, pelas células musculares esqueléticas, com subsequente estimulação simpática (estimulação simpática mediada por metabo-reflexo). Os efeitos desta estimulação sobre o diafragma e os músculos acessórios (músculos esqueléticos) não foi ainda especificamente estudado, mas pensa-se que esteja na origem da fadiga muscular observada nos doentes com DPOC severa ⁽¹³⁴⁾.

3 – Caquexia: O estado de caquexia frequentemente encontrado nos doentes com DPOC, sobretudo nos estadios mais avançados, não se deve só à diminuição de ingestão alimentar, ao aumento do consumo de energia (pelo metabolismo muscular extenso) e / ou ao uso de agonistas β , parecendo correlacionar-me mais provavelmente, com o estado de inflamação sistémica e os níveis circulantes de leptina. Além disso o metabolismo anaeróbio dos músculos esqueléticos, com a marcada estimulação simpática, conduz à peroxidação lipídica, e portanto a uma menor tendência a aumentar o peso corporal. Alguns estudos demonstram uma correlação entre citocinas inflamatórias, caquexia e leptina.

4 – Efeitos cardiovasculares: Alguns autores observaram que doentes com DPOC e PaO₂ normal apresentavam frequências cardíacas elevadas, com redução da sua variabilidade ⁽¹³⁴⁾, não explicada pela hipoxia. Assim, presumiram que esta alteração se devia a uma perturbação do controlo do sistema nervoso autónomo. Na realidade, outros autores constataram níveis elevados de noradrenalina plasmática em doentes com agudizações de DPOC, níveis esses que não desciam significativamente após tratamento adequado das exacerbações. Acresce, ainda, a documentação de um aumento da actividade da renina plasmática e da concentração da aldosterona em alguns doentes com DPOC e hipoxemia, sendo mais pronunciado naqueles com eritrocitose secundária. A hipercápnia não parece ter papel relevante na activação do sistema renina-angiotensina-aldosterona. Outro efeito cardiovascular importante no contexto da DPOC, é a diminuição da sensibilidade dos baroreflexos arterial e cardiopulmonar. A inflamação sistémica, com níveis elevados de proteína C reactiva (PCR) constitui, adicionalmente, um maior risco cardiovascular dos doentes com DPOC.

e) Complicações cardiovasculares da DPOC

Uma das consequências inevitáveis da DPOC é a hipertensão arterial pulmonar, que ao longo do tempo, pode levar ao desenvolvimento de *Cor Pulmonale*, isto é, insuficiência cardíaca direita resultante da disfunção do ventrículo direito (hipertrofia e / ou dilatação) decorrente de hipertensão arterial secundária a doenças que afectam a estrutura e /ou função do pulmão ⁽¹³⁵⁾.

Tal como descrito no ponto anterior, é comum os doentes apresentarem frequências cardíacas elevadas com redução na variabilidade da frequência, provavelmente na sequência da activação neurohumoral. A activação do sistema renina-angiotensina-aldosterona referida acima, conduz à retenção de sódio e água, com a consequente formação de edema periférico.

Além disso, a DPOC constitui um factor de risco independente para doença cardiovascular, tendo sido relatado que mesmo pequenas reduções no FEV₁, contribuem para um aumento do risco (de 2 a 3 vezes) de doença cardíaca isquémica, AVC (Acidente Vascular Cerebral), fibrilação auricular e morte súbita cardíaca independentemente de outros factores de risco cardiovascular, como o tabagismo.

Por último, e em conformidade com o que foi exposto, alguns autores ⁽¹³⁶⁾ verificaram que os doentes com DPOC apresentam uma maior prevalência de doenças cardiovasculares, designadamente embolia pulmonar (EP) aguda e insuficiência cardíaca congestiva (ICC). E que nesses doentes o risco de morte por arritmia cardíaca, enfarte agudo do miocárdio ou insuficiência cardíaca é superior ao daqueles sem DPOC. Porém, o mesmo não se constatou no caso da EP ou ICC.

f) Papel da Tpl na DPOC

A literatura é unânime em revelar que os doentes com DPOC apresentam frequentemente níveis detectáveis de troponina cardíaca. Contudo, escasseiam estudos quanto ao significado prognóstico desses aumentos da troponina no contexto das agudizações da DPOC, tendo-se encontrado apenas 3 trabalhos, conforme exposto de seguida.

Baillard *et al.* ⁽¹³⁷⁾ investigaram a incidência e o valor prognóstico de elevações da troponina I (Tpl) em 71 doentes admitidos em unidades de cuidados intensivos (UCI) por agudização severa da DPOC, tendo constatado positividade para Tpl (definida como $> 0,5\text{ng/ml}$) em 18%. Os doentes com níveis de Tpl superiores a $0,5\text{ ng/ml}$, pontuavam mais no SAPS II, tinham PaO₂ mais alta à admissão e apresentavam uma probabilidade de mortalidade intra-hospitalar significativamente maior ($p = 0,002$) que os que não tinham troponina detectável.

Harvey *et al.* ⁽¹³⁸⁾ estudaram retrospectivamente 235 doentes admitidos no hospital por agudização da DPOC que tivessem determinação da troponina cardíaca à admissão, tendo verificado que cerca de 25% apresentavam níveis elevados de troponina cardíaca, sendo tendencialmente mais velhos, com SatO₂ mais baixas, valores mais baixos de pH e PaCO₂ mais elevada à admissão, bem como um tempo de internamento mais prolongado. Em face dos resultados, os autores postularam que a detecção da troponina cardíaca em doentes com DPOC agudizada pode reflectir uma maior gravidade da agudização.

Mais recentemente, Brekke *et al.* ⁽¹³⁹⁾, estudando retrospectivamente uma coorte de 396 doentes admitidos no hospital por agudização da DPOC, verificaram um discreto mas significativo aumento da mortalidade extra-hospitalar naqueles com níveis elevados de Troponina T ($> 0,04\text{ ng/ml}$).

Parte B

A. Relevância Científica do tema proposto para estudo

A. Relevância científica do tema proposto para estudo

A doença pulmonar crónica obstrutiva (DPOC) é uma doença frequente (estima-se que em Portugal tenha uma prevalência de 5,3%, segundo dados do INE e direcção geral de saúde), com impacto marcado sobre a saúde pública (sobretudo em termos de morbilidade e custos para a sociedade), e que se prevê vir a aumentar no futuro, uma vez que é cada vez maior a exposição a poluentes ambientais (perpetuando a resposta inflamatória das vias aéreas) e, mais ainda, a população tem vindo a envelhecer.

Para além disso, tal como referido anteriormente, a DPOC constitui um factor de risco independente para a doença cardiovascular, tendo sido relatado que mesmo pequenas reduções no FEV1, contribuem para um aumento do risco (em 2 a 3 vezes) de doença cardíaca isquémica, AVC (Acidente Vascular Cerebral), fibrilação auricular e morte súbita cardíaca, independentemente de outros factores de risco cardiovascular, como o tabagismo.

Uma das complicações mais relevantes da DPOC é a hipertensão arterial pulmonar, com potencial estiramento da parede do ventrículo direito, e lesão subsequente dos miocardiócitos, agravada pela hipoxia, e estimulação simpática, entre outros.

A troponina I é um marcador específico de lesão miocárdica, sendo usada não só no diagnóstico de enfarte do miocárdio como também na qualidade de marcador de prognóstico em diversas situações patológicas. A especificidade da troponina cardíaca pode melhorar a capacidade dos médicos diferenciarem os doentes com DPOC com lesão cardíaca daqueles sem este tipo de lesão.

De facto, o significado prognóstico da troponina cardíaca no contexto da DPOC, e particularmente aquando das suas agudizações já foi investigado previamente, tendo-se verificado que níveis elevados se associam a pior prognóstico, designadamente em termos de mortalidade intra-hospitalar e pós alta hospitalar. Em Portugal não há descrição de estudos efectuados nesta área.

A importância de confirmar o significado prognóstico da troponina cardíaca assenta na possibilidade de detectar precocemente indivíduos com elevado risco cardiovascular que possam beneficiar de terapêutica precoce e / ou mais agressiva, melhorando a evolução a longo prazo dos doentes com DPOC.

Uma outra razão pela qual se considera pertinente a realização deste estudo, apesar de já existirem outros estudos dentro do mesmo âmbito, relaciona-se com o facto de um único estudo epidemiológico apenas muito excepcionalmente poder fornecer evidência conclusiva acerca duma relação causal entre a troponina I e o prognóstico dos doentes com DPOC agudizada. Aliás, a consistência dos achados de diversos estudos, com metodologias diferentes e em contextos distintos, é um dos parâmetros a considerar na avaliação da causalidade duma associação.

Parte B

B. Objectivos da presente investigação

B. Objectivos da presente investigação

- Analisar a frequência com que, doentes admitidos no hospital por agudização da sua DPOC, sem síndromes coronários agudos, apresentam elevação da troponina I
- Estudar a associação entre a troponina I desses doentes e variáveis como o tempo de internamento, as complicações associadas ao internamento, e a mortalidade intra-hospitalar e aos 18 meses após alta hospitalar.

1. Hipótese de investigação

- Os doentes com troponina I negativa ($\leq 0,012$ ng/ml) têm internamentos mais curtos, e um risco de complicações intra-hospitalares e de morte, significativamente menor que os doentes com troponina I positiva.

↻ Investigação clínica ↻

II – Investigação clínica:

Estudo de coorte retrospectivo

Prognostic value of cardiac troponin I in patients with COPD acute exacerbation.

Trabalho aceite para publicação na revista “The Netherlands Journal of Medicine” (Setembro de 2009),
apresentado em versão preliminar, sob a forma de abstract (poster), no Congresso da European Society of
Cardiology, Barcelona, Espanha, 29 Agosto- 2 Setembro 2009.

ABSTRACT

Background: chronic obstructive pulmonary disease (COPD) is frequently associated to right ventricle loading and pulmonary hypertension. We aimed to evaluate a possible association between cardiac troponin I (cTnI) levels and adverse events in hospitalized patients with acute exacerbation of COPD.

Methods: retrospective cohort study, with analysis of admissions for acute exacerbation of COPD, with cTnI obtained in the first 48h of admission. A positive cTnI test was defined as 0.012 ng/ml or higher (99th percentile). Baseline and maximum troponin I levels were taken as independent variables, and outcome variables included length of hospital stay, complications during hospitalisation, and in-hospital and extra-hospital mortality (evaluated 18 months post-discharge).

Results: data concerned 173 patients (105 male, 68 female), with a median age of 77 years (interquartile range of 11 years). The median of baseline cTnI was 0.030 ng/ml (n = 173), and the median of maximum cTnI was 0.040 ng/ml (n = 173; absolute maximum value of 1.260 ng/ml). Nearly 70% of cases had positive results of cTnI at admission. Both baseline and peak cTnI correlated significantly with the need for non invasive ventilatory support. We weren't able to find significant differences in in-hospital survival associated to both troponin groups, but overall 18-month survival was significantly higher among those with lower values of baseline and maximum cTnI.

Conclusions: in patients hospitalized for acute COPD exacerbations, elevated baseline and peak cTnI were associated to greater requirement for non-invasive ventilatory support and were significant predictors of 18-month overall survival.

Keywords: troponin; COPD; survival.

Introduction

At present, elevation of plasma cardiac troponin I (cTnI), a biomarker highly specific of myocardial muscle, is a major criterion in the diagnosis of myocardial infarction (1,2). Nonetheless, the development of cTnI measurement assays made possible the study of plasma levels amongst the general population, without myocardial ischemia or necrosis. Increased values of cTnI have been seen in a number of other conditions, including left ventricular hypertrophy, chronic renal insufficiency, diabetes, heart failure and pulmonary embolism (3, 4). Whereas increased troponin I plasma values in the setting of heart failure originate probably in the left heart, in pulmonary embolism the right chambers constitute the probable source for the release of troponin into the circulation.

Chronic obstructive pulmonary disease (COPD) is a lung disease characterized mainly by airflow limitation that is not fully reversible (5), and corresponds to the major cause of chronic respiratory insufficiency and Cor pulmonale. Cor pulmonale can be defined as right ventricular enlargement (hypertrophy and/or dilatation), caused by pulmonary artery hypertension resulting from diseases affecting the structure and/or function of the lungs, that may lead, in time, to right ventricular failure (6).

During acute exacerbations, COPD patients, whether or not with a history of Cor pulmonale, incur in an increased cardiac burden, as stated by Currie *et al.* (7). Therefore, there may be a release of cTnI in these circumstances, and this could have prognostic implications. In fact, Baillard *et al.*, studying a cohort of 71 patients with COPD acute exacerbations, found elevated troponin I values to be a strong predictor of in-hospital death (8). Higher in-hospital mortality was also seen among heart failure patients, with increased plasma troponin levels (9). Additionally, Harvey *et al.* (10) noted that serum troponins are commonly raised in acute exacerbations of COPD and appear to reflect the severity of the exacerbation. More recently, Brekke *et al.* studied 897 patients with COPD exacerbation and verified that patients with elevated troponin T levels were at increased risk of death after discharge (11).

Non invasive ventilatory support (NIVS) is a crucial strategy in treating the most severe acute COPD exacerbations (12). In this setting, release of cTnI at presentation, possibly reflecting cardiac strain resulting

from respiratory insufficiency, may be an important predictor of who will require more aggressive treatment, like NIVS.

The aims of the present study were to ascertain the range of cTnI values during acute exacerbations of COPD, and evaluate their prognostic implications, namely on mortality and need for NIVS.

Methods

The present report consists of a retrospective cohort study, which was approved by the institutional ethics board of Hospital São João, Porto, Portugal. Given the nature of the study, written informed consent was not considered necessary. Nevertheless, verbal consent was obtained from a sample of patients interviewed by means of telephone calls, in which the patients were informed about the study's aim and were asked some questions.

The initial study population consisted of all patients older than 18 years, consecutively admitted for acute exacerbation of Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD) at the Internal Medicine Department of a central university Hospital, throughout the year of 2007. From this population, we selected the patients who had cardiac troponin I measurement at presentation. Exclusion criteria included marked renal failure (estimated glomerular filtration rate < 15ml/min) (13), persistent hemodynamic instability requiring inotropic or vasoactive support, pulmonary embolism, myocardial infarction and cardiac arrest before admission. All diagnoses were made by the attending physician.

Cases were identified by consulting the electronic records for all admissions at the Hospital during the year of 2007, with primary discharge coding diagnosis of COPD exacerbation. We retrospectively collected demographic, clinical and analytical data. Missing data were completed by telephone interviews. Demographics included information about gender, ethnic group, age and job. Clinical data incorporated symptoms and signs at admission, co-morbidities (particularly obesity, arterial hypertension, ischemic heart disease, previous myocardial infarction, atrial fibrillation, diabetes, tobacco use), apparent cause of exacerbation, results of standard diagnostic procedures (arterial blood gas -ABG, chest X-ray and electrocardiogram; whenever available, lung function tests and echocardiography), length of hospital stay, and in-hospital complications. Analytical data comprised hematologic (globular volume, haemoglobin) and plasma biochemical parameters (cTnI, natriuretic peptide type B –BNP, MB fraction of creatine kinase – CK-MB, myoglobin, C-reactive protein, creatinine, sodium and potassium). We considered cTnI measured at baseline (first measurement) and peak troponin level (maximum value recorded during hospitalisation).

For patients with more than one admission, we used data concerning only the first admission.

At least 18 months after discharge from hospital, all patients with available contact number were contacted by telephone in order to ascertain their vital status and after-discharge intercurrents.

COPD definition obeyed ICD-9 classification, and COPD acute exacerbation was ascertained by certifying an increase in cough and dyspnoea, as well as a change in sputum abundance and purulence. *Cor Pulmonale* conformed to the Weitzenblum criteria (6). Other diagnoses were determined by the attending/discharging physician as documented in the medical records. The severity of COPD exacerbations was evaluated by clinical (altered level of consciousness, signs of respiratory rate exceeding 25 breaths/min, paradoxical abdominal breathing, ineffective cough) and ABG (while breathing room air, arterial oxygen pressure lower than 50 mmHg and blood pH below 7.35) criteria, as stated in medical records. Baseline and maximum values of cardiac troponin I were taken as independent variables. For comparison of categorical outcome variables incidence according to both troponin values, we considered them as categorical variables. For that reason, both basal and maximum cTnI were each categorised in two classes according to the 99th percentile of the cTnI assay available in our hospital: 1 - lower or equal than 0.012ng/ml; 2 – higher than 0.012ng/ml. BNP determination, when available, was also included in the calculations. Outcome variables included length of hospital stay, overall complications during hospitalisation, need of NIVS, in-hospital and 18-month post-discharge extra-hospital mortality. The first one was treated as a continuous variable, and the others as dichotomous categorical variables.

Cardiac troponin I measurement assay: cTnI and BNP measurements were made by means of chemiluminescence's microparticle immunoassay, using the ARCHITECT STAT system, of Abbott Diagnostics (Abbott Park, Illinois, USA). The analytical sensitivity of this cTnI assay was demonstrated to be at ≤ 0.010 ng/ml, with a 95% confidence level. The 99th percentile of troponin I in a normal population with this assay was established at 0.012 ng/ml. Therefore, all values above this threshold were taken as positive.

Statistical analysis: Continuous variables were presented as median and interquartile range, and categorical variables as absolute and relative frequencies. Univariate comparison of continuous data was performed using the Mann-Whitney U test. Categorical variables were compared using a χ^2 test or Fisher exact test as pertinent.

The correlations between BNP and both baseline and peak cTnI were determined using Pearson's test, and their significance assessed by Kruskal-Wallis test. The correlation of baseline and peak cTnI and length of hospital stay was assessed by simple linear regression, and for that purpose we performed a logarithmic transformation of the independent and dependent variables, as their distributions were asymmetrically positive. In-hospital and 18-month survival curves were determined using Kaplan-Meier estimates, and were compared between groups (negative vs positive) of both baseline and maximum cTnI by the log-rank test. To account for baseline covariates, Cox-proportional hazards survival modelling was used. Covariates included gender, age, creatinine and BNP.

For all comparisons a two-sided p value of 0.05 was considered statistically significant. Data analysis was performed using the SPSS 16.0 software program.

Results

We retrieved 616 registries of admissions with main discharging diagnosis of chronic obstructive pulmonary disease (COPD) and related conditions (codes 490 to 496 of ICD-9), of which 123 were primarily excluded since patients failed to have chronic airways obstruction (119 with asthma without chronic airways obstruction, 3 with acute bronchitis, and one with no respiratory diagnosis at all). After analysis of medical records, we additionally excluded 16 cases (7 weren't admitted for acute exacerbation of COPD, 6 had acute coronary syndromes, and 3 had end stage renal disease on haemodialysis). Cardiac troponin I (cTnI) was ordered only in about 56% (n = 268) of the remaining 477 admissions confirmed to be COPD with acute exacerbations. For the purpose of our study we considered only those which had a first cTnI measured at no more than 48 hours after admission, therefore attaining a final sample of 204 reports, corresponding to 173 patients, whose baseline characteristics are depicted at table 1.

Patients had a median age of 77 years (interquartile range of 11 years), with male predominance (105 male, 68 female). Chronic bronchitis was the main diagnosis related to COPD, and previous Cor pulmonale was recognized merely in seventeen cases. Previous medical conditions didn't vary significantly in relation to sex, but women clearly were more prone to use β -blockers and diuretics, and men, domiciliary oxygen supplementation (Table 1).

The median of cTnI first serum determination was 0.030 ng/ml (n = 173), and the median value of maximum cTnI was 0.040 ng/ml (n = 173; absolute maximum value of 1.260 ng/ml). Tables 2 and 3 summarize the results, according to baseline and maximum cTnI categories. Nearly 70% of cases of COPD, who presented themselves to the emergency room with acute exacerbations, had positive results of cTnI at first 48h of admission.

The patients who had cTnI above 99th percentile were significantly older, and in agreement with previous reports, had more often a previous history of congestive heart failure, chronic renal failure and atrial fibrillation or flutter. In addition, they were more likely to have higher values of natriuretic peptide type B (BNP), and attained, as well, higher values of peak cTnI, during hospital stay (Table2).

BNP was available in only 149 patients. The median of BNP serum determination was 268.4 ng/ml (interquartile range = 482.1ng/ml). Baseline and peak cTnI values were significantly correlated with one another ($r = 0.74$, $p < 0.001$). Conversely, neither one showed any significant correlation with BNP ($r = 0.06$, $p = 0.438$ and $r = 0.07$, $p = 0.430$, respectively for baseline and peak cTnI). As depicted at table 4, the larger proportion of patients had BNP levels between 100 and 500 pg/ml. Kruskal-Wallis test demonstrated that median of maximum troponin (but not baseline cTnI) varied significantly ($p = 0.031$) among BNP categories.

Hospital-stay length differed significantly when comparing both patient groups (negative/positive) of both baseline ($p = 0.014$) and maximum cTnI (0.005). Nonetheless, applying linear regression method only maximum cTnI predicted ($p = 0.046$) the hospitalization period.

Overall complications were significantly correlated with cTnI at admission, occurring less likely ($RR = 0.397$) if it was under the 99th percentile ($p = 0.007$). The same relation was observed with maximum cTnI ($RR = 0.344$, $p = 0.005$). Requirement of non-invasive ventilatory support was the main complication, occurring in near 38% of patients ($n = 66$). We found that patients had a 63% lower probability ($p = 0.009$) of requiring non-invasive ventilatory support, if they had basal cTnI values under 0.012 ng/ml (Figure 2). Non-invasive ventilatory support requirement also differed significantly according to maximum cTnI categories ($RR = 0.24$, $p = 0.002$). As shown in figure 2, patients with lower levels of maximum cTnI had a 76% lower probability of needing that type of ventilation.

The in-hospital death rate was 5.9%. Vital status at discharge didn't vary significantly according to neither baseline nor maximum cTnI. Kaplan-Meier survival analysis didn't show any significant differences of overall in-hospital survival, whether patients had their first cTnI measurement positive or negative. The same holds true for maximum cTnI. Cox regression analysis, controlling for sex, age, BNP and creatinine, didn't demonstrate, as well, any statistically significant difference in terms of in-hospital survival.

Data concerning 18-month survival could not be obtained for 13 patients, whose records did not include a valid telephone number. The 18-month pos-discharge death rate was 21,1%. In contrast to the data concerning in-hospital survival, overall 18-month survival analysis revealed a statistically significant difference ($p = 0.007$) when comparing patients which had a baseline cTnI lower than the 99th percentile to those in the other group

(Figure 3). Identically to baseline cTnI, maximum cTnI also predicted overall 18-month survival ($p = 0.012$). Moreover, by means of Cox regression analysis, adjusting for the same variables, it was shown that overall survival continued to be significantly higher ($p = 0.030$) among those patients with negative initial cTnI. A similar finding was observed with maximum cTnI ($p = 0.021$).

Discussion

In the present study, about 70% of patients with COPD acute exacerbations had a positive cTnI at presentation. It has been shown, previously, that patients with COPD encompass a great prevalence of cardiovascular diseases (15), mainly chronic heart failure and pulmonary embolism, but also ischemic heart disease. In this cohort, according to the retrospective character, the diagnoses were made by the attending/ discharging physician, posing a problem in terms of accurate exclusion of all those comorbidities known to raise cardiac troponin.

In respect to the interpretation of small increases of cardiac troponin, mostly in patients with non-ischemic heart disease, many studies have been carried out during the last decade. Initially, increased plasma levels of cardiac troponin I were presumed to be due to myocardial necrosis, as happens in myocardial infarction. Antman *et al.* studied a group of 1404 patients with acute coronary syndrome and found a higher mortality rate in patients with increased values of plasma cardiac troponin I (2). Moreover, increased values of plasma cardiac troponins (either I or T) were found in a number of other clinical situations, including heart failure and sepsis (16, 17). Pulmonary embolism is also a relatively frequent cause of increased plasma troponin (18). In the case of pulmonary embolism, myocardial necrosis is not a prominent phenomenon, and right ventricular strain could be the cause for troponin release (19). COPD patients could have a similar mechanism for troponin release as pulmonary embolism patients, since right ventricular overload is a prominent phenomenon in this condition.

Hessel *et al.* showed that viable cardiomyocytes, in the presence of compounds that stimulate stretch-responsive integrins, release intact cardiac troponin I (20). Previous work by Feng *et al.* had shown preload, rather than ischemia, to induce troponin I degradation (21). COPD patients frequently have hypoxia, and thus the hypothesis that hypoxia also plays a role in troponin release in COPD patients cannot be ruled out.

Peacock *et al.* studied troponin levels in 84,872 patients with heart failure, and found higher in-hospital mortality in patients with elevated troponin levels (9). In COPD patients, both Baillard *et al.* (8) and Brekke *et al.* (11) found troponin levels to correlate with certain outcomes – in-hospital death and death after discharge, respectively. The present results are in good agreement with these latter findings.

It seems important to account for heart failure (whether overt or overlooked) when dealing with COPD patients presenting for an acute exacerbation. In fact, it was recently demonstrated that left ventricular dysfunction is closely related to COPD acute exacerbations (22, 23). BNP has a negative predictive value for heart failure when under 100pg/ml and is strongly in favour of left ventricular failure when above 500 pg/ml (22). However, increased BNP has been seen in mitral stenosis, a disease in which the left ventricle is unaffected (24).

As stated previously, in the present study, patients which had positive cardiac troponin I were older, had higher BNP values, had more often a history of congestive heart failure and atrial fibrillation/ flutter. In addition, cardiac troponin I values, either positive or negative, varied significantly among BNP classes. Myocardial strain could be an important cause of troponin release in these patients. As the majority of patients had BNP levels between 100 and 500 pg/ml, cardiac troponin may result from right ventricular dysfunction, from moderate left ventricular failure, or from both.

The overall in-hospital complications were found to be significantly higher among patients with either baseline cTnI or maximum cTnI plasma levels above 99th percentile. These patients were also more prone to have longer hospital stays, leading to the hypothesis that those complications could be related to hospital stay.

Patients with either baseline cTnI or maximum cTnI plasma levels ≥ 0.012 ng/ml were more likely to require non invasive ventilatory support. According to this finding, we might add hypoxaemia as a contributing factor for troponin release, as well as subsequent myocardial strain (perhaps also because of tachycardia).

Both Baillard *et al.* (8) and Brekke *et al.* (11) found troponin levels to correlate with in-hospital death and death after discharge, respectively. Consistently with this, our study demonstrated significantly higher odds of dying during the first 18 months after discharge, amongst patients with elevated cTnI at presentation or at peak level. Patients with elevated cTnI had a higher prevalence of both heart and renal failure; these diseases are by their own right predictors of survival, and this could contribute to our findings.

Study limitations: As the present report derives from a retrospective study, data were ascertained from past records, possibly leading to information bias; In addition, the outcomes (hospital stay length, in-hospital complications, in-hospital survival and survival after discharge) were evaluated at a later date. However, the outcomes chosen are objective parameters. Bias from non-response and losses to follow-up, were seen in what

concerns the 18-month mortality data (13 patients). Lack of control for possible independent variables may have happened, namely concerning the fact that cTnI was measured only in 56% of acute COPD exacerbations. Given these limitations, it would be better to have the conclusions of the present report confirmed by other studies.

Conclusions:

The present study showed that a great proportion of patients hospitalized for acute exacerbations of COPD have levels of cTnI above the 99th percentile. Both left ventricular and right ventricular dysfunction could be implicated as sources of cTnI release in this context.

Non-invasive ventilatory support requirement was significantly more likely to occur among patients with elevated cTnI ($\geq 0.012\text{ng/ml}$ - 99th percentile), when compared to those patients with lower levels. Elevated levels of both baseline and peak cTnI were also found to be significant predictors of 18-month overall survival.

References:

1. Thygesen K, Alpert JS, White HD. Universal definition of myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol* 2007; 50 (22): 2174 – 2195.
2. Antman EM, Tanasijevic MJ, Thompson B, 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: 1342-1349.
3. Missov E, Calzolari C, Pau B. Circulating cardiac troponin I in severe congestive heart failure. *Circulation* 1997; 96: 2953-2958.
4. Meyer T, Binder L, Hruska N, Luthe H, Buchwald AB. Cardiac troponin I elevation in acute pulmonary embolism is associated with right ventricular dysfunction. *J Am Coll Cardiol* 2000; 36: 1632-1636.
5. Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease (Updated 2008). Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD). Available from <http://www.goldcopd.org>. (Accessed June 8, 2009).
6. Weitzenblum E. Chronic Cor Pulmonale. *Heart* 2003; 89: 225 – 230.
7. Currie GP, Wedzicha JA. ABC of chronic obstructive pulmonary disease. Acute exacerbations. *BMJ* 2006; 333: 87 – 89.
8. Baillard C, Boussarsar M, Fosse JP *et al.* Cardiac troponin I in patients with severe exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease. *Intensive Care Med* 2003; 29: 584-589.
9. Peacock WF, De Marco T, Fonarow GC, *et al.* Cardiac troponin I and outcome in acute heart failure. *N Engl J Med* 2008; 358: 2117-2126.
10. Harvey MG, Hancox RJ. Elevation of cardiac troponins in exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease. *Emerg Med Australas* 2004; 16: 212 – 215.
11. Brekke PH, Omland T, Holmedal SH, Smith P, Voyseth V. Troponin T elevation and long-term mortality after chronic obstructive pulmonary disease exacerbation. *Eur Respir J* 2008; 31: 563-570.
12. Stoller JK. Acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary diseases. *N Eng J Med* 2002; 346 (13): 988 – 994.

13. K/DOQI Clinical Practice Guidelines for Chronic Kidney Disease. Evaluation, Classification, and Stratification. Part 5. Evaluation of laboratory measurements for clinical assessment of kidney disease (2002). *Am J Kidney Dis.* 39:S76–S110.
14. Weitzenblum E, Hirth, Dulcolone A, et al. Prognostic value of pulmonary artery pressure in chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax* 1981; 36: 752 – 758.
15. Curkendall SM, DeLuise C, Jones JK, et al. Cardiovascular disease in patients with chronic obstructive pulmonary disease, Saskatchewan Canada cardiovascular disease in COPD patients. *Ann Epidemiol* 2006; 16: 63 – 70.
16. Jeremias A, Gibson M. Narrative review: alternative causes for elevated cardiac troponin levels when acute coronary syndromes are excluded. *Ann Intern Med* 2005; 142: 786-791.
17. Higgins JP, Higgins JA. Elevation of cardiac troponin I indicates more than myocardial ischemia. *Clin Invest Med* 2003; 26: 133-147.
18. Meyer T, Binder L, Hruska N, Luthe H, Buchwald AB. Cardiac troponin I elevation in acute pulmonary embolism is associated with right ventricular dysfunction. *J Am Coll Cardiol.* 2000; 36: 1632-1636.
19. Nunes JPL, Macedo F. An analytical triad for the diagnosis of pulmonary embolism. *Cardiology.* 2000; 94: 264.
20. Hessel MHM, Atsma DE, van der Valk EJM, Bax WH, Schalij MJ, van der Laarse A. Release of cardiac troponin I from viable cardiomyocytes is mediated by integrin stimulation. *Pflugers Arch Eur J Physiol* 2008; 455: 979-986.
21. Feng J, Schaus BJ, Fallavollita JA, Lee TC, Canty JM. Preload induces troponin I degradation independently of myocardial ischemia. *Circulation* 2001; 103: 2035-2037.
22. Abroug F, Ouane-Besbes L, Nciri N, et al. Association of left-heart dysfunction with severe exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2006; 174: 990 – 996.
23. Le Jemtel T, Padeletti M, Jelic S. Diagnostic and therapeutic challenges in patients with coexistent chronic obstructive pulmonary disease and chronic heart failure. *J Am Coll Cardiol* 2007; 49 (2) : 171 – 180.

24. Pande S, Agarwal SK, Dhir U, Chaudary A, Kumar S, Agarwal V. Pulmonary arterial hypertension in rheumatic mitral stenosis: does it affect right ventricular function and outcome after mitral valve replacement? Interact Cardiovasc Thorac Surg. 2009; 9: 421-425.

	Males, n (%) 105 (60.7)	Females, n (%) 68 (39.3)	P value
Age, median (Interquartile range)	75.0 (11)	78.5 (9.5)	0.012
COPD, n (%)			
Chronic bronchitis	90 (85.7)	66 (97.1)	0.140
Emphysema	25 (23.8)	6 (8.8)	0.011
Bronchiectasis	16 (15.2)	10 (14.7)	0.822
Known history of Cor Pulmonale, n (%)	12 (11.4)	5 (7.4)	0.367
Comorbidities, n (%)			
Hypertension	58 (55.2)	48 (70.6)	0.074
Diabetes	29 (27.6)	28 (41.2)	0.201
AF/ AFIt	38 (36.2)	26 (38.2)	0.612
Chronic heart failure	47 (44.8)	41 (60.3)	0.077
Ischaemic heart disease	23 (21.9)	19 (27.9)	0.465
Chronic renal failure	18 (17.1)	11 (16.2)	0.876
Obesity	20 (19.0)	20 (29.4)	0.292
Dyslipidemia	34 (32.4)	31 (45.6)	0.262
Cerebral vascular disease	18 (17.1)	13 (19.1)	0.741
Chronic medication, n (%)			
ACEIs	38 (36.2)	30 (44.1)	0.298
ARBs	9 (8.6)	11 (16.2)	0.132
Antiplatelets	33 (31.4)	26 (38.2)	0.357
β blockers	6 (5.7)	11 (16.2)	0.030
CCBs	12 (11.4)	8 (11.8)	0.946
Digitalic	15 (14.3)	16 (23.5)	0.125
Diuretics	55 (52.4)	47 (69.1)	0.030
Hypolipidemic drugs	32 (30.5)	21 (30.9)	0.955
Nitrates	15 (14.3)	11 (16.2)	0.734
Domiciliary oxygen	54 (51.4)	24 (35.3)	0.038
Hospital stay length (days) Median (Interquartile range)	10 (6)	9 (4.8)	0.238
Laboratory data Median (Interquartile range)			
Baseline cTnI	0.030 (0.065)	0.026 (0.046)	0.263
cTnI max	0.040 (0.093)	0.031 (0.064)	0.552
RCP	36.6 (96.3)	19.1 (57.6)	0.027
Creatinine	1.10 (0.51)	0.94 (0.36)	0.003
BNP	246.1 (524.6) (n = 83)	275.3 (455.4) (n = 66)	0.829

Table 1. Baseline characteristics of 173 Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD) patients admitted for acute exacerbations. N- number; p- probability; AF- Atrial fibrillation; AFIt- atrial flutter; ACEI- angiotensin converting enzyme inhibitor; ARB- angiotensin receptor blocker; CCB- calcium channel blocker; cTnI- cardiac troponin I; cTnI max- maximum value for cTnI; RCP- reactive C protein; BNP- natriuretic peptide type B.

	cTnI $\leq$ 0.012ng/ml (n = 52)	cTnI > 0.012ng/ml (n = 121)	P value
Age, years Median (interquartile range)	74 (12.3)	78 (9)	0.001
Sex, n (%)			
Female	22 (42.3)	46 (38.0)	0.596
Male	30 (57.7)	75 (62.0)	
cTnI max, ng/ml Median (interquartile range)	0.010 (0.002)	0.060 (0.100)	0.000
Creatinine, mg/dl Median (interquartile range)	0.90 (0.38)	1.05 (0.52)	0.011
BNP, pg/ml Median (interquartile range)	131.75 (216.1) (n = 46)	322.20 (621.7) (n = 103)	0.000
Hospital stay length, days Median (interquartile range)	8 (5)	11 (6)	0.014
In-hospital mortality, n (%) Median (interquartile range)	2 (3.9)	9 (7.4)	0.383
Non-invasive ventilatory support, n (%)	12 (23.1)	54 (44.6)	0.009
Comorbidities, n (%)			
Hypertension	31 (59.6)	75 (62.0)	0.618
Diabetes	14 (26.9)	41 (33.9)	0.314
AF/ AFIt	11 (21.2)	53 (43.8)	0.004
Chronic heart failure	22 (42.3)	69 (57.0)	0.054
Ischaemic heart disease	10 (19.2)	33 (27.3)	0.229
Chronic renal failure	5 (9.6)	23 (19.0)	0.117
Obesity	11 (21.2)	27 (22.3)	0.798
Dyslipidemia	18 (34.6)	48 (39.7)	0.452
Cerebral vascular disease	13 (25)	17 (14.0)	0.101

Table 2. Data as obtained in 173 Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD) patients admitted for acute exacerbations, according to baseline cTnI categories. N- number; p- probability; ; cTnI- cardiac troponin I; cTnI max- maximum value for cTnI; AF- Atrial fibrillation; AFIt- atrial flutter; BNP- natriuretic peptide type B.

	cTnImx $\leq$ 0,012ng/ml (n = 42)	cTnImx > 0,012ng/ml (n = 131)	P value
Age, years Median (Interquartile range)	74 (10)	78 (10)	0.001
Sex, n (%)			
Female	15 (35.7)	53 (40.5)	0.584
Male	27 (64.3)	78 (59.5)	
Baseline cTnI, ng/ml Median (interquartile range)	0.010 (0)	0.040 (0.062)	0.000
Creatinine, mg/dl Median (interquartile range)	0.91 (0.39)	1.04 (0.48)	0.102
BNP, pg/ml Median (interquartile range)	114.75 (219.01)	308.60 (585.10)	0.000
Hospital stay length, days Median (interquartile range)	8 (5)	10 (6)	0.005
In-hospital mortality, n (%)	1 (2.4)	10 (7.6)	0.252
Non-invasive ventilatory support, n (%)	7 (16.7)	59 (45.0)	0.020
Comorbidities, n (%)			
Hypertension	25 (59.5)	81 (61.8)	0.789
Diabetes	11 (26.2)	44 (33.6)	0.372
AF/ AFIt	8 (19.04)	56 (42.7)	0.007
Chronic heart failure	18 (42.9)	73 (55.7)	0.148
Ischaemic heart disease	8 (19.1)	35 (26.7)	0.319
Chronic renal failure	5 (11.9)	23 (17.6)	0.390
Obesity	9 (21.4)	29 (22.1)	0.923
Dyslipidemia	14 (33.3)	52 (39.7)	0.461
Cerebral vascular disease	8 (19.0)	22 (16.8)	0.737

Table 3. Data as obtained in 173 Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD) patients admitted for acute exacerbations, according to maximum cTnI categories. N- number; p- probability; ; cTnI- cardiac troponin I; cTnI max- maximum value for cTnI; AF- Atrial fibrillation; AFIt- atrial flutter; BNP- natriuretic peptide type B.

	BNP categories			
	≤ 100 pg/ml	100.01 – 499.99 pg/ml	≥ 500 pg/ml	Total
Baseline cTnI ≤ 0.012 ng/ml	16	18	11	45
Baseline cTnI > 0.012 ng/ml (a)	20	51	33	104
Maximum cTnI ≤ 0.012 ng/ml	13	13	10	36
Maximum cTnI > 0.012 ng/ml (b)	23	56	34	113
Total	36	69	44	149

Table 4. Data as measured in a subset of 149 Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD) patients admitted for acute exacerbations. Patients were divided by Natriuretic peptide type B (BNP) levels, according to cardiac troponin I (cTnI), either baseline (top) or maximum value (bottom).

(a) probability of 0.057 versus patients with baseline cTnI ≤ 0.012 ng/ml, Kruskal-Wallis test.

(b) probability of 0.031 versus patients with maximum cTnI ≤ 0.012 ng/ml, Kruskal-Wallis test.

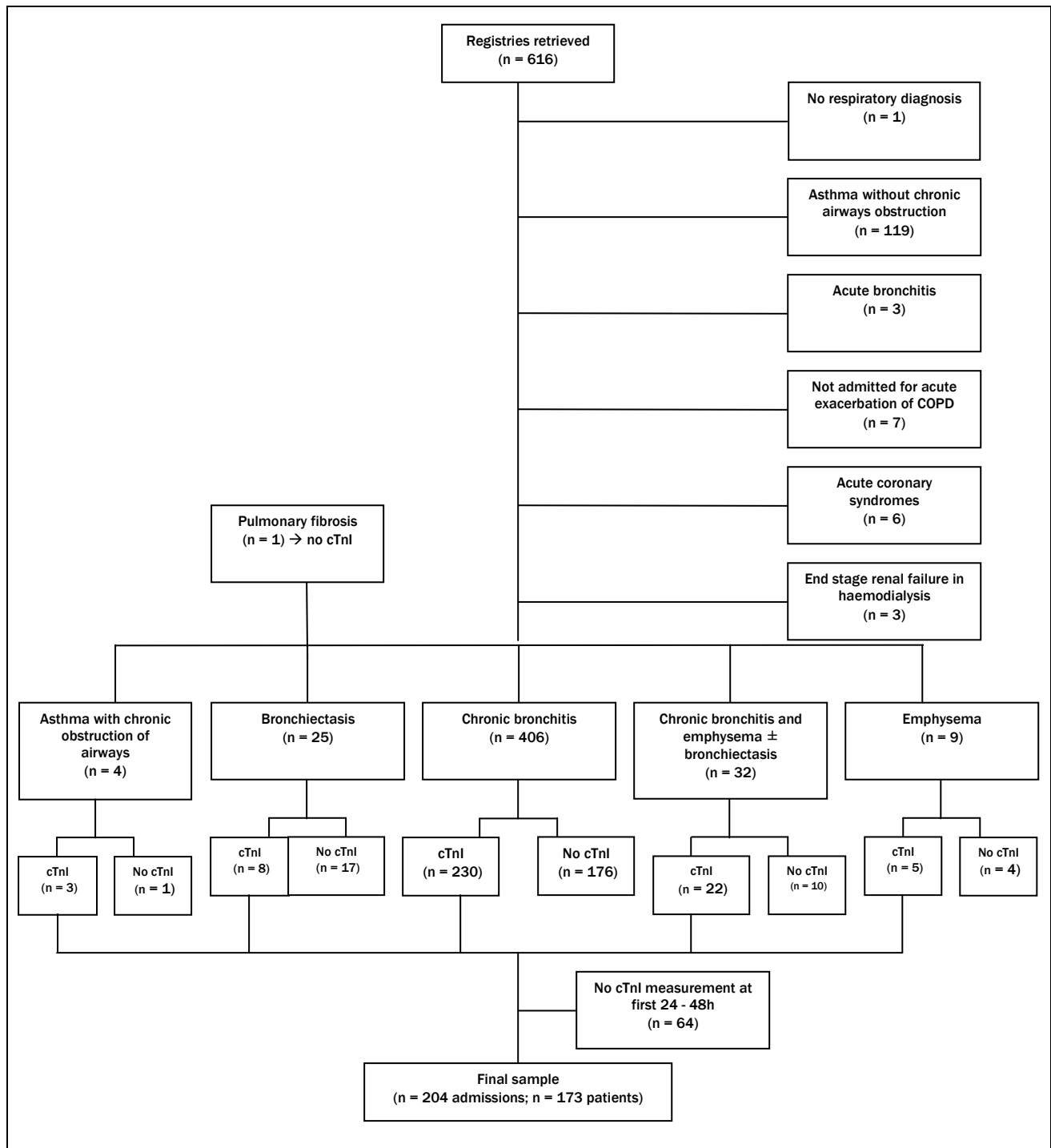


Figure 1. Flowchart describing a retrospective cohort study involving 173 patients with acute exacerbation of Chronic Obstructive Pulmonary Disease. N- number; cTnI- cardiac troponin I.

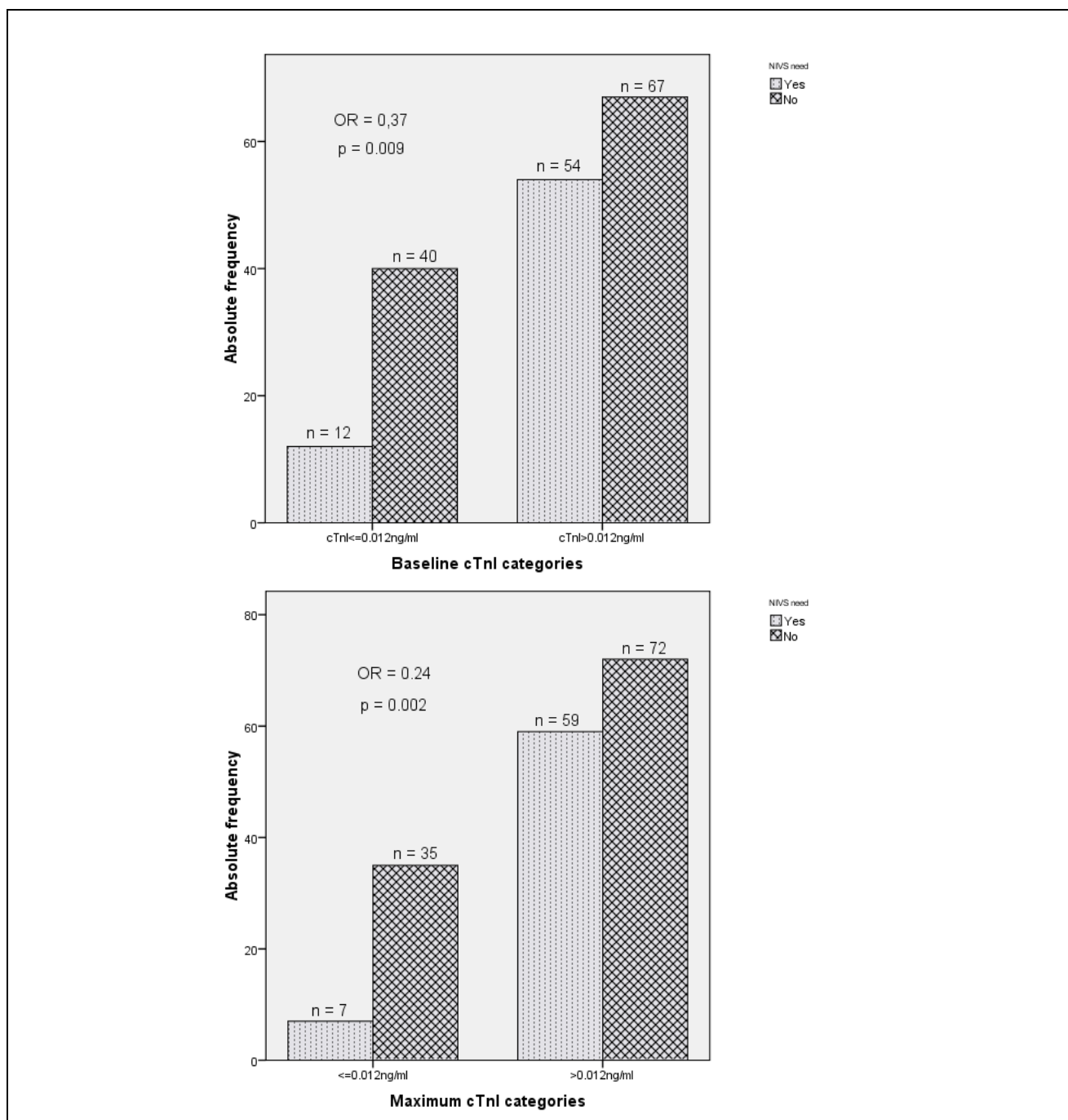


Figure 2. From a cohort of 173 Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD) patients admitted for acute exacerbations: distribution of patients in terms of requirement of non-invasive ventilatory support (NIVS), according to baseline and maximum cardiac troponin I (cTnI) categories, using the Mantel-Haenszel Common Odds Ratio estimation. The probability of requiring non invasive ventilatory support was significantly higher in patients with either baseline or maximum cTnI above 0.012ng/ml. n- number; OR- odds ratio; p- probability.

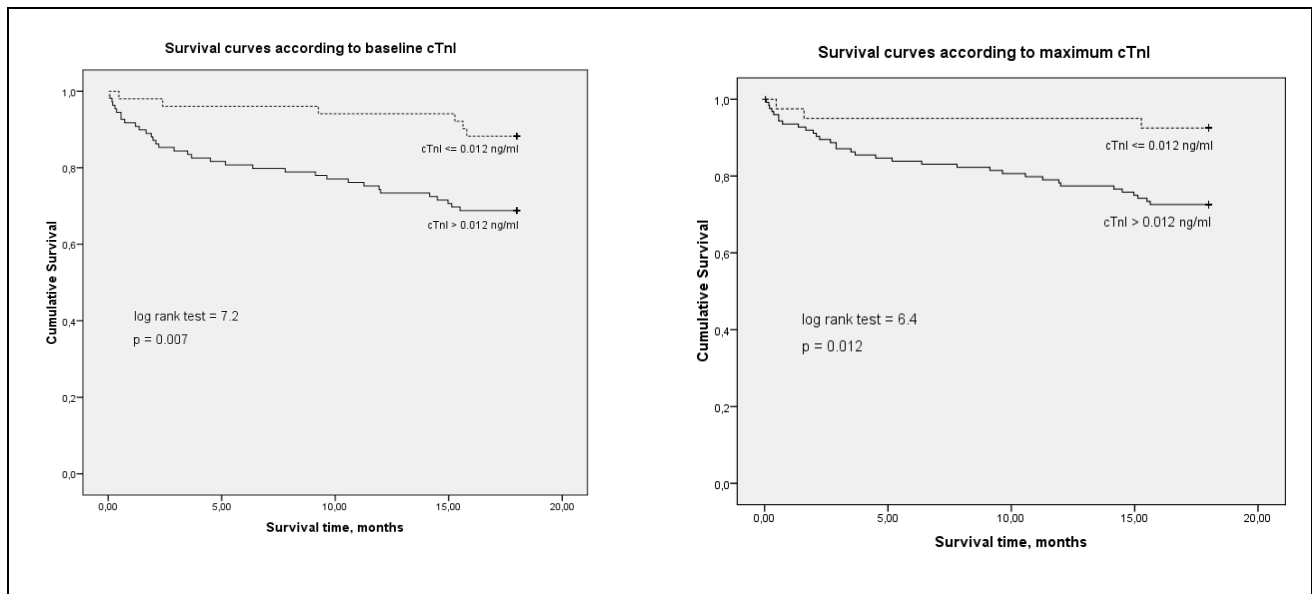


Figure 3. Kaplan-Meier survival analysis of 160 Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD) patients admitted for acute exacerbations, comparing baseline cardiac troponin I (cTnI) values (left) and maximum cTnI levels (right). The overall 18 months mortality was significantly higher in cTnI-positive when compared to cTnI-negative patients (probability = 0.007 and 0.012, respectively). p- probability.

Discussão

III – Discussão:

Uma vez mais, e em conformidade com estudos previamente efectuados ^(137, 138, 139) verificou-se que uma grande percentagem (neste caso 70%) dos doentes com exacerbações agudas da DPOC, apresenta pequenas elevações da troponina I plasmática. Não obstante, no presente estudo, a percentagem de positividade é maior, provavelmente pelo facto do teste de doseamento usado no nosso hospital ser relativamente mais sensível que aqueles usados nos estudos anteriores, bem como em virtude do valor de cutoff (percentil 99) utilizado.

Estes valores detectáveis de Tpl não acrescentam acuidade diagnóstica, mas levam-nos a especular acerca da sua importância como factor de prognóstico. Situação já investigada previamente por outros autores ^(137,138,139), mas ainda não perfeitamente esclarecida.

Importa, portanto, e acima de tudo, discutir qual a etiologia e significado destas pequenas elevações da Tpl, mas será imprudente enveredar por esse caminho sem antes dissertar um pouco sobre o método usado para determinação da Tpl no nosso Hospital, bem como o grave problema da não padronização dos valores usados como percentil 99 e / ou no diagnóstico de enfarte agudo do miocárdio.

1. Medição da troponina I no Hospital de São João:

Em 2007, ano em que os doentes, incluídos neste estudo, foram internados para tratamento de agudizações da DPOC, a troponina I era determinada pelo teste da Abbott, chamado ARCHITECT STAT troponin-I.

Trata-se de um teste de imunoensaio acoplado a micropartículas luminescentes, que é usado para a determinação quantitativa da troponina I cardíaca, e cujos valores de referência são estabelecidos por cada laboratório.

Estudos efectuados ⁽²¹⁾ com este teste (para avaliação da performance analítica) mostraram que o percentil 99 é estatisticamente equivalente, quando comparadas amostras de plasma e de soro, tendo sido estabelecido para valores iguais a 0,013 ng/ml nas mulheres e 0,033 ng/ml nos homens (variável de laboratório para laboratório). Verificou-se um CV de 10% para valores menores ou iguais a 0,10 ng/ml (valor mínimo registado foi igual a 0,032 ng/ml). A sensibilidade analítica (concentração mínima de Tplc passível de ser distinguida do valor zero) é $\leq 0,010$ ng/ml, com um nível de confiança de 95%. E no que respeita à especificidade analítica, conhece-se uma reactividade cruzada com a troponina I esquelética inferior ou igual a 0,1%, e com as troponinas cardíacas C e T, inferior ou igual a 1%.

O valor cutoff para diagnóstico de enfarte de miocárdio é de 0,30 ng/ml (de acordo com os critérios da OMS vigentes na altura), mostrando sensibilidades de 60%, 78.6% e 91.7%, e especificidades de 95.4%, 94.6% e 96% no diagnóstico de enfarte agudo do miocárdio, nas primeiras 6h após início dos sintomas, e nas 6h e 12h subsequentes, respectivamente.

Quando comparado com testes previamente comercializados e considerados altamente sensíveis, demonstrou correlação forte com o Access Accu-Tnl da Beckman ($r = 0,99$) e com o Centaur Tnl da Bayer ($r = 0,95$).

O doseamento da troponina I, empregando este teste, envolve 2 etapas: Primeiro, mistura-se a amostra de sangue do doente, com o diluente do teste e anticorpos monoclonais (de rato) anti-Tpl cobertos com micropartículas paramagnéticas. Dá-se, então, a reacção entre a Tplc presente na amostra de sangue e aqueles anticorpos. Seguidamente submete-se esta mistura a um tempo de incubação e lavagem, após o que se adiciona um conjugado de anticorpos (também monoclonais e de origem murina) anti-Tpl marcados com Acridínio. Procede-se a nova incubação e lavagem, e adiciona-se, primeiro, uma solução pré-reactiva (com peróxido de hidrogénio a 1,32%), e depois uma solução reactiva (com hidróxido de sódio), produzindo-se uma reacção quimioluminescente, medida como unidades relativas de luz. Ulteriormente converte-se este sinal em quantidade de Tplc. A unidade de medida padrão é em ng/ml. O diluente usado foi especificamente criado para o ARCHITECT STAT troponin-I.

Limitações do procedimento: 1 – Interferência com anticorpos heterofílicos presentes no soro dos doentes; 2 – Doentes expostos, previamente, a produtos contendo anticorpos monoclonais de origem murina, podem ter no sangue anticorpos anti-anticorpo murino. De qualquer forma, o sistema ARCHITECT STAT Troponin-I foi especificamente desenhado de modo a minimizar o efeito de ambos os tipos de anticorpos.

2. O problema dos limites de referência: valor cutoff para diagnóstico de enfarte do miocárdio, valor mínimo com cv10% e valor do percentil 99

Tal como exposto acima, os diferentes laboratórios não usam todos os mesmos limites de referência. No Hospital de São João, o laboratório dispõe de um valor cutoff para diagnóstico de EAM (0,30 ng/ml) diferente quer do percentil 99 (0,012 ng/ml) quer do valor com cv 10% (0,032 ng/ml), mostrando que se guia claramente pelas recomendações do fabricante ⁽¹⁴⁰⁾ e não por estudos efectuados com uma população de referência local ou pelas directrizes das sociedades científicas.

Pondo em prática a nova definição de EAM, uma grande percentagem dos 131 doentes admitidos no nosso Hospital, em 2007, com exacerbações agudas da DPOC e troponina I superior a 0,012 ng/ml poderia, efectivamente, ser reclassificada como tendo enfarte do miocárdio, designadamente tipo II, uma vez que a dor torácica e dispneia, os sintomas mais frequentemente encontrados, são comuns à DPOC e à doença cardíaca isquémica, e a hipoxia, um distúrbio constante naqueles doentes. Tendo em conta este raciocínio, poderíamos interpretar um pouco mais facilmente a subida da Tpl neste contexto. Efectivamente, a Tpl pode ter sido libertada dos cardiomiócitos por lesão isquémica, não coronária, decorrente de desequilíbrios entre o fornecimento e o consumo de O₂ e nutrientes, impostos pela agudização da DPOC. Mas a argumentação não pode ser assim tão linear, pois estaríamos, seguramente, a sobre-diagnosticar enfartes. Nestas circunstâncias, julgo ser importante, sobremaneira, analisar a evolução dinâmica da Tpl, dando especial atenção às variações > 20%, já referidas previamente neste documento.

Por outro lado, após estudo aprofundado da literatura científica publicada até agora, percebe-se a ambiguidade existente em termos de percentil 99, o que é preocupante atendendo ao facto de actualmente ser este o valor usado como discriminativo no diagnóstico de enfarte agudo do miocárdio. Na realidade, relativamente à troponina I, encontramos valores variáveis entre 0,012 e 0,030 ng/ml ^(61, 140, 141, 142). O que se passa é que enquanto alguns laboratórios usam o percentil 99 relativo a uma população de referência local,

outros usam o percentil 99 relativo à população de referência do fabricante, como é o caso do nosso Hospital. Porém, os fabricantes recomendam ⁽¹⁴⁰⁾ que cada laboratório estabeleça os seus próprios valores de referência (designadamente o percentil 99) baseados numa população de referência local, tendo em conta as suas particularidades geográficas, dietéticas, ambientais e do próprio indivíduo.

Um outro ponto que importa aqui discutir é a variação do percentil 99 conforme o sexo (sendo 1.2 a 2.5 vezes superior nos homens) e a raça (sendo 1.1 a 2.8 vezes maior nos negros vs caucasianos) ⁽¹⁴³⁾. No estudo subjacente a esta dissertação todos os doentes eram caucasianos, anulando o problema da raça. Contudo, considerou-se o mesmo valor de percentil 99 (o percentil 99 total = 0,012 ng/ml) para ambos os sexos, apesar do percentil 99 ser 0,009 ng/ml para as mulheres e 0,022 ng/ml para os homens, de acordo com os valores de referência do fabricante ⁽¹⁴⁰⁾.

Para obviar o problema da dependência do percentil 99 em relação à população de referência, Eggers *et al.* ⁽¹⁴⁴⁾ sugeriram, num trabalho recente (usando uma versão melhorada do Access Accu Tnl da Beckman-Coulter, com limite de detecção igual a 0,006 ng/ml e valor mínimo com cv10% igual a 0,014 ng/ml), que se usasse o percentil 90 em vez do percentil 99, pois verificaram que aquele não era significativamente afectado pela população de referência, nem por variáveis como o sexo e a raça, mostrando, além disso, um valor preditivo da sobrevida aos 5 anos, superior a este. Contudo, este é um assunto ainda pouco estudado, merecendo uma análise crítica.

Outrora interessava, ainda, o tipo de amostra usada, plasma ou soro, uma vez que, para alguns testes, o valor do percentil 99 também variava conforme se usasse um espécime ou outro. Todavia, actualmente, e no caso particular da versão melhorada do Architect STAT troponin-I, usada no nosso Hospital, não se coloca este problema, pois foi demonstrado que o percentil 99 obtido com plasma heparinizado é estatisticamente equivalente àquele obtido com soro ⁽¹⁴⁰⁾.

Uma vez analisados os problemas inerentes à própria determinação da troponina I bem como à ambiguidade do percentil 99 e valor discriminativo usado para diagnóstico de enfarte do miocárdio, é altura de fazer uma análise crítica dos resultados encontrados, confrontando-os com aqueles obtidos por investigadores anteriores, bem como especular quanto ao significado destas pequenas elevações da Tpl no contexto de exacerbações da DPOC.

3. Análise crítica dos resultados obtidos, em confronto com investigações anteriores:

Tal como consta no *paper* inserido nesta dissertação, os doentes com valores positivos de troponina I (> 0,012 ng/ml) eram significativamente mais velhos ($p = 0,001$), apresentavam mais frequentemente história prévia de insuficiência cardíaca congestiva (57% vs. 42,3%, $p = 0,054$) e fibrilação auricular / flutter auricular (43,8% vs. 21,2%, $p = 0,004$), mostravam níveis mais elevados de BNP (mediana de 322,20 pg/ml vs. 131,75 pg/ml, $p = 0,000$), e creatinina plasmática (mediana 1,05 mg/dl vs. 0,90 mg/ml, $p = 0,011$), e exibiam tempos de internamento mais prolongados (mediana de 11 dias vs. 8 dias, $p = 0,014$).

Estes resultados fazem pressupor que uma Tpl superior a 0,012 ng/ml, neste grupo de doentes, reflecte uma maior gravidade da doença de base e das comorbilidades associadas, designadamente insuficiência cardíaca congestiva e insuficiência renal crónica. Esta informação não é nova, uma vez que

Harvey *et al.* ⁽¹³⁸⁾ já haviam chegado a esta conclusão previamente (ver tabela B). Além disso, põe em evidência um potencial valor preditivo da Tpl para prever um risco maior de desenvolver ICC e arritmias cardíacas, já discutido previamente neste texto como sendo duas das principais complicações cardiovasculares da DPOC ⁽¹³⁶⁾.

Antevendo o problema da cinética da libertação da troponina I a partir dos cardiomiócitos lesados (ver atrás), optou-se por analisar também a troponina I máxima, isto é, o valor máximo obtido durante o internamento. Em alguns doentes o valor máximo obtido correspondeu ao primeiro doseamento da troponina. Nos restantes, o valor máximo surgiu nas primeiras 48h pós admissão. Penso que esta poderá ser uma mais-valia relativamente aos estudos anteriores, que consideraram apenas o valor obtido à admissão.

TABELA B. Alguns trabalhos relevantes sobre a troponina plasmática em doentes com exacerbações de DPOC.

Estudo (ano)	Resumo dos Achados Principais
Baillard <i>et al.</i> (2003) ¹³⁷	Troponina I elevada em 13/71 doentes. Troponina factor preditor independente de mortalidade intra-hospitalar.
Harvey <i>et al.</i> (2004) ¹³⁸	Troponina elevada em 58/235 doentes. Doentes com troponina elevada mais idosos, com oximetria mais baixa, mais acidóticos e com internamentos mais longos.
Brekke <i>et al.</i> (2008) ¹³⁹	Troponina T estudada em 396 doentes. Troponina factor preditor de mortalidade após a alta hospitalar.

De qualquer forma, a troponina I máxima não acrescentou informação adicional, quando comparada com a troponina I basal, relativamente às características basais dos doentes, uma vez que aqueles doentes com Tpl máxima superior a 0,012 ng/ml, apresentavam, igualmente, características sugestivas de maior gravidade da doença de base e das comorbilidades associadas.

Contrariamente aos investigadores anteriores, neste trabalho tentou-se analisar a correlação da troponina I com o BNP, usado universalmente como um marcador de disfunção ventricular. Os achados foram inesperados, uma vez que o BNP não mostrou correlação significativa quer com a troponina I basal quer com a troponina I máxima. Não obstante, a troponina I máxima variou significativamente conforme o grupo de BNP (pelo teste de Kruskal-Wallis) verificando-se uma tendência para aumentar quanto mais alto fosse o BNP.

O achado de uma correlação significativa da troponina I com o tempo de internamento e com a taxa de complicações em geral, apoia a ideia de ser um marcador de gravidade da própria DPOC e / ou das comorbilidades associadas. Os doentes com exacerbações mais graves e / ou maior nº de comorbilidades têm, efectivamente, maior probabilidade de sofrer complicações, e assim prolongar o internamento. Os presentes resultados estão em boa conformidade com os dos investigadores anteriores.

Um dado novo fornecido por este estudo, consistiu na descoberta de uma maior probabilidade de necessitar de suporte ventilatório não invasivo em doentes com níveis de troponina I basal ou máxima superiores a 0,012 ng/ml. Não obstante, Baillard *et al.* já haviam descrito maior probabilidade de ventilação invasiva em doentes com agudizações severas de DPOC, nos doentes com níveis detectáveis de troponina.

Em conformidade com Brekke *et al.* ⁽¹³⁹⁾ os doentes com níveis elevados de troponina I apresentaram taxas de mortalidade pós alta hospitalar significativamente superiores àquelas dos doentes

com níveis normais. Uma das razões para que isto se tenha verificado prende-se talvez com o facto destes doentes possuírem mais frequentemente ICC e insuficiência renal crónica (sugeridos pela creatinina plasmática), duas situações patológicas que se sabe estarem correlacionadas com mau prognóstico a longo prazo, incluindo uma maior mortalidade.

Não obstante, relativamente à mortalidade intra-hospitalar nem a troponina I basal nem a máxima mostraram ter valor preditivo de mortalidade durante o período de internamento. Talvez o pequeno tamanho da amostra não tenha permitido potência suficiente ao estudo para encontrar diferenças ligeiras neste *outcome*.

4. Interpretação das pequenas elevações da Tpl plasmática encontradas no contexto das agudizações da DPOC:

Nos doentes com DPOC torna-se difícil interpretar as elevações da Tpl porque as alterações cardiovasculares que lhe estão associadas são complexas, e no caso particular da ICC os sintomas e sinais são similares. Não obstante, Abroug et al. ⁽¹⁴⁵⁾ mostraram que o BNP nestes casos continua a ter elevada acuidade no diagnóstico da disfunção ventricular esquerda, diferindo apenas nos valores usados como discriminativos (que são mais elevados nos doentes com DPOC).

A maioria dos doentes que além da troponina I também tinha doseamento do BNP (n = 149), apresentava valores deste último marcador entre 100 e 500 pg/ml (n = 69), uma zona cinzenta para discriminação quanto à origem direita ou esquerda da disfunção ventricular. E apesar da Tpl máxima variar significativamente conforme a categoria do BNP (1 - < 100pg/ml; 2 – entre 100 e 500 pg/ml; e 3 - > 500 pg/ml), este biomarcador não se correlacionou significativamente com a troponina I. Uma explicação possível prende-se com diferenças relativas à natureza da própria molécula – enquanto o BNP é um marcador essencialmente fisiológico, a troponina I é um marcador essencialmente patológico – bem como com a sua libertação da partir dos cardiomiócitos – enquanto o BNP vai sendo libertado de forma mais ou menos contínua, a troponina I poder-se-á libertar de um modo tipo tudo-ou-nada. Porém, esta hipótese não passa duma especulação, carecendo de suporte investigacional. Outra justificação possível poderá ser o facto do mecanismo major de libertação da troponina I nestes doentes não ter sido por estiramento da parede ventricular (ver abaixo no texto e tabela C).

O padrão de subida da troponina I encontrado nestes doentes faz suspeitar que esta troponina resulte da libertação do reservatório citosólico, sem que tenha ocorrido mionecrose (ou que tenha quando muito, resultado da necrose de um pequeno nº de miofibrilas), uma vez que a subida e descida se verificaram nas primeiras 48h, e o valor máximo atingido foi relativamente baixo (1,26 ng/ml).

A maior prevalência de tratamento com VNI nos doentes com troponina superior a 0,012 ng/ml deve ser interpretada com alguma cautela. De facto, se por um lado, os doentes com níveis mais elevados de Tpl, reflectindo maior lesão dos miocardiócitos decorrente duma insuficiência respiratória mais severa, podem ter maior risco de precisar de suporte ventilatório, por outro lado, como a troponina I usada neste trabalho foi colhida nas primeiras 48h após a admissão, e os doentes que foram tratados com VNI foram-no nos primeiros 3 – 4 dias de internamento, o aumento da troponina poderia dever-se ao uso do suporte ventilatório, e não o contrário. A VNI aplica pressão positiva sobre as vias aéreas, quer durante todo o ciclo,

quer apenas durante a inspiração, conduzindo a complicações como a diminuição do retorno venoso e o barotrauma, que podem lesar os miocardiócitos por diminuição do aporte de O₂.

A hipoxia, agravada quando das agudizações da DPOC, pode levar a um aumento da libertação de radicais livres de oxigénio decorrente do metabolismo anaeróbio do tecido muscular esquelético, sobretudo dos músculos respiratórios acessórios e do diafragma. O stress oxidativo daqui resultante pode causar lesão do miocardiócito, com subsequente libertação da troponina para o plasma.

Além dos mecanismos descritos atrás, a resposta inflamatória sistémica associada quer à própria agudização da DPOC, quer a processos infecciosos passíveis de lhe estarem na sua origem, pode levar à lesão directa dos cardiomiócitos, à semelhança do que já foi descrito no contexto da sépsis / síndrome de resposta inflamatória sistémica ⁽⁵⁰⁾. No contexto da sépsis, tal como já analisado anteriormente, a Tpl encontrada nos doentes com exacerbações agudas da DPOC pode advir de lesão directa dos cardiomiócitos pelas citocinas inflamatórias (como o factor de necrose tumoral – α , interleucina 1, interleucina 6 e proteína C reactiva ⁽⁵²⁾), que aumentam a permeabilidade da sua membrana. De facto Ammann *et al.* ⁽¹⁴⁶⁾ demonstraram que em doentes críticos admitidos em unidades de cuidados intensivos por outras causas que não síndromes coronários agudos, aqueles que tinham níveis detectáveis de troponina tinham níveis significativamente mais elevados de marcadores inflamatórios (interleucina 6, factor de necrose tumoral-alfa, proteína C reactiva) que os doentes troponina-negativos.

Por último, não nos podemos esquecer que estas elevações da troponina no contexto das exacerbações da DPOC podem, simplesmente, ser falsas, advindo, por exemplo, da interacção dos reagentes do teste com anticorpos heterofílicos, à semelhança do que foi descrito no caso clínico descrito por Chan *et al.* ⁽⁶⁰⁾.

Todavia, todas estas possíveis interpretações (resumidas na tabela C) não passam de meras especulações, dado tratar-se de um estudo retrospectivo. Em boa verdade, para estudar quais os determinantes da libertação da troponina no contexto de agudizações da DPOC, seria necessário conduzir um estudo prospectivo, randomizado, controlando aquelas causas que se reconhecem hoje estar na origem de pequenas elevações da troponina I plasmática e que nada têm a ver com a patofisiologia da DPOC.

TABELA C. Mecanismos potencialmente geradores de elevações da troponina plasmática em doentes com exacerbações de DPOC.

Mecanismo
Sobrecarga do ventrículo direito
Sobrecarga do ventrículo esquerdo (Insuficiência cardíaca esquerda)
Disfunção cardíaca associada a inflamação sistémica
Embolia pulmonar concomitante
Hipoxia
Subida falsa da troponina plasmática por interacção com anticorpos heterofílicos

5. Discussão da metodologia:

a) Limitações do estudo

(1) Relacionadas com o desenho do estudo

Antes de mais podemos-nos questionar quanto à adequação do tipo de estudo relativamente à hipótese em investigação. Trata-se dum estudo de coorte histórico ou “retrospectivo”. Os estudos de coorte têm como principal objectivo estudar os factores determinantes de certa variável dependente, permitindo, por exemplo, estudar várias variáveis dependentes relativamente a uma única variável independente. Aplicando estes conceitos à presente investigação, o objectivo principal consistiu em analisar uma potencial associação entre a troponina I e alguns indicadores de mau prognóstico (tempo de internamento, certas complicações e mortalidade) em doentes com exacerbações da DPOC, o que me parece ser passível de ser realizado através deste tipo de estudo epidemiológico. O facto de ser retrospectivo prendeu-se com questões de pressão temporal e a inerente necessidade de obter resultados num período de tempo relativamente curto.

Não obstante, um estudo de coorte, como qualquer estudo epidemiológico observacional tem a desvantagem de não permitir a manipulação/ controlo de potenciais confundidores ⁽¹⁴⁷⁾, isto é, factores de risco para a ocorrência da variável dependente em estudo, e que se correlacionam com a variável independente, embora não resultem dela. De facto, neste estudo, não foi possível controlar outros biomarcadores que se sabem estar associados com os *outcomes* estudados, como o BNP, a PCR, a clearance da creatinina, os leucócitos, o volume globular, as PaO₂ e PaCO₂, o FEV1 e a FVC, a idade, o sexo, e a presença de comorbilidades como a ICC, IRC (insuficiência renal crónica), arritmias cardíacas, embolia pulmonar, ou síndromes coronárias agudas, entre outros. Tentou-se minimizar esta limitação fazendo uma análise multivariada, controlando alguns destes potenciais confundidores (ver abaixo). Mas, mesmo assim, os achados aqui obtidos serão seguramente menos conclusivos que aqueles obtidos num estudo randomizado e controlado ⁽¹⁴⁸⁾.

Outro problema inerente a praticamente qualquer tipo de investigação, é a potencial ocorrência de viéses ^(147, 148), isto é, erros sistemáticos ao nível do desenho, condução ou análise de um estudo, que podem resultar numa estimativa errada do efeito da variável independente sobre o risco de ocorrência da variável dependente. No que se refere ao desenho deste estudo (tendo em conta que é um estudo de coorte), devem ter-se em consideração os seguintes viéses: 1 – viés na avaliação da variável dependente, que no caso particular dos *outcomes* aqui estudados (tempo de internamento, complicações e mortalidade) é pouco provável que tenha ocorrido, uma vez que são parâmetros objectivos; 2 – viés de informação, caso os dados relativos aos doentes com troponina I positiva fossem diferentes dos dados dos doentes com troponina I negativa; isto, como se teve oportunidade de verificar previamente, não aconteceu neste estudo; 3 – viés de não resposta e/ ou perda de *follow-up* – este foi, efectivamente, um erro importante, uma vez que não foi possível contactar com 13 doentes.

Ainda no âmbito de potenciais limitações associadas com estudos de coorte, importa referir a possibilidade de variação da variável independente ao longo do tempo. De facto, os testes de doseamento da troponina I têm-se vindo a modificar, mas durante os anos de 2007 e 2008, anos a que reportam os *outcomes*, o teste usado foi sempre o mesmo.

Por outro lado, dado tratar-se dum estudo retrospectivo, quer a exposição (níveis de troponina I plasmática) quer os *outcomes* (tempo de internamento, complicações e mortalidade) já tinham ambos acontecido na altura em que se procedeu à recolha dos dados, não é possível estabelecer com segurança uma relação de causa – efeito. Situação particularmente importante no caso específico da necessidade de VNI em doentes com níveis mais elevados de Tpl (ver acima). Acresce, ainda, que a troponina I nem

sempre foi doseada, tendo ficado ao critério do médico que viu o doente pela primeira vez. Por último, mas não menos importante, quando se usam estudos retrospectivos limitamo-nos a usar os dados disponíveis nos ficheiros dos doentes, que além de abarcarem pouca informação, por vezes, podem conter dados errados, e certos diagnósticos fundamentais dependem sobretudo, dos médicos que admitiram / seguiram os doentes durante o internamento.

Além disso, naqueles doentes em que a troponina foi determinada, não houve padronização no que se refere à altura da colheita relativamente ao início dos sintomas. Tentou-se limitar um pouco esse viés cingindo-nos àqueles doentes que tivessem doseamento nas primeiras 48h após admissão. Contudo, esta é, ainda uma lacuna importante, uma vez que durante este período alguns doentes podem ter tido subida da Tpl e encontrando-se, na altura da colheita do sangue, na fase descendente da curva. Assim, podem-nos ter escapado doentes com valores mais altos de Tpl basal. Além disso, a interpretação da subida da Tpl nas primeiras 4 – 6h não poderá certamente ser a mesma daquela que ocorre 48h após admissão.

(2) Relacionadas com os procedimentos

A colheita de sangue não foi efectuada sempre pela mesma pessoa, e portanto pode introduzir deste um potencial erro pré-analítico, podendo interferir com os resultados. Além disso, a colheita não foi seguramente feita sempre à mesma hora em todos os indivíduos (problema da variabilidade intra-individual).

Outro problema prende-se com a própria análise da troponina I. Certamente que não foi efectuada sempre pelo mesmo técnico, e portanto não obedeceu a um procedimento padronizado. Quando da centrifugação, se não tiverem deixado ocorrer a coagulação por completo, a amostra poderá ter sido contaminada por certas quantidades de fibrina, que como já vimos anteriormente, podem interferir com os resultados do teste. Isto é particularmente importante, naqueles doentes sob anticoagulantes orais ou trombolíticos, nos quais os tempos de coagulação se encontram aumentados, e portanto, se não se esperar tempo suficiente, corre-se o risco de ir centrifugar a amostra sem toda a fibrina ter sido esgotada na formação de coágulos. Além disso uma centrifugação inadequada pode conduzir a erros no doseamento da troponina I. Claro que em cada *Kit* de reagentes se dispõem de instruções de utilização, na tentativa de homogeneização de procedimentos. Mas se for feito por técnicos diferentes existe sempre a variabilidade inter-técnico, ainda que pequena. Acresce, ainda, que após centrifugação, se não se tiver removido a camada de lípidos que por vezes se forma, estes vão interferir com o doseamento da troponina.

(3) Relacionadas com a análise estatística

Relativamente ao controlo de potenciais variáveis confundidoras, tentou-se incluí-las na análise estatística. Todavia, dado o carácter retrospectivo, não se dispôs de informação relativa a todos os confundidores importantes do efeito entre a troponina I e o tempo de internamento, as complicações associadas e a mortalidade dos doentes com agudizações da DPOC, pelo que a resolução deste problema ficou, seguramente, aquém do desejado.

A troponina I e o BNP apresentaram uma distribuição assimétrica positiva, tendo-se usado testes não paramétricos na análise estatística, em preterição da técnica de transformação logarítmica dessas mesmas variáveis, que teria permitido o uso de testes paramétricos, estatisticamente mais robustos.

Acresce, ainda que mortalidade não foi subdividida por causas, tendo sido trabalhada como causa total, desconhecendo-se quais as patologias concomitantes. Além disso, não se estudou o tipo de medicação que os doentes levaram para ambulatório à data da alta, e isso pode ter tido implicações prognósticas importantes. De qualquer forma, podemos especular que se a troponina por si só não tivesse impacto na mortalidade, então os doentes com níveis mais altos de troponina deveriam ter menor taxa de mortalidade, por terem sido identificados e portanto terem levado para ambulatório tratamento adequado à prevenção secundária de eventos cardiovasculares.

b) Vantagens do estudo

Os estudos de coorte permitem calcular taxas de incidência, riscos relativos e riscos atribuídos. Além disso, são adequados quando se pretende estudar *outcomes* relativamente frequentes. De facto, em conformidade com o que está descrito na literatura, as complicações cardiovasculares são eventos frequentes em doentes com DPOC e a Tpl está aumentada numa larga percentagem de doentes com esse tipo de complicações.

Numa investigação em que se pretende estudar a associação entre a troponina I e certas variáveis dependentes (tempo de internamento, complicações, mortalidade), o estudo de coorte tem a vantagem de proporcionar uma sequência temporal entre a exposição (troponina I) e os *outcomes*, um parâmetro importante na avaliação da existência de causalidade na associação entre duas variáveis (ver tabela D).

Tabela D: parâmetros a ter em consideração quando da avaliação da existência de uma associação causal

- Força da associação: no estudo de coorte este parâmetro é-nos proporcionado pelo risco relativo. Quanto maior for, mais forte será a associação, e portanto, mais provável que seja causal.
- Reprodutibilidade dos resultados: a consistência dos achados obtidos por diferentes estudos usando diferentes metodologias e decorrendo em contextos diferentes, apoia uma relação de causalidade.
- Especificidade da associação entre a variável independente e a variável dependente.
- Sequência temporal entre a exposição e o outcome: o factor potencialmente causal deve anteceder o outcome.
- Relação dose resposta ou gradiente biológico: quanto maior o factor causal, maior a probabilidade de acontecer o outcome.
- Plausibilidade biológica: este parâmetro depende grandemente do estado actual dos conhecimentos
- Resultados consistentes com aquilo que se sabe acerca da ocorrência de dado outcome
- Existência de evidência experimental que suporte os achados obtidos
- Analogia: refere-se ao facto de já se ter verificado ou não uma associação semelhante noutras circunstâncias. No caso da troponina I e exacerbações da DPOC, investigações anteriores mostraram que pequenas elevações de troponina I se associam com diversos índices de mau prognóstico noutras doenças como a ICC e a embolia pulmonar, entre outras.

6. Implicações para investigações futuras:

Dadas as limitações apontadas, não é possível tirar daqui conclusões definitivas, mas fica mais um testemunho da potencial associação de pequenas elevações da troponina I plasmática com variáveis como o tempo de internamento, as complicações associadas e a mortalidade, em conformidade com os resultados obtidos por outros investigadores.

Fica em aberto a etiologia desta troponinemia, sendo, de todo, pertinente o desenvolvimento de projectos de investigação em larga escala, usando estudos prospectivos, se possível randomizados e controlados.

Outra necessidade premente é a da padronização do doseamento da troponina I.

➤ Conclusões ➤

IV – Conclusões:

O estudo precedente a esta dissertação de mestrado mostrou que uma grande proporção dos doentes admitidos num hospital central por agudizações da sua DPOC, apresentam níveis elevados de troponina I, isto é, acima de 0,012 ng/ml (definido como percentil 99 de acordo com o fabricante).

Dado o carácter retrospectivo do estudo, não foi possível determinar quais as causas destas pequenas elevações da Tpl plasmática. Não obstante, especula-se que o estiramento da parede ventricular, quer direita quer esquerda, bem como a hipoxia e a reacção inflamatória associadas à agudização da DPOC possam ser as principais fontes desta troponinemia.

Os doentes com Tpl basal e máxima, superior a 0,012 ng/ml manifestaram maior prevalência do uso de ventilação não invasiva.

Quer a troponina I basal quer a máxima (mas sobretudo esta) mostraram ser factores preditivos significativos de mortalidade a longo prazo (18 meses pós alta hospitalar).

V. Referências bibliográficas:

- 1- Guyton AC, Hall JE. Heart muscle; the heart as a pump. In: Textbook of Medical Physiology, 9th ed, WB Saunders Company, 1996. 107 -110.
- 2- Kobayashi T, Jin L, de Tombe PP. Cardiac thin filament regulation. Pflugers Arch, 2008 ; 457 : 37 – 46.
- 3- Tobacman LS, Butters CA. A new model of cooperative myosine-thin filament binding. J Biol Chem, 2000; 275: 27587 – 27593.
- 4- Lechman W, Hatch V, Korman V, et al. Tropomyosin and actin isoforms modulate the localization of tropomyosin strands on actin filaments. J Mol Biol, 2000; 302: 593.
- 5- Rakoczy AG, Engel P, Xu C, et al. Structural basis for the regulation of muscle contraction by troponin and tropomyosin. J Mol Biol, 2008; 379: 929 – 935.
- 6- Tregar RT, Reedy MC, Goldman YE, Taylor KA, winkler H, Franzini AC, et al. Cross-bridge number, position and angle in target zones of cryofixed isometrically active insect flight muscle. Biophys J, 2004; 86: 3009 – 3019,
- 7- Maytum R, Westerdorf B, Jaquet K, Geeves MA. Differential regulation of the actomyosin interaction by skeletal and cardiac troponin isoforms. J Biol Chem, 2008; 278: 6696 – 6701.
- 8- Hoffman RMB, Sykes BD. Isoform specific variation in the intrinsic disorder of troponin I. Proteins, 2008; 73: 338 – 350.
- 9- Solaro RJ, Rosevear P, Kobayashi T. The unique functions of cardiac troponin I in the control of cardiac muscle contraction and relaxation. Biochem Biophys Res Commun, 2008; 369: 82 – 87.
- 10- Sadayappan S, Finley N, Howarth JW, et al. Role of the acidic N' region of cardiac troponin I in regulating myocardial function. FASEB J, 2008; 22: 1246 – 1257.
- 11- Mathur MC, Kobayashi T, Chalovich JM. Negative charges at protein kinase C sites of troponin I stabilize the inactive state of actin. Biophys J, 2008; 94: 542 – 549.
- 12- Genaro A, Correa R, Murphy AM. Is phospholamban or troponin I the “prima-donna” in β -adrenergic induced lusitropy? Circul Res, 2007; 101: 377 – 386.
- 13- Le Moal E, Giuliani I, Bertinchant JP, Polge A, Larue C, Villard-Saussine S. Earlier detection of myocardial infarction by an improved cardiac Tpl assay. Clin Biochem, 2007; 40: 1065 – 1073.
- 14- Collinson PO, Boa FG, Gaze DC. Measurement of cardiac troponins. Ann Clin Biochem, 2001; 38: 423 – 449.
- 15- Panteghini M, Bunk DM, Christenson RH, et al. Standardization of troponin I measurement: an update. Clin Chem Lab Med, 2008; 46 (11): 1501 – 1506.
- 16- Higgins JP, Higgins JA. Elevation of cardiac troponin I indicates more than myocardial ischemia. Clin Invest Med 2003; 26 (3): 133 – 147.

- 17- Apple FS, Murakami MM. Serum and plasma cardiac troponin I 99th percentile reference values for 3 2nd generation assays. Clin Chem, 2007; 53: 1558 – 1560.
- 18- Venge P, James S, Jansson L, Lindahl B. Clinical performance of two highly sensitive cardiac troponin I assays. Clin Chem, 2009; 55 (1): 109 – 116.
- 19- Hjortshoj S, Dethlefsen C, Kristensen SR, Ravkilde J. Improved assay of cardiac troponin I is more sensitive than other assays of necrosis markers. Scan J Clin Lab Invest, 2008; 68: 130 – 133.
- 20- Kavsak PA, MacRae AR, Newman AM, et al. Effects of contemporary troponin assay sensitivity on the utility of the early markers myoglobin and CK-MB isoforms in evaluating patients with possible acute myocardial infarction. Clin Chim Acta, 2007; 380: 213 – 216.
- 21- Wiesner DC, Parsons R, Olson R, Waterston J, Smith C. Enhanced Sensitivity of the ARCHITECT STAT Troponin-I assay at three clinical reference points. American Association for Clinical Chemistry Annual Meeting, Chicago, Illinois, July 23 – 27, 2006.
- 22- Apple FS, Smith W, Pearce LA, Ler R, Murakami MM. Use of the Centaur TnI-Ultra assay for detection of myocardial infarction and adverse events in patients presenting with symptoms suggestive of acute coronary syndrome. Clin Chem, 2008; 54 (4): 723 – 728.
- 23- Casals G, Filella X, Bedini JL. Evaluation of a new ultrasensitive assay for cardiac troponin I. Clin Biochem, 2007; 40: 1406 – 1413.
- 24- Prontera C, Fortunato A, Storti S, et al. Evaluation of analytical performance of the Siemens ADVIA TnI-Ultra Immunoassay. Clin Chem, 2007; 53: 1722 – 1723.
- 25- Zhu Y, Jenkins MM, Brass DA, et al. Heterophilic antibody interference in an ultra-sensitive 3-site sandwich troponin I immunoassay. Clin Chem Acta, 2008; 395: 181 – 182.
- 26- John Todd, Bob Freese, Ann Lu, et al. Ultrasensitive flow-based immunoassay using single-molecule counting. Clin Chem, 2007; 53: 1990 – 1995.
- 27- Wu AHB, Agee SJ, Lu QA, Todd J, Jaffe AS. Specificity of a high-sensitivity cardiac troponin I assay using single-molecule-counting technology. Clin Chem, 2009; 55 (1): 196 – 198.
- 28- Reichlin T, Hochholzer W, Bassetti S, et al. Early diagnosis of myocardial infarction with sensitive cardiac troponin assays. N Engl J Med 2009; 361 (9): 858 – 867.
- 29- Penttinen IM, Laatikainen A, Penttinen K, et al. Imprecision of cardiac marker among laboratories on the basis of external quality assurance results: Finnish experience. Scand J Clin Lab Invest, 2008; 67: 507 – 518.
- 30- Katrukha A, Bereznikova A, Pettersson K. New approach to standardization of human cardiac troponin I (cTnI). Scand J Clin Lab Invest 1999; 59 (suppl 230): 124 – 127.

- 31- Cobbaert CM, Weykamp CW, Michielsen ECHJ, Baadenhuijsen H, Van Dieijen-Visser MP. Time-dependent instability of cardiac troponins in human plasma spiked with NIST reference material 2921. *Clin Chem*, 2008; 54: 2078 – 2089.
- 32- Collinson P, Pulkki K, Suvisaari J, et al. How well do laboratories follow guidelines on cardiac markers? The cardiac marker guideline uptake in Europe study. *Clin Chem* 2008; 54 (2): 448 – 452.
- 33- Apple FS, Parvin CA, Buechler KF, et al. Validation of the 99th percentile cutoff independent of assay imprecision (CV) for cardiac troponin monitoring for ruling out myocardial infarction. *Clin Chem* 2005; 51 (11): 2198 – 2200.
- 34- Tze-Kiong ER, Gines MAR, Yuh-Jyh Jong, et al. Falsely elevated cardiac troponin I attributed to inappropriate dilution material. *Am J Emerg Med* 2009; 27 (1): 123 - 124.
- 35- Hejl CG, Astier HT, Ramirez JM. Prevention of preanalytical false-positive increases of cardiac troponin I on the Unicel Dxl 800 analyzer. *Clin Chem Lab Med*, 2008; 48 (12): 1789 – 1790.
- 36- Daves M, Trevisan D, Cemin R. Different collection tubes in cardiac biomarkers detection. *J Clin Lab Anal*, 2008; 22: 391 – 394.
- 37- Prince AM, Brotman B, Jass D, Ikram H. Specificity of the direct solid-phase radioimmunoassay for detection of hepatitis-B antigen. *Lancet*, 1973; 1: 1346 – 1350.
- 38- Yeo KT, Storm CA, Li Y, et al. Performance of the enhanced Abbott AxSym cardiac troponin I reagent in patients with heterophilic antibodies. *Clin Chem Acta*, 2000; 292: 13 – 23.
- 39- Lippi G, Tessitore N, Montagnana M, Salvagno GL, Lupo A, Guidi GC. Influence of sampling time and ultrafiltration coefficient of the dialysis membrane on cardiac troponin I and T. *Arch Pathol Lab Med*, 2008; 132: 72 – 76.
- 40- Melanson SEF, Conrad MJ, Mosammaparast N, Jarolim P. Implementation of a highly sensitive cardiac troponin I assay: test volumes, positivity rates and interpretation of results. *Clin Chim Acta*, 2008; 395: 57 – 61.
- 41- Hochholzer W, Buettner HJ, Trenk D, *et al.* New definition of myocardial infarction: impact on long-term mortality. *Am J Med* 2008; 121: 399 – 405.
- 42- Wu AHB, Lu QA, Todd J, Moecks J, Wians F. Short and long-term biological variation in cardiac troponin I measured with a high-sensitivity assay: implications for clinical practice: *Clin Chem*, 2009; 55 (1): 52 – 58.
- 43- Kurihara T, Yanagida A, Yokoi H, et al. Evaluation of cardiac assays on a benchtop chemiluminescent enzyme immunoassay analyzer, PATHFAST. *Anal Biochem*, 2008; 375: 144 – 146.
- 44- Cho IH, Paek EH, Kim YK, Kim JH, Paek SH. Chemiluminometric enzyme-linked immunosorbent assays (ELISA)-on-a-chip biosensor based on cross-flow chromatography. *Anal Chim*, 2009; 632: 247 – 255.
- 45- Singh J, Akbar MS, Adabag S. Discordance of cardiac troponin I assays on the point-of-care i-STAT and Architect assays from Abbott diagnostics. *Clin Chim Acta* 2009; 403: 259 – 260.

- 46- Remppis A, Scheffold T, Greten J, et al. Intracellular compartmentation of troponin T – release kinetics after global – ischemia and calcium paradox in the isolated – perfused rat-heart. *J Mol Cell Cardiol* 1995; 27: 793 – 803.
- 47- Khan IA, Tun A, Wattanasauwan N, et al. Elevation of serum cardiac troponin I in noncardiac and cardiac diseases other than acute coronary syndromes. *Am J Emerg Med* 1999; 17: 225 – 229.
- 48- Pham MX, Whooley MA, Evans Jr GT, et al. Prognostic value of low-level cardiac troponin-I elevations in patients without definite acute coronary syndromes. *Am Heart J* 2004; 148: 776 – 782.
- 49- Mahajan N, Mehta Y, Rose M, Shani J, Lichstein E. Elevated troponin level is not synonymous with myocardial infarction. *Int J Cardiol* 2006; 11: 442 – 449.
- 50- Jeremias A, Gibson CM. Narrative review: alternative causes for elevated cardiac troponin levels when acute coronary syndromes are excluded. *Ann Intern Med* 2005; 142: 786 – 791.
- 51- Lazzeri C, Bonizzoli M, Cianchi G, Gensini GF, Peris A. Troponin I in the intensive care unit setting: from the heart to the heart. *Intern Emerg Med* 2008; 3: 9 – 16.
- 52- Blich M, Sebbag A, Attias J, Aronson D, Markiewickz W. Cardiac troponin I elevation in hospitalized patients without acute coronary syndromes. *Am J Cardiol* 2008; 101: 1384 – 1388.
- 53- Zellweger MJ, Schaer BA, Cron TA, Pfisterer ME, Osswald S. Elevated troponin levels in the absence of coronary artery disease after supraventricular tachycardia. *Swiss Med WKLI* 2003; 133: 439 – 441.
- 54- Bakshi TK, Choo MKF, Edwards CC, et al. Causes of elevated troponin I with a normal coronary angiogram. *Int Med J* 2002; 32: 520 – 525.
- 55- Logeart D, Beyne P, Cusson C, et al. Evidence of cardiac myolysis in severe non ischemic heart failure and the potential role of increased wall strain. *Am Heart J* 2001; 141: 247 – 253.
- 56- Nunes JPL. Cardiac troponin I in systemic diseases. A possible role for myocardial strain. *Rev Port Cardiol* 2001; 20 (7-8): 785 – 788.
- 57- Logeart D, Beyne P, Cusson C, et al. Evidence of cardiac myolysis in severe nonischemic heart failure and potential role of increased wall strain. *Am Heart J* 2001; 141: 247 – 253.
- 58- Angheloiu GO, Dickerson RP, Ravakhah K. Etiology of troponin I elevation in patients with congestive heart failure and low clinical suspicion of myocardial infarction. *Resuscitation* 2004; 63: 195 – 201.
- 59- Nunes JP, Mota Garcia JM, Farinha RM, et al. Cardiac troponin I in aortic valve disease. *Int J Cardiol* 2003; 89: 281 – 285.
- 60- Feng J, Schaus BJ, Fallavolita JA, Lee TC, Canty Jr JM. Preload induces troponin I degradation independently of myocardial ischemia. *Circulation* 2001; 103: 2035 – 2037.

- 61- Hessel MHM, Atsma DE, van der Valk EJM, Bax WH, Schalij MJ, van der Laarse A. Release of cardiac troponin I from viable cardiomyocytes is mediated by integrin stimulation. *Eur J Physiol* 2008; 455: 979 – 986.
- 62- Kline JA, Zeitouni R, Marchick MR, Hernandez-Nino J, Rose GA. Comparison of 8 biomarkers for prediction of right ventricular hypokinesia 6 months after submassive pulmonary embolism. *Am Heart J* 2008; 156: 308 – 314.
- 63- Nunes JPL, Magalhães D, Dias P, Faria DB. Troponin I elevation after pericardiocentesis for cardiac tamponade: a role for myocardial strain? *Int J Cardiol* 2001; 81: 277 – 278.
- 64- Pateron D, Beyne P, Laperche T, et al. Elevated circulating cardiac troponin I in patients with cirrhosis. *Hepatology* 1999; 29: 640 – 643.
- 65- Chan AOK, Chan JPS, Choi KL, Shek CC. A patient with an increased troponin level without evidence of ischaemic cardiac injury. *Hong Kong Med J* 2004; 10: 277 – 279.
- 66- Parmar MS. We need to address the issue of “mild troponinaemia”. *BMJ* 2009; 338: b 769.
- 67- Lee SH, Yoon SB, Jung JH, et al. Prognostic factors in patients with minor troponin-I elevation but without acute myocardial infarction. *Coron Arter Dis* 2006; 17: 249 – 253.
- 68- Collinson PO, Gaze DC. Biomarkers of Cardiovascular Damage. *Med Princ Pract* 2007; 16: 247 – 261.
- 69- Collinson PO, Gaze DC. Biomarkers of Cardiovascular Damage and Dysfunction – An Overview. *Heart, Lung and Circulation* 2007; 16: S71 – S82.
- 70- Apple FS, Smith SW, Pearce LA, Murakami MM. Assessment of the Multiple-Biomarker Approach for Diagnosis of Myocardial Infarction in Patients Presenting with Symptoms Suggestive of Acute Coronary Syndrome. *Clin Chem* 2009; 55 (1): 93 – 100.
- 71- Ilva T, Lund J, Porela P, et al. Early markers of myocardial injury: cTnI is enough. *Clin Chim Acta* 2009; 400: 82 – 85.
- 72- Topol EJ, Bates ER, Walton JA Jr, et al. Community hospital administration of intravenous tissue plasminogen activator in acute myocardial infarction: improved timing, thrombolytic efficacy and ventricular function. *J Am Coll Cardiol* 1987; 10: 1173 – 1177.
- 73- Stubbs P, Collinson P, Moseley D, Greenwood T, Noble M. Prognostic significance of admission troponin T concentration in patients with myocardial infarction. *Circulation* 1996; 94: 1291 – 1297.
- 74- Ohman EM, Armstrong PW, Christenson RH, et al. Cardiac troponin T levels for risk stratification in acute myocardial ischemia. *N Engl J Med* 1996; 335: 1333 – 1341.
- 75- Thygesen K, Alpert JS, White HD. Joint ESC /ACCF/AHA/WHF task force for the redefinition of myocardial infarction. Universal definition of myocardial infarction. *Eur Heart J* 2007; 28: 2525 – 2538; *Circulation* 2007; 116: 2634 – 2653; *J Am Coll Cardiol* 2007; 50: 2173 – 2195.

- 76- Van Lente F, McElean ES, DeLuca SA, Peacock WF, Rao JS, Nissen SE. Ability of troponins to predict adverse outcomes in patients with renal insufficiency and suspected acute coronary syndromes: a case-matched study. *J Am Coll Cardiol*. 1999; 33: 471 – 478.
- 77- Martin GS, Becker BN, Schulman G. Cardiac troponin-I accurately predicts myocardial injury in renal failure. *Nephrol Dial Transplant* 1998; 13: 1709 – 1712.
- 78- Alpert JS, Thygesen K, Jaffe A, White HD. The universal definition of myocardial infarction: a consensus document. *Heart* 2008; 94: 1335 – 1341.
- 79- Hubl W, Demant T, Gladrow E. Evaluation of the ARCHITECT STAT troponin-I assay. *Clin Lab* 2005; 51 (5 – 6): 251 – 255.
- 80- Newby LK, Roe MT, Chen AY, et al. Frequency and clinical implications of discordant creatine kinase – MB and troponin measurements in acute coronary syndromes. *J Am Coll Cardiol* 2006; 47 (2): 312 – 318.
- 81- Dokainish H, Pillai M, Murphy SA, et al. Prognostic Implications of Elevated Troponin in Patients with Suspected Acute Coronary Syndrome but no Critical Epicardial Coronary Disease. A TACTICS-TIMI-18 Substudy. *J Am Coll Cardiol* 2005; 45 (1): 19 – 24.
- 82- Eggers KM, Lagerqvist B, Oldgren J, et al. Pathophysiologic mechanism of persistent cardiac troponin I elevation in stabilized patients after an episode of acute coronary syndrome. *Am Heart J* 2008; 156: 588 – 594.
- 83- Foussas SG, Zairis MN, Makrygiannis SS, et al. The significance of circulating levels of both cardiac troponin I and high-sensitivity C reactive protein for the prediction of intravenous thrombolysis outcome in patients with ST-segment elevation myocardial infarction. *Heart* 2007; 93: 952 – 956.
- 84- Jeong YH, Lee SW, Lee CW, et al. Biomarkers on admission for the prediction of cardiovascular events after primary stenting in patients with ST-elevation myocardial infarction. *Clin Cardiol* 2008; 31 (12): 572 – 579.
- 85- Younger JF, Plein S, Barth J, et al. Troponin I concentration 72h after myocardial infarction correlates with infarct size and presence of microvascular obstruction. *Heart* 2007; 93: 1547 – 1551.
- 86- Antman EM, Tanasijevic MJ, Thompson B, 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 – 1349.
- 87- Agewall S, Olsson T, Löwbeer C. Usefulness of troponin levels below the diagnostic cut-off level for acute myocardial infarction in predicting prognosis in unselected patients admitted to the coronary care unit. *Am J Cardiol* 2007; 99: 1357 – 1359.
- 88- Onorati F, Cristodoro L, Caroleo S, et al. Troponin I and lactate from coronary sinus predict cardiac complications after myocardial revascularization. *Ann Thorac Surg* 2007; 83: 1016 – 1023.

- 89- Burnetti ND, Quagliara D, Di Biase M. Troponin ratio and risk stratification in subjects with acute coronary syndrome undergoing percutaneous coronary intervention. *Eur J Int Med* 2008; 19: 435 – 442.
- 90- Labriolle AD, Lemesle G, Bonello L, et al. Prognostic significance of small troponin I rise after a successful elective percutaneous coronary intervention of a native artery. *Am J Cardiol* 2009; 103: 639 – 645.
- 91- Klein Gunnwiek JMT, van der Hoeven JG. Cardiac troponin elevations among critically ill patients. *Curr Opin Crit Care* 2004; 10: 342 – 346.
- 92- Lim Wendy, Cook DJ, Griffith LE, Crowther MA, Devereaux PJ. Elevated cardiac troponin levels in critically ill patients: prevalence, incidence and outcome. *Am J Crit Care* 2006; 15: 280 – 288.
- 93- Lim Wendy, Qushmaq I, Devereaux PJ, et al. Elevated cardiac troponin measurements in critically ill patients. *Arch Intern Med* 2006; 166: 2446 – 2454.
- 94- King DA, Codish S, Novack V, Barski L, Almog Y. The role of cardiac troponin I as a prognosticator in critically ill medical patients: a prospective observational cohort study. *Critical Care* 2005; 9: R390 – R395.
- 95- Stein R, Gupta B, Agarwal S, et al. Prognostic implications of normal (<0.010ng/ml) and borderline (0.10 – 1.49ng/ml) troponin elevation levels in critically ill patients without acute coronary syndrome. *Am J Cardiol* 2008; 102: 509 – 512.
- 96- Ammann P, Maggiorini M, Bertel O, et al. Troponin as a risk factor for mortality in critically ill patients without acute coronary syndromes. *J Am Coll Cardiol* 2003; 41: 2004 – 2009.
- 97- Srivathsan K, Showalter J, Wilkens J et al. Cardiovascular outcome in hospitalized patients with minimal troponin I elevation and normal creatine phosphokinase. *Int J Cardiol* 2004; 97: 221 – 224.
- 98- Mehta NJ, Khan IA, Gupta V, et al. Cardiac troponin I predicts myocardial dysfunction and adverse outcome in septic shock. *Int J Cardiol* 2004; 95: 13 – 17.
- 99- Purcell JB, Patel M, Khera Amit, et al. Relation of troponin elevation to outcome in patients with infective endocarditis. *Am J Cardiol* 2008; 101: 1479 – 1481.
- 100- Pruszczyk P, Szule M, Torbicki A. Troponin levels in acute pulmonary embolism. *Chest* 2002; 122: 2264.
- 101- Horwich TB, Patel J, MacLellan WR, et al. Cardiac troponin I is associated with impaired hemodynamics, progressive left ventricular dysfunction, and increased mortality rates in advanced heart failure. *Circulation* 2003; 108: 833 – 838.
- 102- Fonarow GC, Peacock WF, Horwich TB, et al. Usefulness of B-type natriuretic peptide and cardiac troponin levels to predict in-hospital mortality from ADHERE. *Am J Cardiol* 2008; 101: 231 – 237.
- 103- Yin WH, Chen JW, Feng AN, Lin SJ, Young S. Multimarker approach to risk stratification among patients with advanced chronic heart failure. *Clin Cardiol* 2007; 30: 397 – 402.

- 104- Miller WL, Hartman KA, Burritt MF, Burnett JC, Jaffe AS. Troponin B-Type natriuretic peptides and outcomes in severe heart failure: differences between ischemic and dilated cardiomyopathies. *Clin Cardiol* 2007; 30: 245 – 250.
- 105- 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 – 470.
- 106- Naidech AM, Kreiter KT, Janjua N, et al. Cardiac troponin elevation, cardiovascular morbidity, and outcome after subarachnoid hemorrhage. *Circulation* 2005; 112: 2851 – 2856.
- 107- Tanabe M, Crago EA, Suffoletto MS, et al. Relation of elevation in cardiac troponin I to clinical severity, cardiac dysfunction, and pulmonary congestion in patients with subarachnoid hemorrhage. *Am J Cardiol* 2008; 102: 1545 – 1550.
- 108- Sandhu R, Aronow WS, Rajdev A, et al. Relation of cardiac troponin I levels with in-hospital mortality in patients with ischemic stroke, intracerebral hemorrhage, and subarachnoid hemorrhage. *Am J Cardiol* 2008; 102: 632 – 634.
- 109- Gaudino M, Alessandrini F, Glieca F, et al. Survival after aortic valve replacement for aortic stenosis: does left ventricular mass regression have a clinical correlate? *Eur Heart J* 2005; 26: 51 – 57.
- 110- Kupari M, Eriksson S, Turto H, Lommi J, Pettersson K. Leakage of cardiac troponin I in aortic valve stenosis. *J Intern Med* 2005; 258: 231 – 237.
- 111- Adabag AS, Rector T, Mithani S, et al. Prognostic significance of elevated cardiac troponin I after heart surgery. *Ann Thorac Surg* 2007; 83: 1744 – 1750.
- 112- Steams JD, Dávila-Román VG, Barzilai B, et al. Prognostic value of troponin I levels for predicting adverse cardiovascular outcomes in postmenopausal women undergoing cardiac surgery. *Anesth Analg* 2009; 108: 719 – 726.
- 113- Nesher N, Alghamdi AA, Singh SK, et al. Troponin after cardiac surgery: A predictor or a phenomenon? *Ann Thorac Surg* 2008; 85: 1348 – 1354.
- 114- Bolliger D, Seeberger MD, Buse GALL, et al. A preliminary report on the prognostic significance of preoperative brain natriuretic peptide and postoperative cardiac troponin in patients undergoing major vascular surgery. *Anesth Analg* 2009; 108: 1069 – 1075.
- 115- Mantha S, Foss J, Ellis JE, Roizen MF. Intense cardiac troponin surveillance for long-term benefits is cost-effective in patients undergoing open abdominal aortic surgery: a decision analysis model. *Anesth Analg* 2007; 105: 1346 – 1356.
- 116- Apple FS, Murakami MM, Pearce LA, Herzog CA. Predictive value of cardiac troponin I and T for subsequent death in end-stage renal disease. *Circulation* 2002; 106: 2941 – 2945.

- 117- DeFilippi C, Wasserman S, Rosanio S, Tiblier E, Sperger H, Tocchi M, et al. Cardiac troponin T and C-reactive protein for predicting prognosis, coronary atherosclerosis, and cardiomyopathy in patients undergoing long-term hemodialysis. *JAMA* 2003; 290: 353 – 359.
- 118- Melloni C, Alexander KP, Milford-Beland S, Newby K, et al. Prognostic value of troponin in patients with non-ST-segment elevation acute coronary syndromes and chronic kidney disease. *Clin Cardiol* 2008; 31 (3): 125 – 129.
- 119- Shan K, Lincoff AM, Young JB. Anthracycline-induced cardiotoxicity. *Ann Intern Med* 1996; 125: 47 – 58.
- 120- Horacek JM, Pudil R, Tichy M, et al. Cardiac troponin I seems to be superior to cardiac troponin T in the early detection of cardiac injury associated with anthracycline treatment. *Onkologie* 2008; 31: 559 – 560.
- 121- Göser S, Andrassy M, Buss SJ, Leuschner F, et al. Cardiac troponin I but not cardiac troponin T induces severe autoimmune inflammation in the myocardium. *Circulation* 2006; 114: 1693 – 1702.
- 122- Rabe KF, Hurd S, Anzueto A, et al. Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2007; 176: 532 – 555.
- 123- <http://www.goldcopd.com/Committees.asp?l1=6&l2=2>
- 124- Hogg JC. Pathophysiology of airflow limitation in chronic obstructive pulmonary disease. *Lancet* 2004; 364: 709 – 721.
- 125- Tudor RM, Yun JH, Bhunia A, Fijalkowska I. Hypoxia and chronic lung disease. *J Mol Med* 2007; 85: 1317 – 1324.
- 126- Yan SF, Zou YS, Gao Y, et al. Tissue factor transcription driven by EGR-1 is a critical mechanism of murine pulmonary fibrin deposition in hypoxia. *Proc Natl Acad Sci* 1998; 14: 8298.
- 127- Zielinski J. Effects of intermittent hypoxia on pulmonary haemodynamics: animal models versus studies in humans. *Eur Respir J* 2005; 25: 173 – 180.
- 128- Kim V, Benditt JO, Wise RA, Sharafkhaneh A. Oxygen therapy in chronic obstructive pulmonary disease. *Proc Am Thorac Soc* 2008; 5: 513 – 518.
- 129- Hopkins N, McLoughlin P. The structural basis of pulmonary hypertension in chronic lung disease: remodelling, rarefaction or angiogenesis? *J Anat* 2002; 201: 335 – 348.
- 130- Strange JW, Wharton J, Philips PG, Wilkins MR. Recent insights into the pathogenesis and therapeutics of pulmonary hypertension. *Clinical Science* 2002; 102: 253 – 268.
- 131- Peinado VI, Pizarro S, Barberà JA. Pulmonary vascular involvement in COPD. *Chest* 2008; 134: 808 – 814.
- 132- Tudor RM, Chacon M, Alger L, et al. Expression of angiogenesis-related molecules in plexiform lesions in severe pulmonary hypertension: evidence for a process of disordered angiogenesis. *J Pathol* 2001; 3: 367 – 374.
- 133- Voelkel NF, Douglas IS, Nicolls M. Angiogenesis in Chronic Lung Disease. *Chest* 2007; 131: 874 – 879.

- 134- Andreas S, Anker SD, Scanlon PD, Somers VK. Neurohumoral activation as a link to systemic manifestations of chronic lung disease. *Chest* 2005; 128: 3618 – 3624.
- 135- Weitzenblum E. Chronic cor pulmonale. *Heart* 2003; 89: 225 – 230.
- 136- Curkendall SM, DeLuise C, Jones JK, et al. Cardiovascular disease in patients with chronic obstructive pulmonary disease, Saskatchewan Canada cardiovascular disease in COPD patients. *Ann Epidemiol* 2006; 16: 63 – 70.
- 137- Baillard C, Boussarsar M, Fosse JP, et al. Cardiac troponin I in patients with severe exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease. *Intensive Care Med* 2003; 29: 584 – 589.
- 138- Harvey MG, Hancox RJ. Elevation of cardiac troponins in exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease. *Emerg Med Australasia* 2004; 16: 212 – 215.
- 139- Brekke PH, Omland T, Holmedal SH, Smith P, Soyseth V. Troponin T elevation and long-term mortality after chronic obstructive pulmonary disease exacerbation. *Eur Respir J* 2008; 31: 563 – 570.
- 140- Wiesner DC, Parsons R, Olson R, et al. Enhanced sensitivity of the Architect STAT troponin-I assay at three clinical reference points. *Clin Chem* 2006; 52 (6): A 141 (meeting abstract D63 presented at 58th Annual Meeting of the American-Association-of-Clinical-Chemistry, Chicago).
- 141- Lam Q, Black M, Youdell O, Spilsbury H, Schneider HG. Performance evaluation and subsequent clinical experience with the Abbott Automated ARCHITECT STAT troponin-I assay. *Clin Chem* 2006; 52 (2): 298 – 300.
- 142- Murakami MM, Farris DP, Ler R, Apple FS. Serum and plasma 99th percentile reference limits for the ortho-clinical diagnostics, Abbott Architect, and Beckman Coulter Access Second generation cardiac troponin I assays. *Clin Chem* 2006; 52 (6): A 136 (abstract D47 presented on 58th Annual Meeting of the American-Association-of-Clinical-Chemistry, Chicago).
- 143- Apple FS, Quist HE, Doyle PJ, et al. Plasma 99th percentile reference limits for cardiac troponin and creatine kinase MB mass for use with European society of cardiology / American college of cardiology consensus recommendations. *Clin Chem* 2003; 49 (8): 1331 – 1336.
- 144- Eggers KM, Jaffe AS, Lind L, Venge P, Lindahl B. Value of cardiac troponin I cutoff concentrations below the 99th percentile for clinical decision-making. *Clin Chem* 2009; 55 (1): 85 – 92.
- 145- Abroug F, Quanes-Besbes L. Detection of acute heart failure in chronic obstructive pulmonary disease patients: role of B-type natriuretic peptide. *Curr Opin Crit Care* 2008; 14: 340 – 347.
- 146- Ammann P, Maggiorini M, Bertel O, et al. Troponin as a risk factor for mortality in critically ill patients without acute coronary syndromes. *J Am Coll Cardiol* 2003; 41: 2004 – 2009.
- 147- Gordis L. *Epidemiology*, 3th ed, Elsevier Saunders, 2004.

- 148- Grimes DA, Schulz KF. An overview of clinical research: the lay of the land. Lancet 2002; 359: 57 – 61.

Anexos

VI – Anexos:

[2009] [P1599] Cardiac troponin I in chronic obstructive pulmonary disease

C. Martins¹, J.P. Nunes². ¹Hospital S Joao, Porto, Portugal; ²Faculdade Medicina do Porto, Porto, Portugal

Introduction: Pulmonary disease, chiefly chronic obstructive pulmonary disease (COPD), has a strong cardiovascular impact, above all because of right ventricle loading, due to the development of pulmonary hypertension. Increased levels of cardiac troponin I (TpI) have frequently been shown to exist in left ventricular heart failure, among other cardiac disorders, but the possible role of TpI measurement in patients with COPD is not clear.

Purpose: We aimed to evaluate a possible association between TpI levels and adverse events in hospitalized patients with acute exacerbation of COPD.

Methods and design: Cross-sectional study, in which we analysed admissions to Internal Medicine department for acute exacerbation of COPD, from July through December 2007. Entry criteria included a TpI obtained in the first 24 to 48h of admission. A positive TpI test was defined as 0,012 ng/ml or higher. Correlation of TpI with length of stay, vital status and complications, was made by linear and logistic regression, respectively. Exploration of significant relationships between variables, among TpI quartiles was carried out and the significance level was established at 0.05, two sided.

Results: We observed 150 patients, with a mean age of 73.7 years, and male preponderance (66.1%). Chronic bronchitis (69.6%) and emphysema (13.9%) were the most frequent disorders in terms of COPD. Median hospital stay was 10 days, varying between 2 and 55 days. Near 51% of patients had an intercurrent, predominantly respiratory failure with need for non invasive ventilatory support (74.2%). Among cardiovascular complications, atrial flutter (6.1%) and fibrillation (6.1%) prevailed. One patient had non ST elevation myocardial infarction. The hospital death rate was 11%. Mean plasma TpI was 0.264 ng/ml and mean BNP was 557.9 pg/ml. Regression studies showed no correlation between TpI levels and hospital stay length. A non significant trend in mortality was seen when the fourth quartile of TpI was compared to first quartile ($p=0.12$). TpI levels correlated significantly with the need for non invasive ventilatory support ($p = 0.05$).

Conclusions: Cardiac troponin I did not predict hospital stay length nor mortality, among this sample. Nevertheless, TpI correlated significantly with certain complications, namely the need for non invasive ventilatory support.

Session Info: Poster Session 2

Citation: European Heart Journal 2009;Vol.30(Abstract Supplement):264