

Troponina T de Alta Sensibilidade Seriada em Teste de Estresse Realizado Após Angioplastia Primária

Serial High-Sensitivity Troponin T in Post-Primary Angioplasty Exercise Test

Humberto Andres Vaz, Ana Paula Vanz, Iran Castro

Instituto de Cardiologia - Fundação Universitária de Cardiologia, Porto Alegre, RS - Brasil

Resumo

Fundamento: O comportamento da troponina T de alta sensibilidade (hscTnT) deve ser estudado em diversas situações, incluindo testes funcionais com alterações sugestivas de isquemia transitória.

Objetivo: Analisar o comportamento da hscTnT seriada após teste ergométrico (TE) e correlacionar aumentos desse marcador com anormalidades sugestivas de isquemia.

Métodos: Participantes com infarto agudo do miocárdio com supradesnível do segmento ST (IAMCSST) submetidos à angioplastia primária e encaminhados para TE realizado após terceiro mês do infarto. A hscTnT foi coletada imediatamente antes do exame (TnT_{0h}) e 2 (TnT_{2h}), 5 (TnT_{5h}) e 8 horas (TnT_{8h}) após (TnT_{0h} , TnT_{2h} , TnT_{5h} e TnT_{8h} , respectivamente). Os desfechos considerados foram: pico de hscTnT (TnT pico), razão TnT_{5h}/TnT_{0h} e área sob a curva. Utilizada transformação logarítmica e apresentação dos valores como médias geométricas. As comparações foram sumarizadas pela razão das médias com seus respectivos intervalos de confiança. A significância estatística foi verificada em modelo de ANCOVA sem ajustes e, em seguida, ajustando-se para a TnT_{0h} , sexo, idade e variáveis adicionais (METS, porcentagem da frequência cardíaca máxima atingida, IAMCSST de parede anterior e depuração da creatinina).

Resultados: Foram incluídos 95 participantes. Ocorreram maiores valores nas médias geométricas de hscTnT no momento de TnT_{5h} . Após ajustes, o TnT pico, TnT_{5h}/TnT_{0h} e área sob a curva foram 59% ($p = 0,002$), 59% ($p = 0,003$) e 45% ($p = 0,003$) maiores, respectivamente, em pacientes apresentando TE alterado em comparação a TE normal.

Conclusão: Maiores elevações de hscTnT podem ocorrer após TE alterado em comparação a testes normais em pacientes com histórico de IAMCSST. (Arq Bras Cardiol. 2016; 106(4):304-310)

Palavras-chave: Troponina T; Isquemia; Infarto do Miocárdio; Teste de Esforço; Angioplastia.

Abstract

Background: The kinetics of high-sensitivity troponin T (hscTnT) release should be studied in different situations, including functional tests with transient ischemic abnormalities.

Objective: To evaluate the release of hscTnT by serial measurements after exercise testing (ET), and to correlate hscTnT elevations with abnormalities suggestive of ischemia.

Methods: Patients with acute ST-segment elevation myocardial infarction (STEMI) undergoing primary angioplasty were referred for ET 3 months after infarction. Blood samples were collected to measure basal hscTnT immediately before (TnT_{0h}), 2 (TnT_{2h}), 5 (TnT_{5h}), and 8 hours (TnT_{8h}) after ET. The outcomes were peak hscTnT, TnT_{5h}/TnT_{0h} ratio, and the area under the blood concentration-time curve (AUC) for hscTnT levels. Log-transformation was performed on hscTnT values, and comparisons were assessed with the geometric mean ratio, along with their 95% confidence intervals. Statistical significance was assessed by analysis of covariance with no adjustment, and then, adjusted for TnT_{0h} , age and sex, followed by additional variables (metabolic equivalents, maximum heart rate achieved, anterior wall STEMI, and creatinine clearance).

Results: This study included 95 patients. The highest geometric means were observed at 5 hours (TnT_{5h}). After adjustments, peak hscTnT, TnT_{5h}/TnT_{0h} and AUC were 59% ($p = 0.002$), 59% ($p = 0.003$) and 45% ($p = 0.003$) higher, respectively, in patients with an abnormal ET as compared to those with normal tests.

Conclusion: Higher elevations of hscTnT may occur after an abnormal ET as compared to a normal ET in patients with STEMI. (Arq Bras Cardiol. 2016; 106(4):304-310)

Keywords: Troponin T; Ischemia; Myocardial Infarction; Exercise Test; Angioplasty.

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

Correspondência: Humberto Andres Vaz •

Instituto de Cardiologia do Rio Grande Do Sul. Avenida Princesa Isabel 395, bairro Santana, CEP 90620-000, Porto Alegre, RS-Brasil

E-mail: humbertovaz@cardiol.br; humbertovaz@hotmail.com

Artigo recebido em 26/05/15; revisado em 23/11/15; aceito em 24/11/15.

DOI: 10.5935/abc.20160029

Introdução

As troponinas cardíacas (Tnc) são biomarcadores considerados altamente sensíveis e específicos para a detecção de necrose miocárdica. São um complemento essencial aos critérios clínicos e eletrocardiográficos para o diagnóstico de infarto agudo do miocárdio (IAM) de acordo com diretriz desenvolvida pela *European Society of Cardiology* (ESC), *American College of Chest Physicians* (ACCF), *American Heart Association* (AHA) e *World Heart Federation* (WHF).¹ As Tnc trouxeram não somente agilidade na confirmação diagnóstica,^{2,3} mas também ofereceram grande utilidade para a escolha de diferentes estratégias terapêuticas⁴⁻⁹ e para a identificação de pacientes com maior risco para futuros eventos cardiovasculares.^{10,11}

Avanços recentes trouxeram maior acurácia para esses testes. Agora são chamadas de troponinas de alta sensibilidade, pois possuem a capacidade de serem detectadas em pequenas concentrações com maior precisão, inclusive em indivíduos aparentemente livres de doença cardiovascular.² Como consequência, o seu comportamento é foco de diversos estudos no campo da cardiologia. Um dos temas em destaque é a sua elevação na isquemia transitória em testes de estresse físico ou farmacológico.¹²⁻¹⁶ O presente estudo possui como objetivo verificar o comportamento da troponina T de alta sensibilidade (hscTnT) seriada após um teste ergométrico (TE) realizado em pacientes após IAM com supradesnível do segmento ST (IAMCSST) e comparar as alterações desse biomarcador entre exames alterados *versus* exames considerados normais.

Métodos

Estudo transversal realizado no período de dezembro de 2010 a agosto de 2012, no Instituto de Cardiologia/Fundação Universitária de Cardiologia (IC/FUC), Rio Grande do Sul, Brasil. Os critérios de inclusão foram pacientes maiores de 18 anos com diagnóstico de IAMCSST submetidos a terapia anticoagulante e antiagregante plaquetária adjuvante durante acompanhamento em uma unidade coronariana, de acordo com as diretrizes (*ACCF/AHA Guideline for the management of ST-elevation myocardial infarction*, 2013)¹⁷ e a angioplastia primária com *stents* convencionais com as seguintes condições angiográficas: fluxo final TIMI III em vaso acometido e revascularização completa, definida como ausência de estenoses $\geq 50\%$ em outra artéria coronária epicárdica. Foram considerados critérios de exclusão: pacientes sem plenas condições para se exercitarem em esteira rolante e presença de bloqueio de ramo esquerdo ou sobrecarga ventricular esquerda com infradesnível de segmento ST ≥ 1 mm ao eletrocardiograma de base. A presença de lesões em tronco de coronária esquerda ou equivalente, quadro clínico instável, plano de cirurgia de revascularização do miocárdio ou participantes que não pudessem cumprir o protocolo de pesquisa e/ou que não concordassem em participar do estudo também foram considerados critérios de exclusão.

Dos 104 pacientes recrutados, nove não fizeram a análise inicial, sendo que um paciente foi submetido à cirurgia de revascularização miocárdica, sete desistiram do estudo antes da execução do teste e um não possuiu condições de

se exercitar em esteira rolante por problemas ortopédicos, restando 95 participantes para inclusão na amostra.

Foram coletados dados antropométricos, laboratoriais, histórico médico, dados relevantes sobre angioplastia primária e cinecoronariografia. Os pacientes foram convidados a participar do estudo antes da alta hospitalar. Quando elegíveis, autorizaram a sua participação através do termo de consentimento livre esclarecido (TCLE) após orientações sobre o TE e o protocolo de pesquisa.

Preconizou-se a realização do TE três meses após o IAMCSST, mas por fatores logísticos e relacionados ao agendamento e deslocamento dos participantes houve variação nesse período, sendo a mediana de 108 dias (intervalo interquartil: 93-145). As coletas de hscTnT foram realizadas antes da execução do TE e 2 horas (média, $2,7 \pm 0,6$ horas), 5 horas (média, $5 \pm 0,6$ horas) e 8 horas (média, $8,6 \pm 0,6$ horas) após.

O estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa (protocolo nº 4391/09) e conduzido de acordo com a declaração de Helsinki. Todos os participantes assinaram o TCLE antes de qualquer intervenção.

Protocolo do teste de estresse

O teste de estresse adotado foi o TE em esteira rolante sintoma-limitado através do protocolo de Bruce.¹⁸ Foi agendado dentro de um período aproximado de três meses após o IAMCSST em vigência de tratamento completo, inclusive betabloqueadores e nitratos. Foram considerados válidos exames com traçado eletrocardiográfico de 12 derivações na posição sentada e ereta nas fases de repouso e esforço, com linha de base estável e sem interferências.

Foram realizadas medidas de pressão arterial, frequência cardíaca contínua e cálculo da carga máxima obtida em METS. Caso apresentassem taquicardia ventricular sustentada, queda da pressão arterial durante a fase de esforço, infradesnível do segmento ST ≥ 2 mm e precordialgia progressiva durante o procedimento, o mesmo seria imediatamente interrompido. O exame foi realizado por cardiologista sem conhecimento da hscTnT basal (TnT_{0h}) ou das coletas seguintes. Foram considerados critérios de anormalidade no TE: no eletrocardiograma, infradesnível de ST ≥ 1 mm a 0,08s após o ponto J horizontal ou descendente e arritmias ventriculares complexas; e sintomas ou quadro clínico característicos de isquemia miocárdica durante o esforço.

Coletas de hscTnT

As amostras foram obtidas de sangue periférico, conforme orientações do fabricante. Foram coletadas antes da execução do TE (TnT_{0h}), 2 horas (TnT_{2h}), 5 horas (TnT_{5h}) e 8 horas (TnT_{8h}) após. Todos os pacientes alimentaram-se antes da coleta basal e do TE, permanecendo nas dependências do hospital sem realização de atividade física até o período da próxima punção venosa. A coleta ocorreu no mesmo local da realização do TE. Para se assegurar do repouso, os participantes permaneciam sentados por cerca de 30 minutos antes da coleta. As amostras de sangue foram processadas sempre pelo mesmo profissional, imediatamente após a coleta. A análise do ensaio Troponin T STAT (*Short Turn Around Time*) foi realizada pelo analisador

Elecsys 2010 (Roche Diagnostics) comercialmente disponível (lotes nº 153401, 157120, 160197, 163704) que emprega o método de quimioluminescência através da análise de dois anticorpos monoclonais especificamente direcionados contra a troponina T humana. Os limites do branco, de detecção e máximo são 3ng/L, 5ng/L e 10.000ng/L, respectivamente. O limite de quantificação do teste encontra-se em 13ng/L (sensibilidade funcional) correspondente à concentração mais baixa que pode ser medida de modo reproduzível com um coeficiente de variação (CV) $\leq 10\%$. O percentil 99 detectado em uma população de referência foi 14ng/L.¹⁹ As informações para calibração de cada ensaio são estabelecidas especificamente de acordo com cada lote empregado. A adaptação de cada lote ao analisador foi realizada através do calibrador *Elecsys Troponin T STAT CalSet* não mais que 24 horas após o registro do *kit* reagente. Novas calibrações foram realizadas, quando necessário, de acordo com o fabricante.

Análise estatística

A distribuição normal de variáveis contínuas nesta amostra foi verificada com o teste de Kolmogorov–Smirnov. As variáveis contínuas foram apresentadas como média e desvio padrão e, na situação de assimetria, por mediana (amplitude interquartil: p25-p75). Variáveis categóricas foram apresentadas como contagem absoluta e porcentagens. Para a comparação entre diferentes categorias de alterações de hscTnT e a presença de TE normal ou alterado, foi utilizado o teste exato de Fisher. Para a comparação dos valores de hscTnT entre dois grupos, utilizamos o teste de Mann-Whitney U. Adicionalmente, o coeficiente de Spearman foi adotado para avaliar a correlação entre idade e valores de hscTnT e depuração da creatinina e valores de hscTnT. Devido à distribuição assimétrica dos valores de hscTnT, foi utilizada transformação logarítmica. Para avaliar a alteração da hscTnT entre os grupos com TE normal e alterado, usamos os seguintes desfechos: pico de troponina pós ergometria (TnT pico), razão entre as troponinas coletadas na quinta hora e basal (TnT_{5h}/TnT_{0h}) e área sob a curva dos valores de hscTnT. Devido à transformação logarítmica, os valores de hscTnT foram apresentados como médias geométricas e as comparações entre os grupos sumarizadas pela razão das médias com seus respectivos intervalos de confiança. A significância estatística dessas comparações foi verificada em modelo de análise de covariância (ANCOVA), inicialmente sem ajustes e, em seguida, ajustando-se para TnT_{0h} , idade, sexo e por variáveis adicionais (METS, porcentagem da frequência máxima atingida, IAMCSST de parede anterior do ventrículo esquerdo e depuração da creatinina estimada pela fórmula de *Cockcroft-Gault*). Um valor de $p < 0,05$ foi considerado estatisticamente significativo e toda a análise foi elaborada no programa *Statistical Package for the Social Sciences* (SPSS), versão 21.0 (SPSS Inc., Chicago, IL, EUA).

Resultados

Foram incluídos 95 pacientes com diagnóstico de IAMCSST tratados com angioplastia primária e submetidos ao TE três meses após o evento inicial. A média de idade desta amostra foi de $54,25 \pm 11$ anos, com maior prevalência do sexo masculino (81%).

A artéria coronária direita foi o vaso acometido em 46% dos casos, seguido da artéria descendente anterior (43%) e da artéria circunflexa (8%). A presença de doença trivascular foi detectada na coronariografia de apenas 4% dos pacientes e não foram detectadas lesões no tronco da coronária esquerda. Apenas 5% dos pacientes foram submetidos a implante de *stent* em um segundo vaso epicárdico logo após o tratamento da coronária acometida. Todos os pacientes obtiveram revascularização completa, quando anatomicamente viável, definida pela presença de lesões residuais inferiores a 50%. As características de base desta amostra estão ilustradas na Tabela 1.

Em relação à terapia medicamentosa, a maioria dos pacientes utilizava uma combinação de ácido acetilsalicílico (97%), clopidogrel (92%), estatinas (96%), betabloqueadores (92%) e inibidores da enzima de conversão da angiotensina (94%) no momento do exame. Uma menor proporção (4%) de pacientes usava nitratos por via oral ou sublingual para alívio de sintomas anginosos antes do TE.

Do total da amostra, 13 foram classificados como TE com critérios de anormalidade (TE alterado). Desses, 11 (84%) apresentaram infradesnível de segmento ST ≥ 1 mm persistente durante o teste, um paciente (8%) apresentou taquicardia ventricular não sustentada associada a sinais clínicos de insuficiência coronariana, e outro (8%) manifestou angina *pectoris* progressiva exigindo a interrupção do procedimento.

Os valores da depuração da creatinina e do desempenho no TE foram semelhantes entre os participantes com TE normal e TE alterado. A frequência dos fatores de risco tradicionais para doença arterial coronariana (DAC) e da localização do infarto em parede anterior do ventrículo esquerdo foi semelhante entre os grupos. Houve uma tendência para a utilização de *stents* com maior comprimento ($p = 0,06$) no grupo com TE alterado quando comparado àquele com TE normal.

A TnT_{0h} esteve indetectável em 35 (37%) pacientes da amostra. O tabagismo ($p = 0,03$) e a idade ($p < 0,001$), diretamente, e a depuração da creatinina ($p < 0,01$), indiretamente, estiveram associados com maiores valores de TnT_{0h} . Dezoito participantes (19%) alcançaram ou ultrapassaram o nível de decisão clínica (14 ng/L), sendo esse achado mais frequente no grupo com TE alterado em comparação ao grupo com TE normal (46,2% versus 14,6%, respectivamente), com $p = 0,015$.

Foram identificadas maiores médias geométricas de hscTnT no momento da terceira coleta (TnT_{5h}) em pacientes com TE alterado em relação a testes considerados normais e um descenso dos valores registrados na quarta coleta (TnT_{8h}). Através da ANCOVA, verificou-se que o TnT pico foi 71% maior em pacientes apresentando TE alterado em comparação àqueles com exames normais, 54% maior com ajustes para TnT_{0h} , sexo e idade ($p = 0,003$) e 59% maior após o ajuste para fatores adicionais ($p = 0,002$), conforme descrito na Tabela 2.

A análise da área sob a curva dos valores de hscTnT, quando comparados os grupos com TE normal e alterado, demonstrou significância estatística ($p = 0,003$) após ajustes e encontra-se representada na Figura 1.

Tabela 1 – Características dos pacientes de acordo com alteração ou normalidade no teste ergométrico

Características	TE alterado (n = 13)	TE normal (n = 82)
Antropométricas		
Idade (anos)	59 ± 12	54 ± 10
Sexo masculino n (%)	12 (92)	65 (79)
IMC (kg/m ²)	28 ± 3	27 ± 5
Fatores de risco n (%)		
Tabagismo atual ou progressivo	9 (70)	53 (65)
Hipertensão arterial sistêmica	9 (70)	65 (80)
História familiar de DAC	2 (15)	30 (37)
Diabetes	1 (8)	13 (15)
Dislipidemia	7 (54)	62 (76)
Infarto agudo do miocárdio		
Tempo até tratamento (horas)	5 (2 a 6)	4 (2 a 5)
Localização anterior n (%)	3 (23)	44 (53)
Número de vasos acometidos n (%)		
1	8 (61)	64 (78)
≥ 2	5 (38)	18 (22)
Stents n (%)		
1	9 (70)	68 (80)
2	4 (30)	14 (17)
Comprimento 1º stent (mm)	27 ± 8	21 ± 7
Comprimento 2º stent (mm)	19 ± 10	18 ± 8
TE: parâmetros adicionais		
%FC máxima atingida	79 ± 12	80 ± 12
Duplo produto (x10 ³)	22 ± 5	22 ± 6
METS	8 ± 2	8 ± 2
Bioquímica		
Depuração de creatinina (ml/min)	90 ± 25	100 ± 30
TnT _{0h}	6,7 (4,7 a 7,4)	5,4 (3 a 9,5)

Dados apresentados como média ± desvio padrão (DP), n (percentuais) e mediana (p25 a p75); TE: teste ergométrico; IMC: índice de massa corpórea; DAC: doença arterial coronária; FC: frequência cardíaca; METS: equivalentes metabólicos; TnT_{0h}: troponina T basal.

Discussão

Utilizando um ensaio de alta sensibilidade de troponina T, demonstramos que elevações desse marcador, ajustadas pelos níveis basais, são maiores em alterações sugestivas de isquemia transitória durante um TE em comparação a testes normais em pacientes tratados através de angioplastia primária para IAMCSST. As alterações do TE definidas neste estudo estiveram associadas a incrementos de hscTnT, especialmente a partir da quinta hora, mesmo com ajustes após variáveis adicionais incluindo a carga obtida, porcentagem da frequência cardíaca

máxima atingida e depuração da creatinina. A liberação das Tnc na circulação parece ser proveniente inicialmente do conteúdo presente no citosol e, após, do conteúdo estrutural do cardiomiócito. A liberação desse último seria responsável pela curva sustentada das Tnc conhecida no IAM e traduziria o dano irreversível das proteínas do sarcômero. Essa diferença é base para os questionamentos relacionados à presença das troponinas de maneira transitória na ausência de necrose miocárdica.²⁰

Estudo de Hessel et al.,²¹ ao induzir cardiomiócitos à inibição metabólica, concluiu que a liberação de ambas troponina T (cTnT) e I (cTnI), tanto em suas formas intactas como sob a forma de produtos de degradação, ocorre simultaneamente e somente após estabelecimento de necrose.²¹ Porém, existem mecanismos hipotéticos para a sua liberação transitória e esses incluem apoptose,²² turnover normal do cardiomiócito,²³ passagem de fragmentos de degradação pela membrana celular intacta²⁴ e formação e passagem de vesículas com o conteúdo do citosol para o meio extracelular.²⁰

Em estudos anteriores com ensaios de Tnc de quarta geração medidos após teste de estresse, os resultados permaneceram indetectáveis, abaixo do limite do CV de 10% ou não associados à indução de isquemia.²⁵⁻²⁹ Em outro estudo utilizando a cTnI de alta sensibilidade (hscTnI), no entanto, foram encontradas alterações proporcionais à intensidade de isquemia estimada em cintilografia miocárdica, quando coletada duas e quatro horas após o teste de estresse. Nesse mesmo estudo, a troponina convencional esteve apenas presente de forma aproximada ou inferior ao seu nível de detecção em pacientes com isquemia induzida leve, moderada ou moderada a grave.¹²

Foi abordada no presente estudo uma população específica de pacientes portadores de sequela de IAMCSST e é de particular interesse o encontro desses marcadores em situação basal ou após teste de estresse em portadores de cardiopatia estrutural. Em estudo prévio, a cTnI foi medida antes, entre 8-12 e 24 horas após TE em protocolo de Bruce sintoma-limitado em 118 pacientes, não se encontrando correlação entre aumentos do biomarcador com a presença de doença multiarterial nem com alterações no TE. No entanto, em análise multivariada, a fração de ejeção ≤ 50% foi uma variável independente para elevações de cTnI acima do percentil 99.³⁰ Posteriormente, outro estudo analisou as hscTnT e hscTnI seriadas após cintilografia miocárdica de esforço físico e nenhum dos testes foi capaz de identificar pacientes com presença de isquemia reversível. Um aumento significativo de hscTnI foi comparável aos níveis de hscTnT em todos os momentos da coleta quando da presença de IAM prévio, porém sem isquemia reversível (p < 0,001 versus coleta basal). As concentrações basais das Tnc nesse estudo pareceram ser influenciadas por variáveis relacionadas às alterações estruturais do miocárdio.¹³ Em outro estudo utilizando a hscTnT após imagem de ressonância magnética, pequenas quantidades foram detectadas em uma e três horas após estresse farmacológico, não se encontrando critérios para IAM, mas os níveis estiveram relacionados com a intensidade da isquemia encontrada. Histórico de diabetes, DAC, menor depuração de creatinina e menor fração de ejeção estiveram presentes com maior frequência nos pacientes com isquemia

Tabela 2 – Comparação não ajustada e ajustada entre os grupos com teste ergométrico alterado versus teste ergométrico normal para desfechos selecionados

Desfecho	TE alterado* (n = 13)	TE normal* (n = 82)	Análise não ajustada		Análise ajustada para TnT _{oh} , idade e sexo		Análise com ajuste adicional†	
			Razão das médias (IC 95%)	P	Razão das médias (IC 95%)	P	Razão das médias (IC 95%)	P
Primário								
TnT pico (ng/L)	13,15	7,69	1,71 (1,07 a 2,73)	0,025	1,54 (1,14 a 2,07)	0,003	1,59 (1,17 a 2,15)	0,002
Secundário								
TnT _{sh} /TnT _{oh}	1,90	1,22	1,56 (1,16 a 2,10)	0,004	1,51 (1,11 a 2,04)	0,008	1,59 (1,17 a 2,15)	0,003
AUC (ng/l) ²	84,3	55,0	1,54 (0,98 a 2,39)	0,058	1,39 (1,10 a 1,77)	0,007	1,45 (1,14 a 1,85)	0,003

*Os dados são apresentados como médias geométricas; IC: intervalo de confiança; p: significância estatística; TE: teste ergométrico em esteira; TnT: troponina T de alta sensibilidade; AUC: área sob a curva; †ajuste adicional para troponina T basal (TnT_{oh}), equivalente metabólico, porcentagem da frequência cardíaca máxima atingida, infarto de parede anterior e depuração de creatinina (método de Cockcroft-Gault).

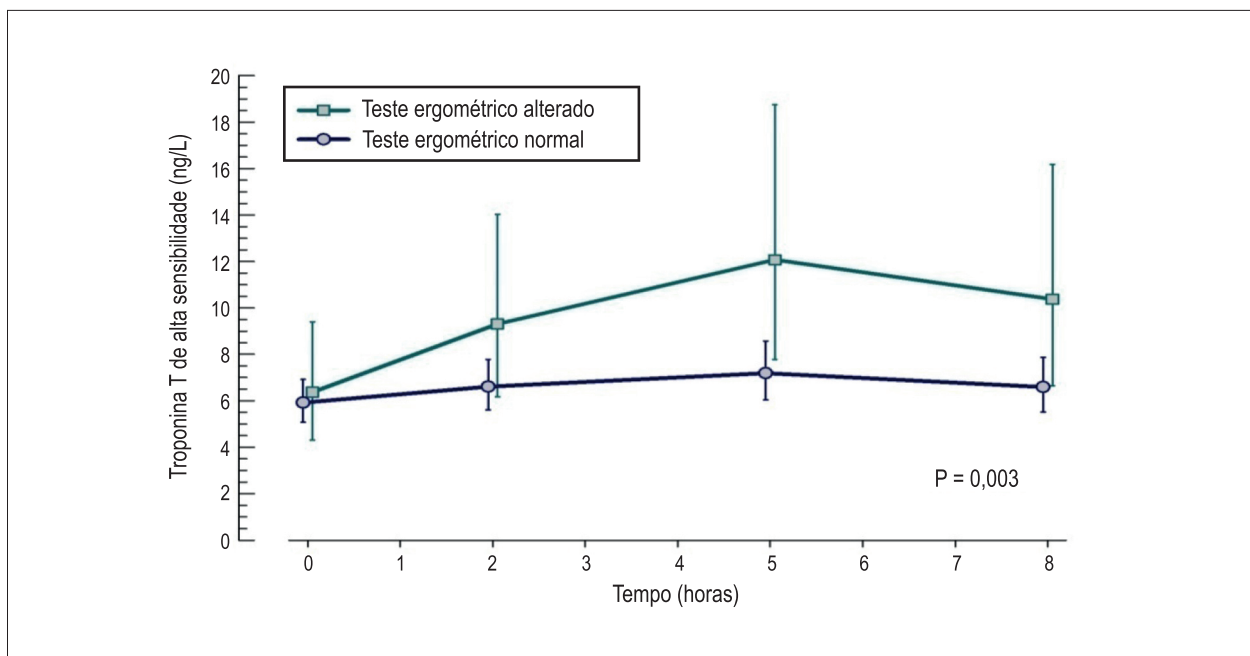


Figura 1 – Demonstração da variação de hscTnT ao longo do tempo entre os grupos com teste ergométrico normal e teste ergométrico alterado, apresentando as médias geométricas, seus respectivos intervalos de confiança e a significância para a análise das áreas sob a curva (AUC).

moderada a grave.¹⁶ Outros estudos demonstrando a liberação de cTnI em portadores de insuficiência cardíaca³¹ submetidos ao exercício ou em maratonistas com hipertensão induzida ao esforço³² também poderiam indicar um papel para o encontro desses marcadores em diferentes situações de sobrecarga ventricular esquerda.

No presente estudo, foi utilizado um TE tardio após três meses de evolução do IAM. A intenção esteve em agrupar os participantes após esse período, para evitar a detecção de níveis de TnT_{oh} em curva descendente em função do

dano tecidual primário causado pelo IAM. Foi encontrada correlação em nosso trabalho entre a presença de tabagismo, maior idade e menor depuração de creatinina com maiores níveis de TnT_{oh}. Os dois últimos são achados semelhantes aos encontrados em estudos utilizando hscTnT³³ e hscTnT e hscTnI.¹³

Acreditamos que os valores encontrados não estiveram de fato relacionados a novos eventos coronarianos em virtude das pequenas variações e do descenso precoce, mas a casos onde houve desequilíbrio entre oferta e demanda de oxigênio,

baseado nos achados de níveis significativamente menores das troponinas ultrasensíveis nessa situação.³⁴ Menores valores encontrados em avaliação inicial de pacientes para síndrome coronariana aguda parecem não estar relacionados a IAM do tipo I (isquemia decorrente de ruptura de placa aterosclerótica, formação de trombo, fissura ou dissecção espontânea)³⁵ e de modo independente da causa responsável pelo aumento da hscTnT na circulação, aumentos do marcador podem estar relacionados a maior mortalidade. Dados do registro SWEDEHEART apontaram que pacientes com suspeita de síndrome coronariana aguda e níveis de hscTnT acima de 14 ng/l apresentaram taxas de mortalidade ajustada maiores, sendo que apenas 18,2% dos pacientes tiveram um IAM de fato.³⁶ Poderíamos com isso inferir que, mesmo sem um conhecimento exato do mecanismo de liberação de hscTnT, aumentos, especialmente a partir do percentil 99, poderiam indicar outras alterações relacionadas ao período após IAMCSST que devem, a partir desse momento, ser estudadas.

A utilização desse marcador associado a parâmetros tradicionais de risco no TE poderia indicar mais um critério de risco. No entanto, este é um estudo transversal que avaliou o comportamento desse marcador em uma população limitada de pacientes. O significado dessas alterações associadas ao TE deve ser avaliado em grandes estudos prospectivos. Será raro, com os ensaios de alta sensibilidade, identificarmos pacientes de risco sem níveis elevados de hscTnT, acima dos limites de decisão clínica ou com pequenas alterações transitórias. É importante valorizar o contexto clínico para considerar quais as possíveis circunstâncias em que pequenas quantidades de hscTnT são detectadas na circulação.

Conclusão

Foi demonstrado que existem elevações seriadas de hscTnT após o TE. Em exames alterados, após a determinação de valores basais, os níveis de hscTnT são significativamente maiores em comparação a TE normais em pacientes após IAMCSST. Em anormalidades transitórias sugestivas de isquemia miocárdica no TE, a hscTnT apresenta um comportamento de elevação e descenso precoce, e maiores níveis basais estão relacionados à presença de tabagismo, maior idade e menores níveis de depuração da creatinina.

Referências

1. Thygesen K, Alpert JS, Jaffe AS, Simoons ML, Chaitman BR, White HD, et al. Third universal definition of myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol.* 2012;60(16):1581-98.
2. Thygesen K, Mair J, Katus H, Plebani M, Venge P, Collinson P, et al. Recommendations for the use of cardiac troponin measurement in acute cardiac care. *Eur Heart J.* 2010;31(18):2197-204.
3. Reichlin T, Hochholzer W, Bassetti S, Steuer S, Stelzig C, Hartwiger S, et al. Early diagnosis of myocardial infarction with sensitive cardiac troponin assays. *N Engl J Med.* 2009;361(9):858-67.
4. Newby LK, Ohman EM, Christenson RH, Moliterno DJ, Harrington RA, White HD, et al. Benefit of glycoprotein IIb/IIIa inhibition in patients with acute coronary syndromes and troponin t-positive status: the paragon-B troponin T substudy. *Circulation.* 2001;103(24):2891-6.
5. Spacek R, Widimský P, Straka Z, Jiresová E, Dvorák J, Polásek R, et al. Value of first day angiography/angioplasty in evolving Non-ST segment elevation myocardial infarction: an open multicenter randomized trial. The VINO Study. *Eur Heart J.* 2002;23(3):230-8.
6. Venge P, Lagerqvist B, Diderholm E, Lindahl B, Wallentin L. Clinical performance of three cardiac troponin assays in patients with unstable coronary artery disease (a FRISC II substudy). *Am J Cardiol.* 2002;89(9):1035-41.
7. Mehta SR, Cannon CP, Fox KA, Wallentin L, Boden WE, Spacek R, et al. Routine vs selective invasive strategies in patients with acute coronary syndromes: a collaborative meta-analysis of randomized trials. *JAMA.* 2005;293(23):2908-17.
8. O'Donoghue M, Boden WE, Braunwald E, Cannon CP, Clayton TC, de Winter RJ, et al. Early invasive vs conservative treatment strategies in women and men with unstable angina and non-ST-segment elevation myocardial infarction: a meta-analysis. *JAMA.* 2008;300(1):71-80.

A obtenção de valores elevados, especialmente a partir do percentil 99, nesta população pode indicar maior risco ou dano estrutural do miocárdio.

Limitações

O TE sem adição de métodos de imagem é limitado, por isso não podemos considerar as alterações de hscTnT existentes como manifestações de isquemia residual. Além disso, não foi utilizado um grupo controle. Não foram incluídos dados de ecocardiografia para correlacionar alterações estruturais do ventrículo esquerdo com o comportamento da hscTnT. O caminho para o conhecimento do real significado dessas alterações com relação ao incremento de informações de prognóstico deve ser delineado em estudos prospectivos com maior número de participantes.

Agradecimentos

A todos os profissionais que colaboraram na assistência aos participantes deste estudo, na interpretação e na análise dos resultados e à Unidade de Pesquisa IC/FUC.

Contribuição dos autores

Concepção e desenho da pesquisa, Obtenção de dados, Análise e interpretação dos dados, Análise estatística, Redação do manuscrito e Revisão crítica do manuscrito quanto ao conteúdo intelectual importante: Vaz HA, Vanz AP, Castro I.

Potencial conflito de interesse

Declaro não haver conflito de interesses pertinentes.

Fontes de financiamento

O presente estudo não teve fontes de financiamento externas.

Vinculação acadêmica

Este artigo é parte de Dissertação de Mestrado de Humberto Andres Vaz pela Fundação Universitária de Cardiologia.

9. Wallentin L, Lindholm D, Siegbahn A, Wernroth L, Becker RC, Cannon CP, et al. Biomarkers in Relation to the Effects of Ticagrelor Compared with Clopidogrel in Non-ST-Elevation Acute Coronary Syndrome Patients Managed with or without In-Hospital Revascularization: A Substudy from the Prospective Randomized Platelet Inhibition and Patient Outcomes (PLATO) Trial. *Circulation*. 2014;129(3):303.
10. Twerenbold R, Jaffe A, Reichlin T, Reiter M, Mueller C. High-sensitive troponin T measurements: what do we gain and what are the challenges? *Eur Heart J*. 2012;33(5):579-86.
11. Correia LC, Sodr  FL, Lima JC, Sabino M, Brito M, Garcia G, et al. Prognostic value of high-sensitivity troponin I versus troponin T in acute coronary syndromes. *Arq Bras Cardiol*. 2012;98(5):406-12.
12. Sabatine MS, Morrow DA, de Lemos JA, Jarolim P, Braunwald E. Detection of acute changes in circulating troponin in the setting of transient stress test-induced myocardial ischaemia using an ultrasensitive assay: results from TIMI 35. *Eur Heart J*. 2009;30(2):162-9.
13. R sj  H, Kravdal G, H iseith AD, J rgensen M, Badr P, R ysland R, et al. Troponin I measured by a high-sensitivity assay in patients with suspected reversible myocardial ischemia: data from the Akershus Cardiac Examination (ACE) 1 study. *Clin Chem*. 2012;58(11):1565-73.
14. Pastor G, San Rom n JA, Gonz lez-Sagrado M, Vega JL, Arranz ML, Serrador AM, et al. Dobutamine stress echocardiography and troponin T as a marker of myocardial injury. *Rev Esp Cardiol*. 2002;55(5):469-73.
15. Aw TC, van Wijk XM, Wu AH, Jaffe AS. Release of cardiac troponin using a high sensitivity assay after exercise: Type 2 acute myocardial infarction? *Clin Chim Acta*. 2015;446:6-8.
16. Wongpraparut N, Piyophipong S, Maneesai A, Sribhen K, Krittayaphong R, Pongakasira R, et al. High-Sensitivity Cardiac Troponin T in Stable Patients Undergoing Pharmacological Stress Testing. *Clin Cardiol*. 2015;38(5):293-9.
17. O'Gara PT, Kushner FG, Ascheim DD, Casey DE, Chung MK, de Lemos JA, et al. 2013 ACCF/AHA guideline for the management of ST-elevation myocardial infarction: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol*. 2013;61(4):e78-140.
18. Meneghelo R, Araujo CGS, Stein R, Mastrocolla RE, Albuquerque PF, Serra SM, et al. Sociedade Brasileira de Cardiologia. III Diretrizes da Sociedade Brasileira de Cardiologia sobre teste ergom trico. *Arq Bras Cardiol*. 2010;95(5 supl.1):1-26.
19. Saenger AK, Beyrau R, Braun S, Cooray R, Dolci A, Freidank H, et al. Multicenter analytical evaluation of a high-sensitivity troponin T assay. *Clin Chim Acta*. 2011;412(9-10):748-54.
20. Hickman PE, Potter JM, Aroney C, Koerbin G, Southcott E, Wu AH, et al. Cardiac troponin may be released by ischemia alone, without necrosis. *Clin Chim Acta*. 2010;411(5-6):318-23.
21. Hessel MH, Michielsen EC, Atsma DE, Schaliij MJ, van der Valk EJ, Bax WH, et al. Release kinetics of intact and degraded troponin I and T after irreversible cell damage. *Exp Mol Pathol*. 2008;85(2):90-5.
22. Narula J, Haider N, Virmani R, DiSalvo TG, Kolodgie FD, Hajjar RJ, et al. Apoptosis in myocytes in end-stage heart failure. *N Engl J Med*. 1996;335(16):1182-9.
23. Bergmann O, Bhardwaj RD, Bernard S, Zdunek S, Barnab -Heider F, Walsh S, et al. Evidence for cardiomyocyte renewal in humans. *Science*. 2009;324(5923):98-102.
24. Feng J, Schaus BJ, Fallavollita JA, Lee TC, Cauty JM. Preload induces troponin I degradation independently of myocardial ischemia. *Circulation*. 2001;103(16):2035-7.
25. Ashmaig ME, Starkey BJ, Ziada AM, Amro AA, Sobki SH, Ferns GA. Changes in serum concentrations of markers of myocardial injury following treadmill exercise testing in patients with suspected ischaemic heart disease. *Med Sci Monit*. 2001;7(1):54-7.
26. Carlson RJ, Navone A, McConnell JP, Burritt M, Castle MC, Grill D, et al. Effect of myocardial ischemia on cardiac troponin I and T. *Am J Cardiol*. 2002;89(2):224-6.
27. Choragudi NL, Aronow WS, Prakash A, Kurup SK, Chiamaramida S, Lucariello R. Does the serum cardiac troponin I level increase with stress test-induced myocardial ischemia? *Heart Dis*. 2002;4(4):216-9.
28. Akdemir I, Aksoy N, Aksoy M, Davutoglu V, Dincal H. Does exercise-induced severe ischaemia result in elevation of plasma troponin-T level in patients with chronic coronary artery disease? *Acta Cardiol*. 2002;57(1):13-8.
29. Schulz O, Paul-Walter C, Lehmann M, Abraham K, Bergh fer G, Schimke I, et al. Usefulness of detectable levels of troponin, below the 99th percentile of the normal range, as a clue to the presence of underlying coronary artery disease. *Am J Cardiol*. 2007;100(5):764-9.
30. Kokowicz P, Stec S, Flasińska K, Budaj A. [Troponin release following exercise test in patients with stable angina pectoris - risk factors and prognostic significance]. *Kardiol Pol*. 2010;68(4):414-9; discussion 20-1.
31. Benda NM, Eijsvogels TM, Van Dijk AP, Hopman MT, Thijssen DH. Changes in BNP and cardiac troponin I after high-intensity interval and endurance exercise in heart failure patients and healthy controls. *Int J Cardiol*. 2015;184:426-7.
32. Kim YJ, Ahn JK, Shin KA, Kim CH, Lee YH, Park KM. Correlation of Cardiac Markers and Biomarkers With Blood Pressure of Middle-Aged Marathon Runners. *J Clin Hypertens (Greenwich)*. 2015;(11):868-703.
33. Kurz K, Giannitsis E, Zehelein J, Katus HA. Highly sensitive cardiac troponin T values remain constant after brief exercise- or pharmacologic-induced reversible myocardial ischemia. *Clin Chem*. 2008;54(7):1234-8.
34. Sandoval Y, Smith SW, Schulz KM, Murakami MM, Love SA, Nicholson J, et al. Diagnosis of type 1 and type 2 myocardial infarction using a high-sensitivity cardiac troponin I assay with sex-specific 99th percentiles based on the third universal definition of myocardial infarction classification system. *Clin Chem*. 2015;61(4):657-63.
35. Yiadom MY, Jarolim P, Jenkins C, Melanson SE, Conrad M, Kosowsky JM. Diagnostic implications of an elevated troponin in the emergency department. *Dis Markers*. 2015;2015:157812.
36. Melki D, Lugneg rd J, Alfredsson J, Lind S, Eggers KM, Lindahl B, et al. Implications of Introducing High-Sensitivity Cardiac Troponin T Into Clinical Practice: Data From the SWEDEHEART Registry. *J Am Coll Cardiol*. 2015;65(16):1655-64.