

Hospital Fernando Fonseca - Unidade de Cuidados Intensivos Polivalentes

Director: Dr. Paulo Telles de Freitas

Responsável de estágio: Dra. Ana Paula Fernandes

**A DISFUNÇÃO MIOCÁRDICA NO DOENTE CRÍTICO
E
O PAPEL DOS BIOMARCADORES CARDÍACOS NO
DIAGNÓSTICO E PROGNÓSTICO**

Mariana Faustino

Interna da Formação Específica de Cardiologia

ÍNDICE

Índice de Siglas	2
I. INTRODUÇÃO	3
II. A DISFUNÇÃO MIOCÁRDICA NO DOENTE CRÍTICO	3
II. 1. Lesão isquêmica	5
II. 2. Miocardiopatia de stress	6
II. 3. Disfunção miocárdica reversível em vários contextos	7
3.1. Sepsis.....	7
3.2. Pós paragem cardio-respiratória.....	9
3.3. Lesão neurogénica.....	10
3.4. Insuficiência respiratória aguda.....	11
3.5. Miocardiopatia induzida por taquicardia.....	11
3.6. Disfunção ventricular hipertensiva	11
3.7. Anafilaxia.....	11
3.8. Trauma.....	12
3.9. Pós-operatório.....	13
3.10. Pancreatite.....	13
II. 4. Evolução da disfunção miocárdica.....	13
III. A IMPORTÂNCIA DOS BIOMARCADORES CARDÍACOS NO DOENTE CRÍTICO.....	13
III.1. Troponina.....	14
1.1. Identificação de Enfarte Agudo do Miocárdio.....	14
1.2. Identificação da disfunção miocárdica na Sepsis.....	16
1.3. Valor prognóstico da troponina no doente crítico.....	17
III.2. Péptido Natriurético Cerebral.....	21
2.1. Diagnóstico diferencial de edema pulmonar.....	23
2.2. Significado na sepsis e choque séptico.....	25
2.3. Valor prognóstico no doente crítico.....	27
III.3. Outros biomarcadores cardíacos.....	28
IV. CONCLUSÃO.....	29

Índice de Siglas:

ALI: Acute Lung Injury

ANP: Péptido Natriurético Auricular

APACHE: Acute Physiology and Chronic Health Evaluation

ARDS: Acute Respiratory Distress Syndrome

BNP: Péptido Natriurético Cerebral

DMR: Disfunção Miocárdica Reversível

EAM: Enfarte Agudo do Miocárdio

ECG: Electrocardiograma

FejVE: Fracção de ejeção de Ventrículo Esquerdo

NEP 24.11: Neutral Endopeptidase 24.11

ROC: Receiver Operating Curve

SAPS: Simplified Acute Physiology Score

SOFA: Sequential Organ Failure Assesment

SRIS: Síndrome de Resposta Inflamatória Sistémica

TNF- α : Factor de Necrose Tumoral α

UCI: Unidade de Cuidados Intensivos

I. INTRODUÇÃO

A disfunção aguda do ventrículo esquerdo ocorre em cerca de um terço dos doentes hospitalizados em Unidades de Cuidados Intensivos (UCI). A crescente incidência estará relacionada com o aumento da idade média e número de comorbilidades dos doentes internados e também com o uso mais frequente da ecografia e dos biomarcadores cardíacos. Ainda assim, o diagnóstico de disfunção miocárdica em Cuidados Intensivos é difícil, frequentemente não é reconhecido, acarreta um aumento da morbidade e mortalidade, agrava o quadro clínico e complica o curso da doença. ^(1,2)

Excluindo a existência prévia de cardiopatia, há uma multiplicidade de condições clínicas que podem conduzir a esta disfunção. Para além do enfarte agudo do miocárdio (EAM), que deve ser sempre considerado, a disfunção cardíaca potencialmente reversível pode ocorrer em vários quadros clínicos não cardiológicos, por múltiplos mecanismos fisiopatológicos. ⁽³⁾

Este trabalho pretende apresentar as etiologias mais frequentes da disfunção cardíaca do doente crítico, internado em Unidade de Cuidados Intensivos, por causa primariamente não cardíaca.

Em seguida sintetiza informação recente sobre o papel dos principais biomarcadores cardíacos na investigação clínica e na prática clínica, em relação à identificação da disfunção cardíaca, decisão terapêutica e definição do prognóstico.

II. A DISFUNÇÃO MIOCÁRDICA NO DOENTE CRÍTICO

A disfunção miocárdica no doente crítico pode surgir como complicação de várias patologias, tem importantes implicações clínicas e prognósticas, e pode ser transitória e reversível. ⁽⁴⁾

O “atordoamento” e “hibernação” miocárdica foram as primeiras situações de Disfunção Miocárdica Reversível (DMR) identificadas, e estão associadas a doença cardíaca isquémica. Mais tarde, o fenómeno da disfunção miocárdica reversível foi identificado na sépsis, e posteriormente documentado em doentes críticos, com quadros clínicos diversos. ^(3,4)

A sua incidência tem sido subestimada devido à baixa suspeita clínica e subdiagnóstico, embora vários estudos apontem para a existência de uma elevada taxa de valores positivos de troponina, e de alterações electrocardiográficas e ecocardiográficas. Por outro lado, a sua identificação exige o diagnóstico diferencial com várias cardiopatias, em especial com a doença isquémica, sendo provável confundir-se com síndrome coronário agudo com coronárias normais. ^(1,4)

Sem evidência de doença cardíaca prévia, ecograficamente, a disfunção miocárdica traduz-se numa redução da fracção de ejeção do ventrículo esquerdo (FejVE), com hipocinésia difusa e/ou alterações da contractilidade segmentar associadas a um grau variável de dilatação. Tipicamente, estas alterações segmentares afectam primariamente os segmentos apicais, enquanto os segmentos basais mantêm a contractilidade e podem até ter uma função aumentada. Esta distribuição da disfunção, que corresponde também ao padrão típico da Miocardiopatia de Takotsubo, tem várias hipóteses explicativas: maior libertação de catecolaminas na região apical; atraso na recuperação após a lesão generalizada do ventrículo; perda mais rápida da elasticidade do ápex após dilatação excessiva. ⁽⁴⁾

A disfunção traduz-se também em alterações electrocardiográficas que variam ao longo do tempo: as alterações do segmento ST tendem a aparecer precocemente; segue-se a inversão da onda T (alteração mais frequente), o prolongamento do intervalo QTc e o aparecimento de onda Q; posteriormente ocorre normalização do Electrocardiograma (ECG) a par com a melhoria da fracção de ejeção do ventrículo esquerdo e das alterações da contractilidade segmentar, embora nalgumas séries as alterações da onda T e do QTc tendam a persistir. ⁽⁵⁾

Até 50% dos doentes com disfunção ventricular podem ser assintomáticos, mas esta condição reduz a reserva cardíaca e é suficiente para condicionar a tolerância aos fluidos administrados. ⁽⁶⁾

A disfunção miocárdica estará, provavelmente, na origem de várias complicações, algumas das quais sem outra explicação: insuficiência respiratória aguda por insuficiência cardíaca, choque cardiogénico (ou em associação com outras causas), arritmias, formação de trombos apicais,

falência no desmame ventilatório, prolongamento do internamento em UCI e hospitalar e aumento da mortalidade. ^(3,4)

Os mecanismos fisiopatológicos subjacentes à disfunção miocárdica do doente crítico não estão totalmente esclarecidos, e são múltiplos:

- O desequilíbrio entre a necessidade e o aporte de oxigénio, com consequente hipóxia tecidual, e fenómenos de reperfusão. Contudo vários estudos reportaram coronariografias normais ou praticamente normais, sugerindo que um mecanismo adicional estaria envolvido; (II.1)
- A toxicidade miocárdica das catecolaminas; (II.2)
- A resposta inflamatória sistémica - libertação de citocinas com efeito citotóxico directo nos miócitos cardíacos e cardiodepressor; (II.3)
- Factores genéticos predisponentes, presentes em todos os anteriores. ^(4,7)

II.1. Lesão isquémica

O diagnóstico de EAM em UCI pode não ser fácil, uma vez que os sintomas clássicos podem ser mascarados pela sedação e/ou alteração do estado de consciência. O quadro clínico manifesta-se sob a forma de alterações hemodinâmicas, alterações do traçado electrocardiográfico na monitorização contínua, as quais levam à investigação com ECG de 12 derivações, ecocardiograma e biomarcadores de necrose miocárdica. ⁽¹⁾

De acordo com a *Join European Society of Cardiology Foundation/American Heart Association/World Heart Federation Task Force for the Redefinition of Myocardial Infarction*, o diagnóstico de EAM implica a elevação ou redução da troponina, associada a uma ou mais dos seguintes condições: sintomas isquémicos, alterações electrocardiográficas indicativas de isquemia, evidência imagiológica de enfarte. De acordo com a etiologia foram reconhecidas vários tipos de EAM, dos quais se destacam: tipo 1, em que a isquemia resulta da rotura de placa de ateroma, e tipo 2, resultante do desequilíbrio entre o aporte e a necessidade de oxigénio. Enquanto o EAM tipo 1 é o mais frequente, o segundo tem uma elevada incidência em UCI, relativamente a outros contextos. Este último, corresponde a casos em que não existe doença coronária ou esta não é significativa, mas condições como hipotensão, hipovolemia, taquicardia impedem o aumento do aporte de sangue em resposta às necessidades induzidas pela doença crítica. O EAM também pode surgir por

trombose arterial coronária *in situ*, em virtude do estado de hipercoagulabilidade associado a situações como: trombocitose, coagulação intravascular disseminada, púrpura trombocitopénica, síndrome de anticorpos anti-fosfolípidos. Mais raramente, pode ocorrer oclusão coronária embólica por trombos murais, endocardite, trombo de válvula protésica, mixoma e, ainda, êmbolos paradoxais resultantes de cateter ou fio guia, em doentes com comunicação aurículoventricular. ^(1,8)

No contexto de UCI a terapêutica geralmente adoptada é essencialmente de suporte e prevenção da recorrência. Apesar da condição cardíaca poder beneficiar com terapêutica antiagregante e anticoagulante, esta decisão tem de ser ponderada caso a caso. Esta população tem um maior risco hemorrágico e estas terapêuticas não foram estudadas em contexto de Cuidados Intensivos. A indicação para coronariografia deve ser cautelosamente ponderada, tendo em conta a morbilidade adicional nestes doentes. ⁽¹⁾

II.2. Miocardiopatia de Stress

As cardiopatias relacionadas com o stress podem ocorrer após qualquer evento stressante físico ou psicogénico. A doença médica aguda, a intervenção cirúrgica e a lesão traumática, que motivam o internamento em UCI, podem representar estímulos suficientes para desencadear uma Miocardiopatia de Stress ou Miocardiopatia de Takotsubo. ⁽¹⁾

A incidência é maior nas mulheres (cerca de 80%), varia de acordo com as séries e com a localização geográfica, sendo mais comum na Ásia oriental, onde se registaram incidências de 28% (Coreia do Sul). ^(1,9)

A localização das alterações segmentares, geralmente, não tem relação com territórios coronários. Em 60-80% dos casos, os segmentos médios e distais do ventrículo esquerdo são acinéticos, havendo hipercontractilidade dos segmentos basais. Em cerca de 10% há atingimento da base, poupando o ápex. Nos restantes casos as anomalias da contractilidade da parede têm localização inespecífica, ou existe hipocinésia global. ⁽⁹⁾

O diagnóstico de Miocardiopatia de Takotsubo exige a comprovação angiográfica de coronárias normais. Contudo, no contexto de UCI, quando comorbilidades importantes contra-indicam a coronariografia, devem ser

usados outros indicadores para diferenciar a doença coronária da Miocardiopatia de Stress ou de Takotsubo: grau de disfunção miocárdica desproporcional relativamente ao nível de biomarcadores de necrose miocárdica; localização das alterações da cinesia segmentar não concordante com territórios coronários; recuperação em dias ou semanas; comprovação por ecografia.

A terapêutica destes doentes assenta na identificação e tratamento da condição médica ou cirúrgica que precipitou a Miocardiopatia de Stress. O prognóstico a curto prazo pode não ser benigno, com alguns estudos apontando para a ocorrência de choque cardiogénico em 6.5%, formação de trombos ventriculares em 3,8%, Insuficiência Cardíaca (IC) em 3.8%, e morte em 3,2 %. Apesar de não haver estudos aleatorizados, pensa-se que a hipocoagulação será adequada e os β -bloqueantes terão um papel cardioprotector. Para os doentes que ultrapassam a fase aguda, o prognóstico é geralmente bom. ^(1,9)

II.3. Disfunção Miocárdica Reversível em vários contextos

Provavelmente a DMR no doente crítico tem sempre na sua etiologia a estimulação catecolaminérgica. Contudo há também sobreposição de outros factores etiopatogénicos, fazendo com que o diagnóstico de Miocardiopatia de Takotsubo seja difícil de aplicar neste grupo de doentes. Mas, atendendo à sobreposição de aspectos imagiológicos e laboratoriais, podemos admitir que ela faz parte do espectro da disfunção miocárdica do doente crítico. ⁽⁹⁾

II.3.1 DMR em contexto de Sepsis

A miocardiopatia associada à sepsis é conhecida há mais de 20 anos. Entre os doentes com sepsis, cerca de um quinto manifesta clinicamente disfunção cardíaca e 50% dos doentes com choque séptico apresentam dilatação ventricular e/ou disfunção sistólica. ⁽⁹⁾

A etiologia é multifactorial e ainda não totalmente conhecida, sabendo-se que implica um pior prognóstico.

Vários mediadores em circulação, associados ao síndrome de resposta inflamatória sistémica e relacionados com a sepsis, tais como o Factor de

Necrose Tumoral- α (*TNF- α*), a Interleucina-1 β , e a interleucina-6, causam depressão miocárdica. As endotoxinas bacterianas, a disfunção microvascular, a hiperactividade adrenérgica e as aminas administradas para tratamento do choque, também contribuem para a cardiotoxicidade. Na sépsis e choque séptico reúnem-se vários factores que propiciam o desequilíbrio entre aporte e necessidade de oxigénio do miocárdio, mesmo na ausência de doença coronária: por um lado, taquicardia, febre, aminas endógenas e exógenas, e por outro, hipotensão, hipoxemia e alterações da circulação microvascular. Por todos estes mecanismos ocorre perda de miócitos, por processos de necrose e apoptose. Os estudos histopatológicos revelaram necrose das bandas de contracção, semelhante à descrita na lesão por mediação simpática. ^(1, 9-12)

O stress oxidativo e radicais livres de oxigénio podem inactivar as catecolaminas por um aumento da sua transformação em adrenocromos. O aumento destes explica a perda do efeito vasoconstritor das catecolaminas endógenas e exógenas, e também pode explicar a perda da integridade da membrana dos miócitos, com consequente libertação de troponina. Por outro lado, com a desactivação catecolaminérgica é suprimido o seu papel inibitório sobre a produção de *TNF- α* , citocina cardiodepressora. ^(9,12)

Há evidências que sugerem que a desactivação catecolaminérgica possa ser uma resposta adaptativa e parcialmente protectora, com vantagem na sobrevivência. Segundo esta teoria a depressão miocárdica seria o resultado da depressão da resposta adrenérgica ao nível do cardiomiócito devido a *down regulation* das vias de sinalização pós receptor. Este estado seria potenciado por apoptose neuronal nos centros autonómicos cardiovasculares. Esta teoria é ainda reforçada pelo efeito potencialmente deletério de todas as estratégias que visam aumentar o aporte de O₂ aos tecidos, nomeadamente com a utilização de vasoconstritores e inotrópicos. ^(4,9)

Assim, com o objectivo de manter a estimulação adrenérgica num nível mínimo, tem sido apontado um lugar para a utilização de β -bloqueantes. Estudos recentes sugerem que estes terão um efeito favorável sobre o metabolismo, controlo glicémico, e expressão de citocinas. Obviamente, a titulação da dose nestes doentes hemodinamicamente instáveis, é difícil. ⁽⁹⁾

II.3.2. DMR pós paragem cardiorrespiratória.

A disfunção miocárdica surge no contexto da patologia que levou à paragem, agravada ainda pelo síndrome pós-reanimação. Vários estudos experimentais apontam para graus variáveis de disfunção miocárdica após reanimação cardiopulmonar, embora ainda tenham sido realizados poucos estudos em humanos, limitados a séries de casos ou análises prospectivas com reduzido número de doentes. ⁽¹³⁾

Bailén et al, estudaram 29 doentes sem história de doença cardiovascular, admitidos numa UCI pós paragem respiratória ou cardio-respiratória de etiologia não cardíaca, com sobrevivência de pelo menos 72 horas. Destes, 69% apresentavam disfunção miocárdica, caracterizada por redução da fracção de ejeção do ventrículo esquerdo e alterações da contractilidade segmentar, predominantemente nos segmentos apicais, que estavam atingidos em todos os doentes. Verificaram-se diferenças significativas na FejVE entre os doentes que sobreviveram nos primeiros 6 meses e aqueles que faleceram (Fig.1). Nos sobreviventes, estas alterações foram totalmente reversíveis. ⁽¹³⁾

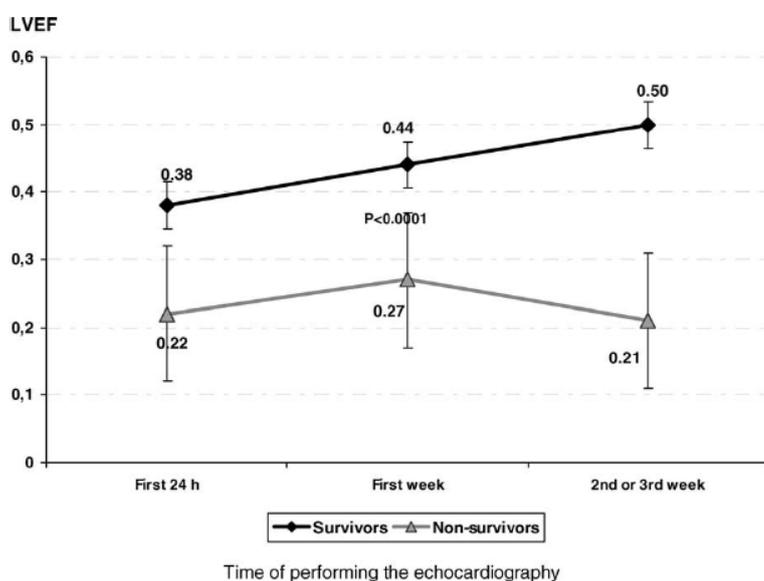


Fig.1. Alteração da FejVE (LVEF) ao longo do tempo, no grupo de doentes com disfunção miocárdica (n=20), distribuídos no grupo dos sobreviventes e não sobreviventes. ⁽¹³⁾

Os sobreviventes de paragem cardio-respiratória apresentam uma redução do débito cardíaco nas primeiras 4 a 8 horas, com recuperação completa ou quase completa após 24 a 72 horas. ^(1,9)

A disfunção pode ser devida a um fenómeno de “atordoamento” miocárdico secundário a um período de isquémia global durante a paragem.

Admite-se também o papel do stress associado à paragem e manobras de reanimação, incluindo as compressões, o número e energia dos choques, levando à activação do sistema nervoso simpático, aumentando os níveis de catecolaminas plasmáticas, às quais se adicionam as catecolaminas que tenham sido administradas. ^(9,13)

Em modelos experimentais foi identificada correlação entre a duração da paragem e o grau de disfunção, e também entre a duração da paragem e a extensão histológica da lesão.

A disfunção cardíaca pós paragem pode explicar as complicações cardiovasculares frequentes que se desenvolvem, nomeadamente arritmias, choque, edema pulmonar, havendo sempre que considerar o diagnóstico diferencial com patologia primariamente cardíaca. ⁽¹³⁾

II.3.3. DMR e lesão Neurogénica

Existe uma associação clássica e frequente entre lesões cerebrais e alterações electrocardiográficas, que incluem alterações da onda P, encurtamento do intervalo PR, prolongamento do intervalo QTc, inversão da onda T e alterações do segmento ST, ondas Q e ondas U proeminentes. A disfunção miocárdica reversível tem sido associada a hemorragia subaracnoideia, AVC isquémico, hematoma subdural, traumatismo crânioencefálico, terapia electroconvulsiva.

No caso da hemorragia subaracnoideia, *Mayer et al* verificaram ser mais frequente nas mulheres, nos fumadores e nos hipertensos. Apesar da morte ser geralmente causada pela própria hemorragia subaracnoideia, a disfunção ventricular pode contribuir para a mortalidade por causar arritmias malignas, trombos intracavitários e eventos embólicos, hipotensão, edema pulmonar e hipoxémia. Qualquer uma destas situações pode potenciar lesões cerebrais secundárias e agravar a situação neurológica. ⁽³⁾

A disfunção miocárdica foi também demonstrada após morte cerebral, o que levanta questões acerca da transplantação desses corações, pelo risco, pelo menos teórico, de não reversibilidade da disfunção. Para explicar esta associação foi colocada a hipótese de existir um envolvimento do córtex cerebral na contractilidade miocárdica. ⁽³⁾

II.3.4. DMR em contexto de Insuficiência Respiratória Aguda

Foram relatados alguns casos de DMR após episódios de insuficiência respiratória aguda grave por obstrução da via aérea superior e crise de asma grave. Esta complicação foi atribuída a isquemia, acidose, hipotensão e hipoxemia. A recuperação foi rápida na maioria dos casos mas pode-se complicar com edema pulmonar agudo e choque cardiogénico. ⁽³⁾

II.3.5. Miocardiopatia Induzida por Taquicardia

Uma das causas de hipocinésia global de ventrículo esquerdo em contexto de UCI é a miocardiopatia induzida por taquicardia. Esta designação implica que a disfunção é secundária a taquiarritmias ventriculares ou auriculares, que reverte em dias a semanas após controlo da frequência cardíaca. A progressão e gravidade da doença estão relacionadas com a frequência cardíaca, a duração da taquicardia, o tipo de taquicardia (ventricular pior do que auricular). O hipertiroidismo, hipovolémia, hipóxia e hiperestimulação simpática endógena e exógena, são estímulos taquicardizantes que podem contribuir para a disfunção miocárdica. No entanto não se demonstrou que, por si só, a taquicardia sinusal em resposta a estímulos fisiológicos tenha relação directa com a disfunção. Apesar de poder ser um mecanismo adaptativo e necessário para manter a estabilidade hemodinâmica, foi formulada a hipótese de que estes doentes beneficiam de cardioprotecção com fármacos que limitam a frequência cardíaca, nomeadamente β -bloqueantes e ivabradina. ^(1,14)

II.3.6. Disfunção Ventricular Hipertensiva

A hipertensão não controlada, especialmente em doentes com hipertrofia ventricular esquerda, em conjunto com outros estímulos agressores (hipóxia, hipovolemia, infecção), causa isquemia subendocárdica, susceptível de provocar disfunção ventricular, traduzindo-se em insuficiência cardíaca, alterações electrocardiográficas isquémicas e elevação ligeira de troponina. ⁽¹⁾

II.3.7. DMR em contexto de Anafilaxia

Apesar de inicialmente o débito cardíaco ser normal ou elevado, a anafilaxia pode induzir arritmias, isquémia ou enfarte, e DMR. Foram descritos casos de anafilaxia complicados de depressão profunda da fracção de ejeção (mínimo

15%) com necessidade de balão de contrapulsão intra-aórtico. A fisiopatologia não é conhecida. Estudos em animais identificaram um papel para os autacóides. ⁽³⁾

II.3.8. DMR no Trauma

Smail et al descreveram redução de FejVE determinada por ecografia, imediatamente após traumatismo severo (*Injury Severity Score*: 38 +- 9), com melhoria progressiva ao longo de 48 horas, acompanhada por aumento concomitante da pressão arterial e índice cardíaco.

Nos queimados foi também descrita DMR com instalação nas primeiras 24 horas. Esta disfunção foi atribuída a alterações dos canais de cálcio do retículo sarcoplasmático miocárdico, libertação de citocinas (particularmente *TNF- α*) e lesão por radicais livres. ⁽³⁾

II.3.9. DMR no Pós-Operatório

Sampathkumar et al relataram DMR em quase 10% de uma série de 754 doentes submetidos a transplante hepático. A disfunção manifestou-se com edema pulmonar agudo por volta do 5º dia pós-operatório, apresentando FejVE de cerca de 20%. Numa outra análise retrospectiva incluindo 113 doentes verificou-se que os não sobreviventes tinham uma disfunção mais grave e um débito cardíaco mais baixo, com diferenças estatisticamente significativas.

Uma das explicações etiopatogénicas é a disfunção induzida por citocinas. A manipulação intra-operatória das vísceras pode induzir libertação de endotoxinas que desencadeiam uma resposta fisiológica com libertação de citocinas; a resposta inflamatória sistémica causada pela agressão cirúrgica leva também à libertação de citocinas cardiodepressoras; a reperfusão do órgão doado isquémico causa elevação dos níveis de *TNF- α* ; por fim, há a referir a isquemia e a anóxia induzidas durante a cirurgia.

A DMR foi também descrita noutras cirurgias, por exemplo ressecção de tumores malignos do esófago, tendo sido encontrada uma correlação com os níveis de Interleucina-6. ⁽³⁾

II.3.10. DMR na Pancreatite

Classicamente tem sido descrito que a pancreatite aguda provoca alterações electrocardiográficas sugestivas de isquémia e desde há várias décadas tem sido referida a ocorrência de disfunção cardíaca após pancreatite aguda. Esta disfunção pode ser explicada por mecanismos fisiopatológicos semelhantes às que ocorrem no Síndrome de Resposta Inflamatória Sistémica (SRIS) e na sépsis. ⁽³⁾

II.4. Evolução da Disfunção Miocárdica Reversível

Embora se aceite que esta lesão é reversível, foi levantada a hipótese de que a resposta miocárdica ao stress possa ser patológica, nestes doentes. Um estudo com 45 doentes de UCI verificou que, após 1 mês, 44 doentes tinham ecografia em repouso sem alterações, mas aos 6 meses, em 8 doentes a ecografia de sobrecarga mostrou alterações da cinética segmentar, persistindo as mesmas características após 2 anos.

Em conclusão, a disfunção pode não ser reversível, podem persistir lesões, condicionando uma maior susceptibilidade a episódios de stress subsequentes, traduzindo-se em alterações da contractilidade segmentar. ⁽⁷⁾

III. A IMPORTÂNCIA DOS BIOMARCADORES CARDÍACOS NO DOENTE CRÍTICO

No sentido de identificar disfunção miocárdica no doente de UCI tem surgido crescente interesse na utilização de biomarcadores cardíacos como a Troponina T e I, e o Péptido Natriurético Cerebral (*BNP*). Como dados a adicionar à informação sobre o estado clínico, hemodinâmico e aspectos ecocardiográficos destes doentes, tem sido apontado o valor destes biomarcadores, e ainda de vários outros menos bem estudados, no diagnóstico e avaliação do risco e prognóstico do doente crítico.

III.1. Troponina

O complexo proteico constituído pelas troponinas, T, I e C, modula o acoplamento actina-miosina, mediado pelo cálcio, necessário à contracção do músculo estriado. As troponinas T e I do músculo cardíacos apresentam especificidades, pelo que o seu doseamento sérico é um marcador de lesão miocárdica de elevada sensibilidade e especificidade. Entre elas, a troponina I cardíaca apresenta diferenças mais significativas em relação à encontrada no músculo-esquelético, sendo por isso a mais sensível e específica. Um valor positivo é definido como aquele que excede o percentil 99 de uma população de referência, ou que excede o limite superior de referência, o qual deve ser determinado especificamente para cada ensaio. ^(2,11)

No doente crítico, os níveis de troponina podem encontrar-se elevados numa multiplicidade de condições, que não o síndrome coronário agudo e, apesar de esse valor alterado não significar sempre necrose, na maior parte dos casos significa lesão miocárdica. ^(10,15)

A elevação da troponina ocorre em 32-61% dos doentes de UCI, variando de acordo com as séries, devido a diferenças na selecção de doentes, patologias incluídas, heterogeneidade no tipo de troponina avaliada (T ou I), nos métodos de doseamento e valores de *cut-off* adoptados. ⁽¹⁶⁾

Em 2006, uma metanálise de 20 estudos, incluindo um total de 3278 doentes de UCI, reporta elevação da troponina com uma frequência mediana de 43%. A frequência foi ainda maior entre os doentes admitidos por sépsis ou choque séptico. Foi mais elevada nos doentes do foro médico, seguida pelos doentes médico-cirúrgicos e mais baixa nos doentes cirúrgicos e de trauma. ⁽¹¹⁾ O grupo com troponina elevada incluía doentes mais idosos, com factores de risco cardiovascular, com história de doença cardiovascular, em diálise crónica, e apresentava scores de gravidade mais elevados e maior probabilidade de morte. ^(12,16)

III.1.1. A troponina no diagnóstico de EAM

Como já foi referido, os doentes de UCI tem uma multiplicidade de factores que predispõem à ocorrência de EAM e, embora predomine o EAM tipo 1, o enfarte

tipo 2 é mais relevante em contexto de UCI do que noutros contextos. Não se sabe se existem diferenças de prognóstico entre os dois tipos de enfarte. ⁽¹⁷⁾

Lim et al analisaram de forma prospectiva, observacional, o valor do *screening* de EAM em 103 doentes médico-cirúrgicos internados em UCI utilizando doseamentos seriados de troponina T e ECGs seriados. 35,9% dos doentes obtiveram o diagnóstico de EAM, de acordo com os critérios da *European Society of Cardiology/American College of Cardiology* e 14,6% tiveram apenas elevação da troponina T. Simultaneamente, a equipa da UCI, que só tinha acesso aos exames pedidos com propósito clínico, fez o diagnóstico de enfarte em 17,5% dos doentes, significando que ficaram por diagnosticar cerca de 60% dos enfartes. No entanto o prognóstico foi equivalente para o grupo com enfartes diagnosticados pela equipa da UCI ou pelo estudo. Fica assim por esclarecer se uma taxa mais elevada de diagnóstico e terapêutica dirigida se poderá traduzir em melhor prognóstico. ^(8,18)

Uma vez que, tanto a elevação de troponina T, como as alterações electrocardiográficas são achados prevalentes em UCI e, simultaneamente, são também inespecíficos, existe uma probabilidade elevada de que pelo menos alguns doentes deste estudo diagnosticados com EAM, não tivessem realmente EAM.

Numa análise retrospectiva dos mesmos doentes, a causa de elevação da troponina T foi identificada em cada caso, por consenso de dois clínicos, não pertencentes à equipa médica dessa UCI, após avaliação de todo o processo clínico e dados recolhidos para o primeiro estudo. Verificou-se que em 25% dos doentes foi feito diagnóstico de enfarte, sugerindo que quando se tem em conta o contexto, além da aplicação estrita dos critérios diagnósticos de EAM, o número de EAM diagnosticados diminui.

Não tendo sido realizado ecocardiograma nem cateterismo, fica por determinar a verdadeira frequência do EAM em cuidados intensivos, neste estudo. ^(10, 19)

Ammann et al (2003) excluíram EAM em 72% de 32 doentes com troponina T e I positiva, admitidos numa UCI por causa não cardíaca, tendo utilizado ecocardiograma de sobrecarga ou autópsia. ⁽²⁰⁾

Rennyson et al verificaram que, de 23 doentes com alterações de ST no ECG e elevação de troponina, potencialmente classificáveis como tendo EAM de

acordo com as *guidelines* actuais, apenas 4 apresentavam alterações segmentares no ecocardiograma. ⁽²¹⁾

Estes dados podem ter várias interpretações: O EAM em UCI será subdiagnosticado, uma vez que a sua identificação exige pesquisa activa com troponina e ECG? Ou pelo contrário a adopção desta estratégia resultará no sobrediagnóstico de EAM como poderá ter acontecido no estudo de *Lim et al*? Mas mesmo que se venha a confirmar a elevada prevalência de EAM em UCI, tal como relatado neste estudo, levanta-se a questão se haverá benefício em rastrear sistematicamente todos os doentes, uma vez que não parece traduzir-se em melhoria do prognóstico. ⁽¹⁰⁾

III.1.2 A troponina na identificação da disfunção miocárdica na Sépsis

A elevação da troponina é um achado comum nos doentes com sépsis e parece estar relacionada com a gravidade da doença e a presença de choque, não significando necessariamente a presença de EAM.

Como referido anteriormente, provavelmente resulta da lesão dos cardiomiócitos e da perda da integridade da membrana mediada por citocinas, endotoxinas bacterianas, espécies reactivas de oxigénio, embora também possam estar envolvidos processos isquémicos do miocárdio. ⁽¹⁰⁾

Bouhemad et al estudaram prospectivamente 54 doentes com choque séptico, com ecocardiografia e doseamentos de troponina seriados. Verificou-se elevação da troponina I em 22 doentes, metade dos quais apresentava disfunção sistólica e diastólica e dilatação do VE, enquanto a outra metade apresentava apenas disfunção diastólica/alteração do relaxamento ventricular. Estas alterações ecocardiográficas reverteram com a reversão do choque, em paralelo com a redução dos níveis de troponina I, e com a redução dos níveis de citocinas como *TNF- α* , Interleucina-8 e Interleucina-10. Estes resultados mostram o papel dos biomarcadores pró-inflamatórios na disfunção miocárdica e reforçam a ideia de reversibilidade das lesões, contra a hipótese de morte celular e necrose. ⁽²²⁾

Vários estudos documentaram pior prognóstico em doentes sépticos com elevação de troponina, incluindo maior probabilidade de morte e internamento em UCI mais prolongado. ^(2,10)

A análise retrospectiva de um subgrupo de participantes no estudo *Protein C Worldwide Evaluation in Severe Sepsis (PROWESS)* conclui que os doentes com troponina I positiva tinham uma probabilidade de morte aos 28 dias significativamente maior (32% vs 14%), e a troponina I era um preditor independente de mortalidade (OD 2.02; CI95% 1.15-3.54). ⁽²³⁾

III.1.3. Valor prognóstico da troponina

Independentemente da causa, a elevação da troponina na doença crítica não só é frequente, como parece estar associada a pior prognóstico, quer no Serviço de Urgência, quer em UCI médica ou UCI cirúrgica, esteja ou não associada ao EAM.⁽²⁾ O pior prognóstico parece traduzir-se por maior mortalidade e, também, por maior tempo de internamento em UCI e hospitalar, e maior duração da ventilação mecânica. ⁽¹⁰⁾ No entanto o seu valor em relação aos *scores* de gravidade habitualmente utilizados é ainda controverso.

Lim et al (2006), numa metanálise de 20 estudos (3278 doentes), não ajustada para factores confundentes, verificaram que a elevação de troponina T e I se associava a um aumento do risco de morte: 37,1% vs 13,6% (OR 3,88: CI95% 3,28-4.60). Numa análise multivariada de 1706 doentes (6 estudos), ajustada para factores confundentes, demonstraram que as troponinas T e I positivas eram um factor preditivo de morte independente (OR 2.5, CI 95% 1.9-3.4), relativamente aos doentes sem elevação da troponina. (Fig.2) ⁽¹¹⁾

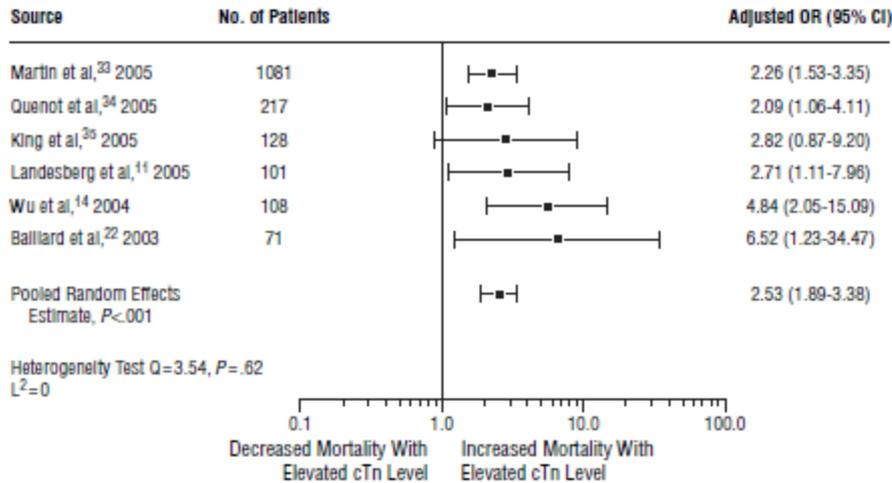


Fig.2. Mortalidade associada a um valor elevado de troponina; CI, intervalo de confiança; OD odds ratio ⁽¹¹⁾

Também *Quenot et al* (2005) identificaram a elevação da troponina I, como factor independente associado a mortalidade hospitalar, independentemente do valor do *Simplified Acute Physiology Score (SAPS II)*. Neste trabalho também foi identificado um aumento da mortalidade estatisticamente significativo, com o aumento do valor de troponina I na admissão. (Fig.3) ⁽¹²⁾

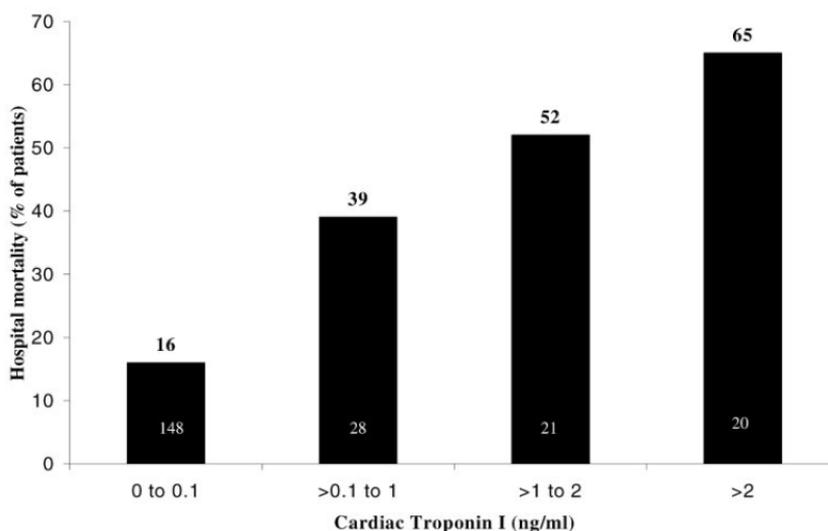


Fig.3. Mortalidade hospitalar de acordo com o nível de troponina I medido na admissão à UCI. Os valores dentro das barras representam o número de doentes de cada grupo. ⁽¹²⁾

Stein et al (2008) concluíram que mesmo valores limítrofes de troponina I estavam associados de forma independente, com a mortalidade intra-hospitalar. Concluíram também haver uma associação independente com a duração do internamento em UCI. ⁽²⁴⁾

Também *Lim et al*, já em 2006, ao analisar a duração do internamento em 1019 doentes (8 estudos), concluíram que as troponinas T e I elevadas se associavam a uma tendência para o aumento médio de 3 dias na duração do internamento em UCI (CI 95%: 0,98-5,05) e estavam associadas a uma tendência para maior duração do internamento hospitalar, embora não estatisticamente significativo. ⁽¹¹⁾

Babuin et al (2008), numa análise retrospectiva avaliaram o valor prognóstico, a curto e longo prazo, da troponina T. Dos 929 doentes que dispunham de uma determinação de troponina nas primeiras 6 horas, 61,4% tinha o valor acima do *cut-off* estabelecido ($> 0.01\mu\text{g/L}$). Durante a hospitalização 29,5% dos doentes com troponina T positiva faleceram, comparado com apenas 12,5% dos doentes com troponina T negativa, verificando-se associação entre o valor da troponina T e a mortalidade intra-hospitalar (OR1.25 por unidade log, CI 95%, 1.16-1.34). A taxa de mortalidade aos 30 dias também foi significativamente superior nos doentes com troponina positiva (34,6% vs 13,7%). Após ajustamento para a gravidade da doença, usando o sistema de prognóstico *Acute Physiology and Chronic Health Evaluation (APACHE) III*, o valor de troponina T manteve associação significativa com a mortalidade hospitalar, mortalidade a 30 dias, e mortalidade a longo prazo analisada até aos 5 anos (Fig.4). ⁽¹⁶⁾

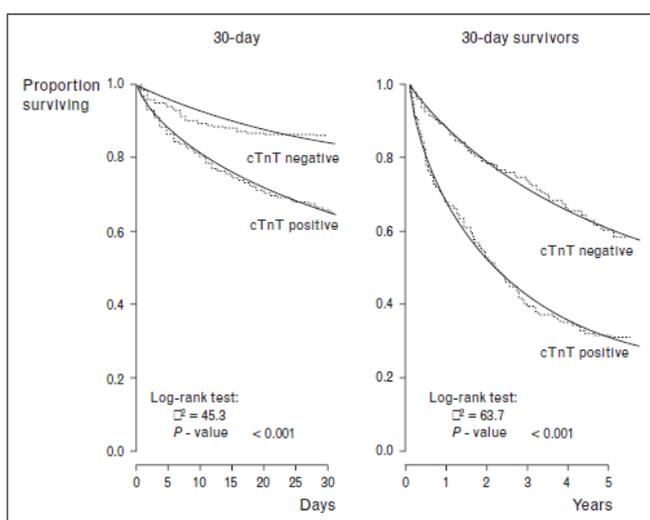


Fig.4. Curvas de sobrevida a curto e longo prazo dos doentes de UCI, para os grupos com troponina T positiva ($0,01\mu\text{g/ml}$) e com troponina negativa ($< 0.01\mu\text{g/ml}$). ⁽¹⁶⁾

Dois outros estudos retrospectivos em doentes com patologia respiratória, e um outro estudo em doentes admitidos por hemorragia digestiva aguda, vieram

corroborar a associação entre a elevação da troponina na admissão em UCI e mortalidade a longo prazo. ⁽¹⁰⁾

Esta associação com a mortalidade a longo prazo faz supor que mesmo após sucesso no tratamento e alta hospitalar, ficará alguma disfunção. Assim, haverá oportunidade para a intervenção terapêutica e modificação do prognóstico, se os mecanismos responsáveis forem identificados. ⁽⁷⁾

De acordo com este estudo de *Babuín et al*, o valor prognóstico adicional da troponina em relação ao *APACHE III* é maior para os doentes admitidos por doença aguda não cardíaca e para aqueles com índices de gravidade mais baixos. ⁽¹⁶⁾

Segundo *Ilva et al* (2010), os doentes não cardíacos com troponina elevada na admissão, apresentavam mortalidade significativamente maior em relação a aos doentes cardíacos com troponina I elevada (26,7% vs 13.4%). ⁽²⁵⁾

Outros estudos confirmaram que o significado prognóstico dependia da causa da elevação da troponina. De acordo com o estudo de *Lim et al* (2010) era a elevação da troponina T não associada a enfarte que conferia pior prognóstico: mortalidade 23.1% em doentes com enfarte vs 39.1% em doentes com subida de troponina T na ausência de enfarte, e 2,0% nos doentes sem elevação da troponina T. Os doentes com elevação da troponina T por outra causa que não EAM tinham um aumento do risco de morte hospitalar (OR 86,2 CI 95%: 3,7-1985,8) em comparação com os doentes sem elevação da troponina. A elevação de troponina T por EAM também se mostrou associada a aumento da mortalidade hospitalar, mas sem significado estatístico (OR14,3, CI95%: 0.98-207,2), provavelmente pelo menor tamanho da amostra. ⁽²¹⁾

Apesar de se ter concluído que o diagnóstico sistemático de EAM não tem benefício no prognóstico dos doentes, estes dados sugerem que é nas situações em que a doença cardíaca não é antecipada que o prognóstico é pior, deixando um lugar para o efeito benéfico da intervenção dirigida à lesão cardíaca.

Parecendo consensual que a troponina tem significado prognóstico, não é claro se a elevação da troponina isoladamente acrescenta informação prognóstica à que é obtida pelos índices de gravidade de doença crítica como o *APACHE III*

ou o *SAPS II*.^(10,17) Com efeito, dois estudos mais antigos (1995 e 1997) que investigaram o papel prognóstico da troponina, sugeriram que o valor elevado não era um determinante independente de mortalidade hospitalar.

King et al realizaram uma análise multivariada, em que incluíram o valor de troponina I e o *score* de *APACHE II*, ambos fortemente correlacionados com mortalidade em análise univariada, e verificam que os níveis de troponina não são preditores independentes de mortalidade, independentemente do *score* de *APACHE II* (OD 2.8, CI95%:0.87-9.2).⁽¹⁷⁾

As dúvidas que persistem sobre o valor de troponina numa população de doentes de UCI poderão estar relacionadas com diferenças nas populações estudadas, diferenças no tipo de troponina avaliada (T ou I), diferenças nos ensaios de doseamento da troponina, valor *cut-off* adoptado e diferenças na estratificação para a gravidade da doença. Um outro aspecto que não foi avaliado regularmente é se o grau de elevação de troponina, acima do valor *cut-off* tem significado prognóstico.

III.2. Péptido Natriurético Cerebral

O *BNP* é produzido em resposta ao estiramento miocárdico dos ventrículos, por sobrecarga ventricular de pressão e/ou volume. A pro-hormona secretada (*proBNP*) é clivada em *BNP* e numa molécula biologicamente inactiva, o *NT-proBNP*. (Fig.5)⁽¹⁵⁾

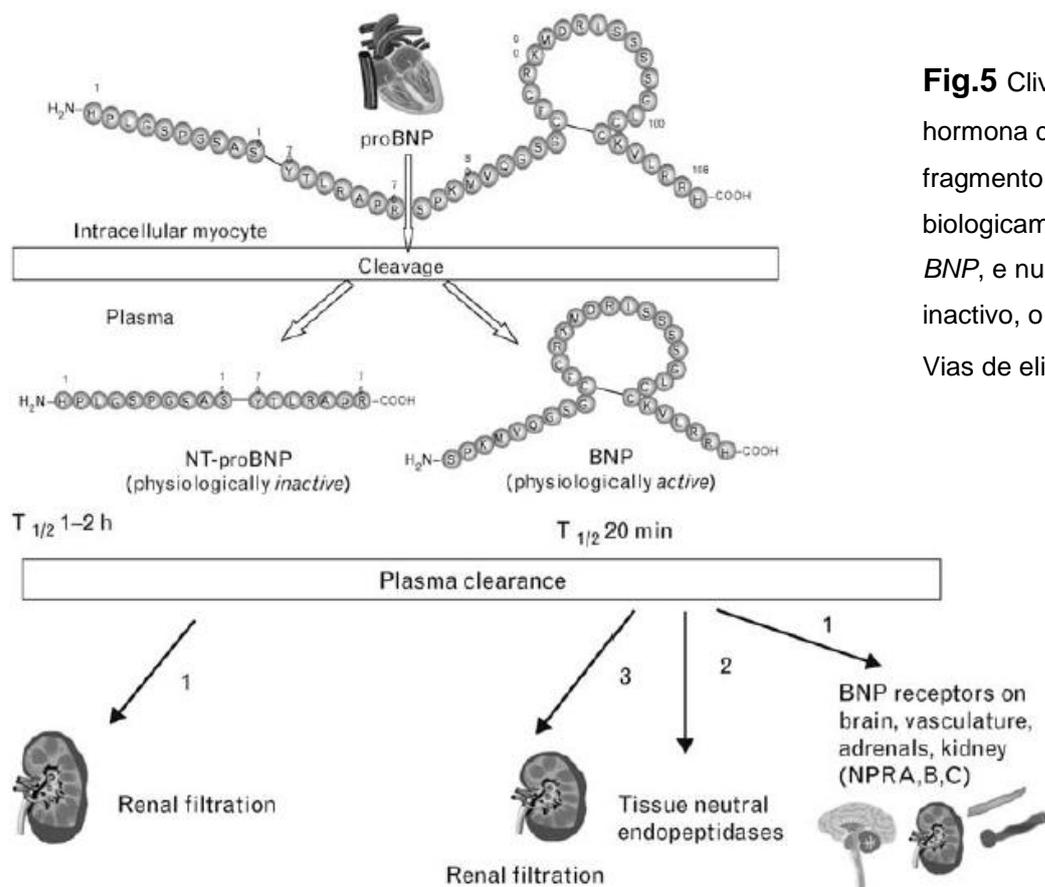


Fig.5 Clivagem da pro-hormona do *BNP* num fragmento biologicamente activo, o *BNP*, e num fragmento inactivo, o *NT-proBNP*. Vias de eliminação. ⁽¹⁵⁾

O *NT-proBNP* tem maior estabilidade e uma semi-vida mais longa, pelo que a sua elevação tende a ser mais pronunciada, permitindo identificar a disfunção miocárdica com maior sensibilidade e sujeita a menos influência das condições de colheita da amostra. ^(2,15)

Várias características dos doentes podem afectar os níveis de *BNP* e *NT-proBNP* e os valores de referência são muito variáveis. As mulheres, os idosos, e os insuficientes renais, tendem a ter valores mais elevados, enquanto os obesos tem valores mais baixos. ⁽²⁾

Estes biomarcadores têm sido extensamente estudados na insuficiência cardíaca em contexto de Serviço de Urgência, em doentes admitidos por dificuldade respiratória aguda, para confirmar ou excluir o diagnóstico de insuficiência cardíaca e para a sua estratificação de risco. ⁽¹⁵⁾

Os doentes de UCI apresentam especificidades relativamente à gravidade da doença, comorbilidades e terapêuticas administradas. *Pirracchio et al*

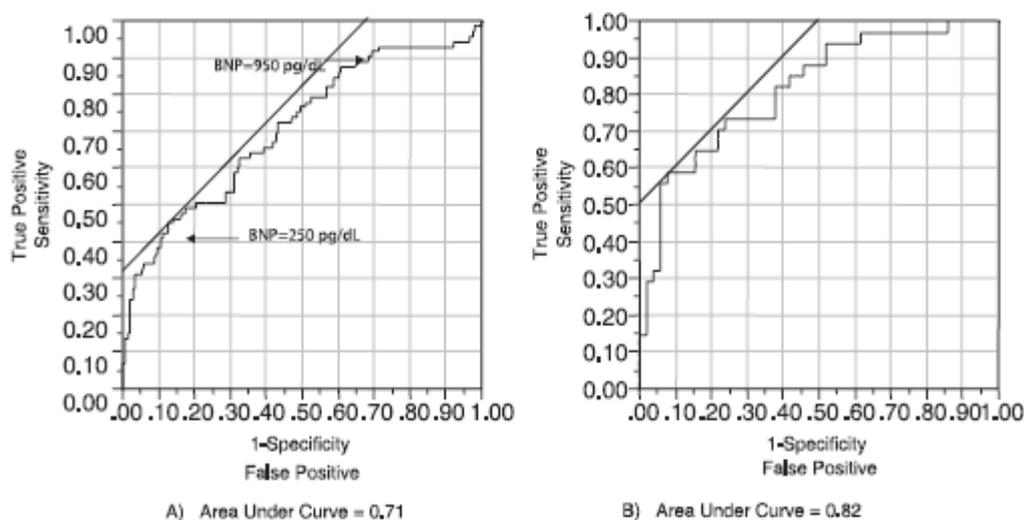
avaliaram a potencial utilização dos *BNPs*, em UCI, e propuseram as seguintes indicações: diagnóstico diferencial do edema pulmonar, predição prognóstica na sépsis e choque séptico; predição prognóstica no doente de UCI; predição de falência do desmame ventilatório. ⁽²⁶⁾

III.2.1. Diagnóstico diferencial de Edema Pulmonar

Em doentes com edema pulmonar bilateral é fundamental discriminar entre o edema de baixa pressão (*Acute Lung Injury-ALI* e *Acute Respiratory Distress Syndrome-ARDS*) e o edema de alta pressão (cardiogénico), pelas diferentes implicações terapêuticas. Contudo, pode ser difícil distinguir estas duas etiologias, especialmente no doente crítico que também pode ter disfunção cardíaca.

Rana et al (2006) estudaram a acuidade do *BNP* (doseado nas primeiras 3 horas de instalação do quadro) para o diagnóstico de *ALI* em UCI. Constatou-se que *BNP* <250 pg/ml tinha uma especificidade de 90%, sensibilidade de 40%, área sob *Receiver Operating Curve* (*ROC*) de 0.71, para edema de baixa pressão. Inversamente o *BNP* > 950 pg/ml tem uma especificidade de 87%, e sensibilidade de 40%, para o diagnóstico de edema pulmonar cardiogénico. A acuidade do *BNP* melhorou quando se excluíram os doentes com insuficiência renal (área sob *ROC* 0.82). (Fig.6) ⁽²⁷⁾

Fig.6. *ROC* do *BNP* para todos os doentes (A) e para os doentes com *clearance* de creatinina estimada > 60 ml/min (B). ⁽²⁷⁾



O valor preditivo positivo de *BNP* <250 pg/dl na diferenciação de *ALI* e edema pulmonar cardiogénico (0.75), foi comparável com o obtido para a pressão de oclusão da artéria pulmonar (0.73), e superior ao nível de troponina (0.42) e à fracção de ejeção (0.43). 32% dos doentes com *ALI* tinham também disfunção cardíaca. A figura 7 mostra a distribuição dos valores de *BNP* em doentes com Edema cardiogénico, *ALI*, e Edema cardiogénico associado a *ALI*.⁽²⁷⁾

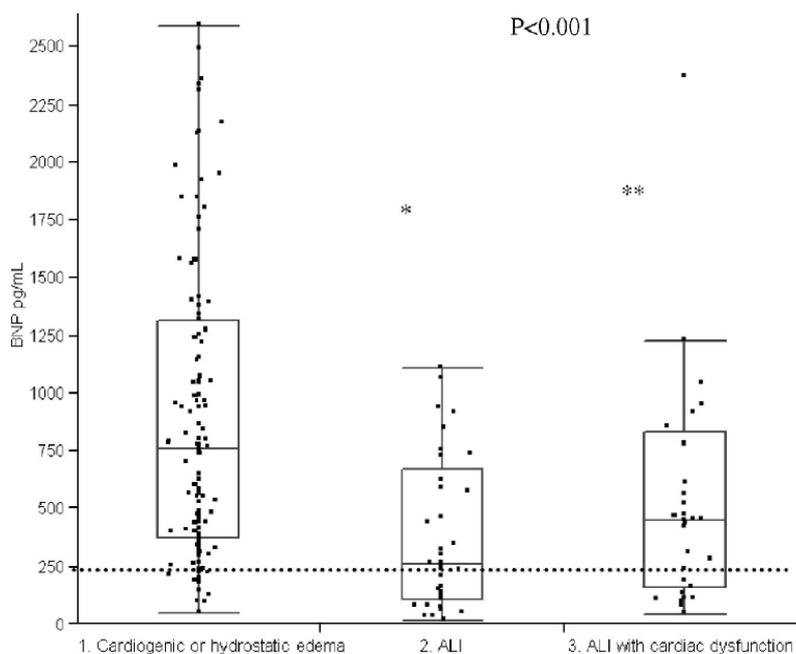


Fig.7. Variação dos valores de *BNP* observados em doentes com edema cardiogénico, *ALI*, e edema cardiogénico associado a *ALI*. *P <0.001 comparado com edema hidrostático; **p=0.007 comparado com edema hidrostático⁽²⁷⁾

Assim, apesar de valores de *BNP* > 950 pg/ml serem sugestivos de Edema cardiogénico e valores de *BNP* <250 pg/ml serem sugestivos de *ALI/ARDS*, os valores intermédios não têm significado diagnóstico por ocorrerem nos vários grupos de patologias. Nenhum valor pode excluir disfunção cardíaca.⁽²⁷⁾

Levitt et al (2008) estudaram prospectivamente 54 doentes admitidos em UCI com edema pulmonar bilateral. Os níveis de *BNP*, doseados nas primeiras 48 horas, eram significativamente inferiores nos doentes com *ALI/ARDS* relativamente aos doentes com edema cardiogénico (p=0.05). Considerando um *cut-off* de 100pg/ml, a especificidade para o diagnóstico de *ALI/ARDS* era elevada (95%), mas associada a baixa sensibilidade (27%). Mais uma vez verificou-se que a acuidade diagnóstica melhorava quando se excluía os doentes com insuficiência renal.⁽²⁸⁾

Verificou-se uma fraca correlação entre os doseamentos sequenciais de *BNP* e as medições invasivas seriadas de pressão de enchimento: pressão venosa central e pressão capilar pulmonar.

Estes dados vieram ao encontro de outros estudos, mostrando que a determinação de *BNP* não é um parâmetro confiável para diferenciar edema cardiogénico e não cardiogénico em doentes de UCI. ^(15, 28)

As limitações na utilidade diagnóstica deste biomarcador podem relacionar-se com o facto de no edema cardiogénico os níveis de *BNP* diminuírem consideravelmente nas primeiras 48 horas de terapêutica, condicionando a perda de acuidade diagnóstica. Por outro lado, o *ALI/ARDS* está frequentemente associado a insuficiência do ventrículo direito, cor-pulmonale e hipoxia, as quais aumentam a síntese de *BNP*. Acresce ainda o facto de a sobreposição de *ALI* e *ARDS* ser bastante mais frequente do que parece na prática clínica (30-32%). ⁽¹⁵⁾

III.2.2. Significado do *BNP* na Sépsis e Choque séptico

Elevação significativa de *BNP* e *NT-proBNP* pode observar-se na sépsis e choque séptico, ocorrendo a par com os factores pró-inflamatórios tradicionais, como PCR e contagem de leucócitos, e também a par com a elevação dos níveis de Interleucina-1 β , Interleucina-6 e *TNF- α* , citocinas que estimulam a transcrição de *BNP*. Apesar de a sépsis estar associada a disfunção miocárdica em cerca de 80% dos doentes, esta elevação dos péptidos natriuréticos não se correlaciona necessariamente com a disfunção cardíaca induzida pela sépsis e alguns estudos não encontraram correlação entre os níveis de *BNP* e a função cardíaca. ⁽²⁹⁾

Pirracchio et al (2008) analisaram os níveis de *BNP* e *Neutral Endopeptidase 24.11* (*NEP 24.11*) em doentes com sépsis e choque séptico e compararam com os níveis dos doentes com choque cardiogénico. Verificou-se que o *BNP* era mais elevado no choque séptico do que no choque cardiogénico, acontecendo o inverso nos níveis de *NEP 24.11*. Uma vez que este último integra uma das vias principais de degradação do *BNP*, admite-se que a elevação do *BNP* se deve, pelo menos em parte, à diminuição do catabolismo por esta via. Deve ainda ser considerada a insuficiência renal, que muitas vezes coexiste nestes doentes e que limita a *clearance* do *BNP*. ^(2,15, 30)

Um estudo retrospectivo (2011) com 231 doentes admitidos numa UCI cirúrgica mostrou que o *BNP* aumenta a par com a gravidade do quadro séptico e é notavelmente superior nos doentes que faleceram, apoiando assim o valor prognóstico do *BNP* na sépsis (Fig.8 e Fig.9). Verifica-se uma tendência inversa entre o valor do *BNP* e a fracção de ejeção ecocardiográfica, a qual tende a ser mais baixa nos doentes com quadros mais graves. Contudo, muitos outros estudos não encontraram qualquer relação entre estas variáveis. ⁽²⁹⁾

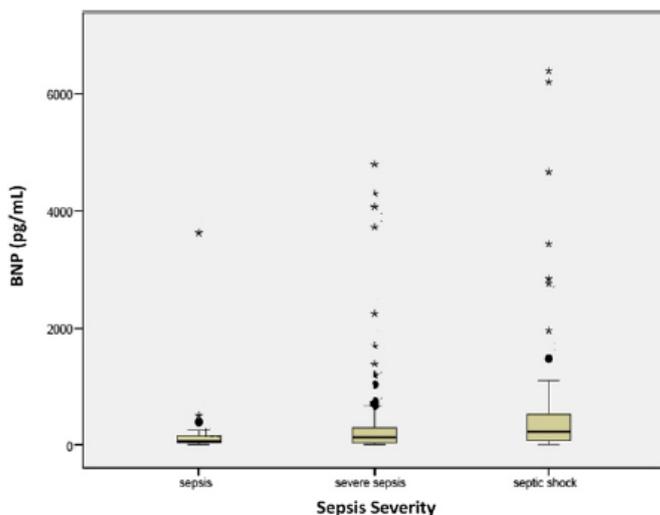


Fig.8. *BNP* por categoria de gravidade de sépsis ⁽²⁹⁾

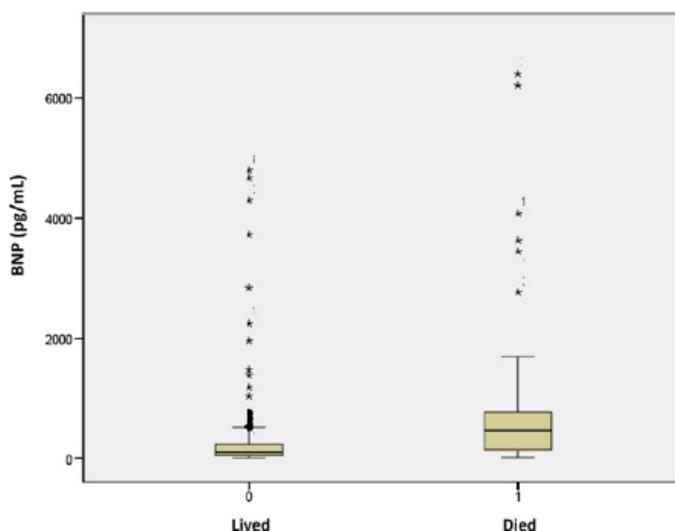


Fig.9. *BNP* por categoria de morte ou sobrevivência ⁽³⁰⁾

Park et al (2009), avaliaram a utilidade do *NT-proBNP* em combinação com o *score Sequential Organ Failure Assesment (SOFA)* em doentes com *ALI/ARDS* e choque séptico. Concluíram que os níveis do biomarcador aumentavam significativamente, apenas nos não sobreviventes. Concluíram que a percentagem de variação do *NT-proBNP* tinha maior utilidade

prognóstica do que o valor absoluto, e adicionava acuidade prognóstica ao score SOFA (área sob ROC 0.74 para SOFA vs, 0.85 para SOFA + variação de NT-proBNP).⁽³¹⁾

III.2.3. Valor prognóstico do *BNP* no doente crítico

O *BNP* pode fornecer importantes informações prognósticas em doentes de UCI. O seu valor prognóstico está claramente reconhecido na insuficiência cardíaca e EAM e, apesar de algumas discrepâncias e limitações de vários estudos, tem-se vindo a demonstrar que níveis elevados de *BNP* estão também associados a prognóstico adverso nos doentes com sépsis, insuficiência renal, choque, embolia pulmonar e no pós-operatório.

Meyer et al (2007) analisaram o valor prognóstico dos níveis de *NT-proBNP* na admissão a UCIs, em 289 doentes. Os valores eram mais elevados nos doentes que faleceram na UCI e nos doentes que faleceram no hospital relativamente ao grupo dos sobreviventes. Quer o *SAPS II*, quer o *NT-proBNP* mostraram estar independentemente associados à sobrevivência hospitalar sendo as áreas sob a *ROC* semelhantes em ambos, no que se refere à sobrevivência.⁽³²⁾

Kotanidou et al (2009) avaliaram a capacidade dos níveis de *NT-proBNP* predizerem a mortalidade em UCI de 223 doentes sob ventilação mecânica. Os não sobreviventes apresentavam valores mais elevados, que se mantinham ao longo do tempo, de modo estatisticamente significativo. Verificou-se também, pela análise das *ROCs*, que o *NT-proBNP* tinha uma maior acuidade prognóstica na mortalidade, relativamente ao *APACHE II*.⁽³³⁾

Foram apontadas algumas vantagens do doseamento de *BNP* em relação à utilização dos scores de gravidade para decisão terapêutica. Sendo o seu valor semelhante, enquanto a utilização do *BNP* exige um único doseamento, rapidamente disponível, os scores de gravidade requerem a determinação de múltiplos parâmetros e análises laboratoriais e utilizam valores recolhidos ao longo de 24 horas, atrasando a obtenção da informação e consequentemente a decisão terapêutica.⁽³³⁾

Esta relação entre *BNP* e o prognóstico é compreensível se considerarmos que os mecanismos que se admite causarem a sua elevação são por si só

indicadores de morbidade: a disfunção cardíaca, o estado pró-inflamatório e a insuficiência renal.

O valor de *BNP* foi também identificado como preditor de falência do desmame ventilatório, relacionada com a sobrecarga do ventrículo esquerdo. ⁽¹⁵⁾

III.3. Outros biomarcadores cardíacos

Várias outras moléculas têm sido estudadas relativamente ao seu potencial valor diagnóstico na identificação de lesão e disfunção cardíaca, na Cardiologia, na Medicina de Urgência e Medicina Intensiva.

O Péptido Natriurético Auricular (*ANP*) é libertado da aurícula em resposta ao estiramento dos miócitos cardíacos por sobrecarga de volume. Estimula a vasodilatação periférica, aumenta a diurese e natriurese. Níveis elevados de *ANP* foram associados ao agravamento hemodinâmico e disfunção ventricular direita no doente crítico. Contudo, à semelhança do que ocorre com o *BNP*, níveis elevados de *ANP* não são específicos para disfunção cardíaca, relacionando-se também com a elevação de factores pró-inflamatórios. ^(2, 34)

Independentemente dos mecanismos envolvidos a elevação do *ANP* parece predizer pior prognóstico. ^(35, 36)

A Adrenomodulina é um péptido ubiquitário, sintetizado e libertado pelo endotélio e causa vasodilatação e natriurese, aumenta a contractilidade cardíaca e a síntese de óxido nítrico. Para além do valor prognóstico que tem revelado no domínio da cardiologia, tem mostrado um excelente valor prognóstico nos doentes críticos, verificando-se correlação dos níveis com a gravidade do quadro. ^(2, 37)

A Proteína de ligação aos ácidos gordos é uma proteína citoplasmática, existente em elevadas concentrações apenas no coração, envolvida no tamponamento e metabolismo dos ácidos gordos libertados do miocárdio lesado. O seu nível sérico é preditor independente do prognóstico nos doentes com síndrome coronário agudo e com embolia pulmonar e pode estar elevado em doentes de UCI com quadros não cardiológicos. ⁽²⁾

IV. CONCLUSÃO

Em qualquer doente de UCI, independentemente do quadro clínico que motivou o internamento, é importante ter presente que a disfunção miocárdica pode ocorrer e modificar o curso expectável da doença. Admitindo que a doença crítica é o factor desencadeante da disfunção cardíaca, esta, por sua vez, é um factor de agravamento do quadro clínico.

A importância dos biomarcadores cardíacos no doente de UCI advém da informação que fornecem na identificação da disfunção miocárdica e na predição prognóstica.

A elevação da troponina traduz lesão miocárdica e é frequente no doente crítico. Essa lesão nem sempre corresponde a EAM, mas se a troponina for doseada sistematicamente aumentará o número de diagnósticos de EAM, o que poderá corresponder a um sobrediagnóstico.

Ainda não há consenso sobre o benefício do seu doseamento sistemático com o objectivo de identificar disfunção ou EAM, nem quanto à abordagem terapêutica perante a elevação da troponina, limitando a sua utilidade.

O nível de troponina parece ter valor prognóstico, traduzido na mortalidade em UCI e hospitalar, e na duração do internamento, independentemente da gravidade da doença, e verificou-se que esse valor preditivo se mantém a longo prazo.

O valor do *BNP* na identificação da disfunção cardíaca é menos claro. No entanto, em contexto de UCI, parece ter valor prognóstico na estratificação de risco de morte, independente da gravidade da doença, com valor preditivo equivalente aos *scores* de gravidade correntemente utilizados, podendo mesmo oferecer vantagem sobre a utilização destes.

É necessária mais investigação no sentido de compreender os mecanismos fisiopatológicos envolvidos e encontrar estratégias terapêuticas a aplicar na prática clínica, para prevenir e tratar a disfunção e melhorar o prognóstico.

Será pertinente mais investigação para utilizar estes biomarcadores na construção de escalas validadas, aplicáveis na predição prognóstica na prática clínica.

Bibliografia

1. CHOCKALINGAM A, MEHRA A, DORAIRAJAN S, DELLSPERGER K. Acute Left Ventricular Dysfunction in the Critically Ill. *Chest* 2010;138;198-207
2. VENTETUOLO C, LEVYM. Cardiac Biomarkers in the Critically Ill. *Crit Care Clin.* 2011;27:327–343
3. BAILÉN M. Reversible myocardial dysfunction in critically ill, noncardiac patients: A review. *Crit Care Med* 2002; 30(6): 1280-1290
4. BAILÉN M, HOYOS E, MARTINEZ A, CASTELLANOS M, NAVARRO S, ROSON L, JIMÉNEZ F et al. Reversible Myocardial Dysfunction, a Possible Complication in Critically Ill Patients Without Heart Disease. *Journal of critical Care.* 2003. 18(4): 245-252
5. SHARKEY S, SHEAR W, HODGES M, HERZOG C. Reversible Myocardial Contraction Abnormalities in Patients With an Acute Noncardiac Illness. *Chest* .1998;114:98-105
6. MARANTZ P, TOBIN J, WASSERTHEIL S. The relationship between left ventricular systolic function and congestive heart failure diagnosed by clinical criteria. *Circulation* 1988; 77: 607-612.
7. BAILÉN M, BERMEJO F, AGUILAR L, VALENZUELA J, MATA A, SÁNCHEZ M, CUADRA J et al. Myocardial dysfunction in the critically ill patients: Is it really reversible? *Int J Cardiol.* 2010. 145(3):615-6
8. THYGESEN K, ALPERT J, WHITE H. on behalf of the Joint ESC/ACCF/AHA/WHF Task Force for the Redefinition of Myocardial Infarction. Universal definition of myocardial infarction. *European Heart Journal.* 2007; 28: 2525–2538
9. RICHARD C. Stress-related cardiomyopathies. *Richard Annals of Intensive Care* 2011.1(39).
10. MARKOU N, GREGORAKOS L, MYRIANTHEFS P. Increased blood troponin levels in ICU patients. *Current Opinion in Critical Care.* 2011;17:454–463
11. LIM W, QUSHMAQ I, DEVEREAUX M, ANSDELL D, LAUZIER F, ISMAILA A. Elevated Cardiac Troponin Measurements in Critically Ill Patients. *Arch Intern Med.* 2006.166; 11/25.
12. QUENOT J, TEUFF G, QUANTIN C, DOISE J, ABRAHAMOWICZ, MASSON D, BLETTERY B. Myocardial Injury in Critically Ill Patients: Relation to

Increased Cardiac Troponin I and Hospital Mortality. *Chest*. 2005. 128: 2758-2764.

13. BAILÉN M, HOYOS E, MARTINEZ A, CASTELLANOS M, NAVARRO S, ROSON L, JIMÉNEZ F et al. Reversible myocardial dysfunction after cardiopulmonary resuscitation. *Resuscitation* 2005.175–181.

14. BERMEJO F, BAILÉN M, AGUILAR L, VALENZUELA J, MATA A, SÁNCHEZ M, CUADRA J et al. Chronotropic incompetence or tachycardiomyopathy as trigger of myocardial dysfunction in critically ill patients? *Int J Cardiol*. 2011.147(3):460-1.

15. NOVEANU M, MEBAZAA A, MUELLER C. Cardiovascular biomarkers in the ICU. *Current Opinion in Critical Care*. 2009;15:377–383

16. BABUIN L, VASILE V, PEREZ J, ALEGRIA J, CHAI H, AFESSA B, JAFFE A. Elevated cardiac troponin is an independent risk factor for short- and long-term mortality in medical intensive care unit patients. *Crit Care Med*. 2008.36(3): 759-765.

17. KING A, 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

18. LIM W, HOLINSKI P, DEVEREAUX P, TKACZYK A, MCDONALD E, CLARKE F, QUSHMAQ I et al. Detecting myocardial infarction in critical illness using screening troponin measurements and ECG recordings. *Critical Care* 2008, 12:R36

19. LIM W, WHITLOCK R, KHERA V, et al. Etiology of troponin elevation in critically ill patients. *J Crit Care*. 2010; 25:322–328.

20. 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.

21. RENNISON S, HUNT J, HALEY M. Electrocardiographic ST-segment elevation myocardial infarction in critically ill patients: an observational cohort analysis. *Crit Care Med*. 2010; 38:2304–2309.

22. STURGESS D, MARWICK T, JOYCE C, et al. Prediction of hospital outcome in septic shock: a prospective comparison of tissue Doppler and cardiac biomarkers. *Crit Care* 2010; 14:R44.

23. JOHN J, WOODWARD D, WANG Y, et al. Troponin-I as a prognosticator of mortality in severe sepsis patients. *J Crit Care* 2010; 25:270–275.
24. STEIN R, GUPTA B, AGARWAL S, et al. Prognostic implications of normal (<0.10 ng/ml) and borderline (0.10 to 1.49 ng/ml) troponin elevation levels in critically ill patients without acute coronary syndrome. *Am J Cardiol*. 2008;102:509–512.
25. ILVA T, ESKOLA M, NIKUS K, et al. The etiology and prognostic significance of cardiac troponin I elevation in unselected emergency department patients. *J Emerg Med*. 2010; 38:1–5.
26. PIRRACCHIO R, LOGEART D, NOVEANU M, et al. The use of natriuretic peptides in the intensive care unit. *Curr Opin Crit Care* 2008; 14:536–542.
27. RANA R, VLAHAKIS N, DANIELS C, JAFFE A, KLEE G, HUBMAYR R, GAJIC O. B-type natriuretic peptide in the assessment of acute lung injury and cardiogenic pulmonary edema. *Crit Care Med* .2006. 34(7): 1941-1946.
28. LEVITT J, VINAYAK A, GEHLBACH B, POHLMAN A, CLEVE W, HALL J, KRESS J. Diagnostic utility of B-type natriuretic peptide in critically ill patients with pulmonary edema: a prospective cohort study. *Crit Care Med*. 2008. 12: R3.
29. TURNER K, MOORE L, TODD S, SUCHER J, JONES S, MCKINLEY B, VALDIVIA A et al. Identification of Cardiac Dysfunction in Sepsis with B-Type Natriuretic Peptide. *J Am Coll Surg*. 2011 Jul;213(1):139-146.
30. PIRRACCHIO R, DEYE N, LUKASZEWICZ A, MEBAZAA A, CHOLLEY B, MATÉO J, MÉGARBANE B et al. Impaired plasma B-type natriuretic peptide clearance in human septic shock. *Crit Care Med*. 2008 Sep;36(9):2542-6.
31. Park B, Park M, Kim Y, Kim S, Kang Y, Jung J, Lim J et al. Prognostic utility of changes in N-terminal pro-brain natriuretic peptide combined with sequential organ failure assessment scores in patients with acute lung injury/acute respiratory distress syndrome concomitant with septic shock. *Shock*, August 1, 2011; 36(2): 109-14.
32. MEYER B, HUELSMANN M, WEXBERG P, KARTH G, BERGER R, MOERTL D, SZEKERES T et al. N-terminal pro-B-type natriuretic peptide is an independent predictor of outcome in an unselected cohort of critically ill patients. *Crit Care Med*. 2007. 35(10):2268-73.
33. Kotanidou A, Karsaliakos P, Tzanela M, Mavrou I, Kopterides P, Papadomichelakis E, Theodorakopoulou M et al. Prognostic importance of

increased plasma amino-terminal pro-brain natriuretic peptide levels in a large noncardiac, general intensive care unit population. *Shock*. 2009. 31(4):342-7.

34. MORGENTHALER N, STRUCK J, CHRIST-CRAIN M, BERGMANN A, MÜLLER B. Pro-atrial natriuretic peptide is a prognostic marker in sepsis, similar to the APACHE II score: an observational study. *Critical Care* 2005, 9:R37-R45.

35. BERDAL J, STAVEM K, OMLAND T et al. Prognostic merit of N-terminal-proBNP and N-terminal-proANP in mechanically ventilated critically ill patients. *Acta Anaesthesiol Scand*. 2008;52(9):1265–72.

36. SCHUETZ P, WOLBERS M, CHRIST-CRAIN M, et al. Prohormones for prediction of adverse medical outcome in community-acquired pneumonia and lower respiratory tract infections. *Crit Care* 2010;14(3):R106–14.

37. GUIGNANT C, VOIRIN N, VENET F, et al. Assessment of pro-vasopressin and proadrenomedullin as predictors of 28-day mortality in septic shock patients. *Intensive Care Med* 2009;35(11):1859–67.