

## Marcadores de Necrose Miocárdica

ROBERTO GAMARSKI

Mestre em Cardiologia pela UFRJ  
Médico da Unidade de Emergência do Hospital Pró-Cardíaco

A maioria dos pacientes com Infarto Agudo do Miocárdio (IAM) mostra alterações no eletrocardiograma (ECG), método amplamente utilizado para um diagnóstico precoce. Contudo sua sensibilidade é próxima a 60%, demonstrando que uma parcela considerável de pacientes se apresenta a uma sala de emergência com alterações eletrocardiográficas inespecíficas.

Além disso, cerca de 10% dos pacientes com IAM tem o ECG normal (1).

O diagnóstico do IAM foi em grande parte aprimorado com a introdução da dosagem de enzimas plasmáticas, em 1954 (2), melhorando significativamente a especificidade, após a incorporação das izoenzimas da desidrogenase láctica (DHL), em 1957, e das isoenzimas da creatinofosfoquinase (CPK), em 1966 (3). O primeiro método

quantitativo de dosagem da CK-MB foi desenvolvido em 1974 (4), seguido imediatamente por outros de maior sensibilidade e especificidade. Sua avaliação seriada tem sido considerada o método mais sensível (98%) e específico (97%) neste processo diagnóstico (5). Sua liberação na circulação ocorre em torno de 40 a 60 minutos após a oclusão coronariana. Esse ritmo é lento, de forma que os valores da CK-MB freqüentemente permanecem dentro da faixa normal, nas primeiras 6 a 8 horas de evolução (6) (13), apresentando um pico plasmático 16 a 18 horas após o início dos sintomas, enquanto a CPK total geralmente mostra sua atividade máxima em torno de 18 a 24 horas. Observa-se ainda que o pico da CK-MB ocorre mais tardiamente nos casos de infartos com onda Q (28 horas) quando comparados ao infarto sem onda Q (15 horas), sendo o retorno aos valores normais ao redor das 48-72 horas.

O declínio da atividade da CK-MB caracteristicamente se inicia primeiro, sendo mais pronunciado do que aquele da CPK-total. Em geral as curvas de atividade tempo dessas enzimas são semelhantes, mas em situações individuais podem variar amplamente (7).

São considerados critérios enzimáticos para necrose miocárdica:

Elevação da CK-MB em termos absolutos, associada a uma elevação de mais de 6% da fração total da CPK e uma curva enzimática característica, ou seja:

1. Elevação da CK-MB de pelo menos 50% entre 2 medidas diferentes separadas por um intervalo aproximado de 4h (com uma das medidas acima do limite superior de referência)
2. Elevação da CK-MB de pelo menos 100% acima do limite superior de referência, quando na presença de apenas uma medida (2). Atividades variando entre 6 e 30% da CPK-total são sugestivas de necrose do músculo cardíaco.

Se a atividade da CK-MB é menor ou igual a 6%, considera-se o músculo esquelético como o responsável pela elevação enzimática. Se menor ou igual a 6% ou maior do que 30% do total, amostras enzimáticas adicionais devem ser analisadas para o reconhecimento de uma curva enzimática indicativa de IAM, ou para a diferenciação com a macroretinoquinase (7).

A avaliação da CK-MB pode ser feita pelo método de atividade enzimática, do qual a eletroforese é um exemplo, ou através do método de massa, que utiliza anticorpos específicos para o reconhecimento da CK-MB como uma proteína. O método de massa pode ser considerado como o estado da arte para a avaliação da CK-MB, por apresentar melhor sensibilidade e precisão que o método de atividade. Em uma tentativa de se conferir maior especificidade à CK-MB, pode ser utilizado o *Índice relativo da CK-MB* = 100% ( CK-MB / CPK TOTAL).

Para o método de massa, valores do índice excedendo 2,5% estão associados a uma fonte miocárdica para a CK-MB; para o método enzimático este índice varia, mas usualmente encontra-se na faixa de 5 a 10%. Utilizando o método de massa em uma estratégia que incluía avaliações seriadas da CK-MB massa na admissão em 3 horas, 6 horas e 9 horas, Gibler e colaboradores documentaram uma sensibilidade de 100% e uma especificidade de 98,3% para o diagnóstico de IAM, em pacientes com eletrocardiogramas não diagnósticos (8).

O valor de CK-MB massa superior a 10 unidades tem sido considerado para o diagnóstico de IAM, sendo

que valores entre 5 e 10 unidades têm sido observados na angina instável.

Marcadores alternativos de injúria miocárdica vêm sendo estudados desde a década de 70, com os trabalhos de Kagen e cols., que avaliaram a mioglobina no curso evolutivo do IAM. A mioglobina é uma pequena proteína (17.000 d.) rapidamente liberada para a circulação, após a lesão do músculo cardíaco; já a CK-MB, uma proteína maior, é translocada para a circulação sanguínea após ter passado pelo sistema linfático, conferindo à mioglobina a possibilidade de ser detectada mais precocemente no curso de um IAM. Os fatores que levaram ao interesse por um marcador de necrose miocárdica, como a mioglobina, foram a liberação mais precoce na circulação (2 a 3 h), com um período de duplicação de aproximadamente 2 horas, e o fato de atingir um pico plasmático também mais precoce, em torno de 6 a 9 horas, normalizando-se 24h após o início do IAM. Com a utilização de marcadores de necrose miocárdica que se elevam mais precocemente no curso do IAM, como a mioglobina, temos observado que:

- 1- A dosagem seriada da mioglobina plasmática é bastante sensível para o diagnóstico de IAM, particularmente aqueles com onda Q. Vale ressaltar que devem ser excluídas condições que sabidamente elevam este marcador na ausência de IAM, tais como: cirurgia ou trauma muscular recente, insuficiência renal grave, injeções intramusculares repetidas, cardioversão elétrica, manobras de ressuscitação cardiopulmonar recentes, miopatias, exercícios físicos extenuantes, choque circulatório e convulsões.
- 2- A dosagem da mioglobina plasmática é significativamente mais sensível para o diagnóstico de IAM em relação à CK-MB, nas primeiras 5 a 6 h do início dos sintomas.
- 3- A ausência de elevação dos níveis séricos da mioglobina num paciente com dor torácica de provável etiologia isquêmica, 6 h após a admissão hospitalar, permite excluir com razoável margem de segurança o diagnóstico de IAM, possibilitando a racionalização e a otimização dos recursos hospitalares existentes.
- 4- A utilização da mioglobina deve ser incluída principalmente nas primeiras 6 horas do início dos sintomas, em pacientes com maior probabilidade de síndromes isquêmicas agudas (7).

Dois marcadores bioquímicos devem ser rotineiramente utilizados na rotina diagnóstica do IAM: um marcador precoce e um definitivo, usualmente elevado após 6 a 9h do início dos sintomas, com alta sensibilidade e especificidade.

As troponinas representam um complexo protéico envolvido no processo de contração muscular e também se elevam na circulação, após a injúria miocárdica. O complexo protéico envolve a troponina T, a troponina C e a troponina I. A troponina T não se eleva mais precocemente do que a mioglobina no curso do IAM, porém é mais específica para o miocárdio, perfazendo uma sensibilidade de 96.9% e uma especificidade em torno de 94.5%, com um valor preditivo positivo de 47,8% e um valor preditivo negativo de 99.8% para o diagnóstico de IAM. De acordo com o estudo GUSTO IIA, a mortalidade em 30 dias foi de 10% para os pacientes com troponina I positiva à admissão, de 5% quando positiva tardiamente, ao longo de 24 h, e de 0%, quando persistentemente negativa (9).

Dentre as troponinas, a mais específica para o miocárdio é a troponina I, sendo motivo de grande interesse a sua utilização no diagnóstico de infarto peri-operatório. Podem apresentar-se elevadas, mesmo em pequenas injúrias miocárdicas traduzidas por morte celular, mas ainda não suficientes para caracterizar um infarto enzimático, de acordo com os critérios habitualmente empregados para a CK-MB.

Uma grande aplicabilidade da utilização da dosagem da troponina consiste na determinação de um pior prognóstico para os pacientes com angina instável, quando de sua elevação na circulação. Valores de troponina I > 0,5 ng/l traduzem um pior prognóstico e, de acordo com Polanczyk, quando aumentamos o corte da troponina I de 0,4 ng para 1,5 ng, a especificidade para IAM se eleva de 87% para 97% (10). Sua sensibilidade para o diagnóstico de infarto é baixa na admissão, não devendo, portanto, ser um critério único de decisão quanto à liberação de um paciente com dor torácica da sala de emergência (10). Não deve ser utilizada para exclusão diagnóstica de infarto ou mesmo para definição de prognóstico até cerca de 16 a 18 horas, após o início dos sintomas (9). Todavia uma troponina normal não necessariamente garante um curso benigno de uma síndrome isquêmica (10) e sua normalidade pode facilitar a tomada de decisão em relação à manutenção de uma conduta mais conservadora (9); no entanto não deve ser usada como critério único para este propósito. Sua permanência na circulação por um período de 1 semana permite também a sua utilização para o diagnóstico tardio de IAM.

Nos casos específicos da CK-MB massa e Troponina I, ainda não temos uma padronização dos limites da normalidade, sendo ainda necessária uma uniformização desses valores (11).

## EXPERIÊNCIA DO HOSPITAL PRÓ-CARDÍACO

De acordo com o Projeto Dor Torácica iniciado no Hospital Pró-Cardíaco, em novembro de 1996, a avaliação dos marcadores de necrose miocárdica segue uma rotina de acordo com a rota em que o paciente é alocado, ou seja, de acordo com a avaliação clínico – eletrocardiográfica inicial. Segundo o protocolo inicial, os pacientes de média e alta probabilidade de doença coronariana aguda realizavam 4 dosagens seriadas de mioglobina e CK-MB (atividade enzimática), no intervalo de 3 horas cada, a partir da admissão hospitalar e 2 dosagens de troponina T (na admissão e nona hora).

Os pacientes de baixa probabilidade de insuficiência coronariana aguda, mas em que o diagnóstico não podia ser excluído à avaliação inicial, eram submetidos a duas dosagens de CK-MB, 2 dosagens de mioglobina e ainda a uma avaliação de troponina T. A experiência com os 515 casos iniciais de dor torácica revelou que, dos 239 pacientes que fizeram dosagens enzimáticas seriadas, 72 tiveram o diagnóstico final de infarto agudo do miocárdio e 98 tiveram o diagnóstico de angina instável.

Quando avaliamos uma primeira dosagem de mioglobina (1), qualquer dosagem de mioglobina (2), primeira e segunda dosagem de mioglobina seriadas (3), a primeira dosagem de CK-MB (4) e a primeira e segunda dosagem de CK-MB seriadas (5) nos pacientes com o diagnóstico de Infarto Agudo do Miocárdio, observamos os seguintes resultados:

	(1)	(2)	(3)	(4)	(5)
Sensibilidade	69%	93%	94%	50%	88%
Especificidade	88%	77%	77%	94%	99%
Valor Preditivo +	70%	63%	65%	77%	94%
Valor Preditivo –	88%	96%	96%	84%	95%
Acurácia	83%	82%	82%	83%	95%

Verificamos, portanto, uma sensibilidade maior da mioglobina admissional em relação à CK-MB admissional para o diagnóstico de infarto, sendo que a avaliação seriada da mioglobina não detectou todos os casos de IAM. O valor preditivo negativo das primeiras duas e três mioglobinas para o diagnóstico de IAM foi de 96% e 98 %, respectivamente e o da CK-MB foi de 95 % e 100%, respectivamente. A maioria dos resultados falso positivos da mioglobina e da CK-MB foi verificado em pacientes com o diagnóstico final de angina instável, sendo ambos freqüentemente concordantes, podendo representar injúria miocárdica mínima (12).

## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- 1- Rude R.E., Poole W.K., Muller J.E. et al. Eletrocardiographic and clinical criteria for recognition of acute myocardial infarction based on analysis of 3697 patients. *Am J.Card.*, 1983; 52:936-942.
- 2- Puleo P. R.; Roberts R. Plasma enzymes in acute myocardial infarction. Francis G.S., Alpert J.S. and Burchell H.B. *Modern Coronary Care*. USA Little, Brown and c. 1994:95
- 3- Vanderveen K.J., Wiiebrands AF. Isoenzymes of creatine phosphokinase in tissue extracts and in normal and pathological sera. *Clin. Chem. Acta*, 1996; 13:312 Abstract
- 4- Roberts R, Henry PD, Witteveen SAGJ, Sobel BE. Quantification of serum creatine phosphokinase (CPK) isoenzyme activity. *Am J Card.*, 1974, 33: 650-654.
- 5- Roberts R. Diagnoatic assessment of acute myocardial infarction based on lactate dehydrogenase and creatine kinase isoenzymes. *Heart Lung*, 1981;10:486-506.
- 6- Roberts R. Pathophysiology, recognition and treatment of acute myocardial infarction and its complications. Schlant. R., Alexander R.W., Rourke RA; Roberts R, Sonnenblick EH HURST's. *The Heart*, Eighth Edition, McGraw H Inc., 1994; chapter 60.
- 7- Gamarski R. Valor da mioglobina plasmática no diagnóstico de Infarto Agudo do Miocárdio. Tese de Mestrado – UFRJ-1995
- 8- Christenson R.H., Newby L.K., Ohman E.M. Cardiac Markers in the assessment of acute coronary syndromes. The strategy of chest pain units in emergency departments in the war against heart attacks. (Maryland chest pain conference), 1997. Editor Raymond Bahr
- 9- Newby K., Christenson R., Ohman M. Value of serial troponin T measures for early and late risk stratification in patients with acute coronary syndromes (GUSTO IIA) *Circulation* 1988; 98: 1853-1859.
- 10- Polanczyk CA, Lee T., Cook F. Cardiac Troponin I as predictor of major cardiac events in Emergency Department patients with acute chest pain. *J Am Coll Cardiol*. 1998; 32:8-14.
- 11- Holmvang L, Luscher M, Clemmensen P. Very early risk stratification using combined ECG and biochemical assessment in patients with unstable coronary artery disease TRIM (substudy). *Circulation*, 1998; 98 : 2004-2009.
- 12- Gamarski R., Bassan R., Volschan A., Scofano M., Dohmann H.F., Sanmartin C.H. Accuracy of plasma myoglobin determination for the diagnosis of acute myocardial infarction in patients with chest pain in the emergency room. *Journal of the American College of Cardiology*. Abstracts from the XIII World Congress of Cardiology Rio, April 26-30, 1998 pag 405 C .
- 13- Roberts R.; Kleiman N.S. Earlier diagnosis and treatment of acute myocardial infarction necessitates the need for a new diagnostic mind set. *Circulation*, 1994; 89:872-881.