

MARCADORES BIOQUÍMICOS DE NECROSE MIOCÁRDICA

O termo infarto agudo do miocárdio (IAM) deve ser utilizado quando há evidência de necrose miocárdica em contexto clínico de isquemia com elevação de marcadores de necrose miocárdica (preferencialmente troponina) acima do percentil 99 do limite máximo de referência e, pelo menos, um dos seguintes parâmetros: 1) sintomas sugestivos de isquemia miocárdica; 2) desenvolvimento de novas ondas Q no ECG; 3) novas ou presumivelmente novas alterações significativas no segmento ST, na onda T, ou BRE novo; 4) evidência, em exame de imagem, de perda de miocárdio viável ou de nova alteração segmentar de contratilidade ventricular; 5) identificação de trombo intracoronariano por angiografia ou necropsia.

O diagnóstico diferencial entre IAM com ou sem supradesnível do segmento ST depende exclusivamente do aparecimento ou não deste tipo de alteração ao ECG; o diagnóstico diferencial do IAM sem supradesnível de ST e angina instável (AI) depende da presença (IAM sem supra) ou não (AI) de marcadores de necrose miocárdica elevados.

Marcadores bioquímicos tradicionalmente mensurados eram as enzimas creatinoquinase (CK) total e desidrogenase láctica (LDH). Entretanto, outros marcadores também têm sido utilizados atualmente. O conjunto destas macromoléculas tem sido denominado de marcadores bioquímicos de lesão miocárdica. Em pacientes com quadro sugestivo, sem diagnóstico de IAM estabelecido, os marcadores bioquímicos são úteis para confirmar o diagnóstico. Além disso, fornecem informações prognósticas, visto que existe uma associação entre a elevação dos marcadores e o risco de eventos cardíacos a curto e médio prazos.

A creatinoquinase MB (CK-MB) é o marcador tradicionalmente utilizado, embora tenha limitações conhecidas. Idealmente, a CK-MB deve ser mensurada por meio de imunoensaio para dosagem da sua concentração no plasma (CK-MB massa) em vez da sua atividade. Metanálises de diagnósticos retrospectivos de IAM demonstram sensibilidade de 97% e especificidade de 90%. A CK-MB massa apresenta como principal limitação elevar-se após dano em tecidos não cardíacos (falsos positivos), especialmente em músculos liso e esquelético. A ocorrência de CK-MB positiva e troponina negativa pode ser explicada por trauma, rabdomiólise, convulsões ou miopatias, em que a CK-MB se eleva, mas na maioria dos casos não há causa aparente ou outras moléculas que mitigam a CK-MB, como as moléculas irregulares ou macro CKs. Nos casos com CK-MB elevada e troponina normal, ambas dentro de sua janela, deve-se basear a decisão clínica no resultado da troponina.

As troponinas são proteínas do complexo de regulação miofibrilar que não estão presentes no músculo liso. Existem três subunidades: troponina T, troponina I e troponina C. A troponina C é coexpressa nas fibras musculares esqueléticas de contração lenta e não é considerada um marcador específico cardíaco. Técnicas de imunoensaios com anticorpos monoclonais específicos para troponinas T cardíaca (TnTc) e troponina I cardíaca (TnIc) têm sido comparados com CK-MB massa. Acredita-se que estes ensaios têm duas principais vantagens em relação à CK-MB: maior especificidade para lesão miocárdica e habilidade em detectar pequenas lesões miocárdicas, não detectáveis pela CK-MB. TnIc e TnTc são significativamente mais sensíveis que CK-MB massa. Considerando-se as limitações em estabelecer um padrão ouro para o diagnóstico de IAM, estima-se que a CK-MB massa e as troponinas tenham desempenho diagnóstico semelhante nas primeiras 12 a 24 horas de evolução do infarto.

É estimado que em torno de 30% a 40% dos pacientes com angina instável apresentem troponinas elevadas, mas são escassas as evidências histológicas para definir se estes pacientes tem necrose miocárdica. Existe uma tendência em acreditar que indivíduos com troponinas elevadas e CK-MB normal tenham "microinfartos". Há estudos prospectivos demonstrando que pacientes sem diagnóstico de infarto, mas com troponinas elevadas, têm risco maior de eventos cardiovasculares a curto e médio prazos. Embora as troponinas sejam um fator prognóstico, elas não devem ser utilizadas

isoladamente para definir o risco. Nenhum marcador bioquímico é perfeitamente acurado para determinar dano miocárdico.

Por outro lado, níveis anormais de marcadores bioquímicos, incluindo as troponinas, não traduzem obrigatoriamente diagnóstico de IAM. Apesar da identificação acurada de necrose miocárdica pelas troponinas, não informam a(s) causa(s) de necrose, que podem ser múltiplas, incluindo etiologias não coronarianas, como taquiarritmias, trauma cardíaco por intervenções ou acidente de veículo, insuficiência cardíaca, hipertrofia de VE, miocardite e pericardite, ou, ainda, condições não cardíacas graves, como sepse, queimadura, falência respiratória, doenças neurológicas agudas, embolia pulmonar, hipertensão pulmonar, toxicidade medicamentosa, quimioterapia e insuficiência renal. A maior limitação das troponinas convencionais é sua baixa sensibilidade quando o paciente tem tempo de início do quadro inferior a 6 horas. Com as troponinas de alta sensibilidade passou a ser possível detectar níveis mais baixos, em menor tempo após início do quadro isquêmico e, então, menor tempo para detecção do IAM.

A mioglobina é um marcador precoce de necrose miocárdica, precedendo a liberação de CK-MB, porém, não é específica para o músculo cardíaco e pode ser liberada em diversas condições, como dano muscular esquelético, distrofia muscular, insuficiência renal, uremia grave, choque, trauma e após cirurgias. Por não ser um marcador cardioespecífico, sua principal vantagem parece ser a detecção do IAM nas primeiras horas de evolução. Entretanto, um valor alterado não determina o diagnóstico de IAM, necessitando de confirmação com outros marcadores. Por outro lado, pela elevada sensibilidade precoce, a mioglobina normal pode auxiliar a afastar o diagnóstico de IAM (elevado valor preditivo negativo).

O peptídeo natriurético tipo B (BNP) e o fragmento N-terminal do pró-BNP (NT-proBNP) são excelentes marcadores de diagnóstico e progressão da insuficiência cardíaca, mas nas síndromes coronarianas agudas não houve benefício adicional ao uso dos marcadores de necrose tradicionalis.

Embora estes marcadores (CK-MB massa, troponinas e mioglobina) sejam importantes fatores prognósticos de eventos cardíacos, eles não necessitam ser mensurados em conjunto em todos os pacientes com suspeita de síndrome isquêmica do miocárdio instável.

MARCADOR	TECIDO FONTE	TEMPO PARA AUMENTAR APÓS LESÃO MIOCÁRDICA	TEMPO PARA RETORNAR AO NORMAL
TROPONINA	Coração	3 a 4 horas	10 a 14 dias
TROPONINA DE ALTA SENSIBILIDADE	Coração	dentro de 3 horas	10 a 14 dias
CK-MB	Primariamente coração, mas também músculo esquelético	3 a 6 horas, pico em 12 a 14 horas	48 a 72 horas
MIOGLOBINA	Coração e outras células musculares	2 a 3 horas, pico em 8 a 12 horas	dentro de um dia

Do ponto de vista de marcadores bioquímicos de necrose miocárdica, o diagnóstico de IAM deve ser feito de acordo com os seguintes critérios:

1. Troponina T ou I: aumento acima do percentil 99 em pelo menos uma ocasião nas primeiras 24 horas de evolução;
2. Valor máximo de CK-MB, preferencialmente massa, maior do que o limite superior da normalidade em duas amostras sucessivas; valor máximo de CK-MB acima de duas vezes o limite máximo da normalidade durante as primeiras horas após o evento. Na ausência de CK-MB ou troponina, CK total acima de duas vezes o limite superior pode ser utilizada, mas este biomarcador é consideravelmente menos satisfatório do que a CK-MB.

Assessoria Científica – Lab Rede

Referência
Arq Bras Cardiol 2014; 102(Supl.1):1-61.