

AVALIAÇÃO DE RISCO CARDÍACO E O DIAGNÓSTICO DO INFARTO AGUDO DO MIOCÁRDIO NO LABORATÓRIO DE ANÁLISES CLÍNICAS

CARDIAC RISK ASSESSMENT AND DIAGNOSIS OF ACUTE MYOCARDIAL INFARCTION IN CLINICAL LABORATORY

ISABELE CARRILHO JARROS¹, GERSON ZANUSSO JUNIOR^{2*}

1. Acadêmica do Curso de Pós-Graduação em Análises Clínicas da Faculdade Ingá; 2. Farmacêutico-Bioquímico, Mestre em Ciências Farmacêuticas pela Universidade Estadual de Maringá (UEM). Docente da Faculdade Ingá (UNINGÁ).

* Rua Governador Manoel Ribas, 245, centro, Nova Esperança, Paraná, Brasil. CEP 87600-000. gersonjr17@hotmail.com

Recebido em 25/07/2014. Aceito para publicação em 07/08/2014

RESUMO

Sendo responsável por um elevado número de óbitos no Brasil, o infarto agudo do miocárdio (IAM), chama a atenção por sua incidência. Assim como o exame clínico, testes bioquímicos e imunológicos, auxiliam um diagnóstico mais preciso, em conjunto com exames de imagem, como o ecocardiograma. Este estudo tem como objetivo, através de revisão bibliográfica, avaliar os métodos disponíveis para diagnóstico laboratorial de IAM e avaliação do risco cardíaco no laboratório de análises clínicas. Os exames hoje disponíveis para uso no diagnóstico do IAM são: Aspartato aminotransferase (AST), Creatina fosfoquinase (CK-total), Creatina fosfoquinase fração MB (CK-MB), Lactato desidrogenase (LDH), Mioglobina e Troponina e, como pré-marcadores do risco cardíaco, Homocisteína e Proteína C reativa ultra-sensível (PCR-US). Encontrar um marcador cardíaco ideal requer uma análise da situação clínica do paciente, as particularidades de cada marcador, sensibilidade e especificidade analítica, a estrutura física e financeira do laboratório, e ainda o tempo e custo de cada teste a ser realizado.

PALAVRAS-CHAVE: Infarto agudo do Miocárdio, diagnóstico, biomarcadores cardíacos.

ABSTRACT

Being responsible for a high number of deaths in Brazil, acute myocardial infarction (AMI), draws attention to its incidence. As the clinical examination, biochemical and immunological tests, assist a more accurate diagnosis, in conjunction with imaging, such as echocardiography. This study aims, through literature review, evaluate the available methods for laboratory diagnosis of AMI and cardiac risk assessment in the clinical laboratory. The tests currently available for use in the diagnosis of AMI are: Aspartate aminotransferase (AST), Creatine kinase (CPK), Creatine kinase fraction MB (CK-MB), Lactate dehydrogenase (LDH), myoglobin and troponin and as pre-markers of cardiac risk, homocysteine and CRP - ultrasensitive. Finding

an ideal cardiac marker requires an analysis of the patient's clinical condition, the characteristics of each marker, sensitivity and analytical specificity, physical and financial structure of the laboratory, and the time and cost of each test to be performed.

KEYWORDS: Acute Myocardial infarction, diagnosis, cardiac biomarkers.

1. INTRODUÇÃO

Responsável por aproximadamente 60.080 óbitos no Brasil até 2004, sendo encontrados valores relativamente parecidos em países desenvolvidos, o infarto agudo do miocárdio (IAM) vem sendo apontado como principal causa de morte isolada no país. Mesmo não sabendo exatamente o número de infartos que ocorrem no Brasil, calcula-se em 300 mil a 400 mil casos anuais, e ainda, estima-se que a cada 5 a 7 casos ocorra um óbito. Nas primeiras horas de manifestação do IAM acontece a maior parte das mortes, 40%-65% na primeira hora, e cerca de 80% nas primeiras 24 horas. Atualmente, apesar de grandes avanços nos setores de diagnóstico e terapêutico a taxa de mortalidade por esta doença ainda apresenta-se muito elevada^{1,2}.

Decorrente de uma interrupção abrupta do fluxo sanguíneo nas vias coronárias, que pode ser acometida por vários fatores, o IAM acontece por uma isquemia no músculo cardíaco, levando a necrose irreversível deste órgão. Há a diminuição no volume de ejeção sanguínea e, portanto um aumento da atividade cardíaca, como mecanismo compensatório, que aumenta a isquemia no tecido cardíaco. Caracterizado por dor precordial em aperto com irradiação para o membro superior esquerdo, pescoço, mandíbula e dorso, mesmo que nem todos os pacientes sofram os mesmos sintomas; ou ainda alterações eletrocardiográficas e elevação das enzimas cardioespe-

cíficas^{3,4}.

Em grande parte dos casos de IAM, são decorrentes de doença aterosclerótica coronariana, todavia há outros possíveis mecanismos, como: doença arterial coronária não-aterosclerótica (trauma, espasmo, artrite, espessamento intimal), anormalidades congênitas, êmbolos na artéria coronária, hipercoagulabilidade, aumento no consumo de oxigênio e drogas⁵.

Regularmente, as placas ateroscleróticas são responsáveis pela oclusão da artéria coronária. Existem vários fatores orgânicos e/ou ambientais que favorecem para o risco de IAM e a formação das placas, como: tabagismo, hipertensão arterial, diabetes *mellitus*, dislipidemias, obesidade, sedentarismo e hereditariedade. Formam-se pelo acúmulo de gordura, que são depositadas na parede do vaso sanguíneo, obstruindo o fluxo sanguíneo. Dessa maneira, hábitos alimentares saudáveis e exercícios físicos contribuem evitando alguns desses fatores que levam ao IAM⁶.

A inicial consequência bioquímica da isquemia no miocárdio consiste na cessação de glicólise aeróbica e consequentemente no estabelecimento da glicólise anaeróbica dentro de poucos segundos. Isso leva a uma produção inadequada de fosfatos de alta energia e ao acúmulo de ácido láctico, o que resulta na diminuição do pH celular e em alterações metabólicas. Sem energia para a manutenção da atividade metabólica normal e integridade da membrana celular a célula morre por necrose, liberando suas macromoléculas na circulação⁷.

O paciente com suspeita de IAM primeiramente tem seus sinais e sintomas avaliados no exame clínico, sendo os mais frequentes a elevação da pressão arterial, a presença de dor no peito ou em alguns casos no membro superior esquerdo, suor frio, falta de ar, palpitações, náuseas ou vômitos. O método mais usado é o eletrocardiograma seriado, que demonstra alterações na maior parte dos casos de IAM. Ainda, pode ser realizados exames como: raio-X de tórax, ressonância magnética, imagem nuclear e tomografia computadorizada^{4,8}.

Em conjunto com os exames de imagens e clínico, e para o diagnóstico definitivo, são realizados exames laboratoriais bioquímicos, em sua maioria enzimáticos. Dentre os testes laboratoriais mais utilizados na rotina para o diagnóstico de IAM estão, Creatinina fosfoquinase (CK), Creatina fosfoquinase fração MB (CK-MB), Lactato desidrogenase (LDH), Aspartato aminotransferase (TGO/AST), Mioglobina e Troponina. Testes estes que possuem grande variabilidade analítica, de sensibilidade e especificidade, de metodologias empregadas e também do custo financeiro. Ainda, atualmente faz parte da rotina laboratorial o pedido de exames utilizados como pré-marcadores de risco cardíaco como Homocisteína e PCR ultra-sensível⁹.

De acordo com a União Europeia Sociedade de Cardiologia (ESC) e do Colégio Americano de Cardiologia

(ACC), os critérios para o diagnóstico de IAM foram recentemente redefinidos. Pelo menos duas das três seguintes características devem ser atendidas para diagnosticar corretamente um infarto: sintomas típicos, padrão característico ascensão e queda de um marcador painel cardíaco mioglobina, Creatinoquinase-MB (CK-MB), Troponina I e um padrão típico eletrocardiograma envolvendo o desenvolvimento de ondas Q. Se os sintomas típicos são observados, o teste eletrocardiográfico demonstra-se altamente específico para o IAM¹⁰.

Neste contexto, o presente trabalho tem como objetivo de avaliar os métodos disponíveis para diagnóstico laboratorial de IAM e avaliação do risco cardíaco no laboratório de análises clínicas.

2. MATERIAL E MÉTODOS

O presente trabalho foi desenvolvido através de revisão bibliográfica do tipo exploratória descritiva, baseada em pesquisa de livros e artigos científicos, nas bases de dados Pubmed, EBSCO e Lilacs, referentes ao tema escolhido.

DESENVOLVIMENTO

Exames laboratoriais utilizados na rotina clínica para avaliação de risco cardíaco e diagnóstico de iam

Aspartato aminotransferase (TGO/AST)

Encontrado em valores elevados em pacientes com IAM em 1954, foi o primeiro biomarcador cardíaco a ser utilizado na prática clínica como diagnóstico. A aspartato aminotransferase é uma enzima encontrada no músculo cardíaco, no músculo esquelético, e em órgãos como fígado, rins e pâncreas. Após qualquer lesão aguda de tecido onde pode ser encontrada, a AST é liberada das células lesadas. Os níveis de AST começam a se elevar entre 8 e 12 horas após o infarto, atingindo um pico máximo entre 24 a 48 horas, e retorna ao nível normal entre três e oito dias^{11,12}.

Vários interferentes podem elevar o nível sérico de AST, como: exercícios físicos, injeções intramusculares, medicamentos (anticoncepcionais orais, metildopa, opiáceos, salicilatos, preparações digitálicas, dentre outros), sendo utilizados os testes de AST na monitoração de terapias que utilizam essas drogas que podem ser consideradas hepatotóxicas. Também podem ser obtidas em necrose hepática, anemias hemolíticas, pancreatite aguda, cirrose hepática, hepatites, icterícia obstrutiva, queimaduras severas, cateterização, etc^{13,14}.

Pode ser avaliada através de espectrofotometria, no qual avalia a atividade da enzima. Os ensaios eram complicados de executar e não eram práticos para fornecer res-

posta clinicamente significativas, devido à demora da execução. Ensaio modernos para AST são realizados em analisadores químicos altamente automatizado, atualmente, e os resultados podem ser disponibilizados em poucos minutos após o recebimento da amostra¹⁵.

Atualmente, não é utilizada na rotina laboratorial, no auxílio ao diagnóstico do IAM devido à sua inespecificidade e por ser pouco sensível em relação a marcadores recentemente descobertos, como a Troponina. Era utilizada como auxiliar de testes de dosagem de CK-TOTAL e LDH¹⁶.

Lactato desidrogenase (LDH)

A lactato desidrogenase catalisa a oxidação reversível do lactato a piruvato, na presença da coenzima NAD⁺, atuando como doador ou acceptor de hidrogênio. Esta enzima está presente no citoplasma de todas as células do organismo, sendo encontrada, principalmente no miocárdio, fígado, músculo esquelético, rins e eritrócitos¹⁴.

Sua atividade pode ser quantificada através de reação direta, onde o lactato é convertido em piruvato, ou ainda, a reação reversa, em que o piruvato retorna a forma de lactato. Entre os métodos citados, o de maior predomínio entre os laboratórios, é a reação direta. Mesmo com a cinética da reação mais rápida, volume de amostra menor e custo inferior do cofator necessário, a reação reversa é pouco utilizada por oferecer muitas desvantagens¹⁷.

Por estar presente em vários tecidos, a lactato-desidrogenase, assim como a CK, possui isoenzimas, que formam o nível total de LDH ocorrem em concentrações diferentes, entretanto pode acontecer uma elevação de apenas um tipo de isoenzima sem que ocorra um desvio do nível de LDH total da faixa normal. A fração LD-1 é principalmente encontrada no rim, coração e eritrócitos, a LD-2 no músculo cardíaco, a LD-3 nos pulmões, LD-4 no pâncreas e LD-5, em sua maioria no fígado e em menor quantidade no músculo esquelético, apesar de encontramos todas as isoenzimas, mesmo que em menor disponibilidade, no músculo esquelético. As enzimas individuais podem ser diferenciadas através de três métodos: pelo calor, eletroforese ou ainda métodos imunológicos. Sendo que, durante o aquecimento, LD-1 e LD-2 não são destruídas, pois são termoestáveis, na eletroforese LD-5 possui um arraste mais lento do que LD-1 e LD-2, e provas imunológicas são capazes de diferenciar a LD-1. A determinação da desidrogenase hidroxibutírica (HBDH) pode substituir a dosagem da LD-1, por seus valores serem equivalentes. No IAM, ocorre elevação moderada da LD-1 e leve da LD-2 logo nas primeiras horas após o infarto, encontrando-se o pico entre 48 e 72 horas, e volta aos valores de normais dentro de 10 a 14 dias^{12,17,18}.

Em geral, o doseamento da LDH é realizado quando, a análise de CK-TOTAL ou CK-MB já não possuam a sensibilidade necessária, devido ao tempo de retorno dos níveis séricos normais da creatinoquinase, ou seja, depois de 2 a 4 dias após a suspeita de IAM¹⁶.

Alguns fatores podem interferir nos resultados do teste, tais como: álcool, anestésicos, aspirina, clofibrato, narcóticos, procainamida, mitrimicina e fluoretos, ou ainda em doenças como: distrofia muscular progressiva, leucemias, anemia perniciosa e megaloblástica, doenças renais e carcinoma generalizado podem elevar o valor de LDH. O ácido ascórbico pode gerar a diminuição do valor de LDH, ou ainda a hemólise da amostra biológica pode resultar em aumento falso-positivo dos valores de LDH. Por ser distribuída em vários tecidos, acredita-se que o doseamento da LDH-Total não seja o ideal para o diagnóstico do IAM, por não ser específico nem para doenças cardíacas, nem para doenças hepáticas, mas quando usado em conjunto com outros testes, ou até mesmo suas isoformas, torna-se eficiente para o diagnóstico^{13,19}.

A avaliação de LDH pode ser feita rapidamente e com baixo custo, onde em situações de rotina, demonstram parâmetros satisfatórios na confirmação do diagnóstico, monitoração e avaliação do tamanho da lesão cardíaca. A introdução de ensaios de Troponina na década de 1990 eliminou uso de LDH isoenzimas como marcadores de necrose miocárdica^{15,20}.

Creatina fosfoquinase (CK)

A enzima também conhecida por creatina fosfoquinase (CK), catalisa a fosforilação reversível da creatina pela adenosina trifosfato com a criação de creatina fosfato, sendo predominante em células musculares, como cérebro, músculo liso, músculo cardíaco e músculo esquelético. Por ser uma molécula dimérica, possui monômeros denominados: M e B, que resulta em três isoenzimas para a CK: a fração BB, MB e MM²¹.

A fração CK-BB encontra-se predominantemente no cérebro e músculo liso, a CK-MB predominantemente no músculo cardíaco e a CK-MM no músculo esquelético. Há ainda uma fração denominada de CK-Mt, encontrada no espaço entre as membranas internas e externas das mitocôndrias, e equivalendo a 15% da atividade da CK-total cardíaca²².

São identificadas através de eletroforese, onde a CK-BB migra para o ânodo e a CK-MM para o cátodo. Ou ainda, podem ser realizados métodos como a cromatografia por troca iônica e a precipitação imunoquímica, para a separação da CK. A CK-total aumenta nas primeiras 3 a 6 horas após o início do quadro de sintomas, apresentando um pico entre 18 a 24 horas e permanecendo alterada por 48 a 72 horas após o episódio do infarto. A CK tem comportamento semelhante à AST,

entretanto em lesões hepatocelular aguda, que quase sempre produz alterações de AST, não exerce mudança alguma em CK^{12,23,24}.

É possível que a CK esteja aumentada sem que exista uma lesão cardíaca como, por exemplo, injeções intramusculares, traumas, cirurgias, intoxicações por barbitúricos, o uso de anfotericina B, meningite bacteriana, encefalite, acidentes vasculares cerebrais, após exercício físico moderadamente intenso, ou ainda, devido a ingestão de álcool, entre outras condições. Por isso a CK-total, como diagnóstico de Infarto Agudo do Miocárdio, deve ser associada com outro biomarcador mais sensível, como a própria fração CK-MB. Na ausência de testes como a troponina e a CK-MB, que são testes mais específicos, pode ser utilizado a CK-total^{19,25}.

Segundo Motta¹⁴, o método para determinação de CK-total é o de Oliver-Rosalki:

“Os métodos mais empregados utilizam a reação reversa, onde em condições ótimas se desenvolve seis vezes mais rapidamente que a reação direta. Olivier descreveu uma sequência de reações onde a transformação de creatina fosfato em creatina e ATP, catalisada pela creatina quinase é acoplada ao sistema hexo-quinase/glicose 6-fosfato desidrogenase/NADH. A variação na absorvância em 340 nm é medida na avaliação de CK. Rosalki incluiu um tiol ao reagente para aumentar a atividade da CK mantendo os grupos sulfidrílicos na forma reduzida. A modificação proposta por Szasz é sensível e apresenta boa precisão e está livre da interferência exercida pela adenilato-quinase. Em química seca (DT Vitros) o ativador N- acetilcisteína restaura a atividade de CK que inicia a sequência de reações que culminam com a união da H₂O₂ e o corante leuco.”

Entre os problemas do uso da determinação da CK total estão: o período de tempo relativamente curto que a enzima se encontra elevada no soro após o infarto e o problema de falso-positivo em razão de uma lesão do músculo esquelético, como por exemplo, a aplicação de injeções ou excesso de exercícios físicos¹⁶.

Creatina fosfoquinase fração MB (CK-MB)

A fração MB da creatina fosfoquinase é encontrada principalmente no músculo cardíaco. Para o doseamento dessa fração, podem ser utilizados métodos como: pelo espectrofotômetro e testes imuno-histoquímicos. Através de espectrofotometria é possível avaliar a atividade da CK-MB, enquanto no outro, também seja possível verificar a atividade, porém com maior sensibilidade e especificidade, no qual tem sido mais recomendado^{9,26}.

O nível sérico de CK-MB passa a se alterar dentro de 3 a 6 horas após o IAM, atingindo um pico máximo entre 12 e 24 horas e retorna ao nível normal dentro de 48 a 72 horas. Segundo a literatura, em alguns dos casos, os laboratórios não efetuam o doseamento de CK-MB sem

que haja uma alteração no teste de CK-total, mesmo que em pequena parte de pacientes que sofreram um IAM, apresentaram elevação da CK-MB, sem que ocorra variação do valor de CK-total, permanecendo nos valores normais de referência, entretanto, na rotina laboratorial, são realizados os testes de CK-total e CK-MB em conjunto, onde se avalia a relação de ambos. A nível hospitalar, a determinação da CK-MB é realizada de imediato, por apresentar sensibilidade no diagnóstico de 50% após três horas após os sintomas do IAM^{1,27}.

Há uma relação estabelecida entre CK-total e CK-MB para realização dos métodos de quantificação da CK-MB, onde foram elaboradas duas formas para a expressão: a primeira é na forma de percentual da CK-total (MB/CK-total); já a segunda, baseia-se na forma de unidades de massa, onde multiplica-se a CK pela percentagem do valor da MB, ou ainda diretamente a fração MB determinada por imunoensaio^{12,26}.

Devido à inibição da subunidade M por anticorpos anti-M, a CK-MB pode ser dosada indiretamente pela atividade da isoenzima CK-B no soro, podendo representar a CK-BB ou também conhecida como macro CK, sendo que esta é praticamente pouco encontrada no sangue periférico. São descritas duas subunidades de macro CK: tipo 1, citoplasmática, que é a CK-MM ou CK-BB ligada a IgA ou IgG; e a tipo 2, mitocondrial, liberada em lesão tecidual específica. Porém, ambas podem levar a um resultado falso-positivo de CK-MB, quando aumentada por situações como: algumas neoplasias malignas, como resposta a esteroides sexuais, atividade da vitamina D e metabólitos, reperfusão hepática, uropatia obstrutivas, hepatite C crônica com ausência de crioglobulinemia, miosite, doenças autoimunes, hipotireoidismo, dentre outras. Mais raramente, a macro CK tipo 1, foi descrita em pacientes com síndrome do intestino irritável e doença broncopulmonar crônica, já a macro CK tipo 2, pode ser considerada como um sinal de malignidades ocultas. Por isso, causam dúvidas mediante ao diagnóstico do IAM e, alguns estudos apontam a macro CK como a principal causa da elevação da CK-MB em pacientes não infartados^{28,30}.

O seu aumento em situações que não demonstram ser IAM ocorre em: contusão cardíaca, procedimentos cirúrgicos cardíacos, cardioversão, angioplastia coronariana transluminal, pericardite, miocardite, taquicardia supraventricular prolongada, cardiomiopatia, insuficiência cardíaca congestiva, angiografia coronariana entre outros. Cerca de 30% dos pacientes com desconforto torácico, que não apresentam a elevação da CK-MB, apresentaram o diagnóstico de IAM quando também avaliado a dosagem da Troponina. Baixos níveis de CK-MB podem ser encontrados no sangue de indivíduos saudáveis^{18,31}.

Em relação ao custo dos reagentes, para a realização dos testes de CK e CK-MB, encontram-se valores de

R\$ 0,25 e R\$ 1,20 por exame, respectivamente, enquanto os kits para dosagens de mioglobina, que custam R\$ 24,00 por exame, sendo mais acessíveis financeiramente³².

Mais recentemente, foram realizados estudos que propõem a avaliação da CK-MB através de amostras de saliva, substituindo a amostra utilizando sangue, o que pode facilitar na realização do exame, devido à facilidade de manipulação da amostra de saliva, que ao contrário da amostra sanguínea, não sofre hemólise, é uma forma não invasiva e pode-se obter um volume maior para as análises. Embora não é conhecido o mecanismo subjacente ao aumento do CK-MB, o plasma é obviamente a principal fonte de secreções salivares, e qualquer mudança no sangue dos níveis de CK-MB podem levar a uma semelhante, embora em menor escala, modificação dos níveis séricos da enzima³³.

Mioglobina

É uma hemoproteína de baixo peso molecular, ligante e transportadora de oxigênio, localizada no citoplasma celular, desse modo, são liberadas quando a célula é lesada irreversivelmente. Foi a primeira proteína não enzimática utilizada no diagnóstico do IAM, descoberta durante a década de 1970. A mioglobina é a primeira proteína que se altera após um episódio de IAM, entretanto, apesar de apresentar boa sensibilidade, não possui especificidades para o diagnóstico do IAM, por estar presente no músculo cardíaco e no músculo esquelético^{17,34}.

Os níveis séricos de mioglobina começam a se elevar a partir de 3 horas após o IAM, atingindo ao pico máximo em cerca de 9 horas e retornam a faixa normal, em média de 30 horas. A dosagem de mioglobina se torna mais útil quando usada em conjunto com outros marcadores cardíacos, resultando em uma rápida determinação do IAM, especialmente em pacientes com dor torácica atípica ou alterações eletrocardiográficas inespecíficas, sendo utilizada principalmente em serviços de emergências^{12,34}.

O melhor método empregado consiste na determinação sérica da mioglobina realizados através de técnicas imunológicas, como ELISA. Usado como teste complementar de técnicas como do doseamento de CK-MB, TnI ou TnT. Por não possuir a cárdio-especificidade, pode levar a resultados falso-positivo, em casos de lesões musculares e em portadores de insuficiência renal aguda^{16,20}.

A maioria dos hospitais nos Estados Unidos não oferecem a Mioglobina como parte de diagnóstico infarto do miocárdio, a introdução de novos ensaios de Troponina de alta sensibilidade certamente irá fazer testes de Mioglobina obsoletos³³.

É excretada pela urina através da filtração glomerular

renal, por isso uma lesão renal pode interferir nos resultados, aumentando os níveis séricos, assim levando a um resultado falso-positivo, em relação ao diagnóstico do IAM. O método mais simples usado para a detecção da mioglobina se dá por teste urinário com uma fita-reagente para hemoglobina, que também reage com a mioglobina urinária^{11,12}.

Troponina

As troponinas são proteínas encontradas nas células musculares esqueléticas e cardíacas, entretanto possuem diferentes formas, onde são codificadas por diferentes genes, formam um complexo que regula a interação cálcio-dependente da miosina com actina. A maior parte da troponina encontra-se ligada aos miofilamentos, entretanto cerca de três a oito por cento encontra-se livre no citosol. O surgimento inicial no plasma é resultante da liberação da troponina citosólica seguido de uma liberação mais prolongada resultante da degradação dos miofilamentos. Suas subunidades são: Troponina T (TnT) que estão ligadas a miosina, Troponina I (TnI) que é uma inibidora de actina, Troponina C (TnC) que está ligada ao cálcio regulando sua concentração e Troponinas TnTc e TnIc^{12,20,35}.

Após uma lesão cardíaca, são liberadas as formas de troponina I e troponina T, que são quantificadas através de imunoensaios, podendo ser analisados, atualmente em analisadores imunoquímicos automatizados, a fim de separá-las, evitando uma possível reação-cruzada. A TnI é altamente específica para o músculo cardíaco, porém não é aparente no sangue de pessoas saudáveis, mostrando-se elevadas apenas em episódios de IAM, e permanece alterada, em média, por 7 a 10 dias após o infarto. As subunidades de troponinas T e I apresentam significativa diferença entre as formas musculares cardíaca e esquelética; a TnIc possui uma sequência de 31 aminoácidos adicionais não pertencentes ao músculo esquelético; já a TnTc difere do músculo esquelético em apenas 11 aminoácidos^{20,36,37}.

No mercado existem testes para determinação de duas troponinas: TnT e TnI, mas apenas um laboratório (Roche) comercializa o teste de determinação da troponina T, entretanto a troponina I é usado com maior frequência, sendo o marcador de escolha para o diagnóstico do IAM³⁸.

Os testes para o doseamento da troponina I existentes, usam anticorpos que se dirigem exclusivamente à isoforma cardíaca, pelo que se podem considerar testes específicos para a detecção da disfunção cardíaca, sendo que, quanto maior for o número de anticorpos usados na reação, melhor a sensibilidade do teste. Os testes considerados de 1ª geração, que surgiram aproximadamente na década de 1980, usavam apenas um tipo de anticorpo, o que tornava o teste um tanto inespecífico e de difícil

avaliação. Recentemente, os testes de 2ª geração utilizam as formas livres e complexas de Tpl, e modificações pós-translacionais, usando dois ou três tipos de anticorpos, combinados a um especificamente³⁸.

A reação anticorpo-antígeno troponínico pode ser afetada por vários fatores, dentre eles: a presença de lipídios na amostra, ou de certos fármacos, e ainda a ocorrência de hemólise. Na literatura, também é descrito que a presença de vestígios de fibrina nas amostras de sangue, podia conduzir a resultados falsos positivos³⁹.

É considerado um dos marcadores mais específicos na detecção do IAM em longo prazo, porém tem sua sensibilidade é reduzida durante as primeiras 6 horas a partir do início dos sintomas. Apresentando-se negativo, deve-se realizar novamente o doseamento em até 12 horas depois. Por isso, são recomendáveis para avaliação do paciente que se apresentam depois de 24 horas do IAM⁴⁰.

A TnTc e TnTc são marcadores considerados padrão ouro no diagnóstico e na avaliação de risco cardíaco, recomendados pela ESC (*European Society of Cardiology*) e ACC/AHA (*American College of Cardiology/American Heart Association*), sendo indispensáveis em portadores de doenças que diminuem a especificidade da CK-MB. Atualmente, foi desenvolvido um teste de TnTc mais sensível, reduzindo seu limite de referência e o tempo de detecção na circulação, sendo possível avaliar a lesão, duas horas após o início dos sintomas. É chamado de TnTc-ultrassensível^{34,35}.

Foram desenvolvidos teste para a determinação rápida e qualitativa da TnTc, onde por método imunocromatográfico, em que o resultado pode ser obtido após 15 minutos; e da TnT, que é realizada através do método de ECLIA (imunoenensaio de electroquimioluminescência). Ainda não foram estabelecidos um valor padrão de corte (cut-off) entre os fabricantes dos testes, isto leva a divergência entre os valores de referência para cada laboratório^{36,41}.

Apesar de ser um excelente teste, possui limitações em relação às interferências analíticas e por doenças secundárias, como por exemplo, artrite reumatoide, lúpus eritematoso sistêmico, esclerodermia e polimiosite ou S. Sjogren, nas quais possuem alteração no Fator Reumatoide, ou ainda em indivíduos saudáveis que apresentem a alteração do Fator Reumatoide (cinco por cento da população). Há comprovação, através de estudos, que demonstram a existência de falsos-positivos de Troponina na presença do Fator Reumatoide circulante, e em pelo menos um desses estudos essa interferência é ultrapassada através da utilização de um soro policlonal contra Fator Reumatóide³⁵.

Homocisteína

A homocisteína é um aminoácido sulfídrico formado a partir do metabolismo da metionina, onde dá-se início

da S-adenosilmetionina, que é demetilada formando a S-adenosil-homocisteína, que sofre um processo de hidrólise gerando a adenosina e homocisteína⁴².

Há uma relação entre seus níveis elevados no sangue e a chance aumentada de provocar complicações cardíacas, sendo considerada como fator independente de doença cardiovascular, e como um fator de risco tão importante quanto hipercolesterolemia, hipertensão e tabagismo, em relação às doenças cardiovasculares. Na homocistinúria, sendo uma doença genética de enzimas que estão relacionadas ao processo de metabolismo da homocisteína, encontram-se concentrações elevadas do aminoácido, no qual, o paciente pode apresentar arteriosclerose precoce e tromboembolismo venoso e arterial⁴³.

O estado nutricional pode ser considerado o parâmetro mais importante na regulação da concentração da homocisteína, entre as causas não-genéticas de hiper-homocisteinemia, destacando as alterações nutricionais relacionadas a deficiências das vitaminas B12, B6 e folato, que são cofatores no metabolismo da homocisteína⁴⁴.

Para o doseamento da homocisteína plasmática total, podem ser realizadas metodologias como a de Pfwiffer *et al.* (1999), na qual apresenta boa sensibilidade, especificidade e reprodutibilidade, onde é feita cromatografia líquida de alto desempenho, e detectada por fluorimetria e eluição isocrática. Atualmente, os métodos para dosar a homocisteína plasmática total (a soma de homocisteína, homocisteína, homocisteína-cisteína e homocisteína ligada à proteína) implicam as amostras de plasma à redução para liberar todas as ligações dissulfeto antes da determinação da quantidade total de homocisteína^{45,46}.

O aumento da Homocisteína pode ser causado por defeitos genéticos, deficiências nutricionais, disfunção renal, alcoolismo, hipotireoidismo, ou certos medicamentos. Os valores de referência da homocisteína podem variar dependendo da metodologia de dosagem do aminoácido, tendo um nível médio de referência de 11,6 µmol/L. Os níveis plasmáticos de homocisteína total podem variar conforme a idade e o sexo do indivíduo. Entretanto, taxas reais de níveis plasmáticos normais de homocisteína não têm sido estabelecidos, e bons padrões de referência para calibrar ensaios em diferentes laboratórios não estão disponíveis, o que dificulta as comparações entre os laboratórios^{47,48}.

PCR- US

A proteína C reativa é uma proteína de fase aguda, sintetizada pelo fígado que ativa diversos processos do sistema imunológico (complemento e fagocitose) em resposta às citocinas, que reflete inflamação ativa sistêmica. A inflamação tem papel potencial no início, na progressão e na desestabilização das placas de ateroma. Logo que os

macrófagos se infiltram na parede vascular, elaboram citocinas que modulam a migração, a proliferação e a função de células inflamatórias⁴⁹.

A função da PCR é conhecida desde os anos 30 do século XX, porém a dosagem desta proteína, na cardiologia, se encontra em valores mais baixos do que os detectáveis pelo método mais antigo. Assim, para a detecção dos níveis mínimos, criou-se o método chamado ultrasensível. As diretrizes estabelecidas em 2003, pela *Center for Disease Control and Prevention and the American Heart Association* (AHA), incluíram a PCR-us como ferramenta essencial para a tomada de decisão terapêutica^{36,50}.

Tem sido consideravelmente associada ao risco cardiovascular, por ser um marcador de processos inflamatórios, a PCR-us pode ser viável na estratificação do risco de eventos coronarianos. Pode ser obtido o seu doseamento através de dois métodos, que são os mais utilizados: o turbidimétrico e nefelométrico, sendo que as duas metodologias, como já comprovado, apresentam a mesma sensibilidade, não ocorrendo diferença significativa na presença discreta de hemólise ou lipemia. O método de ELISA também demonstra grande sensibilidade, entretanto não é recomendado para a rotina de laboratórios de grande porte^{50,51}.

É considerado um marcador sensível na monitoração de inflamação aguda, isquemias, traumas e destruição de tecidos, ou ainda quando feita em dosagens seriadas, é utilizado na monitoração de infecção em pós-operatório e controle de doenças inflamatórias e infecciosas. Não deve ser realizada sua determinação em fumantes, obesos, diabéticos, portadores de osteoartrite, pacientes em uso prolongado de anti-inflamatórios e mulheres em terapia de reposição hormonal. É um bom marcador, tanto da presença de um evento necrótico no miocárdio, como também da sua gravidade e extensão, prevenindo riscos futuros. Em pacientes com IAM, níveis séricos elevados da PCR-us se relaciona com maior extensão da área de necrose do miocárdio. Valores inferiores a 1mg/l demonstram baixo risco de eventos cardiovasculares, de 1 a 3 mg/l médio risco e acima de 3 mg/l alto risco. É usada, principalmente nas salas de emergência, quando a Troponina não se encontra aumentada, porém há dor precordial^{52,53}.

3. CONCLUSÃO

Durante um longo período, o uso dos marcadores cardíacos limitava-se a avaliar a presença ou ausência da lesão miocárdica, entretanto com os avanços e melhorias em pesquisas, levando ao desenvolvimento de novas técnicas e formas de avaliação, hoje é possível saber o tamanho da lesão, determinar se há um processo de oclusão, dentre outras informações obtidas a partir dos testes.

Atualmente, a determinação de Troponina sérica e padrão ouro para o diagnóstico, demonstrando ser o teste mais específico e de maior sensibilidade, principalmente por não ser encontrada na circulação sanguínea de indivíduos saudáveis.

Diferentemente, enzimas como AST e LDH são complementares aos outros testes, como quando o exame é realizado após o tempo de detecção da CK-total e CK-MB. AST por ser marcador de lesão hepática, atualmente está em desuso, por não ser tão específico como outros marcadores mais recentes. O uso de CK-total e CK-MB, apresentam maior viabilidade em comparação a Mioglobina, por terem maior especificidade e menor custo benefício, mesmo sendo a Mioglobina o primeiro marcador a se alterar após o IAM. A PCR-ultrasensível e a Homocisteína são apenas pré-marcadores, ou seja, podem assinalar um possível risco de lesão miocárdica, por isso não é usado com frequência no diagnóstico, podendo ser útil para o acompanhamento de pacientes com histórico familiar de IAM, ou ainda, para pacientes em tratamento após o IAM.

Apesar de nem todos os laboratórios terem a estrutura física e financeira para a realização de todos os testes, é possível encontrar em laboratórios de pequeno e médio porte, teste como: CK-total, CK-MB, os testes rápidos de TnT e TnIc, AST e LDH. Faz-se necessário avaliar a particularidade de cada teste, correlacionar com o estado do paciente e definir o marcador ideal para cada tipo de situação.

REFERÊNCIAS

- [1] IV Diretriz da Sociedade Brasileira de Cardiologia sobre Tratamento do Infarto Agudo do Miocárdio com Supradesnível do Segmento ST. Arquivos Brasileiros de Cardiologia. 2009;93:e179-e264.
- [2] Avezum Á, Carvalho ACC, Mansur AdP, Timerman A, Guimarães AC, Bozza AEZ, et al. III Diretriz sobre tratamento do infarto agudo do miocárdio. Arquivos Brasileiros de Cardiologia. 2004;83:1-86.
- [3] Grobden RB, Nathoe HM, Januzzi JL, Jr., van Kimmenade RR. Cardiac markers following cardiac surgery and percutaneous coronary intervention. Clin Lab Med. 2014;34(1):99-111, vii.
- [4] Castro I. Cardiologia princípios e práticas. Porto Alegre 1999.
- [5] Antman EM, Braunwald E. Acute myocardial infarction. In: Braunwald E, Zipes DP, Libby P editors. Heart Disease: a textbook of cardiovascular medicine. . 6th ed. Philadelphia. 2001.
- [6] Kalil Filho R. Infarto Agudo do Miocárdio. 2009.
- [7] Robbins SL, Cotran RS, Kumar VY. Patologia estrutural e funcional. 6^a ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan. 2000.
- [8] Gupta ED, Sakthiswarry R. Myocardial infarction false alarm: Initial electrocardiogram and cardiac enzymes Asian Cardiovascular & Thoracic Annals. 2013; 22(4).

- [9] Henriques S, Lélis M, Jesus H, Araújo JN. Biomarcadores cardíacos nas síndromes coronárias agudas. *Ver Soc Port Med Interna*. 2006; 13(2):113-25.
- [10] Kim TK, Oh SW, Hong SC, Mok YJ, Choi EY. Point-of-Care Fluorescence Immunoassay for Cardiac Panel Biomarkers. *J Clin Lab Anal*. 2014.
- [11] Aldous SJ. Cardiac biomarkers in acute myocardial infarction. *International Journal of Cardiology*. 2013; 164:282-94.
- [12] Ravel R. Laboratório Clínico. Aplicações Clínicas dos dados laboratoriais. 6ª ed ed. Rio de Janeiro. 2011.
- [13] Nigam PK. Biochemical markers of myocardial injury. *Indian J Clin Biochem*. 2007; 22(1):10-7.
- [14] Motta VT. Bioquímica. 2ª ed ed. Rio de Janeiro. 2001.
- [15] Lewandrowski KB. Cardiac markers of myocardial necrosis: a history and discussion of milestones and emerging new trends. *Clin Lab Med*. 2014; 34(1):31-41, xi.
- [16] Lozovoy MAB, Priesnitz JC, Silva SA. Infarto agudo do miocárdio: aspectos clínicos e laboratoriais. *Interbio*. 2008; 2(1):4-10.
- [17] Henry JB. Diagnóstico clínico e tratamento por métodos laboratoriais. 20ª Ed ed. São Paulo. 2008.
- [18] Evia JRB. Síndrome coronario agudo: Marcadores de lesión miocárdica *Rev Mex Patol Clin*. 2007; 116-35.
- [19] Young DS. Effects of drugs on clinical laboratory tests. 5ª ed. Washington DC. 2000.
- [20] Godoy MFd, Braile DM, Purini Neto J. A troponina como marcador de injúria celular miocárdica. *Arquivos Brasileiros de Cardiologia*. 1998; 71:629-33.
- [21] Burtis CA, Ashwood ER. Fundamentos de Química Clínica. 4ª ed ed. Rio de Janeiro. 1998.
- [22] Sancher RA, Mcpherson RA. Widman: interpretação clínica dos exames laboratoriais. . 11ª ed. São Paulo: Manole. 2002.
- [23] Moreira FT, Dutra RA, Noronha JP, Sales MG. Novel sensory surface for creatine kinase electrochemical detection. *Biosens Bioelectron*. 2014; 56:217-22.
- [24] Wallach J. Interpretação de Exames Laboratoriais. 7ª ed. Rio de Janeiro: Editora Médica Científica Ltda. 2003.
- [25] Kruse JM, Enghard P, Schroder T, Hasper D, Kuhnle Y, Jorres A, et al. Weak diagnostic performance of troponin, creatine kinase and creatine kinase-MB to diagnose or exclude myocardial infarction after successful resuscitation. *Int J Cardiol*. 2014; 173(2):216-21.
- [26] Singh V, Martinezclark P, Pascual M, Shaw ES, O'Neill WW. Cardiac biomarkers - the old and the new: a review. *Coron Artery Dis*. 2010; 21(4):244-56.
- [27] Gamarski R. Marcadores de Necrose Miocárdica. *SOCERJ*. 1999.
- [28] Maghamiour N, Safaie N. High Creatine Kinase (CK)-MB and Lactate Dehydrogenase in the Absence of Myocardial Injury or Infarction: A Case Report. *J Cardiovasc Thorac Res*. 2014; 6(1):69-70.
- [29] Almeida Camarozano AC de, Gaspar Henriques LM. [A macromolecule capable of modifying CK-MB results and of inducing false acute myocardial infarction diagnosis]. *Arq Bras Cardiol*. 1996; 66(3):143-7.
- [30] Campos A, Pimenta L, Gamarski R, Volschan A, Melo LA, Mesquita ET. Utilização da CK-MB (massa) na Sala de Emergência para o Diagnóstico de Macro CK Simulando IAM. *SOCERJ*. 1999.
- [31] Santos ESd, Baltar VT, Pereira MP, Minuzzo L, Timerman A, Avezum A. Comparação entre troponina I cardíaca e CK-MB massa em síndrome coronariana aguda sem supra de ST. *Arquivos Brasileiros de Cardiologia*. 2011; 96:179-87.
- [32] Cavalcanti AB, Heinisch RH, Albino EdC, Zunino JN. Diagnóstico do infarto agudo do miocárdio. Valor da dosagem de mioglobina sérica comparada com a creatinofosfoquinase e sua fração MB. *Arquivos Brasileiros de Cardiologia*. 1998; 70:75-80.
- [33] Mirzaii-Dizgah I, Hejazi SF, Riahi E, Salehi MM. Saliva-based creatine kinase MB measurement as a potential point-of-care testing for detection of myocardial infarction. *Clin Oral Investig*. 2012; 16(3):775-9.
- [34] Silva SH, Moresco RN. Biomarcadores cardíacos na avaliação da síndrome coronariana aguda. *Scientia Medica*. 2011:132-42.
- [35] Bento A, Vasconcelos J, Aguiar C, Caeiro A, Jara A. [Troponins can fool]. *Rev Port Cardiol*. 2010; 29(9):1419-23.
- [36] Ramasamy I. Biochemical markers in acute coronary syndrome. *Clin Chim Acta*. 2011; 412(15-16):1279-96.
- [37] Leal JCF, Braile DM, Godoy MF, Purini Neto J, Paula Neto A, Ramin SL, et al. Avaliação imediata da troponina I cardíaca em pacientes submetidos à revascularização do miocárdio. *Rev Bras Cir Cardiovasc*. 1999; 14(3):247-53.
- [38] Martins CS. Troponina. Estrutura, Fisiopatologia e Importância Clínica para Além da Isquemia Miocárdica. . *ArquiMed* 2009; 23(6):221-40.
- [39] Flores-Solis LM, Hernandez-Dominguez JL, Otero-Gonzalez A, Gonzalez-Juanatey JR. Cardiac troponin I and creatine kinase MB isoenzyme in patients with chronic renal failure. *Nefrologia*. 2012; 32(6):809-18.
- [40] López-Sendón J. Troponinas y otros marcadores de daño miocárdico. Mitos y realidades. *Revista Española de Cardiología*. 2003; 56(01):16-9.
- [41] Araújo MP, Mesquita ET. Avaliação de Marcadores Prognósticos na Síndrome Coronariana Aguda sem Supradesnivelamento do Segmento ST na Sala de Emergência. *SOCERJ*. 2005; 50-6.
- [42] Neto JRF, Chagas ACP. A homocisteína como fator de risco coronariano. *Atherosclerosis*. 2001; 12(1):20-5.
- [43] Lobato GR, Pereira GR. Análise dos Níveis de Homocisteína Plasmática em Pacientes com Insuficiência Renal Crônica. 65 ed. São Paulo: NewsLab; 2004.
- [44] Venâncio LS, Burini RC, Yoshida WB. Hiper-homocisteinemia na doença arterial periférica. *J Vasc Bras*. 2004; 3:31-7.
- [45] Mendes L, Santos JF, Seixo F, Fonseca N, Lourenço J, Mateus A, et al. Impacto da homocisteinemia na gravidade da doença coronária e no prognóstico de doentes submetidos a intervenção coronária percutânea. *Rev Bras Cardiol*. 2006; 14(1):40-6.
- [46] Tavares JR, D'Almeida V, Diniz DC, Terzi CA, Cruz EN, Stefanini E, et al. Análise dos Níveis de Homocisteína Plasmática em Pacientes com Angina Instável *Arq Bras Cardiol*. 2002; 79(2):161-6.
- [47] Bydlowski Sergio Paulo, Magnanelli Antonio Carlos, F CDdA. Hiper-homocisteinemia e doenças vaso-occlusivas. *Arq Bras Cardiol*. 1998; 71(1):69-76.

- [48]Lentz SR, Haynes WG. Homocysteine: is it a clinically important cardiovascular risk factor? *Cleve Clin J Med*. 2004; 71(9):729-34.
- [49]Lima LM, Carvalho MdG, Loures-Vale AA, Fonseca Neto CPd, Garcia JCdF, Saad JA, et al. Proteína C-reativa ultra-sensível em pacientes com diagnóstico de doença arterial coronariana estabelecido por angiografia. *Jornal Brasileiro de Patologia e Medicina Laboratorial*. 2007; 43:83-6.
- [50]Thomasi DI, Batistella F, Bem AF. Proteína C reativa-ultra sensível (PCR-US) e aterosclerose: o papel inflamatório das doenças cardíacas. Santa Maria: Saúde; 2008. 14-20.
- [51]Lima JCC, Moreira A, Lima D, Correia LCL. Validação da medida de proteína C-reativa de alta sensibilidade (PCR-as) por quimioluminescência para estimativa de risco cardiovascular em indivíduos ambulatoriais: análise comparativa com nefelometria. *Jornal Brasileiro de Patologia e Medicina Laboratorial*. 2005; 41:15-9.
- [52]Ridker PM, Hennekens CH, Buring JE, Rifai N. C-reactive protein and other markers of inflammation in the prediction of cardiovascular disease in women. *N Engl J Med*. 2000; 342(12):836-43.
- [53]Mercatelli C. PCR Ultra-sensível e Risco Cardiovascular. 72 ed. São Paulo: NewsLab. 2005.

