

Atualização no diagnóstico de risco cardíaco

Encontro de negócios e atualização científica em
Medicina Diagnóstica

Adagmar Andriolo

adagmar.andriolo@dhomo.com.br

Campinas, 19 de outubro de 2012

Conflito de interesses

➤ Nada a declarar.



Sumário

- Marcadores de lesão cardíaca isquêmica
- Utilidade
- Tipos
 - Mioglobina
 - Creatino quinase total
 - Creatino quinase -MB
 - Índice CK-MB/CK total
 - Isoformas de CK-MB
- Troponinas
 - TnT
 - TnI
- Outros marcadores
 - Peptídeo natriurético tipo B
 - Proteína C reativa
 - Mieloperoxidase
 - Albumina modificada pela isquemia



Marcadores de lesão cardíaca isquêmica

➤ Utilidade:

1. Diagnóstico
2. Estratificação de risco - prognóstico

Pacientes com dor pré-cordial, com suspeita de serem portadores de síndrome coronariana aguda.



Mioglobina

- Proteína de baixo peso molecular
- Presente em músculos esquelético e cardíaco
- Dinâmica:
 - Eleva em 2 a 4 horas após início dos sintomas
 - Atinge o pico em 6 a 12 horas
 - Retorna ao normal em 24 a 36 horas
- Elevada na disfunção renal crônica



Mioglobina (cont.)

- Estratégia de dosagem:
 - Dosagens seriadas a cada 1 ou 2 horas
- Critério:
 - Elevação de 25 a 40% é significativa
- Baixa especificidade
- Sensibilidade próxima a 90%
- Com advento das troponinas, a dosagem de mioglobina se tornou desnecessária

Am Heart J 2004;148(4):574-8
Clin Chem Acta 2007;380(1-2):213-6

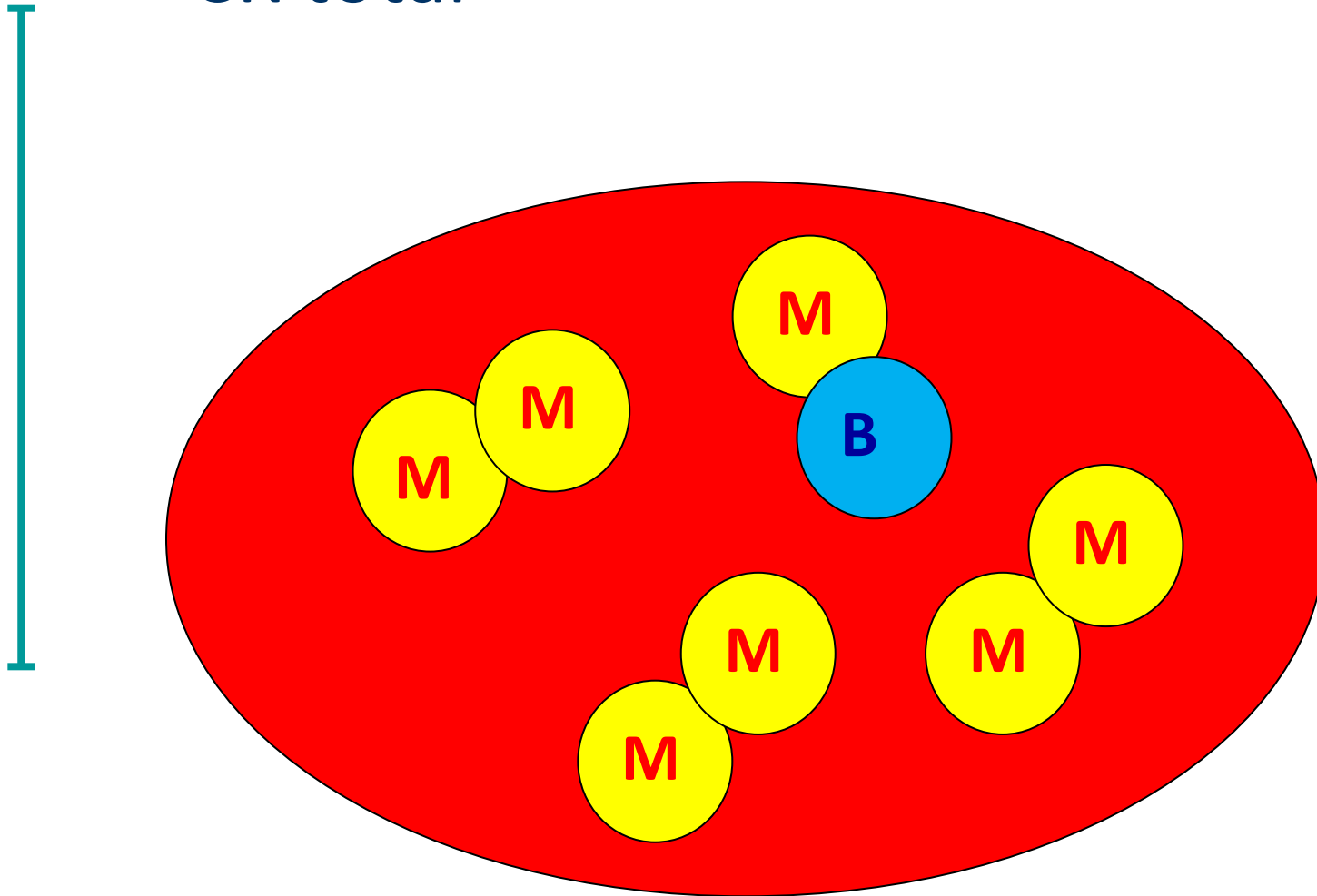


Creatino quinase total - CPK

- Nível basal reflete massa muscular total
- Altera com atividade física, injeção, eletromiografia etc
- Possui três isoenzimas:
 - CPK - MM: Predominante no músculo esquelético e na circulação.
 - CPK - MB: Pre **MM** nante no músculo cardíaco.
 - CPK - BB: Cérebro, músculo liso e musculatura fetal **MB** amente ausente da circulação em condições normais.

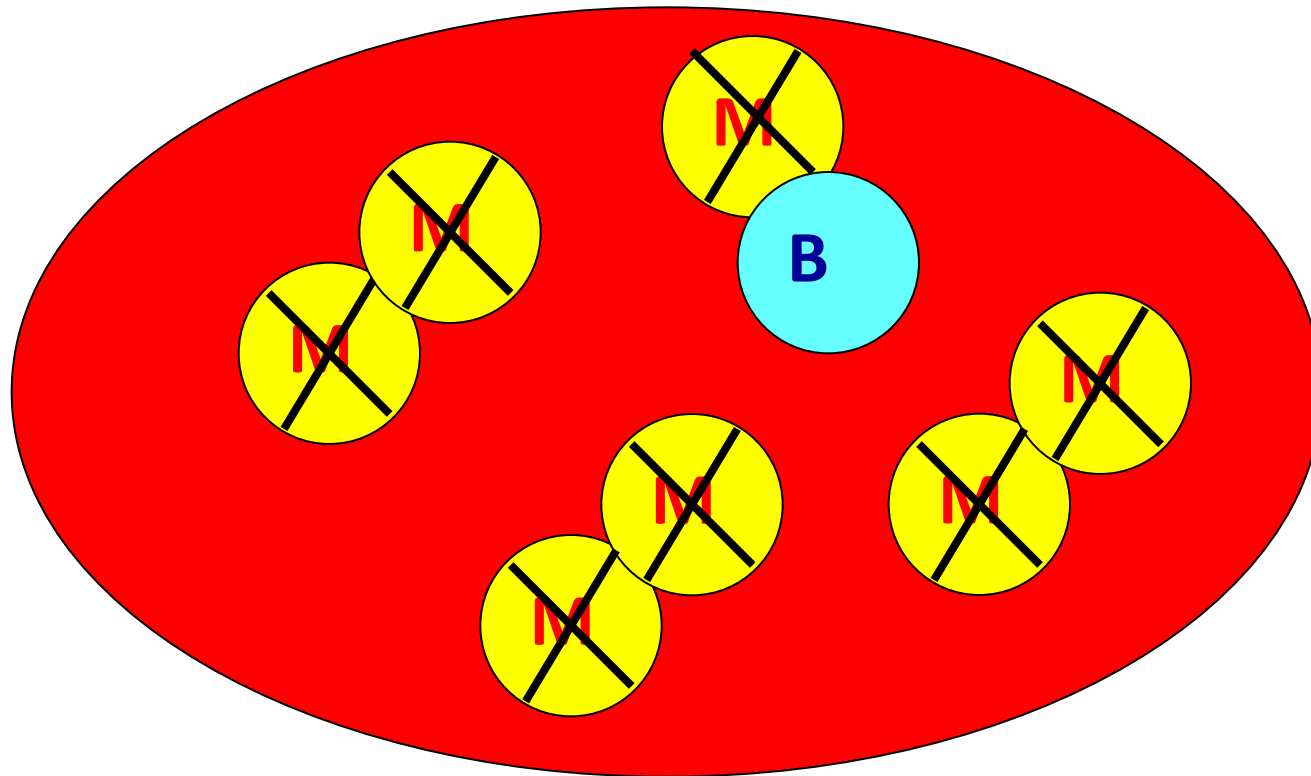


CK total



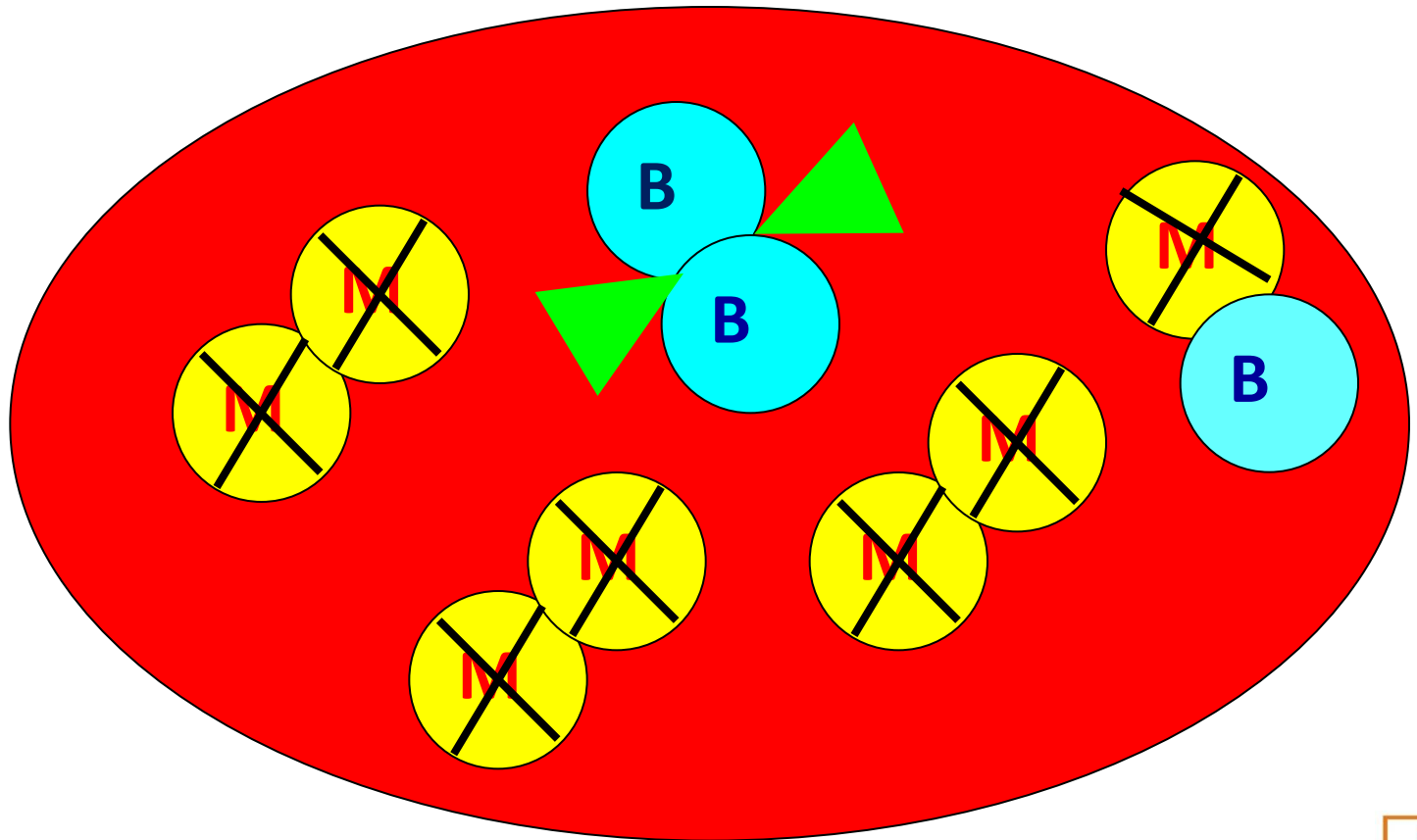
Dosagem imunológica de CK-MB

Um anticorpo específico bloqueia a fração M e preserva a fração B, cuja atividade é determinada.



Resultados discordantes

Macro CK: presença de CK-BB ligada à IgG ou à IgA
CK mitocondrial (câncer metastático)



Creatino quinase MB – CK-MB

- Era o marcador de escolha antes das troponinas
- Pode fornecer resultados falso positivos
- Unidade de medida: Atividade - U/L
- Critério diagnóstico:
 - Dois resultados seguidos com tendência de elevação
 - Um resultado com valor maior que duas vezes o limite superior de referência



Creatino quinase – MB (cont.)

➤ Dinâmica:

- Eleva em 4 a 6 horas após início dos sintomas
- Atinge pico em 24 horas
- Retorna ao normal em 48 a 72 horas

➤ Dosagem tardia útil para diagnóstico de reinfarto

➤ Resultados discordantes com troponina – 28%



Creatino quinase – MB massa

- Quantificação da massa da enzima e não da sua atividade
- Não sofre influência de Macro CK e CK-BB
- Unidade de medida: Concentração - ng/mL
- Resultados falso positivos:
 - Rabdomiólise
 - Exercício físico intenso
 - Polimiosite
 - Eletromiografia, injeção



Índice CK-MB/CK total

- Critério diagnóstico:
 - Inferior a 3: lesão de músculo esquelético
 - Superior a 5: lesão de músculo cardíaco
 - Entre 3 e 5: zona cinzenta, inconclusivo
- Só tem utilidade clínica com resultados alterados
- Aumenta especificidade, mas perde sensibilidade

Adams JE et al. Cardiac troponin I. A marker with high specificity for cardiac injury *Circulation* 1993;88:101-6



Isoformas de CK-MB

- CK-MB pode ser fracionado por eletroforese em duas isoformas:
 - CK-MB1 normalmente presente na circulação
 - CK-MB2 liberada na lesão cardíaca
- CK-MB2 é convertida a CK-MB1 na periferia
- Em condições normais, $CK-MB1 > CK-MB2$
- Na lesão miocárdica, $CK-MB1 < CK-MB2$



CK-MB2

- Dinâmica:
 - Detectada entre 2 a 4 horas após início dos sintomas
 - Atinge pico em 6 a 9 horas
- Sensibilidade – 92% após 6 horas do início dos sintomas (mioglobina 79% e CK-MB 66%)



Troponinas cardíacas

- Marcadores de escolha atual, utilizadas como parâmetro central para a definição de infarto agudo do miocárdio

J Am Coll Cardiol. Sep 2000;36(3):959-69

- Interpretação independente dos níveis de CK-MB e do eletrocardiograma

- Um único valor elevado é suficiente para estabelecer diagnóstico

J Am Coll Cardiol 2007;50(7):e1-e157

- Resultado não é necessário para instituir terapêutica trombolítica se segmento ST estiver elevado

Gersh BJ and Anderson JL. Thrombolysis and myocardial salvage. Results of clinical trials and the animal paradigm--paradoxical or predictable? Circulation 1993;88:296-306.



Troponinas cardíacas (cont.)

- São proteínas regulatórias presentes em músculo cardíaco e esquelético
 - Troponina I (TnI)
 - Troponina T (TnT)
 - Troponina C (TnC)
- Os genes de TnC cardíaca e esquelética são idênticos
- Os de TnI e TnT cardíacos e esqueléticos são distintos - a alta especificidade miocárdica



Redefinição de IAM

Quadro Clínico + Troponina alterada

Hochholzer W et al. New Definition of Myocardial Infarction: Impact on Long-term Mortality. Am J Med 2008;121(5):399-405.

Aumento na mortalidade – comparado com os critérios da WHO.

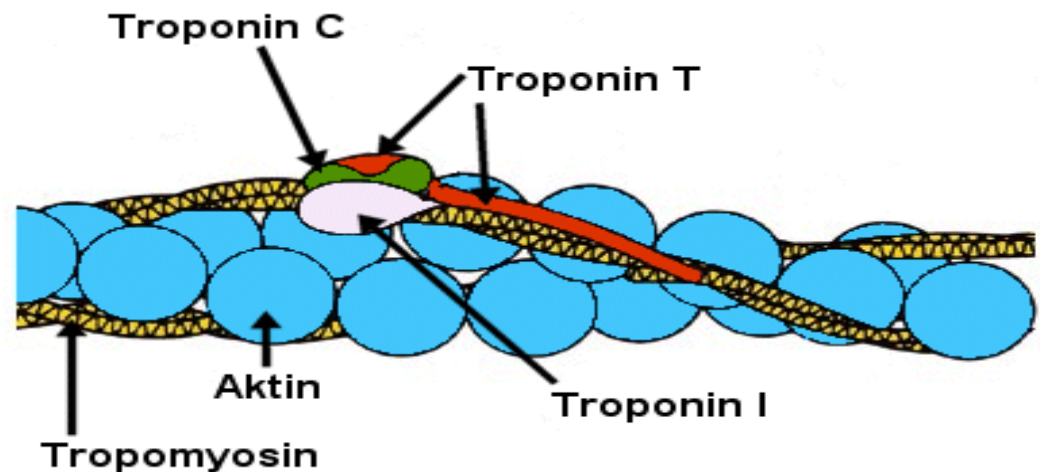


Troponinas cardíacas (cont.)

➤ Valores de referência:

- Valor acima do percentil 99 com ensaio garantindo CV inferior a 10% neste nível

American College of Cardiology e European Society of Cardiology



Troponinas cardíacas (cont.)

- Causas de variação interensaios
 - Falta de padronização
 - Diferentes anticorpos monoclonais
 - TnI e TnT modificadas em circulação
 - Diferentes reações cruzadas
- A sensibilidade, a especificidade e a precisão dos diferentes conjuntos diagnósticos variam significativamente



Troponinas cardíacas (cont.)

➤ TnT

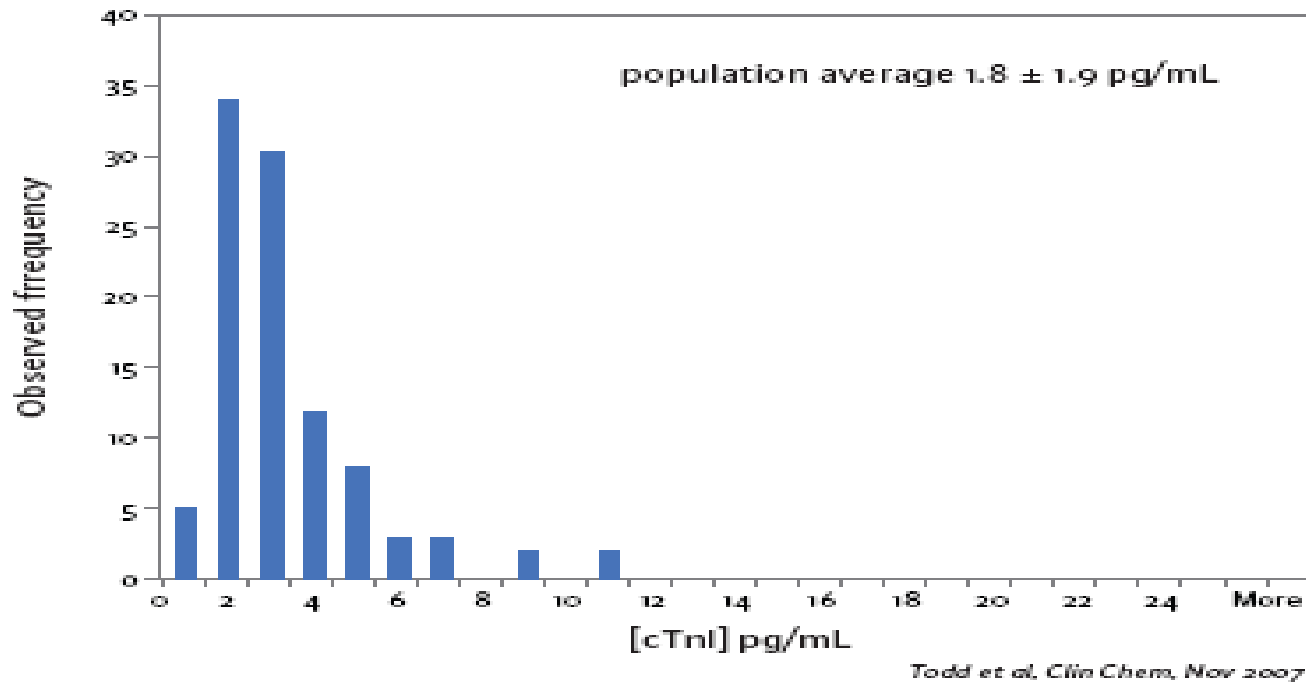
- Apenas um fabricante
- Percentil 99 e CV 10% bem estabelecidos

➤ TnI

- Vários fabricantes
- Diferentes limites de referência
- Variações interensaio de até 20 vezes



Detecção de Troponina em indivíduos aparentemente normais



Todd J. Ultrasensitive Flow-based Immunoassays Using Single-Molecule Counting . Clin Chem 2007;53:1990-5



Equipamento - Empresa	LID	Percentil 99	Valor de corte com variação de 10%
ARCH STAT – Abbott Diagnostics	0,009µg/L (9 pg/mL)	0,012µg/L (12 pg/mL)	0,032µg/L (32 pg/mL)
Centaur – Siemens	0,02µg/L (20 pg/mL)	0,08µg/L (80 pg/mL)	0,1µg/L (100 pg/mL)
Access – Beckman Couter	0,01µg/L (10 pg/mL)	0,04µg/L (40 pg/mL)	0,06µg/L (60 pg/mL)
Immulite – Siemens	0,1µg/L (100pg/mL)	0,2µg/L (200 pg/mL)	0,6µg/L (600 pg/mL)
Dimension Vista - Siemens	0,015µg/L (15 pg/mL)	0,04µg/L (40 pg/mL)	0,04µg/L (40 pg/mL)
Dimension RXL – Siemens	0,04µg/L (9 pg/mL)	0,07µg/L (70 pg/mL)	0,14µg/L (140 pg/mL)
Vitros – Ortho Clinical Diagnostics	0,012µg/L (12 pg/mL)	0,034µg/L (34 pg/mL)	0,034µg/L (34 pg/mL)
Troponina T (5th –quinta geração), Cobas/Modular – Roche Diagnostics	0,005µg/L (5 pg/mL)	0,014µg/L (14 pg/mL)	0,014µg/L (14 pg/mL)

Tabela 1

LID – Limite inferior de detecção (Sensibilidade Analítica)

Percentil 99 - Valor de corte para o Percentil 99

10% variação nos pontos de corte – Valor de corte para variações inferiores a 10%.



Poder diagnóstico dos marcadores em relação ao tempo de início da dor pré cordial

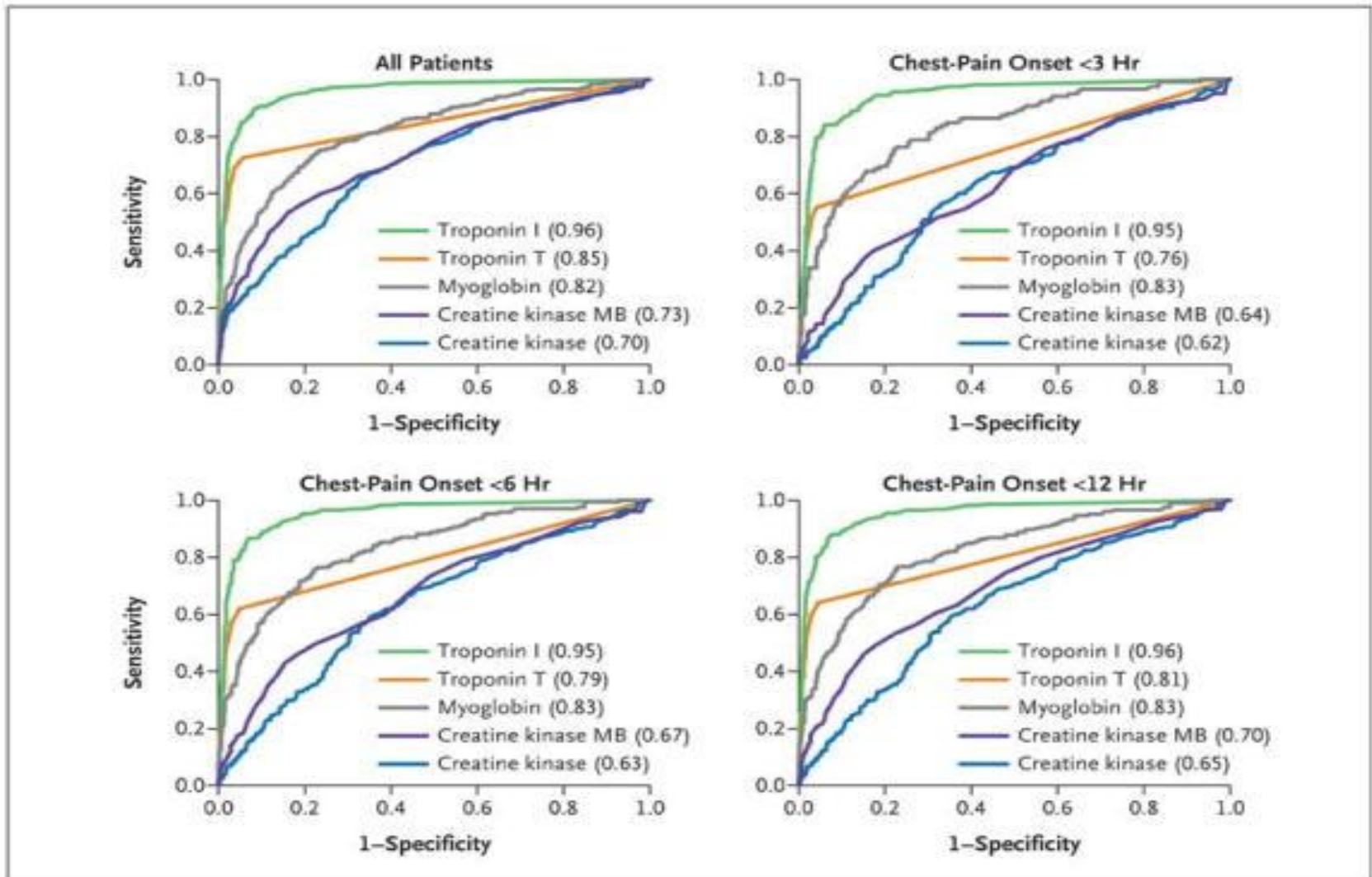


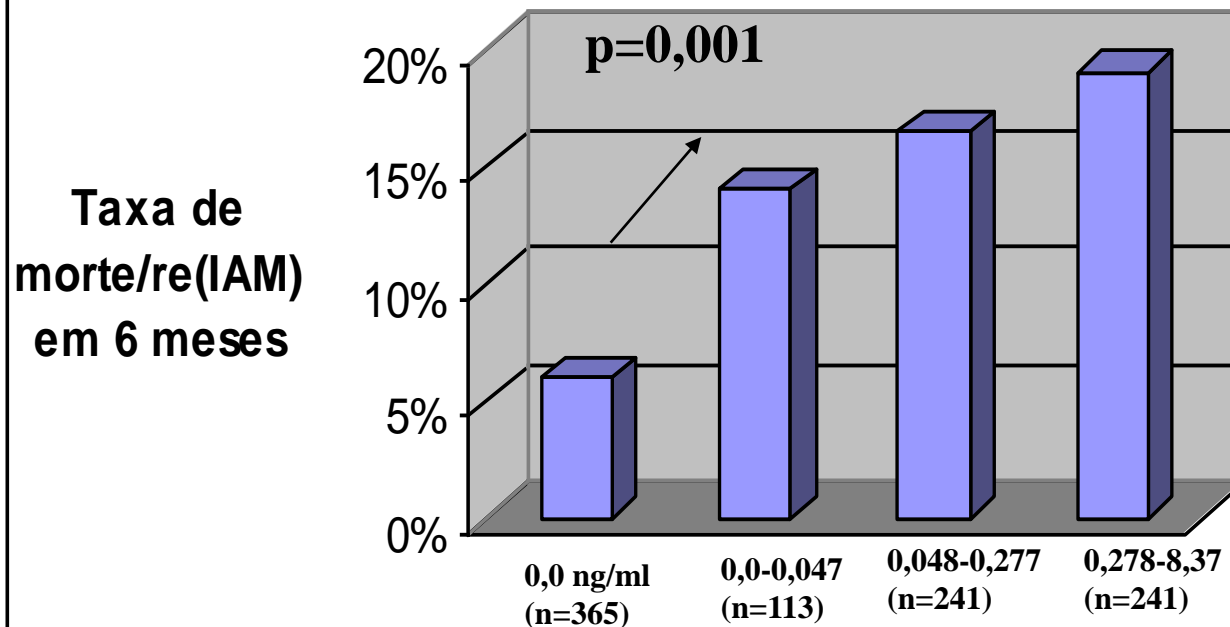
Table 3. Correct Diagnosis of Acute Myocardial Infarction, According to the Time of a Single Sensitive Troponin I Assay.*

Time of Testing	Detection of Myocardial Infarction <i>% of patients</i>
On admission	
0 to <6 hr after chest-pain onset	87.7
6 to 12 hr after chest-pain onset	94.5
>12 hr after chest-pain onset	100
After admission	
At 3 hr	100
At 6 hr	100

* The diagnostic criteria for acute myocardial infarction were a troponin I level (as measured by sensitive assay) above the 99th percentile of 0.04 ng per milliliter in at least one measurement and a rise or fall in the level of at least 30%.

Troponinas no estabelecimento do prognóstico

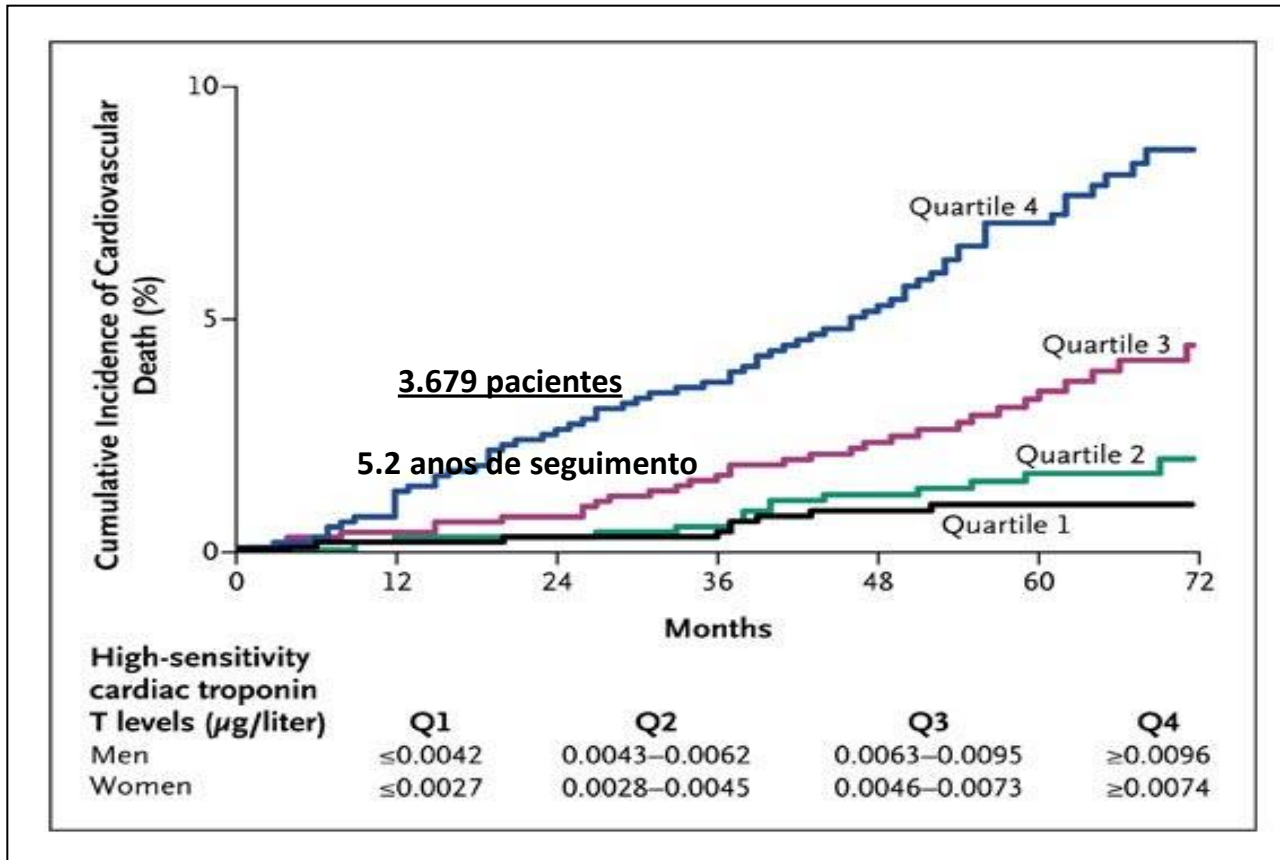
Quartis de cTnT: PARAGON B



J Am Coll Cardiol 2003; 41:371-80



Troponinas e sobrevida



Omland T et al. A Sensitive Cardiac Troponin T Assay in Stable Coronary Artery Disease. N Engl J Med 2009;361(26):2538-47

Troponinas e disfunção renal crônica

- Pacientes com disfunção renal crônica tem elevado risco de doença arterial coronariana
- Doença cardiovascular é responsável por 50% das mortes entre pacientes hemodializados
- Troponinas (TnT, em especial) estão elevadas
- Causas:
 - Insuficiência cardíaca congestiva crônica
 - Hipertensão
 - Microinfartos subclínicos



Troponinas e disfunção renal crônica

(cont.)

- Diálise não afeta níveis de troponinas
- TnT elevada está associado a elevado risco de infarto agudo do miocárdio e de mortalidade

Nephrol Dial Transplant 1999;14(8):1961-7.

N Engl J Med 2002;346(26):2047-52.

JACC 2003;41(6):Supplement2:340A-1A.

- Doença cardiovascular estrutural crônica

Ooi DS et al. Cardiac Troponin T Predicts Long-Term Outcomes in Hemodialysis Patients. Clin Chem 2001;(47):412-7

J Am Coll Cardiol 2002;40(12):2065-71



Troponinas em doenças não isquêmicas

- As troponinas podem estar elevadas em:
 - Insuficiência cardíaca congestiva
 - Hipertensão arterial sistêmica
 - Hipertensão pulmonar
 - Embolia pulmonar
 - Trauma cardíaco
 - Taquiarritmias
 - Miocardite



Variáveis pré-analíticas

- Conservação da amostra:
 - Geladeira = 2 a 8°C (7 dias)
 - Freezer = - 20°C (30 dias)
 - Freezer = - 80°C (6 meses – anos?)
 - Nitrogênio = - 196°C (anos)
- Evitar descongelar e recongelar.
- Soro X plasma. Tubo com gel separador.

Comparison of Cardiac Troponin I in Serum and Heparin Plasma with the Dimension RxL Assay. Clin Chem 2002;48:790-791.

- TAT ideal: 1 hora ideal.

Biochemical markers of myocardial injury test turnaround time: a College of American Pathologists Q-Probes study of 7020 troponin and 4368 creatine kinase-MB determinations in 159 institutions. Arch Pathol Lab Med. 2004 Feb;128(2):158-64



Estratégias diagnósticas

- O poder diagnóstico está relacionado ao tempo transcorrido do início da sintomatologia
- Três estratégias de exclusão de isquemia:
 1. Resultados normais de CK-MB ou de troponinas obtidos 8 -12 horas após início da dor pré cordial
 2. Resultados normais de CK-MB e de TnI em duas dosagens consecutivas, com intervalo de 2 horas, em pacientes com menos de 8 horas do início da dor pré cordial
 3. Resultados normais de mioglobina, CK-MB massa ou TnI basais e 90 minutos, em pacientes com menos de 8 horas do início da dor pré cordial



Estratégias diagnósticas (cont.)

- Associação mioglobina e CK-MB – 92% de sensibilidade
- Associação mioglobina e TnI – 97% de sensibilidade

Ann Emerg Med 2006;48(3):270-310



Outros marcadores

- Peptídeo natriurético tipo B – BNP
- Proteína C reativa – PCR
- Mieloperoxidase – MPO
- Albumina modificada pela isquemia – IMA



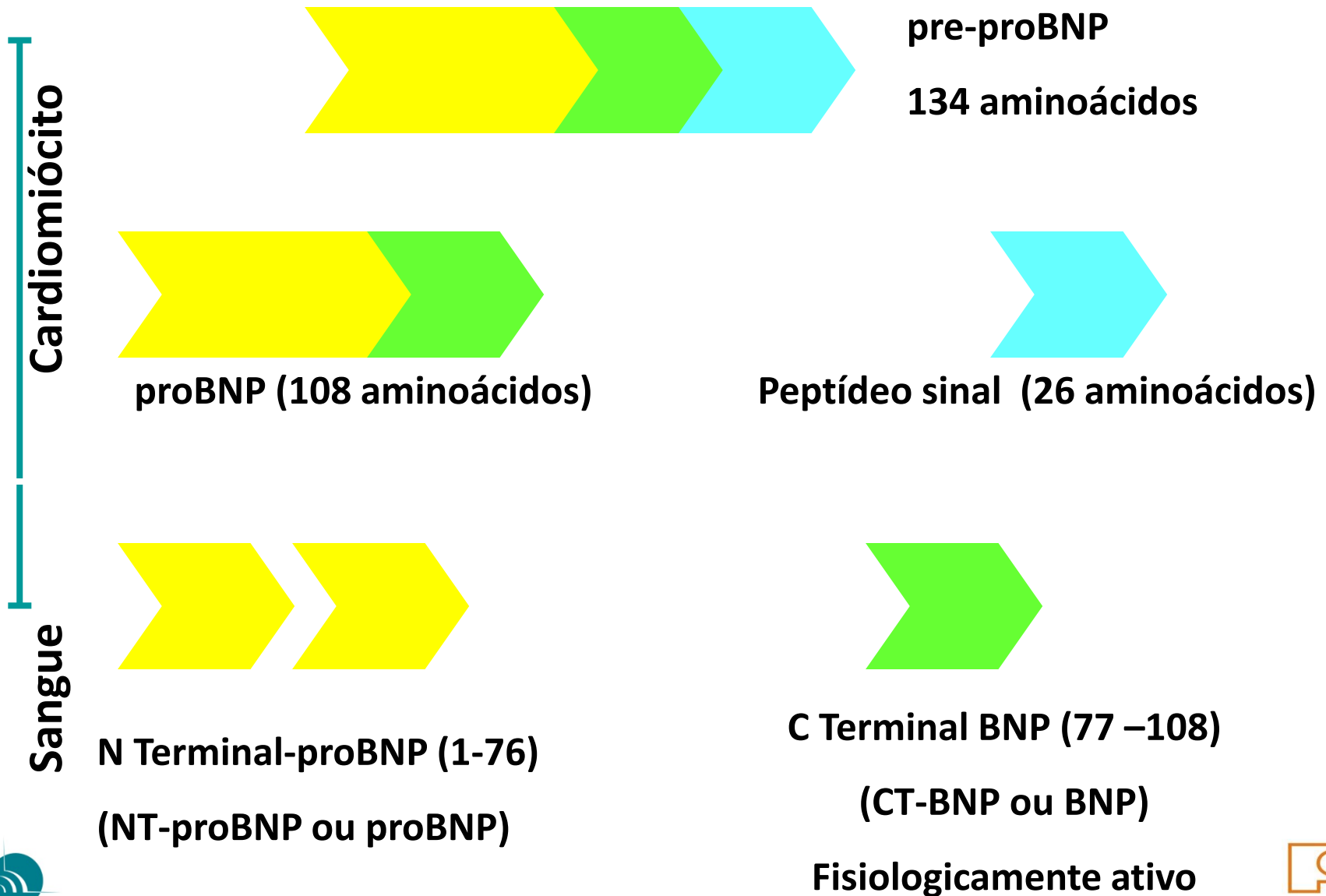
Peptideo natriurético tipo B – BNP

- Secretado pelo miocárdio ventricular em resposta ao estresse
- Indicador prognóstico na síndrome coronariana aguda
- Taxa de mortalidade dobra se Tnl e BNP estão elevados
- BNP, Tnl e PCR elevados são preditores de mal prognóstico

Circulation 2002;105(15):1760-3



Síntese e secreção do BNP



Peptideo natriurético tipo B – BNP

- Marcador bioquímico de disfunção miocárdica
- Indica prognóstico da insuficiência ventricular esquerda
- Discrimina sintomas de origem cardíacas das não cardíacas
- Avalia sucesso do tratamento em doentes com insuficiência ventricular esquerda

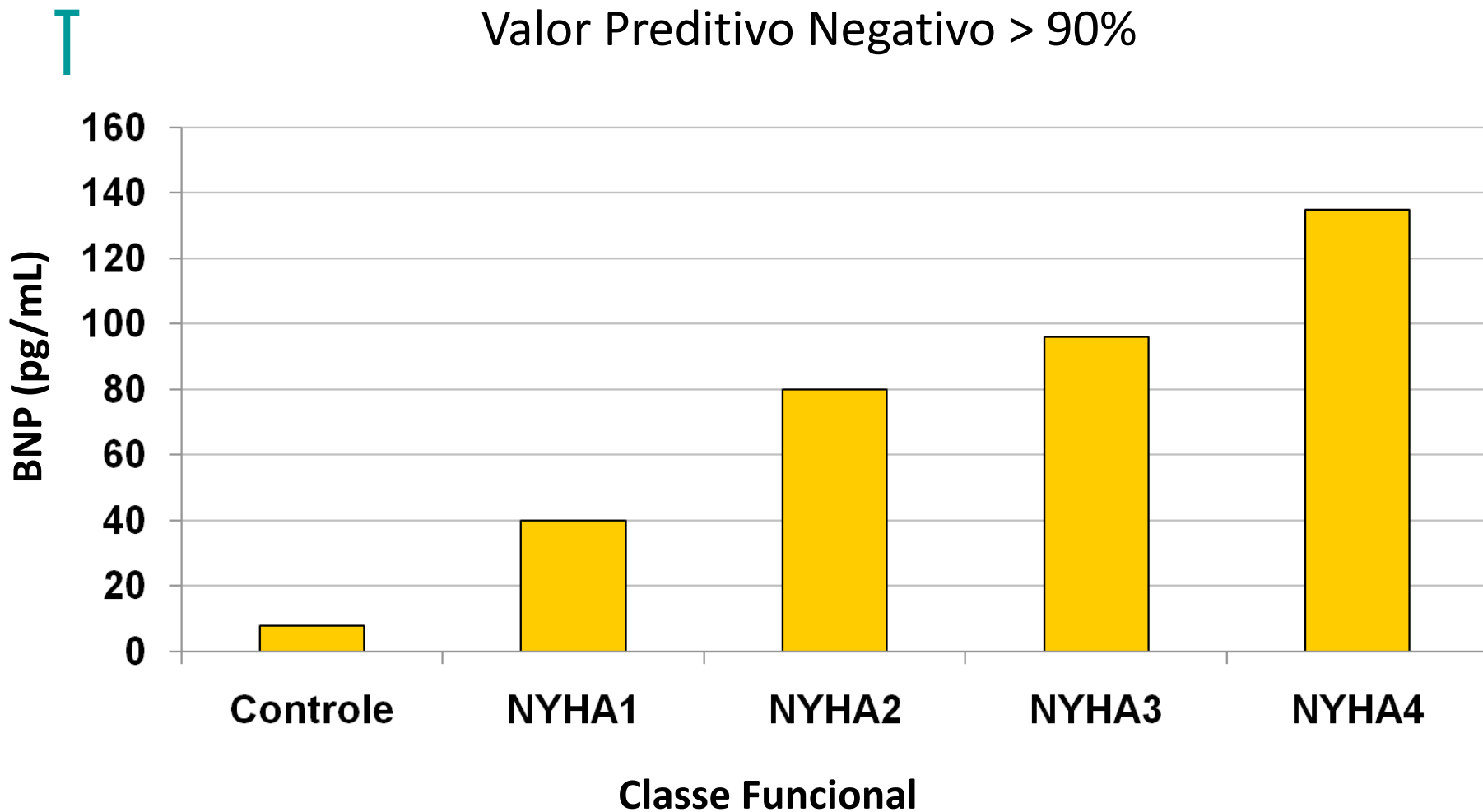
Remme,WJ et al. European Heart Journal ,2001;22:1530

Richards, AM et al. JACC, 2001, 37:1781-87

Panteghini, M. European Heart Journal , 2004; 25:1187-96



Correlação entre a severidade da insuficiência cardíaca e níveis de BNP, conforme classificação do *New York Heart Association* (NYHA)



Proteína C Reativa – PCR

- Marcador inespecífico de inflamação
- Diretamente envolvido na aterogênese
- Angina instável associada a elevação da PCR: maior taxa de morte, IAM e necessidade de revascularização.

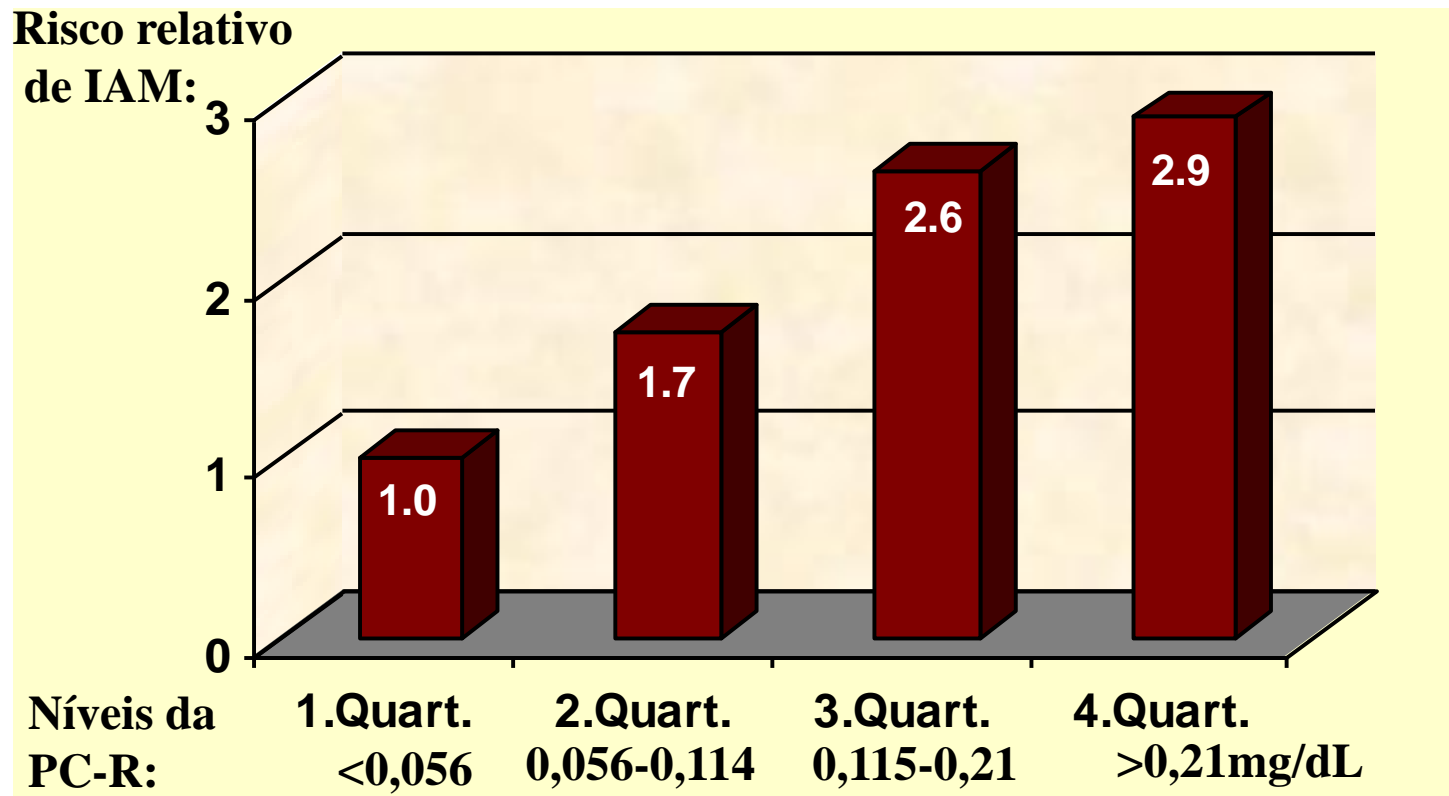
Liuzzo, G.et al., *N.Engl.J.Med.*, 1994; 331:417-24

- Valor prognóstico na síndrome coronária aguda, mesmo com níveis normais de troponina, sem evidência de necrose miocárdica.

Lindahl, B.et al., *N.Engl.J.Med.*, 2000; 343:1139-47



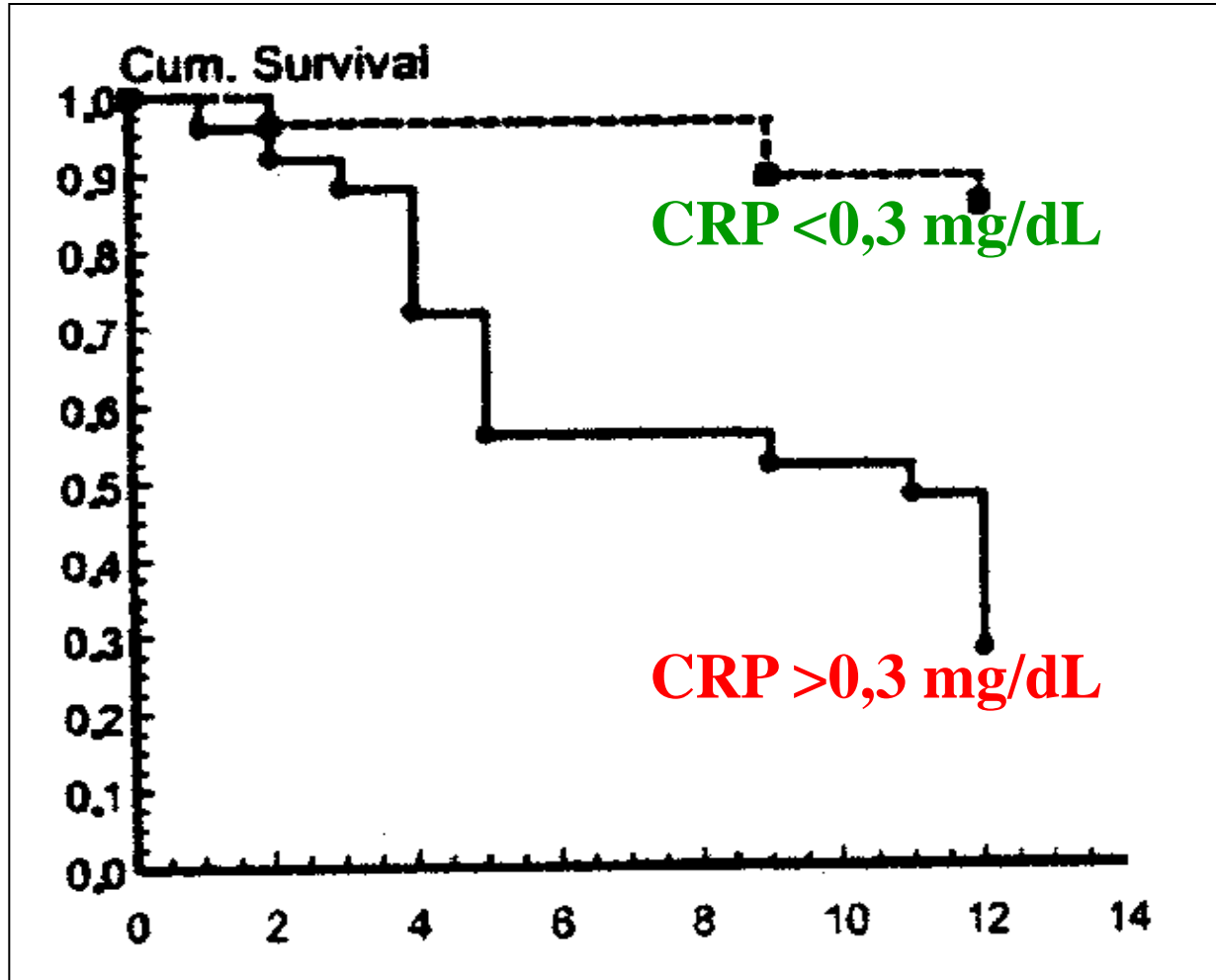
PCR e risco de um primeiro IAM em homens saudáveis: Physician's Health Study



Ridker PM. N Engl J Med 1997



PC-R no momento da alta



Razão de probabilidade = 8.6



Mieloperoxidase – MPO

- Enzima leucocitária que gera radicais oxidantes
- Relacionada com:
 - Produção de lipídeos oxidados – que são pró-trombóticos
 - Formação da placa ateromatosa
 - Instabilidade da placa aterosclerótica
 - Vasoconstricção

David A. Morrow DA and Antman EM. Evaluation of High-Sensitivity Assays for Cardiac Troponin. Clin Chem 2009;(55):5-8.

Wu AHB. Novel Biomarkers of Cardiovascular Disease: Myeloperoxidase for Acute and/or Chronic Heart Failure? Clin Chem 2009;(55):12-4.

Apple FS et al. Assessment of the Multiple-Biomarker Approach for Diagnosis of Myocardial Infarction in Patients Presenting with Symptoms Suggestive of Acute Coronary Syndrome. Clin Chem 2009;(55):93-100.



Albumina modificada pela isquemia – IMA

- Produzida quando a albumina entra em contato com tecido isquêmico
- Dinâmica:
 - Eleva em minutos após isquemia
 - Atinge o pico em 6 horas
 - Pode permanecer elevada por até 12 horas
- Método:
 - Perda da capacidade de ligação do cobalto

Ann Clin Lab Sci 2005;35(1):66-72



Albumina modificada pela isquemia – IMA

(cont.)

- Sensibilidade entre 71 e 98%
- Especificidade entre 45 e 65%
- Valor preditivo negativo entre 90 e 97%

Am Heart J 2006;152(2):253-62

- Em combinação com ECG e TnT:
 - Sensibilidade de 95%

Emerg Med J 2004;21(1):29-34

- Em combinação com mioglobina, CK-MB e TnI:
 - Sensibilidade de 97%

Am J Clin Pathol 2005;123(1):140-5



Atualização no diagnóstico de risco cardíaco

Obrigado!

Encontro de negócios e atualização científica em
Medicina Diagnóstica

Adagmar Andriolo

adagmar.andriolo@dhomo.com.br

Campinas, 19 de outubro de 2012