

MARCADORES DE DOENÇAS CARDÍACAS

Daniela Padovezi Ferreira

daniela@rferreira.com

Pós-Graduação em Bioquímica Clínica e Laboratorial

Resumo

Os marcadores cardíacos são substâncias liberadas na circulação imediatamente após a lesão cardíaca. São utilizados para diagnosticar e auxiliar na terapêutica de pacientes com Síndrome Coronariana Aguda (SCA).

Palavras-chave: Marcadores cardíacos, CK total, CKMB, Troponina.

Introdução

A Síndrome Coronariana Aguda (SCA) refere-se a um agrupamento de sintomas clínicos causados por isquemia miocárdica aguda. É importante conhecer que é uma síndrome complexa com etiologia heterogênea. No entanto, a causa mais comum é a doença aterosclerótica coronariana com erosão ou ruptura da placa aterosclerótica, expondo o conteúdo altamente pró-coagulante da superfície do ateroma às plaquetas da circulação e proteínas da coagulação, culminado na formação do tomo intracoronariano.

Em pacientes com a SCA definida, um tratamento precoce pode reduzir a extensão da lesão do miocárdio. A avaliação desses pacientes requer não só a realização da entrevista médica e do exame físico, mas também de exames complementares que visam estabelecer de forma rápida e efetiva a suspeita diagnóstica inicial e determinar os passos terapêuticos a serem instituídos e que incluem eletrocardiograma (ECG), exames bioquímicos e por imagem.

Desde 1979, os marcadores, utilizando o critério MONICA da OMS, se tornaram a mais fundamental peça do diagnóstico do Infarto Agudo do Miocárdio (IAM). Com o passar do tempo, essa diretriz ganhou credibilidade tal que, até 1990, o diagnóstico do IAM dependia fortemente do achado de CK-MB elevada. Com o advento das troponinas, obteve-se um aumento da sensibilidade e especificidade desses marcadores, que se tornaram o padrão ouro do diagnóstico. As diretrizes foram atualizadas em 2007 e se baseiam fortemente nas troponinas, consideradas o marcador preferencial, sendo a CK-MB massa o segundo marcador preferencial. Especificamente, com raras exceções, o diagnóstico não pode ser feito na ausência de valores elevados dos marcadores de lesão do miocárdio.

Após o IAM, ocorre uma fase inicial com duração de 6 horas, durante a qual as atividades das enzimas séricas se mantêm dentro dos intervalos de referência. Essa fase inicial pode ter menor duração nos casos de infarto com grandes dimensões. Após essa fase inicial, as atividades enzimáticas se elevam rapidamente com magnitude proporcional à extensão da necrose miocárdica. A CK-MB é a primeira enzima a se elevar, chegando a um pico nas 24 horas após o início da dor precordial e, devido a sua curta meia-vida, retorna aos níveis pré-infarto entre o segundo e terceiro dia após o início dos sintomas. A CK-MB tem uma elevação média de 10-25 vezes o valor superior do intervalo de referência, atingindo 240 – 600 U/l. Esses valores podem ser reportados como percentuais da CK total ($CK-MB \times 100 / CK \text{ total}$), sendo usualmente menores que 6,0% nos indivíduos não portadores de IAM. Após o IAM, os valores podem atingir até 20% da CK total em decorrência do método da extensão do dano ao miocárdio e da localização da lesão. A CK total pode se elevar simultaneamente com a

CK-MB ou um pouco depois, e chega a um pico entre 18 e 30 horas depois da dor precordial, retornando ao intervalo de referência entre o terceiro e o quarto dia. A atividade média após o IAM pode aumentar 7-12 vezes o valor superior do intervalo de referência, atingindo 1.400-2.400 u/l.

A utilização racional da atividade enzimática de CK total e CK-MB para exclusão ou diagnóstico do IAM requer uma estratégia diagnóstica estritamente baseada na obtenção de amostras de sangue no intervalo de tempo em que se espera que essas enzimas estejam elevadas. Vários estudos têm demonstrado que o intervalo de tempo em que a probabilidade de se encontrar elevação das enzimas ocorre entre 10 e 20 horas após o início da dor precordial. Isso significa que medições mais precoces dessas enzimas contêm um considerável risco de resultado falso negativo, que pode transferir para o médico clínico uma falsa sensação de segurança e levar a decisões incorretas. Como o diagnóstico de IAM pode ser definitivamente excluído utilizando as atividades enzimáticas no intervalo entre 10 e 20 horas do início dos sintomas agudos, é fundamental obter as amostras de sangue somente dentro desse intervalo de tempo.

A macro CK, também denominada CK atípica, é um complexo de CK-BB ligada a IGG ou um complexo polimérico de CK mitocondrial. Essas formas de CK não são inibidas pelo anticorpo anti CK-M e geram resultados como se fossem CK-MB. Tipicamente, a macro CK pode representar 12 a 57% da CK total, além de estar associada a valores de CK total dentro do intervalo de referência, apresentando um comportamento estacionário que não se modifica significativamente no intervalo entre 10 e 20 horas, como ocorre de forma dramática com a CK total e CK-MB no IAM.

A macro CK tem uma prevalência de 3% na população geral, podendo chegar a 5% em mulheres idosas, sendo significativamente rara em pacientes com IAM. A presença de macro CK pode ser identificada na maioria dos casos utilizando o teste da termo estabilidade com determinação da enzima antes e depois da incubação por 20 minutos a 45°C. Uma atividade residual maior que 55% indica a presença de macro CK. Pode-se considerar que, utilizando os critérios de exclusão da macro CK, sua contribuição como fonte de erro é menor que 0,5%.

A Sociedade Brasileira de Cardiologia preconiza que no processo investigativo de IAM devem ser usados pelo menos dois marcadores: um precoce (mioglobina e CK-MB) e outro tardio definitivo (incluindo a CK-MB e as troponinas). As troponinas são consideradas o padrão-ouro, devendo-se considerar que elas podem se elevar diante de pequenos (micro) infartos, mesmo em ausência de elevação da CK-MB. É preciso considerar que a troponina miocárdica pode ser também liberada em diversas situações clínicas, como miocardites, cardioversão elétrica, trauma cardíaco, miosites, embolia pulmonar e insuficiência renal.

A troponina é uma proteína muscular que, juntamente com a tropomiosina, regula a interação entre a actina e miosina no processo de contração muscular.

Após a lesão do cardiomiócito, baixa porcentagem de troponina livre no citoplasma é liberada na circulação, seguida por aumento gradual correspondente à dispersão de troponina ligada a complexos. Em necrose transmural, isso acontece após duas a quatro horas do início da injúria, atingindo o pico sistêmico por volta de 12 horas e permanecendo elevada por até 4-7 dias para TnI e 10-14 dias para TnT. Sua utilidade na detecção de lesão miocárdica recorrente é limitada, porque os seus níveis permanecem elevados por período prolongado.

A Mioglobina é outro marcador que pode ser usado no diagnóstico do IAM.

A mioglobina é uma proteína citoplasmática de baixo peso molecular presente nos músculos esqueléticos e cardíacos, cujas principais funções são o fornecimento de

oxigênio às mitocôndrias. Sua elevação ocorre 1-2 horas depois do início da isquemia, atingindo o seu máximo em torno de 6-9 horas e normalizando-se entre 12 e 24 horas.

Devido à sua baixa especificidade e por ser marcador muito precoce em lesões dos miócitos, a mioglobina em concentrações normais (0-72 ng/mL) pode ser útil para excluir o diagnóstico de IAM nas primeiras horas após desconforto no peito (antes de quatro horas do início da sintomatologia), principalmente em paciente com baixa probabilidade pré-teste de doença, com valor preditivo negativo entre 83 a 98%.

Os marcadores bioquímicos de lesão miocárdica são úteis também para o diagnóstico de reperfusão coronária após tratamento com terapia fibrinolítica. Sua liberação pelo miocárdio lesado depende da perfusão na área de infarto e a reperfusão coronária causando a elevação precoce e pico mais elevado desses marcadores por causa do maior fluxo sanguíneo na área lesada após o restabelecimento do fluxo arterial (washout).

O diagnóstico de reinfarto em pacientes com IAM é muitas vezes difícil. Tradicionalmente, a CK-MB tem sido utilizada para esse diagnóstico devido à normalização de seus valores após 72 horas do início do evento. Uma nova elevação (20% acima do resultado prévio) antes da normalização de seus valores (72 horas) ou uma nova elevação acima do valor de referência, mesmo após a sua normalização prévia, associada a quadro clínico sugestivo, permite o diagnóstico de reinfarto.

Considerações Finais

Todos os marcadores citados, seja na inclusão ou exclusão de hipóteses, têm sua importância diferencial nos diversos contextos clínicos do IAM. A Sociedade Brasileira de Cardiologia preconiza que no processo investigativo de IAM devem ser usados pelo menos dois marcadores: um precoce (mioglobina e CK-MB) e outro tardio definitivo (incluindo a CK-MB e as troponinas). De forma semelhante, os Consensos Americano e Europeu de Cardiologia sugerem a utilização da troponina (T ou I) como marcador preferencial de lesão miocárdica. Se os ensaios de troponina não estiverem disponíveis, a melhor alternativa é a CK-MB, não sendo recomendado o CK total. Na ausência desses ensaios, opta-se por quaisquer outros testes disponíveis, sendo fundamental o reconhecimento de sua limitação diagnóstica e a incapacidade de atender às reais necessidades de cada paciente.

Referências

Marcadores cardíacos. Disponível em: <http://www.labtestsonline-pt.org/tests/CardiacBiomarkers.html>. Acesso em: 01/06/2014

Marcadores bioquímicos do infarto agudo do miocárdio. Disponível em: <http://rmmg.org/artigo/detalhes/608>. Acesso em: 01/06/2014.

Diagnóstico do infarto agudo do miocárdio. Disponível em: www.labtest.com.br/download.php?a=3153. Acesso em: 01/06/2014.

IV Diretriz da Sociedade Brasileira de Cardiologia sobre Tratamento do Infarto Agudo do Miocárdio com Supradesnível do Segmento ST. Disponível em: http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0066-782X2009001400001. Acesso em 01/06/2014.