

INTEOTEC

DIAGNÓSTICO DO INFARTO AGUDO DO MIOCÁRDIO Estratégia para utilização efetiva de enzimas CK total e CK-MB

No final da década de 70, foram incorporados, com proposta de aplicação rotineira, biomarcadores de lesão do miocárdio nos procedimentos de diagnóstico do Infarto Agudo do Miocárdio (IAM). Desde 1979, os biomarcadores, utilizando o critério MONICA da OMS, se tornaram a mais fundamental peça do diagnóstico do 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 I e T, obteve-se marcado aumento da sensibilidade e especificidade desses biomarcadores, que se tornaram o padrão ouro do diagnóstico. As diretrizes foram atualizadas em 2007 e se baseiam fortemente nas troponinas, consideradas o biomarcador 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 biomarcadores de lesão do miocárdio.

Um número significativo de laboratórios não tem conseguido recursos suficientes para medição da troponina e/ou da CK-MB massa e buscam alternativas para medir marcadores de lesão do miocárdio.

A utilização da medição da Creatina quinase total (CK total) e da CK-MB pelo método com inibição por anticorpos está disponível para praticamente todos os laboratórios brasileiros e latino-americanos, oferecendo grandes facilidades operacionais e baixo custo. Nosso objetivo é descrever uma estratégia de aplicação diagnóstica para permitir a utilização efetiva dessas duas enzimas.

CINÉTICA DA ELEVAÇÃO DAS ENZIMAS NO PLASMA

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 (figura 1). 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 (figura 1).

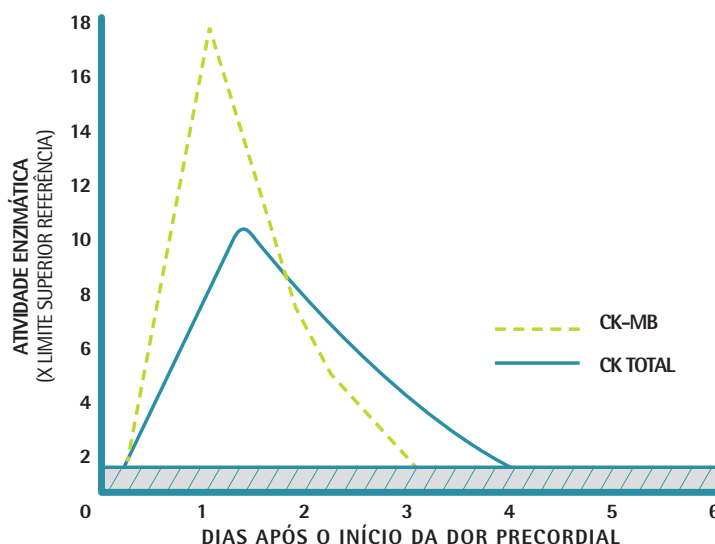


Figura 1. Cinética do incremento da CK total e da CK-MB representando o número de vezes que o valor superior do intervalo de referência está aumentado. A área hachurada corresponde ao intervalo de referência.

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.

AMOSTRAS E MÉTODOS

As amostras de pacientes com suspeita clínica de IAM devem ser obtidas no intervalo de 10 a 20 horas do início dos sintomas agudos, preferencialmente após 10 horas e após 16 horas com intervalo entre as amostras de 4 a 6 horas. Obter as amostras fora do intervalo entre 10 e 20 horas representa enorme perda da potencialidade diagnóstica das enzimas. As amostras não devem estar hemolisadas e deve haver segurança da presença de inibidores da adenilato quinase nos reagentes (AMP e diadenosina pentafofato).

Os métodos de ensaio para CK total e CK-MB devem ser rastreáveis ao método de referência da IFCC e as medições devem ser realizadas a 37 °C.

O limite superior de referência dos resultados de CK total é 150 U/L para mulheres e 200 U/L para homens. Para CK-MB, o limite é 24 U/L ou < 6,0%.

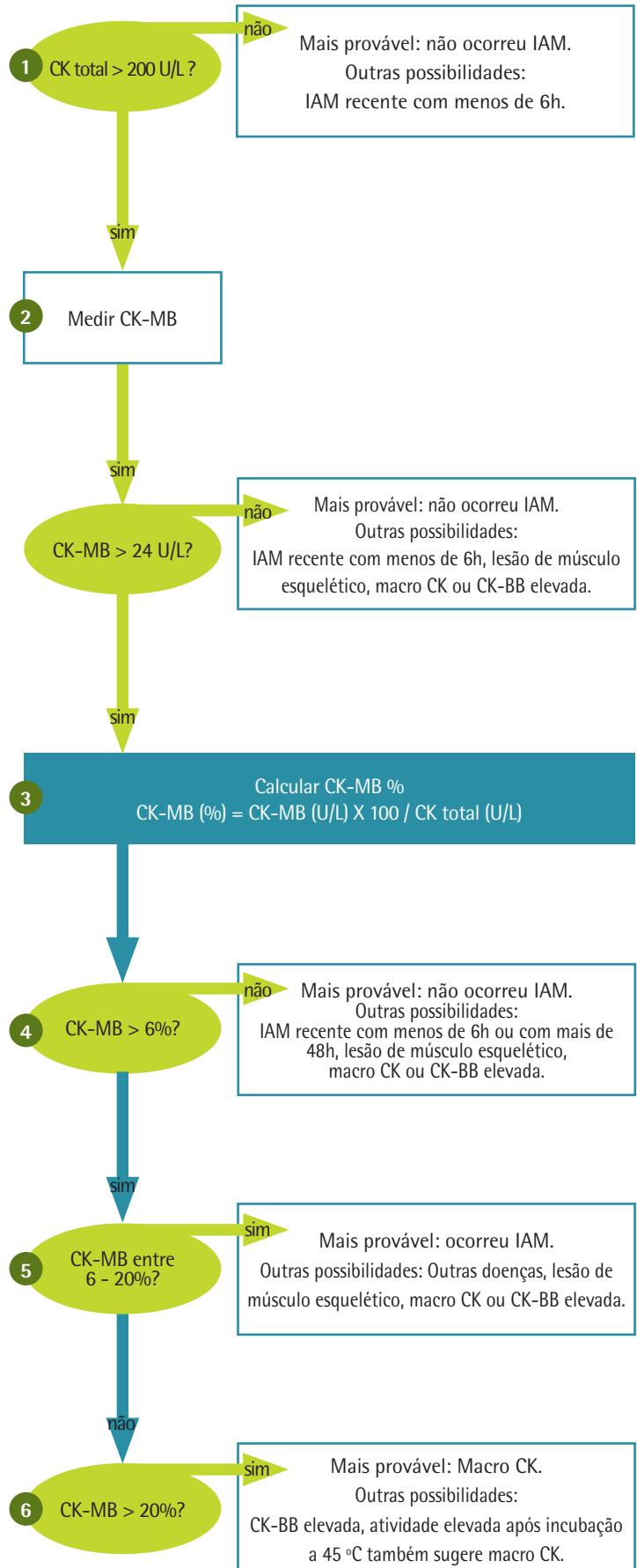
UTILIZAÇÃO DIAGNÓSTICA DAS ATIVIDADES DAS ENZIMAS

A estratégia para interpretação dos resultados das medições em amostras obtidas no intervalo de 10 a 20 horas baseia-se nas seguintes premissas:

- Quando a atividade da CK total nas duas amostras for menor que o valor superior do intervalo de referência, a exclusão do diagnóstico de IAM pode ser confirmada com 99% de probabilidade.
- Todos os pacientes com atividade da CK total maior que o valor superior do intervalo de referência, que pode incluir 30% de falsos positivos para IAM, deverão ter a atividade da CK-MB medida nas amostras de 10 a 20 horas (ver algoritmo diagnóstico).
- A associação de CK total elevada, maior que o valor superior do intervalo de referência para homens e mulheres, e CK-MB maior que 6% da CK total até um valor de 20% pode confirmar um diagnóstico de IAM com 98% de probabilidade. É importante enfatizar que a atividade da CK-MB no músculo cardíaco é 1/5 da atividade total da CK total. Portanto, no IAM, uma CK-MB plasmática não pode atingir valores mais elevados que 20% da CK total.

Medir a CK total em 2 amostras colhidas entre 10-20h da dor precordial, com intervalo de 4-6h entre as amostras

INSTRUÇÃO



Os valores da atividade enzimática, representando três situações típicas, são utilizados para aplicação das instruções do algoritmo. Ver Efeitos da Macro CK.

	Paciente 1	Paciente 2		Paciente 3		
	CK total (U/L)	CK total (U/L)	CK-MB (U/L)	CK total (U/L)	CK-MB (U/L)	A. residual
Amostra 12h	170	750	112 (15%)	165	68 (41%)	44 (65%)
Amostra 16h	184	1300	247 (19%)	178	71 (40%)	47 (66%)

Paciente 1: apresenta, no intervalo de 10 a 20 horas, atividades da CK total dentro do intervalo de referência. Segundo a instrução 1 do algoritmo, não ocorreu IAM e não há evidência de dano muscular. A diferença entre a atividade nas 12 horas e nas 16 horas é decorrente da variabilidade analítica.

Paciente 2: apresenta elevações da CK total nas duas amostras. A aplicação da instrução 2 indicou a medição da CK-MB, que se mostrou maior que 24 U/L. O cálculo da atividade percentual (instrução 3) caracterizou um valor maior que 6,0% nas duas amostras. Foram aplicadas as instruções 4 e 5, indicando que o IAM é a causa mais provável.

Paciente 3: foi aplicada a instrução 1, que indicou a não ocorrência de IAM. Entretanto, o laboratório decidiu prosseguir na avaliação e encontrou valores elevados de CK-MB. As respostas às instruções 2, 3 e 4 foram afirmativas e poderiam sugerir a presença de IAM, apesar de haver um conflito com a instrução 1 (CK total dentro do intervalo de referência).

A aplicação da instrução 5 mostrou uma resposta negativa para IAM (a CK-MB não se encontra no intervalo de 6–20% da CK total) e indicou a aplicação da instrução 6, que sugeriu a presença de macro CK como a hipótese mais provável. A utilização dos critérios de identificação de macro CK mostrou: associação com CK total dentro dos limites de referência; atividades estacionárias com valores superiores a 20% da CK total; e atividade residual, após incubação a 45 °C, maior que 55%.

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 termoestabilidade 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%.

CONCLUSÃO

A utilização de uma estratégia bem definida para o diagnóstico do IAM pode contribuir para obter resultados eficientes tanto para exclusão definitiva do evento como para confirmação do IAM com 98% de probabilidade.

A medição da atividade da CK total e da CK-MB pode ser realizada rápida e eficientemente com métodos bioquímicos associados com imunoinibição. Quando se utilizam estratégias apropriadas para obtenção de amostras nos tempos onde o valor preditivo dos testes é mais significativo, obtêm-se resultados de especificidade e sensibilidade clínicas de significativo valor diagnóstico.

As macro CK, que podem ser fonte de resultados falso positivo, excedem o intervalo de 6–20% da CK total, tipicamente associado com IAM. Adicionalmente, a CK-B e as macro CK não apresentam dramática elevação e redução nas primeiras 48 horas, características do IAM. Elas tendem a se manter constantemente aumentadas ou se modificam lentamente. Além disso, a maioria das formas atípicas é encontrada em pacientes com a atividade de CK total abaixo do valor superior do intervalo de referência. A utilização de critérios para excluir os efeitos de falso positivo da macro CK contribui significativamente para a exatidão do diagnóstico de IAM.

EFEITOS DA MACRO CK

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 (ver princípio do método nas instruções de uso do produto). 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.

Referências

- Ljungdahl L, Gerhard W. Creatine Kinase Isoenzyme Variants in Human Serum. Clin Chem 1978;24:832-834.
- Gerhard W, Waldenstrom J. Creatine Kinase B-Subunit Activity in Serum after Immunoinhibition of M-Subunit Activity. Clin Chem 1979;25:1274-1280.
- Stein W, Bohner J, Steinhart R, Eggstein M. Macro Creatine Kinase: Determination and Differentiation of Two Types by Their Activation Energies. Clin Chem 1982;28:19-24.
- Gerhard W, Waldenstrom J, Höder M et al. Creatine Kinase and Creatine Kinase B-Subunit Activity in Serum in Cases of Suspected Myocardial Infarction. Clin Chem 1982;28:277-283.
- Wu AHB, Bowers Jr GN. Evaluation and Comparison of Immunoinhibition and Immunoprecipitation Methods for Differentiating MB from BB and Macro Forms of Creatine Kinase Isoenzymes in Patients and Healthy Individuals. Clin Chem 1982;28:2017-2021.
- Burtis CA, Ashwood ER. Textbook of Clinical Chemistry, 2nd ed., Philadelphia, 1986:800-802.
- Thompson WG, Mahr RG, Yohannan WS, Pincus MR. Use of Creatine Kinase MB Isoenzyme for Diagnosing Myocardial Infarction When Total Creatine Kinase is High. Clin Chem 1988;34:2208-2210.
- The clinical impact of the universal diagnosis of myocardial infarction. Clin Chem Lab Med 2008;46:1485-1488

Infotec - Informático Técnico da Labtest

Tiragem: 2.000 exemplares
Distribuição gratuita

Equipe Labtest:

Presidente: Dr. José Carlos Basques
Gerente de Serviços: Fulvio Facco
Consultora Científica: Frida Wilke
Diagramação e Editoração: Agência FALA! MINAS

LABTEST DIAGNÓSTICA S/A

Av. Paulo Ferreira da Costa, 600 - Lagoa Santa
Minas Gerais - Brasil. CEP 33400-000
Fone +55 (31) 3689-6900. SAC (DDG) 0800 0 31 34 11
E-mail: sac@labtest.com.br
www.labtest.com.br

Visitando nossa página na internet, seu laboratório dinamiza suas rotinas e consulta:

- Manuais de automação de diversos produtos
- POPs (Procedimentos Operacionais Padrão)
- Instruções de uso dos produtos Labtest
- Notícias sobre o mercado