

# Comparação entre Troponina I Cardíaca e CK-MB Massa em Síndrome Coronariana Aguda sem Supradesnivelamento de ST

*Comparison between Cardiac Troponin I and CK-MB Mass in Acute Coronary Syndrome without ST Elevation*

Elizabete Silva dos Santos, Valéria Troncoso Baltar, Marcos Paulo Pereira, Luiz Minuzzo, Ari Timerman, Álvaro Avezum  
Instituto Dante Pazzanese de Cardiologia, São Paulo, SP - Brasil

## Resumo

**Fundamento:** Há incertezas do valor prognóstico comparativo entre troponina I cardíaca (cTnI) e CK-MB em síndrome coronariana aguda (SCA).

**Objetivo:** Comparar o valor prognóstico entre a cTnI e a CK-MB massa em pacientes com SCA sem supradesnivelamento do segmento ST.

**Métodos:** Foram analisados 1.027 pacientes, de modo prospectivo, em um centro terciário de cardiologia. Combinações dos biomarcadores foram examinadas: cTnI normal, CK-MB massa normal (65,5%); cTnI normal, CK-MB massa elevada (3,9%); cTnI elevada, CK-MB massa normal (8,8%); cTnI elevada, CK-MB massa elevada (20,7%). Análise multivariada de variáveis clínicas, eletrocardiográficas e laboratoriais determinou o valor prognóstico independente dos biomarcadores para o evento de morte ou (re)infarto em 30 dias.

**Resultados:** Pacientes com pelo menos um biomarcador elevado foram mais idosos ( $p = 0,02$ ) e do sexo masculino ( $p < 0,001$ ). Uso prévio de aspirina ( $p = 0,001$ ), betabloqueador ( $p = 0,003$ ) ou estatina ( $p = 0,013$ ) foi mais frequente naqueles sem elevação da cTnI. Pacientes com elevação de ambos os biomarcadores tinham mais depressão do segmento ST ( $p < 0,001$ ) ou creatinina elevada ( $p < 0,001$ ). Em análise multivariada com a inclusão da cTnI, a CK-MB massa não foi variável independente para o evento de morte ou (re)infarto em 30 dias (*odds ratio* [OR] 1,16;  $p = 0,71$ ). Quando não se incluiu a cTnI, teve-se: idade (OR 1,07;  $p < 0,001$ ); sexo masculino (OR 1,09;  $p = 0,77$ ); diabetes melito (OR 1,95;  $p = 0,02$ ); acidente vascular cerebral prévio (OR 3,21;  $p = 0,008$ ); creatinina elevada (OR 1,63;  $p = 0,002$ ); elevação da CK-MB massa (OR 1,96;  $p = 0,03$ ); estatística-C 0,77 ( $p < 0,001$ ).

**Conclusão:** Com dosagem da cTnI, a CK-MB massa pode ser dispensável para avaliação prognóstica. Na indisponibilidade da cTnI, a CK-MB massa é aceitável para decisão terapêutica. (Arq Bras Cardiol 2011;96(3):179-187)

**Palavras-chave:** Síndrome coronariana aguda, troponina I, creatina quinase, infarto do miocárdio, prognóstico.

## Abstract

**Background:** There is uncertainty as to the comparative prognostic value between cardiac troponin I (cTnI) and CK-MB in acute coronary syndrome (ACS).

**Objective:** To compare the prognostic value between cTnI and CK-MB mass in patients with ACS without ST-segment elevation.

**Methods:** 1,027 patients were analyzed in a prospective way in a tertiary cardiology center. Combinations of biomarkers were examined: normal cTnI, normal CK-MB mass (65.5%), normal cTnI, elevated CK-MB mass (3.9%), elevated cTnI, normal CK-MB mass (8.8%), elevated cTnI, elevated CK-MB mass (20.7%). A multivariate analysis of clinical, electrocardiographic and laboratory variables determined the independent prognostic value of biomarkers for the event of death or (re)infarction within 30 days.

**Results:** Patients with at least one elevated biomarker were older ( $p = 0.02$ ) and males ( $p < 0.001$ ). The previous use of aspirin ( $p = 0.001$ ), beta-blockers ( $p = 0.003$ ) or statin ( $p = 0.013$ ) was most frequent among those without elevated cTnI. Patients with both biomarkers elevated had more ST-segment depression ( $p < 0.001$ ) or elevated creatinine ( $p < 0.001$ ). In a multivariate analysis with the inclusion of cTnI, the CK-MB mass was not an independent variable for the event of death or (re) infarction within 30 days (odds ratio [OR] 1.16,  $p = 0.71$ ). When cTnI was not included, we had the following values: age (OR 1.07;  $p < 0.001$ ); male (OR 1.09;  $p = 0.77$ ); diabetes mellitus (OR 1.95;  $p = 0.02$ ); previous stroke (OR 3.21;  $p = 0.008$ ); creatinine level (OR 1.63;  $p = 0.002$ ); CK-MB mass (OR 1.96;  $p = 0.03$ ). C-statistic 0.77 ( $p < 0.001$ ).

**Conclusion:** With a dose of cTnI, CK-MB mass may be dispensable for prognostic evaluation. If cTnI is unavailable, CK-MB mass is acceptable for making a decision on treatment options. (Arq Bras Cardiol 2011;96(3):179-187)

**Keywords:** Acute coronary syndrome; troponin I; creatine kinase; myocardial infarction; prognostic.

Full texts in English - <http://www.arquivosonline.com.br>

**Correspondência:** Elizabete Silva dos Santos •

Rua das Rosas, 126 Apto 32 - Mirandópolis - 04048-000 - São Paulo, SP - Brasil

E-mail: elizabetessantos@cardiol.br

Artigo recebido em 28/02/10; revisado recebido em 27/06/10; aceito em 29/07/10.

## Introdução

As troponinas cardíacas são consideradas os mais específicos marcadores de injúria miocárdica, demonstrando superioridade no diagnóstico de infarto agudo do miocárdio (IAM)<sup>1</sup>. Desde 1992, seu valor prognóstico foi convincentemente demonstrado<sup>2</sup>, sendo de grande valia para prever eventos cardiovasculares adversos, como morte ou infarto do miocárdio. São essenciais para estratificação de risco de pacientes com síndrome coronariana aguda (SCA) sem supradesnivelamento do segmento ST (SST)<sup>3</sup>. Entretanto, não devem ser analisadas isoladamente para esse objetivo, porque pacientes sem elevação de troponina cardíaca podem ter um substancial risco de eventos adversos<sup>3</sup>.

A fração MB da creatinofosfoquinase (CK-MB) por muito tempo tem sido considerada um marcador para o diagnóstico de IAM, porém é menos sensível e específica, em comparação com as troponinas cardíacas<sup>3</sup>. Em torno de 30% dos pacientes com desconforto torácico em repouso e que não apresentam elevação da CK-MB, terão um diagnóstico de IAM quando avaliados pela dosagem das troponinas cardíacas<sup>3</sup>. Além disso, baixos níveis de CK-MB podem ser encontrados no sangue de pessoas saudáveis, assim como níveis elevados ocorrem com lesão do músculo esquelético<sup>4</sup>.

Portanto, há incertezas com relação ao valor prognóstico comparativo entre as troponinas cardíacas e a CK-MB, especialmente entre populações não selecionadas de pacientes com SCA.

O objetivo desta pesquisa foi comparar o valor prognóstico da troponina I cardíaca (cTnI) e da CK-MB massa em uma população consecutiva de pacientes com diagnóstico clínico de SCA sem SST (angina instável ou IAM).

## Métodos

### População-alvo

Foram analisados prospectivamente pacientes consecutivos com diagnóstico clínico de SCA sem SST admitidos em 1 de julho de 2004 a 31 de outubro de 2006, no pronto socorro de um centro terciário de cardiologia. Pacientes foram elegíveis se apresentassem idade igual ou maior que 18 anos e sintomas consistentes com isquemia coronariana aguda dentro das últimas 48 horas (dor precordial ou retroesternal descrita como desconforto, aperto ou queimação com duração maior que 10 minutos; dispneia ou síncope de origem isquêmica aguda). Foram excluídos aqueles indivíduos que apresentassem angina instável secundária<sup>5</sup>; alterações confundidoras do eletrocardiograma (ECG) da admissão (ritmo de marcapasso, fibrilação atrial, bloqueios de ramo); ou aqueles com suspeita de infarto com SST em evolução.

O Comitê de Ética em Pesquisa local aprovou o protocolo do estudo e todos os pacientes assinaram termo de consentimento livre e esclarecido.

### Eletrocardiograma

Já como parte da rotina do pronto socorro, todos os pacientes foram submetidos a ECG de 12 derivações na admissão, diariamente, se apresentassem recorrência

dos sintomas isquêmicos e após procedimentos de revascularização miocárdica.

As seguintes anormalidades do ECG da admissão foram analisadas: depressão do segmento ST igual ou maior que 0,5 milímetros (mm) em pelo menos uma derivação, com exceção de aVR, que foi medida a 80 milissegundos a partir do ponto J, seguida de segmento ST horizontal ou descendente; inversão da onda T igual ou maior que 1 mm em duas derivações contíguas medidas pelo seu nadir; ondas Q patológicas de pelo menos 0,04 segundos ou mais, com uma amplitude maior que um terço da onda R subsequente em duas derivações contíguas.

### Exames laboratoriais

Todos os exames laboratoriais foram analisados no laboratório local, utilizando seus limites de referência. Foram realizadas duas coletas de sangue nas primeiras 24 horas da admissão. A primeira coleta foi realizada para análise do hemograma, glicemia, creatinina, dosagem da cTnI, CK-MB massa e proteína C reativa ultrasensível (PCR-us). A segunda coleta foi realizada 12 horas após a primeira para dosagem da cTnI, CK-MB massa e PCR-us. Para análise dos biomarcadores as amostras de sangue foram coletadas em tubo seco sem anticoagulante, centrifugadas imediatamente e mantidas no freezer a menos 80° C. Foram dosadas pelo método de quimioluminescência automatizada pelo IMULITE DPC MedLab. O valor de referência para cTnI foi menor que 0,5 ng/ml com sensibilidade analítica de 0,5 ng/ml. Os valores de referência para CK-MB massa foram de até 4,5 ng/ml. O coeficiente de variação intraensaio foi na faixa diagnóstica de 2,5%. Foi selecionado o maior valor da cTnI, da CK-MB massa e da PCR-us entre as duas coletas para análise no estudo.

### Desfechos analisados

Durante a internação, os pacientes eram acompanhados por meio de visitas médicas no Pronto Socorro, na unidade coronariana ou na enfermaria e, posteriormente, após a alta hospitalar por contato telefônico, para verificação da presença ou não dos desfechos clínicos. O desfecho primário do estudo foi o evento combinado de morte por todas as causas ou infarto (reinfarto) ocorridos no período de até 30 dias. Dentro das primeiras 24 horas de admissão, o paciente foi considerado apresentar desfecho de infarto (reinfarto) se ocorressem sintomas isquêmicos com elevação do segmento ST. Nesse período, a elevação da CK-MB ou da cTnI, sem elevação do segmento ST, foi considerada ser relacionada ao evento da admissão. Após 24 horas, o infarto foi diagnosticado pela presença de novas ondas Q ou novas elevações da CK-MB, acima do limite da normalidade com ou sem alteração eletrocardiográfica. Aos pacientes submetidos à intervenção coronariana percutânea ou à cirurgia de revascularização miocárdica, a elevação acima de três ou cinco vezes o limite da normalidade da CK-MB, após o procedimento, respectivamente, foi necessária para o diagnóstico de infarto relacionado ao procedimento<sup>6,7</sup>.

### Análise estatística

As variáveis contínuas são descritas como médias  $\pm$  erro padrão e as variáveis categóricas como frequências simples

ou relativas. A cTnI e a CK-MB massa foram analisadas como variáveis dicotômicas. Foi considerada elevação da cTnI quando encontrado valor igual ou maior que 0,5 ng/ml e elevação da CK-MB massa quando valor maior que 4,5 ng/ml.

A população foi dividida em quatro grupos de combinação entre a cTnI e a CK-MB massa (cTnI normal e CK-MB massa normal; cTnI normal e CK-MB massa elevada; cTnI elevada e CK-MB massa normal; cTnI elevada e CK-MB massa elevada) e foi analisada a relação entre o número e o tipo de biomarcador elevado com as características basais, tratamento no hospital e resultados. Foi realizada análise univariada entre os grupos de combinação de elevação dos biomarcadores para examinar o valor prognóstico, separadamente, de cada um deles, para o evento combinado de morte ou infarto (reinfarto) em 30 dias.

Para a análise descritiva realizou-se modelo de regressão logística simples para variáveis previamente selecionadas como preditoras do evento combinado. Calcularam-se os *odds ratio* médios com seus respectivos intervalos de confiança e níveis descritivos. Em seguida, foi realizada análise de regressão logística múltipla para determinar o valor prognóstico independente da cTnI e da CK-MB massa, com ajuste para as variáveis com nível de significância menor que 10% na análise de regressão logística simples, também como sexo mesmo com nível de significância igual ou maior que 10%. Métodos de *stepwise backward* e *forward* foram utilizados nessa análise e os modelos resultantes foram comparados para elaboração de um modelo final, que por sua vez incluiu a variável sexo. No modelo final foram retidas e consideradas significativas as variáveis com nível descritivo menor que 0,05. A acurácia preditiva do modelo foi avaliada pela estatística- $C^8$  e a calibração foi mensurada pelo teste de ajuste de Hosmer-Lemeshow.

Todas as análises foram realizadas por meio do programa SPSS for Windows versão 13.0 (SPSS Institute, Chicago, Illinois).

## Resultados

Um total de 1.027 pacientes correspondeu à população do estudo. Foram 589 homens (57,4%) e a média de idade de 61,55 anos ( $\pm 0,35$ ). Na admissão, 724 pacientes (70,5%) relataram dois ou mais episódios de dor precordial nas últimas 24 horas, enquanto sete (0,7%) apresentaram sintomas ocorridos há mais de 24 horas, porém há menos de 48 horas. No momento da admissão, foi relatada dor precordial em 782 pacientes (76,1%) e o equivalente isquêmico ocorreu em nove, sendo dispneia em seis (0,6%) e síncope em três (0,3%). Em 258 pacientes (25,1%) o diagnóstico foi de IAM sem SST, em 744 (72,4%) angina instável III B e em 25 (2,4%) angina instável III C. A mortalidade hospitalar foi de 2% (21 pacientes) e 2,2% (23 pacientes) sofreram infarto (reinfarto) no hospital. Em 30 dias a proporção de pacientes com o evento combinado de morte ou infarto (reinfarto) foi de 5,3% (54 pacientes). A distribuição das modalidades de infarto (reinfarto) em 30 dias foi de 12 pacientes (1,2%) com elevação do segmento ST e 27 pacientes (2,6%) sem elevação do segmento ST. Em um paciente, não foi determinada a modalidade de infarto (reinfarto) no seguimento de 30 dias por ter apresentado esse evento seguido de óbito em outra instituição.

Com a população dividida em quatro grupos de combinação entre a cTnI e a CK-MB massa, apresenta-se na

Tabela 1 as características clínicas e resultados de acordo com a elevação dos biomarcadores. Pacientes com pelo menos um biomarcador elevado foram mais idosos ( $p = 0,02$ ) e mais frequentemente do sexo masculino ( $p < 0,001$ ). Intervenção coronariana percutânea (ICP) prévia ocorreu mais nos pacientes sem elevação dos biomarcadores ( $p = 0,05$ ). Uso prévio de aspirina ( $p = 0,001$ ), betabloqueador ( $p = 0,003$ ) e estatina ( $p = 0,013$ ) foram mais frequentes em pacientes sem elevação da cTnI. Pacientes com elevação de ambos os biomarcadores apresentaram mais depressão do segmento ST no ECG da admissão ( $p < 0,001$ ) e mais alto nível de creatinina ( $p < 0,001$ ). Frequência cardíaca basal mais elevada também ocorreu mais constantemente naqueles com elevação da cTnI ( $p < 0,0001$ ). Durante a internação não houve diferença significativa com relação à administração de aspirina ( $p = 0,84$ ), betabloqueador ( $p = 0,34$ ), clopidogrel ( $p = 0,09$ ) e estatina ( $p = 0,16$ ). Porém, os pacientes com cTnI elevada foram mais intensamente medicados com inibidor da enzima conversora da angiotensina ( $p = 0,05$ ).

A cinecoronariografia foi realizada em 734 (71,5%) pacientes, sendo mais indicada naqueles com pelo menos um biomarcador elevado ( $p < 0,001$ ). Pacientes com comprometimento de apenas uma artéria coronária apresentaram menos elevação dos biomarcadores, enquanto os triarteriais foram mais frequentes nos grupos de biomarcador elevado, especialmente a cTnI ( $p < 0,001$ ). A fração de ejeção do ventrículo esquerdo foi quantificada em 662 pacientes (90,2%), sendo significativamente menor nos pacientes com cTnI elevada ( $p < 0,001$ ). Procedimentos de revascularização miocárdica (ICP ou cirurgia) foram mais frequentes entre aqueles com pelo menos um biomarcador elevado (cTnI ou CK-MB massa) ( $p < 0,001$ ).

O evento combinado de morte ou infarto (reinfarto) em 30 dias, de acordo com os grupos de combinação da cTnI e da CK-MB massa, é apresentado na Figura 1.

A Figura 1 apresenta a análise univariada entre os grupos de combinação de elevação dos biomarcadores para examinar o valor prognóstico, separadamente, de cada um deles para o evento combinado. Entre pacientes sem elevação da cTnI, a proporção do evento combinado foi de 3,2% para pacientes sem elevação da CK-MB massa *versus* 7,5% para pacientes com CK-MB massa elevada ( $p = 0,155$ ). Entre pacientes sem elevação da CK-MB massa, a proporção do evento combinado foi de 3,2% para pacientes sem elevação da cTnI *versus* 9,9% para pacientes com cTnI elevada ( $p = 0,006$ ). Entre pacientes com cTnI elevada a taxa do evento combinado foi de 9,9% para pacientes com CK-MB massa normal *versus* 9,4% para os pacientes com elevação da CK-MB massa ( $p = 0,892$ ). Entre aqueles com elevação da CK-MB massa, a taxa do evento combinado foi de 7,5% quando a cTnI foi normal *versus* 9,4% com elevação da cTnI ( $p > 0,999$ ).

Nos dados da Tabela 2 tem-se a análise de regressão logística simples das variáveis com nível descritivo menor que 10% e que foram selecionadas para a análise de regressão logística múltipla.

Em análise de regressão logística múltipla, incluindo a cTnI e a CK-MB massa, depois de ajuste para as variáveis com nível de significância  $< 10\%$  na análise de regressão logística simples (Tabela 2), a CK-MB massa não foi uma variável

Tabela 1 - Características de acordo com a combinação de elevação da troponina I cardíaca e da CK-MB massa

Característica clínica	cTnI normal e CK-MB massa normal (n=683)	cTnI normal e CK-MB massa elevada (n=40)	cTnI elevada e CK-MB massa normal (n=91)	cTnI elevada e CK-MB massa elevada (n=213)	P
Idade em anos*	61,01 (±0,42)	63,08 (±1,62)	64,58 (±1,15)	61,66 (±0,77)	0,02
Sexo masculino, n (%)	359 (52,6)	27 (67,5)	50 (54,9)	153 (71,8)	< 0,001
Diabete melito, n (%)	211 (30,9)	13 (32,5)	35 (38,5)	70 (32,9)	0,531
Tabagismo, n (%)	136 (19,9)	6 (15,0)	21 (23,1)	50 (23,5)	0,502
Infarto prévio, n (%)	303 (44,4)	22 (55,0)	40 (44,0)	86 (40,4)	0,37
Intervenção coronariana percutânea prévia, n (%)	210 (30,7)	19 (47,5)	22 (24,2)	60 (28,2)	0,05
Cirurgia de revascularização miocárdica prévia, n (%)	149 (21,8)	12 (30,0)	12 (13,2)	58 (27,2)	0,03
Frequência cardíaca (bpm)*	73,44 (±0,48)	71,83 (±1,91)	75,63 (±1,12)	77,57 (±1,04)	< 0,001
Pressão arterial sistólica (mmHg)*	139,57 (±0,99)	148,23 (±4,79)	143,20 (±3,00)	143,29 (±1,94)	0,071
Pressão arterial diastólica (mmHg)*	84,12 (±0,54)	87,77 (±2,18)	85,86 (±1,68)	87,90 (±1,14)	0,008
<b>Medicamentos prévios</b>					
Aspirina, n (%)	499 (73,1)	36 (90,0)	61 (67,0)	133 (62,4)	0,001
Betabloqueador, n (%)	409 (59,9)	30 (75,0)	47 (51,6)	105 (49,3)	0,003
Inibidor da enzima conversora da angiotensina, n (%)	398 (58,3)	24 (60,0)	49 (53,8)	106 (49,8)	0,157
Estatina, n (%)	319 (46,7)	26 (65,0)	38 (41,8)	83 (39,0)	0,01
<b>Depressão do segmento ST ≥ 0,5 mm, n (%)</b>	83 (12,2)	6 (15,0)	27 (29,7)	73 (34,3)	< 0,001
<b>Elevação da creatinina (mg/dl)*</b>	1,07 (±0,015)	1,21 (±0,097)	1,15 (±0,058)	1,31 (±0,067)	< 0,001
<b>Medicamentos durante a internação</b>					
Betabloqueador, n (%)	635 (92,9)	39 (97,5)	81 (89,0)	200 (93,9)	0,34
Aspirina, n (%)	665 (97,4)	39 (97,5)	88 (96,7)	209 (98,1)	0,84
Nitroglicerina endovenosa, n (%)	643 (94,1)	37 (92,5)	84 (92,3)	204 (95,8)	0,54
Inibidor da enzima conversora da angiotensina, n (%)	564 (82,6)	31 (77,5)	83 (91,2)	186 (87,3)	0,05
Estatina, n (%)	640 (93,7)	40 (100,0)	84 (92,3)	205 (96,2)	0,16
Clopidogrel, n (%)	604 (88,4)	37 (92,5)	73 (80,2)	182 (85,4)	0,09
Enoxaparina, n (%)	491 (71,9)	28 (70,0)	61 (67,0)	153 (71,8)	0,80
<b>Cinecoronariografia na internação, n (%)</b>	454 (66,4)	31 (77,5)	66 (72,53)	183 (85,9)	< 0,001
Uniarteriais, n (%)	105 (23,1)	6 (19,4)	12 (18,2)	23 (12,6)	
Biarteriais, n (%)	108 (23,8)	6 (19,4)	15 (22,7)	49 (26,8)	< 0,001
Triarteriais, n (%)	129 (28,4)	15 (48,4)	36 (54,5)	95 (51,9)	
<b>Fração de ejeção do ventrículo esquerdo (%)* †</b>	58,32 (±13,03)	58,00 (±12,40)	55,53 (±14,64)	51,30 (±15,10)	< 0,001
<b>Procedimento de revascularização miocárdica (intervenção coronariana percutânea ou cirurgia), n (%)</b>	236 (34,5)	15 (37,5)	54 (59,3)	112 (52,6)	< 0,001

cTnI - troponina I cardíaca; CK-MB - fração MB da creatinofosquinase; n - número de pacientes. \* Variáveis contínuas são apresentadas como média ± erro padrão. † A fração de ejeção do ventrículo esquerdo pode ser quantificada em 662 pacientes (90,2%).

preditora independente para o evento combinado de morte ou infarto (reinfarto) em 30 dias (*odds ratio* [OR] 1,16; intervalo de confiança [IC] 95% 0,52 - 2,58; *p* = 0,71). Da mesma

forma, não houve nenhum efeito de interação entre os dois biomarcadores (OR 0,40; IC 95% 0,08 - 1,90; *p* = 0,25). As seguintes variáveis também não apresentaram significância

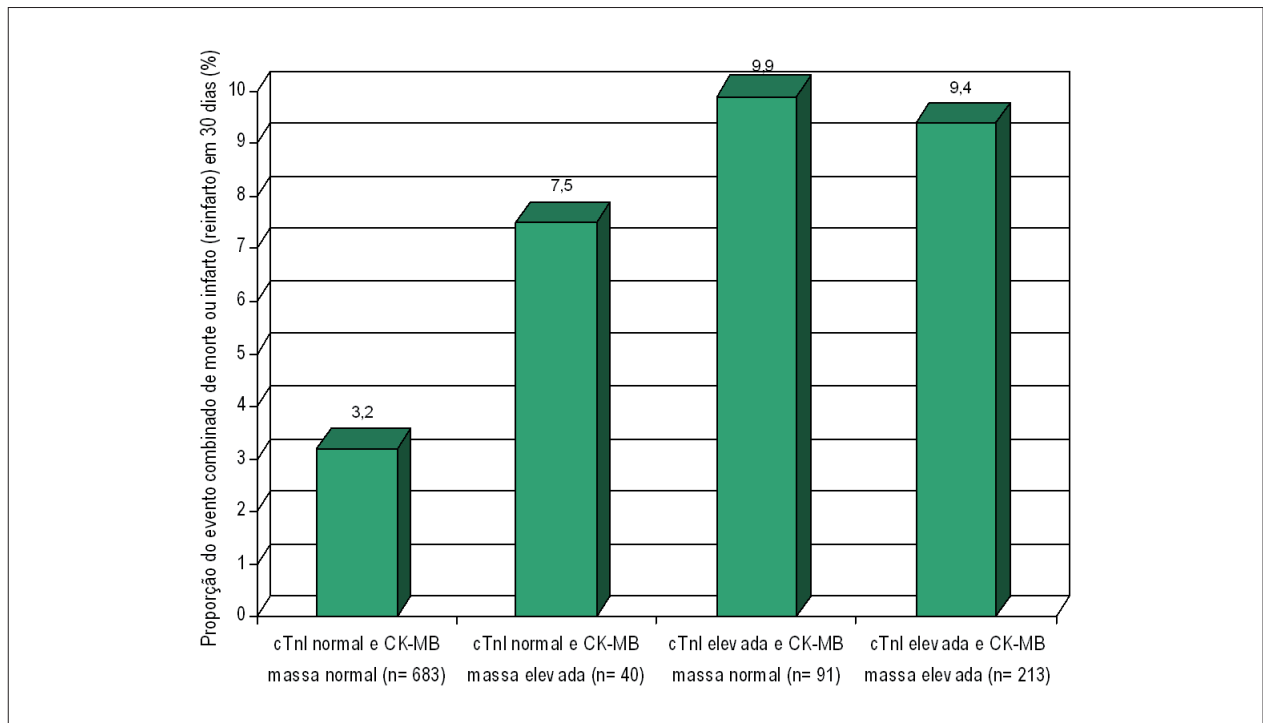


Fig. 1 - Proporção do evento combinado de morte ou infarto (reinfarto) em 30 dias de acordo com a combinação de elevação dos biomarcadores. cTnI - troponina I cardíaca; CK-MB - fração MB da creatinofosfoquinase; n - número de pacientes.

estatística: sexo masculino, tabagismo, angina estável prévia, doença arterial periférica, doença arterial coronariana prévia  $\geq 50\%$ , frequência cardíaca, depressão do segmento ST, hematócrito, hemoglobina, contagem de leucócitos, PCR-us.

Em seguida, dois modelos independentes de regressão logística múltipla foram realizados, e em um deles não se incluiu a CK-MB massa: aumento da idade em anos (OR 1,06; IC 95% 1,03 - 1,09;  $p < 0,001$ ); sexo masculino (OR 1,09; IC 95% 0,59 - 2,01;  $p = 0,79$ ); história prévia de diabetes melito (OR 1,90; IC 95% 1,06 - 3,42;  $p = 0,03$ ); acidente vascular cerebral prévio (OR 3,34; IC 95% 1,40 - 8,00;  $p = 0,007$ ); elevação da creatinina (OR 1,61; IC 95% 1,18 - 2,21;  $p = 0,003$ ); elevação da cTnI (OR 2,34; IC 95% 1,30 - 4,21;  $p = 0,004$ ). A estatística-C deste modelo foi de 0,771; IC 95% 0,706 - 0,836;  $p < 0,001$ . Em outro modelo não se incluiu a cTnI: aumento da idade em anos (OR 1,07; IC 95% 1,03 - 1,09;  $p < 0,001$ ); sexo masculino (OR 1,09; IC 95% 0,59 - 2,02;  $p = 0,77$ ); história prévia de diabetes melito (OR 1,95; IC 95% 1,08 - 3,50;  $p = 0,02$ ); acidente vascular cerebral prévio (OR 3,21; IC 95% 1,35 - 7,61;  $p = 0,008$ ); elevação da creatinina (OR 1,63; IC 95% 1,19 - 2,23;  $p = 0,002$ ); elevação da CK-MB massa (OR 1,96; IC 95% 1,07 - 3,58;  $p = 0,03$ ). A estatística-C desse modelo foi de 0,772; IC 95% 0,705 - 0,839;  $p < 0,001$ . Portanto, observa-se que, quando a cTnI não é incluída na análise, a CK-MB massa emerge como variável prognóstica independente para o desfecho combinado de morte ou infarto (reinfarto) em 30 dias.

Em decorrência da importância clínica desses dois biomarcadores que se mostram, ora um, ora outro, mais eficientes, no presente estudo se optou também pela análise da combinação de ambos em um modelo de regressão

logística independente. Para isso, considerou-se como basal a ausência de alteração em ambos, sendo ajustados os *odds ratio* para cada uma das três categorias restantes com relação à basal. Nos dados da Tabela 3 observa-se que quando há elevação da CK-MB massa, porém sem elevação da cTnI, não ocorre aumento significativo no risco para ocorrência do evento de morte ou infarto (reinfarto) em 30 dias com relação à ausência de alteração de ambos. O *odds ratio* é significativamente maior, apenas, quando há elevação da cTnI (estatística-C de 0,776; IC 95% 0,712 - 0,840;  $p < 0,001$ ; teste de Hosmer-Lemeshow com  $p = 0,901$ ).

Na Figura 2 apresenta-se a área sob a curva ROC (*receiver operating characteristic*)<sup>9</sup> dos modelos nos quais foi incluído cada um dos biomarcadores isoladamente, assim como a combinação de ambos, para o evento combinado de morte ou infarto (reinfarto) em 30 dias.

## Discussão

O diagnóstico de IAM, baseado no critério da Organização Mundial de Saúde<sup>10</sup>, fora realizado, em parte, sob base nas medidas da CK-MB. Posteriormente, estudos demonstraram que as troponinas cardíacas são indicadores prognósticos mais sensíveis e específicos em pacientes com SCA<sup>11</sup>. Em 2000, a Sociedade Europeia de Cardiologia e o Colégio Americano de Cardiologia publicam a nova definição de infarto baseada na elevação seja da troponina ou da CK-MB, como um desses critérios<sup>12,13</sup>. Na atualidade, pelo fato das troponinas cardíacas serem consideradas importantes preditores de resultados adversos em pacientes com SCA, as recentes diretrizes<sup>3,14</sup> têm priorizado o uso desses biomarcadores na avaliação precoce

**Tabela 2 - Análise exploratória de potenciais determinantes do desfecho combinado de morte ou infarto (reinfarto) em 30 dias**

Variável	Todos os pacientes (n = 1.027)	Com desfecho combinado (n = 54)	Sem desfecho combinado (n = 973)	Odds ratio [IC 95%]	p
<b>Clínica e demográfica</b>					
Idade em anos*	61,55 (± 0,35)	68,56 (±1,47)	61,16 (±0,35)	1,06 [1,04-1,09]	< 0,001
Sexo masculino, n (%)	589 (57,4)	34 (62,9)	555 (57,0)	1,28 [0,73-2,26]	0,39
Tabagismo, n (%)	213 (20,7)	5 (9,2)	208 (21,3)	0,38 [0,15-0,95]	0,03
Diabete melito, n (%)	329 (32,0)	26 (48,1)	303 (31,1)	2,05 [1,18-3,56]	0,01
Angina estável prévia, n (%)	312 (30,4)	22 (40,7)	290 (29,8)	1,62 [0,93-2,83]	0,09
Doença arterial periférica, n (%)	52 (5,1)	6 (11,1)	46 (4,7)	2,52 [1,03-6,19]	0,05
Acidente vascular cerebral, n (%)	56 (5,5)	8 (14,8)	48 (4,9)	3,35 [1,50-7,50]	0,007
Doença arterial coronariana prévia ≥ 50%, n (%)	584 (56,9)	37 (68,5)	547 (56,2)	1,70 [0,94-3,05]	0,07
Frequência cardíaca basal (bpm) *	74,43 (±0,41)	77,46 (±2,06)	74,26 (±0,41)	1,02 [1,00-1,04]	0,08
<b>Eletrcardiograma</b>					
Depressão do segmento ST ≥ 0,5 mm em, pelo menos, uma derivação, com exceção de aVR, n (%)	268 (26,0)	24 (44,4)	244 (25,0)	2,39 [1,37-4,17]	0,002
<b>Laboratório</b>					
Hematócrito (%)*	40,68 (±0,14)	39,57 (±0,70)	40,74 (±0,15)	0,95 [0,89-1,00]	0,06
Hemoglobina (g/dl)*	13,89 (±0,05)	13,47 (±0,25)	13,91 (±0,05)	0,84 [0,71-1,00]	0,04
Leucócitos (x10 <sup>9</sup> /mm <sup>3</sup> )*	7,98 (±0,08)	8,61 (±0,44)	7,94 (±0,08)	1,09 [0,99-1,19]	0,07
Creatinina (mg/dl)*	1,13 (±0,02)	1,66 (±0,21)	1,11 (±0,02)	2,04 [1,50-2,77]	< 0,001
Elevação da cTnI, n (%)	304 (29,6)	29 (53,7)	275 (28,2)	2,94 [1,69-5,12]	< 0,001
Elevação da CK-MB massa, n (%)	253 (24,6)	23 (42,6)	230 (23,6)	2,40 [1,37-4,19]	0,002
PCR-us > 0,8 mg/dl, n (%)	480 (46,7)	34 (63,0)	446 (45,8)	2,00 [1,14-3,53]	0,01

cTnI - troponina I cardíaca; CK-MB - fração MB da creatinofosfoquinase; PCR-us - proteína C reativa ultrasensível; IC - intervalo de confiança. \*Variáveis contínuas são apresentadas como média ± erro-padrão.

**Tabela 3 - Modelo de regressão logística múltipla para o desfecho de morte ou infarto (reinfarto) em 30 dias incluindo combinações de elevação da troponina I cardíaca e da CK-MB massa**

Variável	β-coeficiente	Odds ratio [IC 95%]	p
Aumento da idade em anos	0,06	1,06 [1,03-1,09]	< 0,001
Sexo masculino	0,07	1,07 [0,58-1,98]	0,83
Antecedente de diabete melito	0,64	1,91 [1,06-3,44]	0,03
Acidente vascular cerebral prévio	1,23	3,41 [1,42-8,19]	0,006
Elevação da creatinina	0,48	1,61 [1,18-2,20]	0,003
<b>Combinação da cTnI e da CK-MB massa</b>			
cTnI normal e CK-MB massa normal		-	0,02
cTnI normal e CK-MB massa elevada	0,80	2,22 [0,62-8,80]	0,22
cTnI elevada e CK-MB massa normal	1,00	2,72 [1,17-6,33]	0,02
cTnI elevada e CK-MB massa elevada	0,89	2,43 [1,24-4,77]	0,01
Constante	-8,28	0,00	< 0,001

cTnI - troponina I cardíaca; CK-MB - fração MB da creatinofosfoquinase; IC - intervalo de confiança.

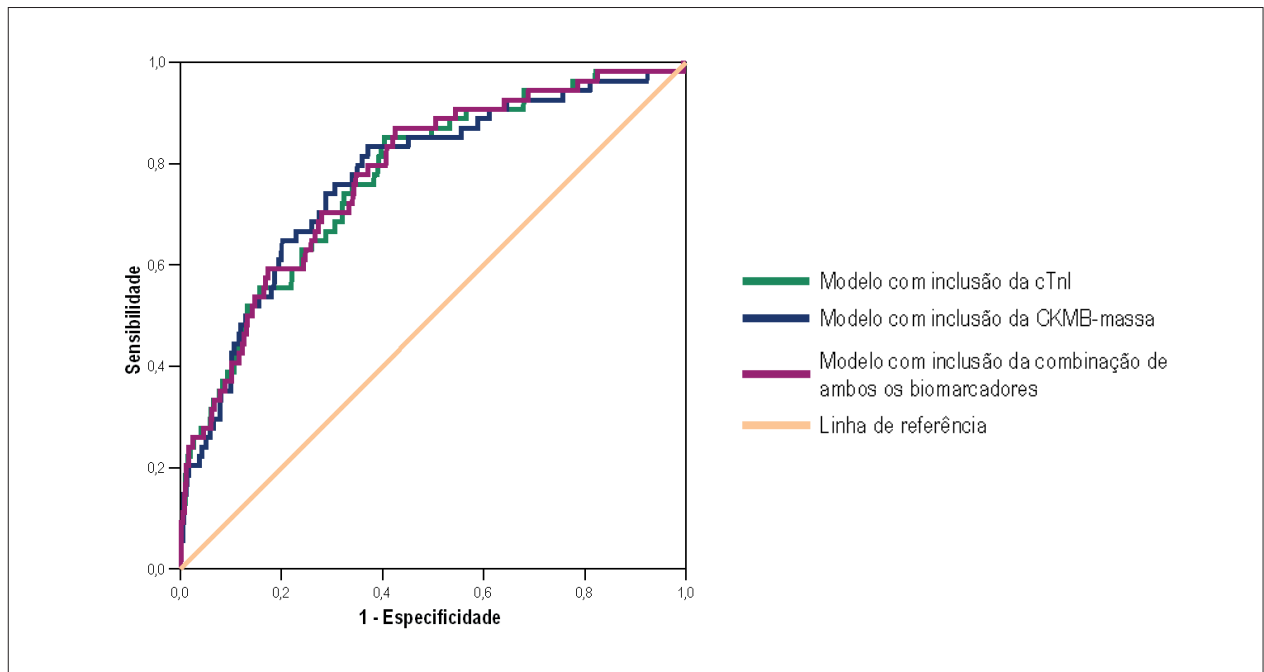


Fig. 2 - Áreas sob a curva ROC (receiver operating characteristic) dos vários modelos de regressão logística múltipla para o evento combinado de morte ou infarto (reinfarto) em 30 dias. cTnI - troponina I cardíaca; CK-MB - fração MB da creatinofosfoquinase.

dessa população. Há fortes evidências de que pacientes com SCA e troponina elevada apresentam um risco aumentado para infarto do miocárdio ou morte em 30 dias<sup>15</sup>. Para a definição de IAM, tem-se recomendado que a elevação das troponinas cardíacas deva ser definida como um valor que excedeu o percentil 99 de uma amostra de referência<sup>7,16</sup> com um coeficiente de variação que é  $\leq 10\%$  para reduzir resultados falsos negativos ou positivos.

Estratificação de risco em pacientes com SCA sem SST é realizada e iniciada imediatamente na apresentação, para objetivar decisões terapêuticas já no primeiro contato com o paciente, sendo considerada ponto-chave da avaliação inicial, porque os pacientes serão tratados de modo diferente, conforme seu risco de morte ou de eventos isquêmicos recorrentes<sup>17</sup>. Diretrizes atuais recomendam esta estratégia o mais precoce possível, com a orientação para terapia antitrombótica e anti-isquêmica máxima para aqueles de alto risco e, por outro lado, alta precoce, após um breve período de observação, aos de mais baixo risco<sup>3,14,18,19</sup>. Pacientes que apresentem desconforto torácico, devem ser submetidos à estratificação de risco precoce, focalizando os sintomas anginosos, achados do exame físico, alterações eletrocardiográficas e dosagem dos biomarcadores de injúria cardíaca (Classe I; Nível de evidência C)<sup>3</sup>. Com o surgimento das troponinas cardíacas, surge uma questão com relação ao valor prognóstico comparativo entre elas e a CK-MB.

Yee KC et al avaliaram o valor prognóstico independente da CK-MB massa em 542 pacientes consecutivos com SCA e troponina negativa<sup>11</sup>. Os dados desse estudo demonstraram mais alta morbidade e mortalidade naqueles com troponina negativa e elevação da CK-MB comparado com aqueles sem elevação da CK-MB. Os investigadores concluíram que, em

pacientes com troponina negativa, a dosagem de CK-MB identificou significativamente pacientes de mais alto risco de morte e de eventos cardíacos maiores em seguimento de seis meses. Entretanto, não foi avaliado o valor prognóstico da CK-MB massa em pacientes com troponina elevada.

Em estudo observacional prospectivo de 3.138 pacientes com SCA com ou sem SST, os investigadores analisaram as medidas de CK ou CK-MB e troponina cardíaca nas primeiras 24 horas de hospitalização<sup>20</sup>. Os biomarcadores foram interpretados de forma dicotômica (normal versus elevado). Em pacientes com CK ou CK-MB normal, a taxa de mortalidade em um ano foi de 6,5% para pacientes com troponina normal versus 12,5% para aqueles com troponina elevada (OR não ajustado de 2,06; IC 95% 1,37-3,11;  $p = 0,001$ ). Da mesma forma, entre pacientes com CK ou CK-MB elevada, troponina elevada foi associada com mais alta proporção de óbito em um ano (6,8% versus 11,7%; OR não ajustado de 1,83; IC 95% 1,14-2,93;  $p = 0,01$ ). Para pacientes com troponina normal, a taxa de mortalidade em um ano foi semelhante, independente do status da CK ou CK-MB (6,5% versus 6,8%;  $p = 0,86$ ). Entre pacientes com troponina elevada, a taxa de mortalidade não diferiu significativamente pelo status da CK ou CK-MB (12,5% versus 11,7%;  $p = 0,69$ ). Em modelo de regressão logística multivariado os investigadores concluem que a dosagem elevada da troponina foi independentemente associada com mais alta mortalidade em seguimento de um ano, enquanto que a CK ou CK-MB não conferiu nenhum valor prognóstico ( $p = 0,44$ ). Os dados deste estudo suportam apenas o uso da troponina cardíaca como biomarcador para o diagnóstico de infarto do miocárdio, assim como, para a estratificação de risco em população não selecionada de pacientes com SCA. Entretanto, a CK ou CK-MB e a troponina, não foram

analisadas em modelos de regressão logística independentes, para que fosse investigado o efeito de colinearidade entre esses biomarcadores.

Em estudo prospectivo avaliando 401 pacientes consecutivos com dor torácica de origem cardíaca, os investigadores analisaram o valor prognóstico independente da cTnT e da CK-MB massa com ajuste para variáveis clínicas e eletrocardiográficas<sup>21</sup>. Por meio de análise de regressão logística múltipla verificou-se que, quando apenas a CK-MB massa (sem a inclusão da cTnT) foi incluída no modelo, a mesma surge como marcador independente ( $p = 0,002$ ) para eventos cardiovasculares maiores em seguimento de 6 meses. Porém, quando a cTnT é adicionada na análise, a CK-MB massa perde esse valor prognóstico independente ( $p = 0,83$ ), onde a cTnT  $> 0,1 \mu\text{g/l}$  ( $p = 0,0004$ ), depressão do segmento ST  $> 1 \text{ mm}$  ( $p = 0,003$ ) e a presença de insuficiência cardíaca ( $p = 0,016$ ) emergem como variáveis prognósticas. Portanto, a CK-MB massa parece rastrear a habilidade prognóstica da cTnT, demonstrando não ser variável independente quando a cTnT é analisada em conjunto.

Kontos MC et al avaliando a mortalidade em 30 dias de 2.181 pacientes consecutivos sem elevação do segmento ST admitidos na unidade coronariana observaram que a mortalidade foi mais elevada para pacientes com critério diagnóstico de infarto com base na elevação da CK-MB massa e da cTnI, sendo mais baixa naqueles sem elevação de ambos os biomarcadores e intermediária para pacientes que tinham diagnóstico de infarto apenas pelo critério de elevação da cTnI, mas não de CK-MB massa<sup>22</sup>.

O presente estudo observacional de pacientes com SCA sem SST apresenta importantes informações. Os critérios de inclusão foram relacionados aos sintomas de apresentação que foram consistentes com o diagnóstico clínico de SCA, não havendo seleção de pacientes de mais alto risco por meio de alterações eletrocardiográficas ou elevações de marcadores de necrose miocárdica. Dessa forma, os resultados da análise podem ser generalizados para o mundo real de maneira consistente.

Entre as variáveis estudadas foram incluídos dados da história clínica, exame físico, exames laboratoriais rotineiramente coletados na admissão, biomarcadores inflamatórios e de necrose miocárdica. Nos desfechos selecionados foram considerados aqueles que não existem dúvidas na sua definição, como morte ou infarto (reinfarto). Portanto, não foram reanalisados desfechos sem consistência na definição, como revascularização miocárdica urgente por isquemia recorrente.

O estudo demonstra que ao se analisar em conjunto ambos os biomarcadores no mesmo modelo, de forma semelhante aos

estudos previamente citados nesta discussão, o poder inerente da cTnI “mascara” o significado prognóstico da CK-MB massa. Esse fato é demonstrado claramente e estatisticamente quando na análise não incluímos a cTnI, mas apenas a CK-MB massa como biomarcador de necrose. A CK-MB massa emerge como variável prognóstica independente para o evento de morte ou infarto (reinfarto) em 30 dias. A não permanência da CK-MB massa como variável prognóstica, quando na análise também é incluída a cTnI, pode ser explicada pelo problema de colinearidade<sup>23,24</sup> entre esses dois biomarcadores. Isso deve refletir a maior especificidade inerente às troponinas cardíacas na detecção de injúria miocárdica que, adversamente, implica em resultados adversos<sup>25</sup>. Sendo assim, o significado prognóstico da CK-MB massa seria subestimado quando na análise é incluída a cTnI.

### Limitações do estudo

A cTnI e a CK-MB massa foram avaliadas como variáveis binárias. A análise quantitativa dos marcadores de necrose miocárdica implicaria avaliação do grau de extensão miocárdica para o risco de eventos adversos. Não foram avaliados ECG seriados. A análise da ocorrência de alterações isquêmicas que surgem em outros ECG que se seguiram ao ECG inicial, mesmo na ausência de sintomas, é uma informação valiosa a ser investigada e que acarretaria possíveis resultados desfavoráveis. A população estudada foi considerada em um único centro, podendo ser cogitado que não poderia ser feita a inferência do modelo para o mundo real de outros centros.

### Conclusão

Conclui-se que com a disponibilidade da cTnI, a dosagem da CK-MB massa pode ser dispensável para avaliação prognóstica. Porém, na ausência da cTnI, a dosagem da CK-MB massa é uma alternativa aceitável.

### Potencial Conflito de Interesses

Declaro não haver conflito de interesses pertinentes.

### Fontes de Financiamento

O presente estudo não teve fontes de financiamento externas.

### Vinculação Acadêmica

Não há vinculação deste estudo a programas de pós-graduação.

### Referências

1. Newby LK, Goldmann BU, Ohman EM. Troponin: an important prognostic marker and risk-stratification tool in non-ST-segment elevation acute coronary syndromes. *J Am Coll Cardiol*. 2003;41(4 Suppl S):31S-36S.
2. Hamm CW, Ravkilde J, Gerhardt W, Jorgensen P, Peheim E, Ljungdahl L, et al. The prognostic value of serum troponin T in unstable angina. *N Engl J Med*. 1992;327(3):146-50.



3. Anderson JL, Adams CD, Antman EM, Bridges CR, Califf RM, Casey Junior DE, et al. ACC/AHA 2007 Guidelines for the management of patients with unstable angina/non ST-elevation myocardial infarction: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Writing Committee to Revise the 2002 Guidelines for the Management of Patients With Unstable Angina/Non ST-Elevation Myocardial Infarction): developed in collaboration with the American College of Emergency Physicians, the Society for Cardiovascular Angiography and Interventions, and the Society of Thoracic Surgeons: endorsed by the American Association of Cardiovascular and Pulmonary Rehabilitation and the Society for Academic Emergency Medicine. *Circulation*. 2007;116(7):e148-304.
4. Tsung SH. Several conditions causing elevation of serum CK-MB and CK-BB. *Am J Clin Pathol*. 1981;75(5):711-5.
5. Braunwald E. Unstable angina - a classification. *Circulation*. 1989;80(2):410-4.
6. Califf RM, Abdelmeguid AE, Kuntz RE, Popma JJ, Davidson CJ, Cohen EA, et al. Myonecrosis after revascularization procedures. *J Am Coll Cardiol*. 1998;31(2):241-51.
7. Thygesen K, Alpert JS, White HD on behalf of the Joint ESC/ACCF/AHA/WHF Task force for the Redefinition of Myocardial Infarction. Universal definition of myocardial infarction. *Eur Heart J*. 2007;28(20):2525-38.
8. Harrell Junior FE, Califf RM, Pryor DB, Lee KL, Rosati RA. Evaluating the yield of medical tests. *JAMA*. 1982;247(18):2543-6.
9. Zou KH, O'Malley AJ, Mauri L. Receiver-operating characteristic analysis for evaluating diagnostic tests and predictive models. *Circulation*. 2007;115(5):654-7.
10. The Joint International Society and Federation of Cardiology / World Health Organization Task Force on Standardization of Clinical Nomenclature. Nomenclature and criteria for diagnosis of ischemic heart disease. Report of the Joint International Society and Federation of Cardiology / World Health Organization Task Force on Standardization of Clinical Nomenclature. *Circulation*. 1979;59(3):607-9.
11. Yee KC, Mukherjee D, Smith DE, Kline-Rogers EM, Fang J, Mehta RH, et al. Prognostic significance of an elevated creatine kinase in the absence of an elevated troponin I during an acute coronary syndrome. *Am J Cardiol*. 2003;92(12):1442-4.
12. The Joint European Society of Cardiology / American College of Cardiology Committee for the Redefinition of Myocardial Infarction. Myocardial infarction redefined—a consensus document of The Joint European Society of Cardiology / American College of Cardiology Committee for the Redefinition of Myocardial Infarction. *Eur Heart J*. 2000;21(18):1502-13.
13. Alpert JS, Thygesen K, Antman E, Bassand JP. Myocardial infarction redefined—a consensus document of The Joint European Society of Cardiology / American College of Cardiology Committee for the Redefinition of Myocardial Infarction. *J Am Coll Cardiol*. 2000;36(3):959-69.
14. Bassand JP, Hamm CW, Ardissino D, Boersma E, Budaj A, Fernández-Avilés F, et al. Guidelines for the diagnosis and treatment of non-ST-segment elevation acute coronary syndromes. The Task Force for the Diagnosis and Treatment of Non-ST-Segment Elevation Acute Coronary Syndromes of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J*. 2007;28(13):1598-660.
15. James S, Armstrong P, Califf R, Simoons ML, Venge P, Wallentin L, et al. Troponin I levels and risk of 30-day outcomes in patients with the acute coronary syndrome: prospective verification in the GUSTO-IV Trial. *Am J Med*. 2003;115(3):178-84.
16. Myocardial infarction redefined—a consensus document of The Joint European Society of Cardiology / American College of Cardiology Committee for the redefinition of myocardial infarction. *Eur Heart J*. 2000;21(18):1502-13.
17. Cannon CP. Evidence-based risk stratification to target therapies in acute coronary syndromes [editorial]. *Circulation*. 2002;106(13):1588-91.
18. Mathis AS, Meswani P, Spinler SA. Risk stratification in non-ST segment elevation acute coronary syndromes with special focus on recent guidelines. *Pharmacotherapy*. 2001;21(8):954-87.
19. Nicolau JC, Timerman A, Piegas LS, Marin-Neto JA, Rassi A Jr. / Sociedade Brasileira de Cardiologia. Diretrizes sobre angina instável e infarto agudo do miocárdio sem supradesnível do segmento ST. *Arq Bras Cardiol*. 2007;89(4):e89-e131.
20. Yan AT, Yan RT, Tan M, Chow CM, Fitchett D, Stanton E, et al. Troponin is more useful than creatine kinase in predicting one-year mortality among acute coronary syndrome patients. *Eur Heart J*. 2004;25(22):2006-12.
21. Trevelyan J, Needham EWA, Smith SCH, Mattu RK. Sources of diagnostic inaccuracy of conventional versus new diagnostic criteria for myocardial infarction in an unselected UK population with suspected cardiac chest pain, and investigation of independent prognostic variables. *Heart*. 2003;89(12):1406-10.
22. Kontos MC, Fritz LM, Anderson FP, Tatum JL, Ornato JP, Jesse RL. Impact of the troponin standard on the prevalence of acute myocardial infarction. *Am Heart J*. 2003;146(3):446-52.
23. Marill KA. Advanced statistics: linear regression, Part II: multiple linear regression. *Acad Emerg Med*. 2004;11(1):94-102.
24. Slinker BK, Glantz SA. Multiple linear regression: accounting for multiple simultaneous determinants of a continuous dependent variable. *Circulation*. 2008;117(13):1732-7.
25. Jaffe AS, Ravkilde J, Roberts R, Naslund U, Apple FS, Galvani M, et al. It's time for a change to a troponin standard. *Circulation*. 2000;102(11):1216-20.