

# Influência prognóstica da elevação de CK e CKMB nas síndromas coronárias agudas sem supradesnivelamento do segmento ST

## *Implication of different CK and CKMB levels for clinical outcomes and prognosis in patients presenting with acute coronary syndromes without ST-segment elevation*

Júlia Toste\*\*, Vanda Carmelo\*, Palma dos Reis\*\*\*, Susana Castela\*\*, Alexandra Ramos\*\*\*, Manuela Adão\*\*\*, Teresa Ferreira\*\*\*

### Resumo

Com a redefinição de enfarte agudo do miocárdio, incluindo a síndrome coronária aguda (SCA) com troponina elevada e sem supradesnivelamento de ST (SS ST), o universo dos doentes diagnosticados com necrose miocárdica aguda aumentou significativamente e tornou-se necessário definir a evolução e prognóstico desta nova entidade.

**Objectivo:** Com o presente trabalho pretendemos avaliar a influência do aumento do CK e CK MB em termos da clínica, evolução e prognóstico dos doentes com SCA SS ST e com troponina positiva.

**Metodologia:** Avaliação sequencial, durante 8 meses, de todos os doentes com SCA SS ST com troponina positiva internados na UCI do nosso Serviço de Cardiologia. Separação e comparação entre os doentes que apresentaram aumento patológico de CK e CK-MB (CK superior a mais do dobro do valor normal máximo e, simultaneamente, CK-MB superior a 10% de CK) e os que não apresentaram esse aumento. Os doentes que apresentaram subida apenas de um destes marcadores (CK ou CK-MB) foram incluídos no segundo grupo. Os dois grupos foram comparados em termos de clínica, factores de risco, antecedentes cardiovasculares, características angiográficas e evolução aos 30 dias e 6 meses.

**Resultados:** Estudaram-se 75 doentes (52 do sexo masculino), com idade média de 68,4+-10,4 anos, dos quais 43 (57%) apresentaram subida de CK e CK-MB e os restantes 32 tiveram troponina positiva mas sem subida de CK e CK-MB.

Comparando os dois grupos, estes foram semelhantes quanto à idade, sexo, factores de risco cardiovasculares e, em termos de antecedentes, os sem subida de CK, apresentaram mais frequentemente antecedentes de enfarte do miocárdio (31 versus 19,  $p<0,05$ ). A anatomia coronária foi semelhante, assim como a evolução clínica, quer ao mês quer aos 6 meses. Não houve assim diferença significativa em termos de taxa de re-enfarte, necessidade de revascularização e mortalidade coronária. Houve, no entanto, uma correlação positiva e significativa entre o enfarte do miocárdio prévio e a mortalidade cardiovascular total (Coeficiente de correlação = 0,43,  $p<0,01$ ).

**Conclusões:** SCA SS ST com troponina positiva é uma nova entidade nosológica que apresenta uma evolução semelhante à do antigo enfarte sem onda Q, já que tem um prognóstico semelhante quer haja ou não subida do CK e CK-MB. No presente estudo a SCA SS ST com troponina positiva e não subida do CK e CK-MB esteve ligada à existência de enfarte do miocárdio prévio ( $p<0,05$ ), que, por sua vez, se correlacionou com a mortalidade cardiovascular a seis meses ( $p<0,01$ ).

**Palavras chave:** Síndrome coronária aguda, troponina, prognóstico.

### Abstract

*The new definition of acute myocardial infarction includes acute coronary syndrome (ACS) with elevated troponin levels in patients without ST – segment elevation (NSTEMI). The world of patients with myocardial necrosis now diagnosed is much larger and we need to study the evolution of this new entity.*

**Objectives:** *The present study aimed to determine the influence of elevated CK and CKMB levels in acute coronary syndromes with elevated troponin levels in patients presenting without ST-segment elevation, in terms of clinical characteristics, evolution and prognosis.*

**Methods:** *For 8 months, we studied sequentially all new admissions of patients with ACS – NSTEMI with elevated troponin levels in our Intensive Care Unit. We compared the population with a CK and CK-MB pathologically elevated level (both: CK level more than twice its normal maximal level and a CKMB level greater than 10% of CK level) with the group of patients with no elevation of these markers. Patients with elevation of only one parameter (CK or CK-MB) were included in the second group. The two groups were compared in terms of risk factors, previous history, clinical and angiographical characteristics and evolution at 30 days and 6 months.*

**Results:** *From the 75 patients with ACS-NSTEMI (52 men), with the mean age of 68.4 +- 10.4 years, 43 (57%) had elevated CK and CKMB levels and the other 32 had elevated troponin levels without elevation of CK and CKMB levels.*

*Comparing the two groups, they were similar in terms of age, gender, cardiovascular risk factors, but those without CK elevation levels had more frequently a previous myocardial infarction (31 versus 19,  $p<0.05$ ). The coronary morphology was not different, and the clinical evolution was similar, at 30 days and after 6 months. There was no significant difference in terms of re-infarction, need for revascularization and coronary mortality. However, there was a significantly positive correlation between previous myocardial infarction and the total cardiovascular mortality (0.43,  $p<0.01$ ).*

**Conclusions:** *ACS-NSTEMI with elevated troponin level is a new entity with a similar evolution to the previously described non-Q wave infarction. The prognosis is the same whether or not there is an elevation of CK and CKMB levels.*

*In our study, we verified that ACS – NSTEMI without elevated CK and CKMB levels presented more frequently in patients with previous infarction ( $p<0.05$ ), and there was a positive correlation with total cardiovascular mortality at 6 months ( $p<0.01$ ) in this group of patients.*

**Key words:** *Acute Coronary syndrome, Troponin, Prognosis.*

\*Interna do Internato Complementar de Cardiologia

\*\*Assistente Hospitalar de Cardiologia

\*\*\*Assistente Hospitalar Graduado de Cardiologia

## Introdução

As síndromas coronárias agudas (SCA) constituem um problema major de saúde pública e apresentam grande número das hospitalizações na Europa.<sup>1</sup> O electrocardiograma de 12 derivações e a avaliação seriada dos marcadores bioquímicos cardíacos, habitualmente efectuados com objectivo diagnóstico na triagem dos doentes com dor torácica, adquirem especial relevância para a avaliação do risco e estimativa prognóstica.<sup>2,3,4</sup>

Com efeito, os marcadores bioquímicos cardíacos são importantes tanto no diagnóstico de necrose miocárdica como na determinação do prognóstico.<sup>2</sup> Quando ocorre necrose celular, a perda da integridade das membranas dos miócitos permite que estes se difundam para a circulação cardíaca e daqui para a circulação periférica.<sup>5</sup> As troponinas específicas cardíacas são actualmente consideradas o marcador bioquímico mais fidedigno na avaliação dos doentes com SCA.<sup>6</sup>

As troponinas específicas cardíacas revelam-se particularmente úteis nos doentes com SCA sem elevação do segmento ST (SCA SS ST), pois permitem confirmar o diagnóstico de enfarte agudo do miocárdio e fornecem informação prognóstica importante, uma vez que existe uma relação quantitativa entre os seus níveis sanguíneos e o risco de eventos adversos.<sup>7</sup>

Previamente às troponinas era o CK-MB o principal marcador sérico cardíaco utilizado na avaliação dos SCA.<sup>(2)</sup> No entanto, este marcador tem limitada especificidade miocárdica, pois pode existir em indivíduos saudáveis ou após lesão músculo-esquelética.

As troponinas T e I não existem no sangue de indivíduos saudáveis e confirmou-se a evidência histológica de necrose focal de miócitos em doentes com troponinas cardíacas elevadas e valores de CK-MB normais.<sup>6,8,9</sup> No universo dos doentes com SCA SS ST e valores de CK-MB normais está estabelecido pior prognóstico para os que têm maiores elevações dos valores das troponinas.<sup>2</sup>

Neste contexto pensamos justificar-se estudar se a eventual elevação dos valores de CKMB influencia o prognóstico destes doentes com SCA SS ST e com troponinas aumentadas.

## Objectivo

O presente estudo procurou avaliar a influência do aumento do CK e CK MB em termos da clínica, evolução e prognóstico dos doentes com SCA SS ST e com troponina positiva.

## Material e métodos

Neste trabalho estudámos retrospectivamente 75 doentes com síndrome coronária aguda com troponina positiva e sem supradesnivelamento do segmento ST, internados sequencialmente na Unidade de Cuidados Intensivos Coronários no período compreendido entre Outubro de 2002 e Maio de 2003.

O estudo foi realizado numa 1ª fase, para definição dos doentes alvo, recorrendo ao livro de registos do SCA da Unidade de Cuidados Intensivos, seleccionando-se os doentes que se apresentavam simultaneamente sem supradesnivelamento do segmento ST nos electrocardiogramas de admissão e troponina positiva.

De seguida, efectuou-se a consulta dos processos clínicos hospitalares, obtendo-se a evolução clínica durante o internamento e suas eventuais complicações.

Os dados referentes ao seguimento de 30 dias e 6 meses após o evento foram obtidos pela análise do processo clínico da Consulta Externa. Se os doentes faltavam a mais de uma consulta, recorreu-se ao contacto telefónico dos doentes em estudo para saber de eventuais intercorrências.

Os doentes foram divididos em dois grupos consoante apresentaram ou não aumento patológico de CK e CKMB. Foram considerados como tendo aumento patológico para o CK quando o valor da análise fosse superior ao dobro do valor normal máximo, e para o CKMB quando este fosse superior a 10% do valor de CK. Se não houvesse aumento destes marcadores ou se apenas um deles estivesse elevado, os doentes seriam incluídos no segundo grupo.

Em cada uma destas populações foram avaliados e comparados os antecedentes cardiovasculares e os factores de risco que a seguir se discriminam:

- Hipertensão arterial se à data da admissão tinham história de HTA ou de toma de medicamentos anti-hipertensores, ou se se verificava PA sistólica superior a 140 mmHg e/ou PA diastólica superior a 90 mmHg na média de três medições;
- Tabagismo em termos de ser fumador, não fumador ou ex-fumador, se tinha mais de 10 anos de abstinência tabágica;
- Diabetes Mellitus, se à data da admissão tomavam antidiabéticos orais ou faziam insulina, e os que apresentaram valores da glicemia, em jejum, superiores a 126 mg/dL em pelo menos três doseamentos, e os que apresentaram glicosúria pelo menos uma vez;

- Dislipidemia definida como o valor de colesterol total superior a 200 mg/dL e/ou doseamento de triglicérides superior a 150 mg/dL e/ou colesterol LDL superior a 130 mg/dL, em análises anteriores e/ou toma de medicamentos hipolipemiantes;
- História familiar de doença coronária antes dos 50 anos no sexo masculino ou dos 55 anos no sexo feminino;
- Obesidade, definida por um índice de massa corporal superior a 30;
- Existência, na mulher, de menopausa precoce.

De seguida, analisou-se em cada um dos grupos, com subsequente comparação entre eles, a apresentação clínica e as eventuais complicações ocorridas durante o internamento (fase aguda e subaguda) e a caracterização da morfologia coronária em relação ao número de vasos atingidos, à presença ou ausência de doença coronária proximal e à necessidade de intervenção, quer por angioplastia, quer por cirurgia coronária.

Finalmente, comparámos as duas populações de doentes aos 30 dias e 6 meses em termos de evolução clínica, relativamente às complicações pós SCA, nomeadamente angor ocorrido após a alta, insuficiência cardíaca, classe de Killip, mortalidade cardíaca e mortalidade total e eventual necessidade de reinternamento ou reintervenção coronária, quer por cateterismo cardíaco para realização de angioplastia quer por cirurgia de revascularização coronária.

Em termos estatísticos as variáveis descritas foram avaliadas pelo Qui quadrado e, se não respeitavam os princípios de Cochram, pelo teste da probabilidade exacta de Fisher.

As variáveis contínuas foram avaliadas pelo t de Student, desde que se verificasse a sua distribuição normal, o que foi avaliado pelo teste de Kolmogorov-Smirnoff e a sua homoscedasticidade, que foi avaliada por tabela, comparando os desvios-padrão. No caso de não se verificar pelo menos uma destas condições as variáveis contínuas foram avaliadas pelo teste de Mean Whitney.

O estudo de correlação foi feito recorrendo ao teste de Pearson se as variáveis tinham distribuição normal ou ao teste de Spearman, se tal não se verificasse.

A avaliação estatística foi feita recorrendo à folha de cálculo do EXCEL, com o pacote estatístico associado e ao SPSS for Windows, versão 10.0. Excluiu-se a hipótese nula para  $p < 0,05$ .

## Resultados

Estudaram-se 75 doentes (52 do sexo masculino), com idade média de 68,4+-10,4 anos, dos quais 43 (57%) apresentaram subida de CK e CK-MB e os restantes 32 tiveram troponina positiva mas sem subida de CK e CK-MB.

Comparando os dois grupos, estes foram semelhantes quanto à idade, sexo e factores de risco cardiovasculares (*Quadro I*).

Em termos de antecedentes, os sem subida de CK, apresentaram mais frequentemente antecedentes de enfarte do miocárdio prévio (31% versus 19%,  $p < 0,05$ ).

A anatomia coronária foi semelhante (*Quadro II*), assim como a evolução em termos de classe de Killip, quer ao mês quer aos 6 meses.

Não houve diferença significativa em termos de taxa de reenfarte ou necessidade de revascularização. (*Quadro III*) Houve, no entanto, uma correlação positiva e significativa entre o enfarte do miocárdio prévio e a mortalidade cardiovascular total (Coeficiente de correlação = 0,43,  $p < 0,01$ ).

## Discussão

É de salientar que o presente trabalho tem limitações importantes em termos de representatividade da amostra: o número de doentes é relativamente pequeno (75 doentes com EAM SS ST), o período de tempo de follow-up é relativamente curto (mínimo e

### QUADRO I

#### Factores de risco e antecedentes cardiovasculares das populações estudadas

| Características   | Com CK e CK-MB (n=43) | Sem CK e CK-MB (n=32) | Significância |
|-------------------|-----------------------|-----------------------|---------------|
| Idade (média+DP)  | 68,4+-11,2            | 71,6+-9,7             | NS            |
| Sexo masculino    | 33 (77%)              | 20 (63%)              | NS            |
| Diabetes mellitus | 13 (30%)              | 7 (22%)               | NS            |
| Dislipidemia      | 16 (37%)              | 8 (25%)               | NS            |
| EAM prévio        | 8 (19%)               | 10 (31%)              | $p < 0,05$    |

EAM – enfarte agudo do miocárdio; NS – diferença não significativa

**QUADRO II****Características angiográficas das populações estudadas**

| Características        | Com CK e CK-MB (n=43) | Sem CK e CK-MB (n=32) | Significância |
|------------------------|-----------------------|-----------------------|---------------|
| Doença de 1 vaso       | 13 (30%)              | 5 (16%)               | NS            |
| Doença de 2 vasos      | 9 (19%)               | 13 (40%)              | NS            |
| Doença de 3 vasos      | 16 (38%)              | 13 (40%)              | NS            |
| Doença do tronco comum | 5 (13%)               | 1(4%)                 | NS            |

NS – diferença não significativa

**QUADRO III****Complicações pós síndrome coronária aguda das populações estudadas**

|                      | Com CK e CK-MB (n=43) | Sem CK e CK-MB (n=32) | Significância |
|----------------------|-----------------------|-----------------------|---------------|
| EAM                  | 2 (6%)                | 2 (9%)                | NS            |
| PTCA                 | 1 (3%)                | 0 (0%)                | NS            |
| CABG                 | 2 (6%)                | 1 (4,5%)              | NS            |
| Mortalidade cardíaca | 2 (6%)                | 4 (18%)               | NS            |

EAM – enfarte agudo do miocárdio; PTCA – angioplastia coronária percutânea; CABG – cirurgia de revascularização miocárdica; NS – diferença não significativa

6 meses) e apesar de ser um estudo universal, isto é, em que foram incluídos todos os doentes com SCA SS ST com troponina positiva internados na nossa Unidade de Cuidados Intensivos Coronários, não podemos ter a garantia de que representem a população geral que sofre um SCA SS ST com troponina positiva. Tendo em conta estas limitações pensamos serem interessantes os resultados apresentados, pois vão ao encontro das motivações de redefinição de EAM, sugerindo que a actual definição está mais de acordo com a fisiopatologia e histologia da doença coronária, clínica e evolução prognóstica.

De acordo com a redefinição de enfarte agudo do miocárdio (EAM), a elevação dos biomarcadores séricos, troponinas T ou I, em doentes com sintomas ou alterações electrocardiográficas sugestivas de isquemia corresponde a um EAM.<sup>2</sup>

Neste contexto, a síndrome coronária aguda sem supradesnivelamento do segmento ST com troponina positiva corresponde a um EAM, actualmente desig-

nado EAM sem supra de ST.<sup>2</sup>

O alargamento do conceito de necrose miocárdica torna fundamental a identificação do subgrupo de doentes que estão em maior risco de eventos adversos, de modo a torná-los alvo de intervenções mais agressivas e de atitudes terapêuticas mais dirigidas.<sup>10</sup>

A utilização das características clínicas, achados electrocardiográficos e a elevação dos biomarcadores de necrose miocárdica permitem a estratificação de risco apenas parcial. Um estudo recente demonstrou que a medição de três marcadores de necrose miocárdica – troponina I, CKMB e mioglobina – aumentavam significativamente a acuidade diagnóstica e prognóstica, quando comparados com o uso de um único biomarcador.<sup>10</sup>

O nosso trabalho não pareceu ir ao encontro do supracitado estudo, na medida em que os nossos doentes apresentaram comportamento prognóstico semelhante, havendo ou não subida do CK e CK-MB. No entanto, verificou-se ser significativamente mais frequente ( $p < 0,05$ ) a existên-

cia de enfarte do miocárdio prévio nos doentes sem elevação de CK e CK-MB, do que naqueles em que houve elevação destes valores. Uma possível explicação neste contexto é haver menos massa miocárdica para libertar maiores quantidades de CK e CK-MB, uma vez que já ocorreu necrose previamente. Por outro lado, verificou-se uma correlação positiva entre os doentes com enfarte do miocárdio prévio e a mortalidade cardiovascular a seis meses ( $p < 0,01$ ), o que está de acordo com o pior prognóstico para doentes que reenfarmam ( independentemente do tamanho deste novo enfarte e da subida ou não de CK e CK-MB), comparativamente com os que estão a ter um primeiro EAM SS ST.

**Conclusões**

A síndrome coronária aguda sem supradesnivelamento do segmento ST com troponina positiva, actualmente designada como enfarte sem suprades-

nivelamento do segmento ST, é uma nova entidade nosológica que apresenta uma evolução semelhante à do antigo enfarte sem onda Q, já que tem um prognóstico semelhante quer haja ou não subida do CK e CK-MB.

Deste modo, as troponinas cardíacas são mais fidedignas em termos de diagnóstico, por serem mais sensíveis e específicas, mas também em termos de prognóstico.

No presente estudo a síndrome coronária aguda sem supradesnivelamento do segmento ST, com troponina positiva e sem elevação dos valores de CK e CKMB esteve ligada à existência de enfarte do miocárdio prévio ( $p<0,05$ ). A história prévia de EAM (com ou sem subida de CK e CK-MB) correlacionou-se com a mortalidade cardiovascular a seis meses ( $p<0,01$ ). ■

## Bibliografia

1. M.E. Bertrand, ML Simoons, KAA Fox et al. Management of acute coronary syndromes: acute coronary syndromes without persistent ST segment elevation. Task Force of the ESC. *Eur Heart J* 2000; 21: 1406-1432.
2. Braunwald et al. Recomendações do ACC/AHA (Atualização de 2002) para o tratamento de doentes com angina instável e enfarte do miocárdio sem elevação do segmento ST (ACC/AHA/ESC, 2001), da tradução portuguesa, da Sociedade Portuguesa de Cardiologia 2003.
3. Pozen MW, D' Agostino RB, Selker HP et al. A predictive instrument to improve coronary-care-unit admission practices in acute ischemic heart disease: a prospective multicenter clinical trial. *N Engl J Med* 1984; 310: 1273-1278.
4. McCarthy BD, Wong JB, Selker HP. Detecting acute cardiac ischemia in the emergency department: a review of the literature. *J Gen Intern Med* 1990; 5:365-373.
5. Ellis AK. Serum protein measurements and the diagnosis of acute myocardial infarction. *Circulation* 1991; 83:1107-1109.
6. Wu AH, Apple FS, Gibler WB, Jesse RL, Warshaw MM, Valdes RJ. National Academy of Clinical Biochemistry Standards of Laboratory Practice; recommendations for the use of cardiac markers in coronary artery diseases. *Clin Chem* 1999; 45:1104-1121.
7. Roberts R, Fromm RE. Management of acute coronary syndromes based on risk stratification by biochemical markers: an idea whose time has come. *Circulation* 1998; 98:1831-1833.
8. Antman EM, Grudzien C, Mitchell RN, Sacks DB. Detection of unsuspected myocardial necrosis by rapid bedside assay for cardiac troponin T. *Am Heart J* 1997;133:596-598.
9. Apple FS, Falahati A, Paulsen PR, Miller EA, Sharkey SW. Improved detection of minor ischemic myocardial injury with measurement of serum cardiac troponin I. *Clin Chem* 1997; 43:2047-2051.
10. LeRoy E Rabbani. Acute coronary syndromes – beyond myocyte necrosis. *N Engl J Med* 2001; 345: 1057-1059.

EUROPEAN SCHOOL OF INTERNAL MEDICINE (ESIM-11)



ESIM 11

1 – 6, September, 2008,  
Seminário Torre de Aguilha, Estoril, Portugal

Arrival 31 of August and depart 7 of September 2008