

Estabelecimento do ponto de corte da Troponina I como marcador de infarto do miocárdio em cirurgia de revascularização miocárdica

Serum concentrations of Troponin I in the detection of acute myocardial infarction in coronary artery bypass grafting

RAFAEL B. NASCENTE*
JOÃO C. V. C. GUARAGNA**
FRANCA S. A. SPIANDORELLO***
RAQUEL MELCHIOR*
GUSTAVO WERUTSKI***
EDUARDO AZEVEDO***
JOÃO B. PETRACCO****
LUIS C. BODANESE*****

RESUMO

Objetivo: Estabelecer o ponto de corte da troponina I como marcador de infarto miocárdico perioperatório de CRM.

Material e métodos: Foram analisados 147 pacientes submetidos a cirurgia de revascularização miocárdica (CRM) de janeiro a dezembro de 2002 Hospital São Lucas da PUCRS. A dosagem de troponina I (valor de referência < 0,5 ng/ml) foi realizada por quimioluminescência no pré-operatório, 6, 12 e 24 horas após admissão na unidade de cuidados pós-operatório. Consideramos como infarto o surgimento de nova onda Q ou bloqueio de ramo esquerdo no ECG com aumento de CK = MB superior a 3 vezes o limite de referência ou aumento superior a 8 vezes sem alteração eletrocardiográfica.

ABSTRACT

Background: Despite modern intraoperative myocardial protection, 5 to 15 percent of patients undergoing coronary artery bypass grafting (CABG) undergo to a perioperative myocardial infarction (MI). The diagnosis of MI after cardiac surgery is difficult because of the nonspecific ST-T wave abnormalities on EKG and the usual elevation of creatine kinase (CK) levels postoperatively. Also, experience with troponin I (TnI), a more sensitive serum marker of cardiac injury, is limited in this clinical set. This study assessed the threshold levels of troponin I (TnI) for diagnosis of perioperative MI in CABG.

Methods: TnI was analyzed in blood samples obtained preoperatively and 6, 12 and 24 hours postoperatively, in 147 consecutive patients undergoing to CABG, using standardized operative procedures and myocardial

* Médicos cardiologistas pela Sociedade Brasileira de Cardiologia.

** Professor da Faculdade de Medicina da PUCRS, chefe da Unidade de Pós-operatório em Cirurgia Cardíaca do Hospital São Lucas da PUCRS.

*** Médicos.

**** Chefe do Serviço de Cirurgia Cardiovascular do Hospital São Lucas da PUCRS.

***** Chefe do Serviço de Cardiologia do Hospital São Lucas da PUCRS.

Resultados: Nesta amostra, 18 pacientes tiveram infarto (12,24%). A média do nível de troponina I no pós-operatório nos pacientes com infarto foi $12,7 \pm 13,7$; $57,2 \pm 31,7$ e $45 \pm 32,8$ ng/ml na 6^a, 12^a e 24^a horas, respectivamente, comparado a $7,6 \pm 11,4$; $12,0 \pm 18,7$ e $8,4 \pm 19,9$ ng/ml nos demais pacientes. Houve diferença estatisticamente significativa entre os valores de troponina I nos pacientes com e sem infarto na 12^a e 24^a h. Como os valores de troponina I não apresentavam uma distribuição normal confeccionou-se uma curva ROC para determinação do melhor nível de sensibilidade e especificidade para os valores encontrados. Nos pacientes que apresentaram os critérios para IAM os valores de troponina I com maior sensibilidade e especificidade encontravam-se na 12^a hora, como determinado pela curva ROC, tendo uma acurácia de 89%. Utilizando-se a dosagem da 12^a hora o nível de troponina I que apresentou o melhor perfil de sensibilidade e especificidade foi de 9,15 ng/ml (OR36, IC 95% = 4,7-283; $p < 0,0001$), com valores de 94,4 e 68,2% respectivamente.

Conclusão: A determinação da troponina I na 12^a hora após o desclameamento da aorta com valores de 9,15 ng/ml obteve, em nosso estudo, a melhor relação sensibilidade e especificidade para o diagnóstico de IAM. Entretanto se faz necessário a realização de outros estudos que confirmem ou validem os pontos de corte para a troponina I para sua aplicabilidade clínica.

UNITERMOS: TROPONINA I; INFARTO DO MIOCÁRDIO; PONTE DE ARTÉRIA CORONARIANA; REVASCULARIZAÇÃO MIOCÁRDICA.

protection. The serum concentration of Tnl was determined technique (upper normal level $< 0,5$ ng/mL). Patients were eligible for enrollment if they had one of the following criteria: new Q-wave or left bundle-branch block and a more than three times elevation of creatine kinase MB (CK-MB); non EKG changes and more than eight times elevation of CK-MB.

Results: Eighteen (12%) patients had perioperative MI. The mean (\pm Standard Deviation) Tnl levels at 6, 12 and 24 hours were, respectively, 13 (± 14) ng/mL, 57 (± 32) ng/mL, 45 (± 33) ng/mL, in MI group and 8 (± 11) ng/mL, 12 (± 19) ng/mL, 8 (± 20) ng/mL, in non MI group. Tnl values were statistically different at 12 and 24 hours. Also, tnl levels were significantly elevated above their threshold level within 12 hours after CABG (ROC curve: 0.89). Sensitivity and specificity of Tnl, at fixed cut-off level of $> 9,15$ ng/mL (Odds Ratio: 36, confidence interval: 5-283; $p < 0,001$), in diagnosing perioperative MI were 94% and 68%, respectively.

Conclusions: Tnl is, at least, as good as CK-MB for early diagnosis of myocardial damage. In our study. Tnl levels greater than 9.15 ng/mL, within 12 hours after CABG, shows the highest values for both diagnosis efficacy and ROC curve analysis.

KEY WORDS: TROPONIN I; MYOCARDIAL INFARCTION; CORONARY ARTERY BYPASS; MYOCARDIAL REVASCULARIZATION.

INTRODUÇÃO

Isquemia miocárdica, tanto transitória quanto irreversível, levando a infarto agudo do miocárdio (IAM), pode ocorrer durante ou após a cirurgia cardíaca. Essa complicação está mais frequentemente associada a cirurgias de revascularização miocárdica (CRM). De fato, em torno de 40% das CRM apresentam algum grau de isquemia miocárdica, sendo que isso ocorre, principalmente, dentro das primeiras seis horas após o seu término^(1,2).

A incidência de infarto perioperatório em CRM varia de 5 a 15%⁽³⁻⁶⁾, sendo que essa variação pode ser explicada pela inexistência de exame padrão ouro na situação específica de infarto após revascularização miocárdica. Apesar disso, utiliza-se como método diagnóstico o eletrocardiograma e os níveis de Creatinokinase (CK) e sua isoforma MB (CK-MB) conforme estabelecido pela literatura mundial. Entretanto, podem

ocorrer alterações eletrocardiográficas e elevação de enzimas cardíacas, no período pós-operatório, mesmo naqueles pacientes que não apresentaram isquemia miocárdica⁽³⁾.

Devido a isso, e como já estabelecido na situação clínica⁽⁷⁻⁸⁾, a troponina I passou a ser correlacionada com lesão miocárdica após CRM^(9,10). A troponina I faz parte de um complexo ternário intracelular, cálcio-sensível, responsável pela interação entre a actina e a miosina, sendo esta última responsável direta pela contração muscular.

Vários estudos avaliaram a relação entre a elevação dos níveis plasmáticos de troponina I e a ocorrência de infarto perioperatório⁽¹¹⁻¹³⁾. Apesar de maior sensibilidade e especificidade houve grande discrepância entre os valores encontrado. O presente estudo tem como objetivo tentar estabelecer o nível de troponina I que determine a ocorrência de infarto do miocárdio após cirurgia de revascularização miocárdica, em nossa instituição.

MATERIAL E MÉTODO

População

Foram incluídos nesse estudo 147 pacientes consecutivos submetidos apenas a cirurgia de revascularização miocárdica, com circulação extracorpórea, no serviço de Cirurgia Cardiovascular do Hospital São Lucas da PUCRS no período de janeiro a dezembro de 2002. Todos os pacientes realizaram o pós-operatório mínimo de 48 horas na unidade de tratamento intensivo.

Os critérios de exclusão eram os seguintes: insuficiência renal crônica (definida como creatinina superior a 2,5 mg/dl por pelo menos 30 dias) em programa de diálise ou não, rabdomiólise, miopatias crônicas, cirrose hepática, insuficiência cardíaca, uso de medicamento intramuscular prévio à cirurgia, realização de outro procedimento cirúrgico 30 dias antes, embolia pulmonar, miocardite ou pericardite, realização de cardioversão elétrica, realização de angioplastia coronariana e ocorrência de infarto agudo do miocárdio 30 dias antes da CRM.

Análise laboratorial

Foram coletadas amostras sanguíneas para dosagem de CK, CK-MB e troponina I no momento da baixa hospitalar, na 6^a, 12^a e 24^a horas após a retirada da pinça aórtica. Para determinação da troponina I utilizou-se o método de quimioluminescência.

Eletrocardiograma

Foram realizados eletrocardiogramas (ECG) na baixa hospitalar, no pós-operatório imediato e diariamente conforme rotina até a alta da unidade de pós-operatório.

Critérios para diagnóstico de Infarto Agudo do Miocárdio

Foram utilizados critérios internacionais para o diagnóstico de IAM pós cirurgia cardíaca:

- Nova onda Q e nível de CK-MB > 30 U/L (ou >3× valor referência);
- Bloqueio de ramo esquerdo novo e nível CK-MB > 30 U/L (ou > 3× valor de referência);
- Nível sérico de CK-MB > 80 U/L (ou > 8× valor de referência), mesmo na ausência de nova onda Q.

Análise estatística

Neste estudo, para as variáveis qualitativas utilizou-se o teste do qui-Quadrado ou teste exato de Fisher, já para as variáveis quantitativas utilizou-se o teste t Student. Para variáveis com distribuição não normal utilizou-se o teste de Mann-Whitney.

Como os valores obtidos de troponina I não apresentavam uma distribuição normal, realizou-se a confecção de curvas ROC para a determinação do ponto máximo de sensibilidade e especificidade. Utilizou-se intervalo de confiança de 95%.

Para análise estatística utilizou-se o aplicativo SPSS v.10.0.

RESULTADOS

Dos 147 pacientes estudados, 18 apresentaram IAM perioperatório definido pelos critérios anteriormente comentados, totalizando 12% da nossa amostra. A média de idade dos pacientes que apresentaram infarto era de 61,6 anos e 57,7 anos para aqueles que não apresentaram.

Entre os pacientes com infarto perioperatório, 64,3% eram do sexo masculino e 78,6% realizaram implante de artéria torácica interna esquerda. O tempo médio de circulação extracorpórea entre os pacientes com infarto e sem foi, respectivamente, de 106,7 min e 73 min.

A média do nível de troponina I no período pós-operatório, nos pacientes com IAM, foi 12,7; 57,2 e 45 ng/ml na 6^a, 12^a e 24^a horas, respectivamente, comparado a 7,6; 12 e 8,4 ng/ml nos demais pacientes (Figura 1). Existiam diferenças estatísticas significativas ($p < 0,05$) entre os valores de troponina I nos pacientes com e sem infarto em todos os momentos avaliados.

Foram confeccionadas curvas ROC para os valores de troponina I, já que esses não apresentavam uma distribuição normal, para cada momento de coleta, para determinação do melhor nível de sensibilidade e especificidade para os valores encontrados (Figuras 2, 3 e 4). Nos pacientes que apresentaram os critérios para IAM os valores de troponina I com maior sensibilidade e especificidade encontravam-se na 2^a medida, como determinado pela curva ROC, tendo uma acurácia de 89% (Figura 3).

Utilizando-se a dosagem da 2^a medida o nível de troponina I que apresentou o melhor perfil de sensibilidade e especificidade foi de 9,15 ng/ml (OR36, IC 95% = 4,7-283,6; $p < 0,0001$), com valores de 94,4 e 68,2% respectivamente.

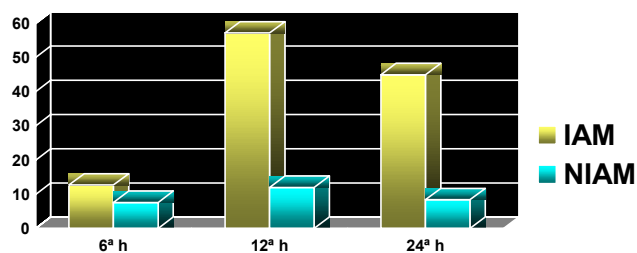


Figura 1 - Correlação dos níveis de troponina entre os grupos de pacientes.

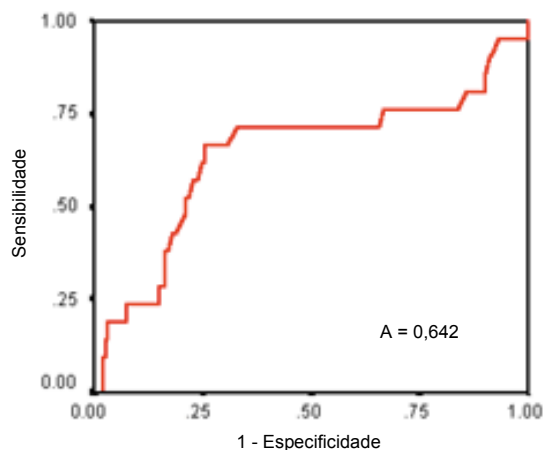


Figura 2 - Curva ROC da 1ª amostra de troponina I.

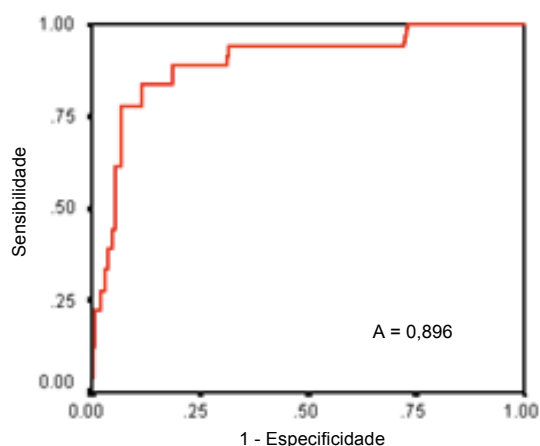


Figura 3 - Curva ROC da 2ª amostra de troponina I.

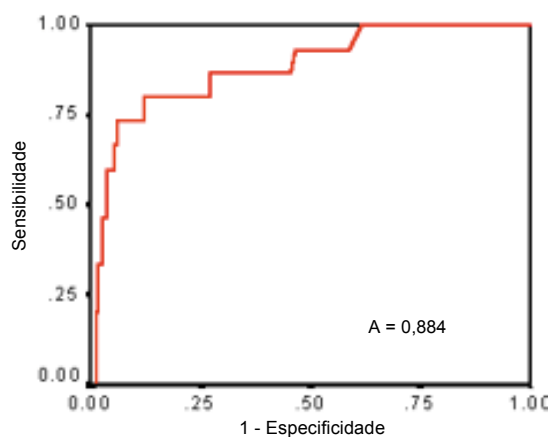


Figura 4 - Curva ROC da 3ª amostra de troponina I.

TABELA 1 - Características basais.

| | IAM | SEM IAM | p |
|------------------------|--------------|-------------|---------|
| Idade (dp) | 61,6 (6,8) | 57,7 (14,7) | 0,5 |
| Sexo masc (%) | 64,3 | 68,5 | 0,5 |
| ATIE (%) | 78,6 | 40,8 | < 0,001 |
| T. CEC-min (dp) | 106,7 (33,2) | 73 (41,4) | < 0,001 |
| T. pinçamento-min (dp) | 64,3 (32,7) | 52,6 (22,8) | 0,09 |

DISCUSSÃO

O diagnóstico de IAM perioperatório em cirurgia de revascularização miocárdica ainda apresenta muita divergência na literatura, já que existe grande dificuldade em se encontrar exame diagnóstico dito padrão ouro. Em nossa instituição utilizamos a combinação de eletrocardiograma e níveis séricos de CK e CK-MB com os valores e características previamente especificadas. Apesar de extensamente utilizados o ECG e CK-MB apresentam na literatura sensibilidade e especificidade, para o diagnóstico de IAM perioperatório, de 100 e 78% e 54 e 20%, respectivamente⁽¹⁴⁾.

Vários autores relataram diferentes pontos de corte e diferentes níveis de sensibilidade e especificidade para valores de troponina como diagnósticos de IAM perioperatório. Utilizando o mesmo método enzimático Martinez et al.⁽¹²⁾ encontraram um ponto de corte diagnóstico de troponina I em valores de > 12 ng/ml 10 h após a retirada da pinça aórtica; Bonnefoy et al.⁽¹⁵⁾ valores de > 10 ng/ml; Alyanakian et al.⁽¹⁶⁾ cifras de > 15 ng/ml; Gensini et al. (17) > 9,2 ng/ml após 12 h e Sadony et al.⁽¹³⁾ > 11,6 ng/ml após 24 h de retirada da pinça aórtica.

Neste estudo, observa-se que os valores de troponina I atingem, durante as primeiras 24 h de pós-operatório, valores significativamente maiores, em qualquer ponto de sua determinação, para aqueles pacientes em que se realizou posteriormente o diagnóstico de infarto perioperatório. Apesar disso, não obtivemos valores de especificidade considerados adequados para determinação de infarto após cirurgia de revascularização miocárdica.

A repercussão hemodinâmica do infarto está relacionada com a mortalidade imediata e tardia, assim como a fração de ejeção menor que 40%, após o infarto. Não é conhecido, entretanto, o ponto de corte da troponina que é associado com uma pior evolução clínica^(4,18,19). Entende-se, por meio desses resultados, que a troponina I tradu-

za com mais fidedignidade injúria miocárdica, em seu mais amplo sentido, do que infarto agudo, especificamente no período pós-operatório^(20,21,22).

Talvez, o mais importante seja determinar o impacto na evolução imediata e tardia após CRM, relacionados aos valores de troponina I com maior sensibilidade e especificidade.

É válido salientar, também, que não existe correlação entre potência das pontes implantadas e infarto do miocárdio. Como demonstrou Holmvang em seu trabalho, apenas 30% dos pacientes que apresentavam critérios eletrocardiográficos para infarto perioperatório exibiam oclusão das pontes e da maneira inversa, apenas 25% dos pacientes que apresentavam oclusão das pontes tinham o diagnóstico de IAM confirmado pelo eletrocardiograma^(23,24,25).

CONCLUSÃO

A troponina I é um marcador ao menos tão específico e sensível quanto a CK-MB para o diagnóstico de IAM no pós-operatório de cirurgias de revascularização miocárdica.

A determinação da troponina I na 12ª hora após a retirada da pinça aórtica com valores de 9,15 ng/ml obteve, em nosso estudo, a melhor relação sensibilidade e especificidade para o diagnóstico de IAM.

Entretanto, faz-se necessária a realização de outros estudos que confirmem ou validem os pontos de corte para a troponina I para sua aplicabilidade clínica.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Vlahakes GJ. Postoperative complications involving the heart and lungs. In: Vlahakes GJ, Lemmer Jr. JH, Behrendt DM, et al, editors. Handbook of patient care in cardiac surgery. 5th ed. Boston: Little Brown; 1994. p.138-40.
- Baumgartner WA. Postoperative hemodynamics. In: Baumgartner WA, Owens SG, Cameron DE, et al, editors. The Johns Hopkins manual of cardiac surgical care. Saint Louis: Mosby-Year Book; 1994. p.142-51.
- Adam DH, Filsoufi F, Antmann EM. Medical management of the patient undergoing cardiac surgery. In: Braunwald E, editor. Heart disease: a textbook of cardiovascular medicine. 7th ed. Philadelphia: W.B. Saunders; 2005. p.1993-2019.
- Bojar RM. Cardiovascular management. In: Bojar RM. Manual of perioperative care in cardiac surgery. 4th ed. Malden: Blackwell Science; 2005. p.404-7.
- 1999 update: ACC/AHA Guidelines for the Management of Patients With Acute Myocardial Infarction: Executive Summary and Recommendations: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Committee on Management of Acute Myocardial Infarction); 1999 update. *Circulation*.1999;100:1016-30. Disponível em: <http://circ.ahajournals.org/cgi/reprint/100/9/1016>
- Nascente RB, Graebin R, Manenti E. Tratamento do infarto agudo do miocárdio no final do milênio. *Acta Méd (Porto Alegre)*. 2000;21:285-313.
- Antman EM, Tanasijevic MJ, Thompson B, et al. Cardiac-specific troponin I levels to predict the risk of mortality in patients with acute coronary syndromes. *New Engl J Med*. 1996;335:1342-9.
- Adams JE, Bodor GS, Davila-Roman VG, et al. Cardiac troponin I: a marker with high specificity for cardiac injury. *Circulation*. 1993;88:101-6.
- Etienvent JP, Chocron S, Toubin G, et al. Use of cardiac troponin I as a marker of perioperative myocardial ischemia. *Ann Thorac Surg*. 1995;59:1192-4.
- Jacquet L, Noirhomme P, EL Khoury G, et al. Cardiac troponin I as an early marker of myocardial damage after coronary bypass surgery. *Eur J Cardiothorac Surg*. 1998;13: 378-84.
- Holmvang L, Jurlander B, Rasmussen C, et al. Use of biochemical markers of infarction for diagnosing perioperative myocardial infarction and early graft occlusion after coronary artery bypass surgery. *Chest*. 2002;121:103 -11.
- Martínez J, Rizaldos S, Amo C, et al. Troponina I cardíaca en el infarto del miocardio: perioperatorio tras cirugía de revascularización coronaria. *Rev Esp Cardiol*. 2002; 55:245-50.
- Sadony V, Körber M, Albes G, et al. Cardiac troponin I plasma levels for diagnosis and quantitation of perioperative myocardial damage in patients undergoing coronary artery bypass surgery. *Eur J Cardiothorac Surg*. 1998;13:57-65.
- Warren SG, Wagner GS, Bethea CF, et al. Diagnostic and prognostic significance of electrocardiographic and CPK isoenzyme changes following coronary bypass surgery: correlation with findings at one year. *Am Heart J*. 1977;93:189-96.
- Bonnefoy E, Filley S, Guidollet J. Cardiac troponin I to diagnose perioperative myocardial infarction after bypass surgery. *Eur Heart J*. 1995;16(Suppl):325.
- Alyanakian MA, Dehoux M, Chatel D. Cardiac troponin I in diagnosis of perioperative myocardial infarction after cardiac surgery. *J Cardiothorac Vasc Anesth*. 1998;12:288-94.
- Gensini GF, Fusi C, Conti AA. Cardiac troponin I and Q-wave perioperative myocardial infarction after coronary artery bypass surgery. *Crit Care Med*. 1998;26:1986-90.
- Ganard JA, Chaitman BR, Sakai S, et al. Prognostic significance of elevated creatine-Kinase MB after coronary bypass surgery and after an acute coronary syndrome: results from the GUARDIAN trial. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2003;126:807-13.

19. Martins R, Guaragna JCVC. Infarto agudo do miocárdio no pós-operatório de cirurgia cardíaca. In: Guaragna JCVC, editor. Pós-operatório em cirurgia cardíaca. Rio de Janeiro: MEDSI-Guanabara Koogan; 2005. p.117-24.
20. Kovacevic R, Majkic-Singh N, Ignjatovic S, et al. Troponin T levels in detection of perioperative myocardial infarction after coronary artery bypass surgery. *Clin Lab*. 2004; 50:437-45.
21. Onorati F, De Feo M, Mastroberto P, et al. Determinants and prognosis of myocardial damage after coronary artery bypass grafting. *Ann Thorac Surg*. 2005;79:837-45.
22. Thielmann M, Massoudy P, Neuhauser M, et al. Risk stratification with cardiac troponin I in patients undergoing elective coronary artery bypass surgery. *Eur J Cardiothorac Surg*. 2005;27:861-9.
23. Botha P, Nagarajan DV, Lewis PS, et al. Can cardiac troponins be used to diagnose a perioperative myocardial infarction post cardiac surgery? *Interac CardioVasc Thorac Surg*. 2004;3:42-9.
24. Thielmann M, Massoudy P, Marggraf G, et al. Role of troponin I, myoglobin, and creatine kinase for the detection of early graft failure following coronary artery bypass grafting. *Eur J Cardiothorac Surg*. 2004;26: 102-9.
25. Peivandi A, Dahm M, Opfermann U, et al. Comparison of cardiac troponin I versus T and creatine kinase MB after coronary artery bypass grafting in patients with and without perioperative myocardial infarction. *Herz*. 2004;29:658-64.

Endereço para correspondência:

RAFAEL BOER NASCENTE
Av. Ipiranga, 6690 - Conj. 615 - Jardim Botânico
CEP 90610-000, Porto Alegre, RS, Brasil
Fone/fax: 3339-7366.
E-mail: rbnascente@hotmail.com