



Atellica IM, ADVIA Centaur e Dimension ExL

Ensaio de Troponina I de Alta Sensibilidade

Algoritmos para rápida exclusão e determinação da suspeita de Infarto Agudo do Miocárdio¹

healthcare.siemens.com.br

Ensaio de Troponina I de Alta Sensibilidade

Algoritmos dentro de 0h a 1h e de 0h a 2h para rápida exclusão e determinação da suspeita de Infarto Agudo do Miocárdio¹

Diretrizes para o Diagnóstico de IAM Suspeito e Teste de Troponina Cardíaca

Com base na sensibilidade e especificidade miocárdica, a troponina cardíaca (cTn) é o biomarcador mais adequado para o diagnóstico de infarto agudo do miocárdio (IAM)². O IAM é diagnosticado quando há evidência de necrose no miocárdio em um cenário clínico consistente com isquemia miocárdica. A necrose é definida por uma elevação ou uma queda significativa (mudança seriada) da troponina cardíaca medida entre a admissão em 0 hora (h) e 1-6h/ 2-6h/ 3-6h, dependendo do ensaio de troponina utilizado.

O documento original de redefinição do IAM especifica o percentil 99 como nível de decisão e recomenda que seja medido com um coeficiente de variação (CV) de 10%³. Devido à maior sensibilidade e precisão diagnóstica para a detecção de infarto agudo do miocárdio na admissão, o intervalo de tempo para a segunda avaliação de troponina cardíaca pode ser reduzido com o uso de ensaios de alta sensibilidade. Isso pode diminuir, significativamente, o atraso do diagnóstico, reduzindo também o tempo de hospitalização no departamento de emergência e, conseqüentemente, os custos⁴⁻⁷.

- A introdução clínica dos ensaios de troponina cardíaca de alta sensibilidade aumenta significativamente o número de pacientes com dor torácica, que apresentam valores superiores a 99% do LSN em decorrência de outras causas que não são o IAM. Isso diminui a especificidade para o IAM, dificultando a triagem adequada dos pacientes⁸⁻¹⁰.
- Para ajudar a triagem, ensaios de troponina cardíaca de alta sensibilidade são úteis por sua capacidade de detectar um padrão de aumento ou redução (mudança seriada) entre 0h e 1h ou 2h¹.
- Mudanças absolutas são recomendadas em relação a mudanças relativas para a avaliação de pacientes com suspeita de IAM¹¹. Ensaios de Troponina Cardíaca de alta sensibilidade não são padronizados; assim, diagnóstico de alterações absolutas de IAM deve ser determinado para cada ensaio¹².

- Alterações dinâmicas não são específicas para o IAM, mas são indicativas de lesão miocárdica ativa com necrose. Troponinas cardíacas são marcadores de necrose miocárdica e não apenas IAM^{11,12}.
- Assim, elevações da troponina cardíaca fora de um contexto isquêmico não devem ser percebidas como “falso positivo”; elas refletem níveis de necrose miocárdica e apresentam alto valor prognóstico para morbimortalidade¹²⁻¹⁶.

Atellica IM® e ADVIA Centaur®

Com base na imprecisão e outras características de desempenho, o ensaio Atellica IM® TNIH é um ensaio de troponina de alta sensibilidade. A curva de precisão para o ensaio TnI-H demonstra um coeficiente total de variação de 10% a um nível máximo 6ng/L. Esse nível de imprecisão está abaixo do CV de < 10% no percentil de 99 da população de referência.

Avaliações de 0h/1h podem ser recomendadas quando ensaios de troponina cardíaca de alta sensibilidade com um algoritmo validado estão disponíveis¹⁸. Os algoritmos de 0h/1h e 0h/2h se baseiam em dois conceitos:

- A troponina cardíaca de alta sensibilidade é uma variável contínua e a probabilidade de IAM aumenta com o aumento dos valores de troponina cardíaca de alta sensibilidade.
- Alterações absolutas precoces nos níveis dentro de 1h ou 2h podem ser utilizadas como substitutas ao longo de 3h ou 6h e fornecem um valor diagnóstico adicional para a avaliação da troponina cardíaca na admissão.

**Os níveis de cut off e delta fornecidos no algoritmo de 0h a 1h neste documento foram determinados utilizando o ensaio ADVIA Centaur TNIH*

† Se a dor torácica está presente > 3h antes da admissão no departamento de emergência.

‡ APACE = Preditores Vantajosos do Estudo de Avaliação da Síndrome Coronariana Aguda.



Pacientes com falência renal terminal ou em diálise crônica foram excluídos do estudo de validação APACE[‡]. Para garantir o melhor uso clínico possível, devem ser usados valores de corte específicos para o teste, que são maiores em pacientes com disfunção renal¹⁸.

Algoritmo de 0h a 1h para o Infarto Agudo do Miocárdio¹

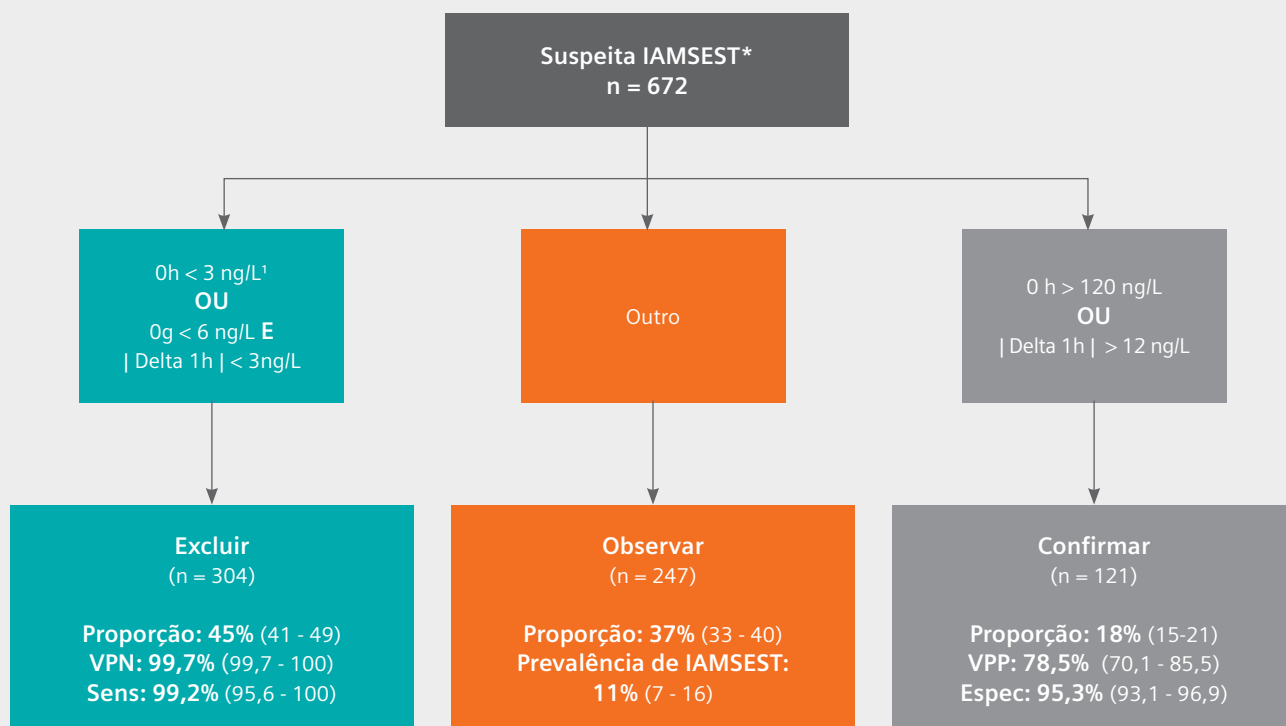


Figura 1. Potencial algoritmo de 0h a 1h (utilizando o coorte APACE[†]) do ensaio ADVIA Centaur Troponina I de Alta Sensibilidade. Para obter informações adicionais sobre a coorte APACE e o processo de adjudicação utilizado, consulte a publicação de Boeddinghaus et al.¹

Algoritmo de 0h a 2h para o Infarto Agudo do Miocárdio¹.

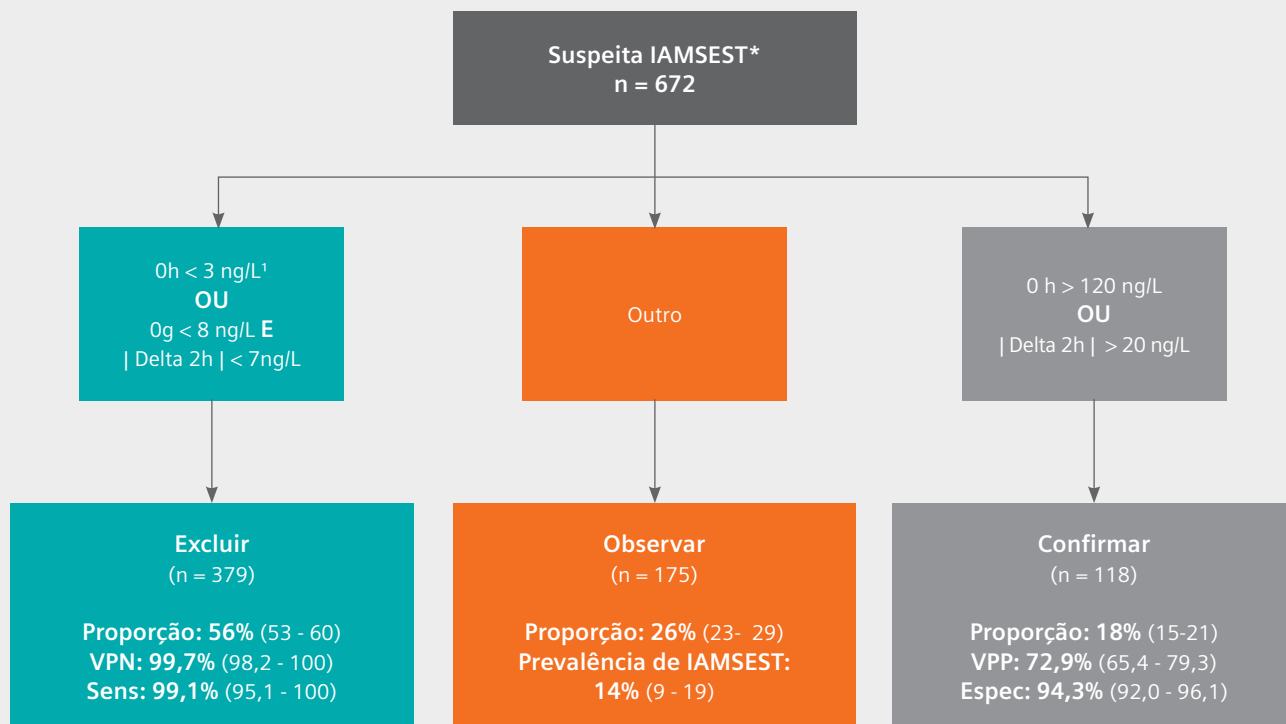


Figura 2. Potencial algoritmo de 0h a 2h (utilizando o coorte APACE[‡]) do ensaio ADVIA Centaur Troponina I de Alta Sensibilidade. Para obter informações adicionais sobre a coorte APACE e o processo de adjudicação utilizado, consulte a publicação de Boeddinghaus et al.¹.

Ensaio de Troponina I de Alta Sensibilidade

Algoritmo de 0h a 3h para Interpretar os Valores do Ensaio Atellica IM® TnIH e Dimension® ExL

O limite de referência superior (URL) presente no algoritmo se refere a concentração no percentil 99 do ensaio cTnI (Figura 3).

Dor torácica presente por mais de 6 horas com a primeira medida de troponina I cardíaca abaixo do URL indica que a necrose miocárdica pode ser descartada.

Dor torácica com duração inferior a 6h

- Uma primeira medida abaixo do URL em pacientes com suspeita de IAM requer uma segunda dosagem 3h depois. Pode ser repetido 6h após a admissão em pacientes cujos valores de 3h permanecem inalterados, mas para os quais o IAM ainda é altamente suspeito.
 - Se o segundo valor de troponina I cardíaca estiver acima do URL e o aumento dentro de 3h estiver acima de 50% da URL com evidência de isquemia, o diagnóstico de IAM é altamente provável.

- Caso o segundo valor de troponina I cardíaca permaneça.

- Uma primeira medida acima do URL em pacientes com suspeita de doença crônica requer uma segunda dosagem 3h depois para ajudar a diferenciar a necrose aguda da crônica. O valor da mudança seriada no caso de necrose crônica será inferior a 20% do valor inicial na admissão.

A troponina cardíaca é um marcador de necrose miocárdica e não um marcador específico de IAM. Este último só pode ser diagnosticado com um aumento e/ou queda da troponina cardíaca juntamente com sintomas característicos e/ou alterações no eletrocardiograma indicativas de isquemia e/ou evidência de imagem de isquemia miocárdica aguda. Valores de troponina cardíaca estáveis ou inconsistentemente variáveis sem alterações dinâmicas significativas são prováveis marcadores de doença cardíaca estrutural crônica.

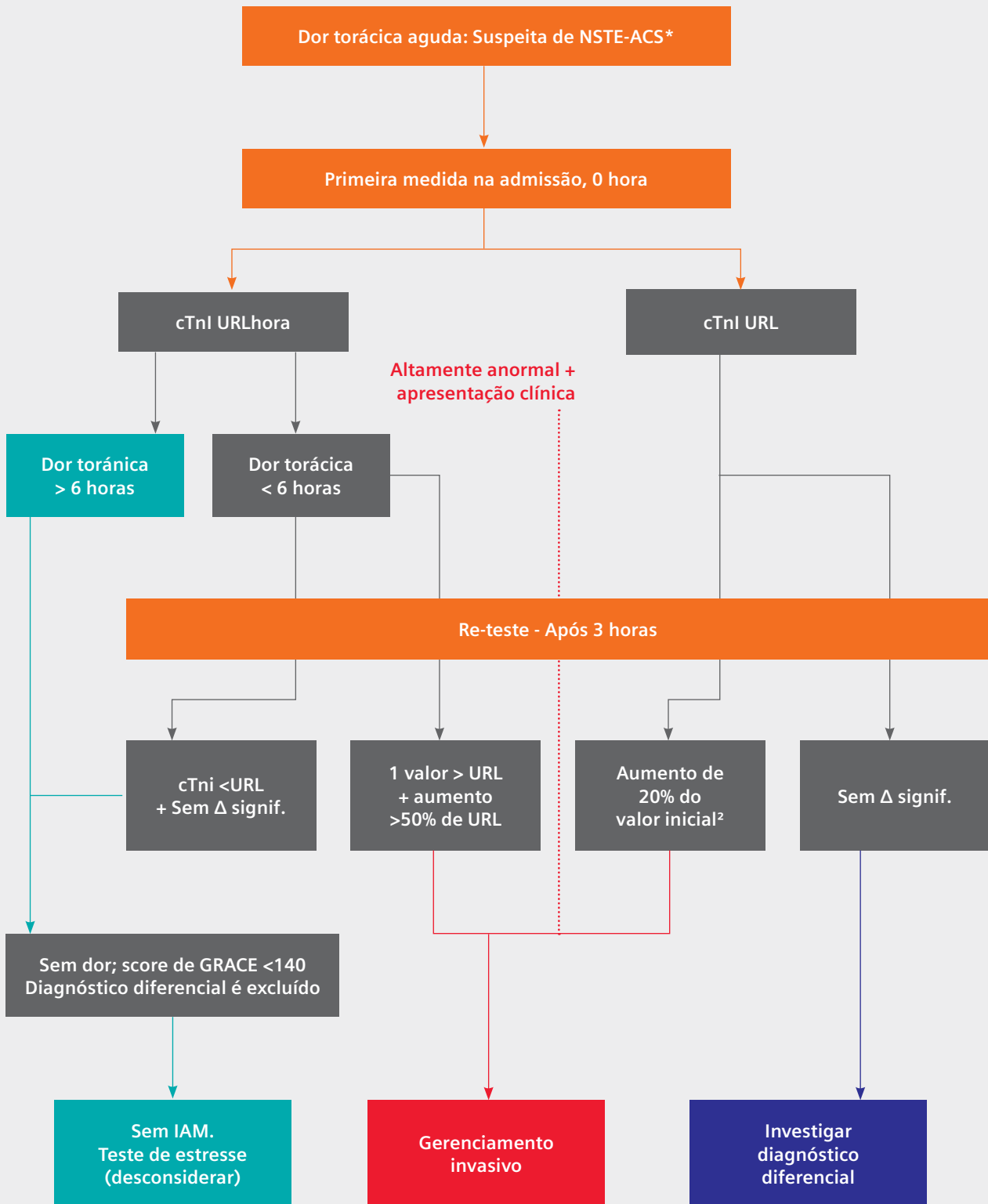


Figura 3. Algoritmo de 0/3 horas para o diagnóstico do IAM suspeito^{06,18,15, 19, 20}.

cTNI: Troponina I cardíaca
 URL: upper reference limit - limite de referência superior (percentil 99)
 IAM: infarto agudo do miocárdio
 NSTEMI-ACS - Síndrome Coronariana Aguda sem Elevação do Segmento ST



Ensaio de Troponina I de Alta Sensibilidade

Percentil 99 do ensaio do Atellica IM, ADVIA Centaur e Dimension ExL

Foram realizados estudos de intervalo de referência utilizando o ensaio do Atellica IM, ADVIA Centaur e Dimension ExL baseados no protocolo EP28-A3c do Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI).

Amostras de soro e plasma de heparina de lítio de mais de 2000 pacientes aparentemente saudáveis de 22 a 91 anos foram coletadas no EUA (tabelas 1 e 2).

Critério de Inclusão

Cada indivíduo aparentemente saudável que consentiu em participar do estudo era adulto, completou um questionário sobre o estado de saúde e por autoavaliação foi considerado como saudável, sem sintomas de um ataque cardíaco (dor no peito ou no braço).

Critério de Exclusão

- História de doença vascular ou cardiovascular (por exemplo: aterosclerose, doença arterial coronariana, cirurgia de revascularização miocárdica, angioplastia ou

infarto do miocárdio, insuficiência cardíaca congestiva, trombose venosa profunda, embolia pulmonar, etc.).

- Histórico de hipertensão.
- Ingestão de drogas cardioativas (aspirina, betabloqueadores, diuréticos, inibidores da enzima conversora da angiotensina ou bloqueadores da angiotensina-2, alfa-bloqueadores, estatinas, bloqueadores dos canais de cálcio ou potássio, antiarrítmicos, digoxina, inotrópicos, COUMADIN). As seguintes exceções não excluíram o critério, desde que todos os outros critérios fossem atendidos:
 - Aspirina (até 325 mg/dia) administrada em profilaxia.
 - Estatinas administradas em profilaxia ou para dislipidemia sem diagnóstico confirmado de aterosclerose.
 - História de diabetes mellitus, doença renal crônica e/ou artrite reumatóide.

Cada amostra foi congelada, descongelada e dosada uma vez. Os valores do percentil 99 foram determinados utilizando o método estatístico não paramétrico descrito no Documento C28-A3c do CLSI. O tipo de amostra (plasma de heparina de lítio e soro) e a idade não tiveram efeito estatisticamente significativo no percentil 99. Não houve diferença nos resultados entre plasma de heparina de lítio e amostras de soro.

Tabela 1. Valores do percentil 99 para pacientes do sexo masculino, feminino e misto (Atellica IM)

Tipo de Amostra	Gênero	n	Percentil 99 (ng/L ou pg/mL)	90% IC* (ng/L ou pg/mL)
(Plasma) Heparina de Lítio	Feminino	1007	34,0	27 - 66
	Masculino	1000	53,5	39 - 80
	Misto	2007	45,0	33 - 64

Tabela 2. Valores do percentil 99 para pacientes do sexo masculino, feminino e misto (Dimension ExL)

Tipo de Amostra	Gênero	n	Percentil 99 (ng/L ou pg/mL)	90% IC* (ng/L ou pg/mL)
Heparina (plasma)	Feminino	1017	51,4	35,6 - 109,2
	Masculino	1003	76,2	42,3 - 117,0
	Misto	2020	60,4	43,2 - 81,3

*IC: intervalo de confiança

Elevações de valores de Troponina Cardíaca devido a Lesão miocárdica⁶

Lesão miocárdica relacionada à isquemia aguda do miocárdio

Ruptura da placa aterosclerótica com trombose.

Lesão miocárdica relacionada à isquemia aguda do miocárdio por desequilíbrio da oferta/demanda de oxigênio

Perfusão miocárdica reduzida, por exemplo:

- Espasmo da artéria coronária, disfunção microvascular
- Embolia coronariana
- Dissecção da artéria coronária
- Bradiarritmia sustentada
- Hipotensão ou choque
- Parada respiratória
- Anemia severa

Aumento da demanda de oxigênio miocárdico, por exemplo:

- Taquiarritmia sustentada
- Hipertensão severa com ou sem hipertrofia ventricular

Outras causas de lesão miocárdica

Condições cardíacas, por exemplo:

- Insuficiência cardíaca
- Miocardite
- Cardiomiopatia (qualquer tipo)
- Síndrome de Takotsubo
- Procedimento de revascularização coronariana
- Procedimento cardíaco diferente de revascularização
- Ablação por cateter
- Choques desfibriladores
- Contusão cardíaca

Condições sistêmicas, por exemplo:

- Sepsis, doença infecciosa
- Doença renal crônica
- Acidente vascular cerebral, hemorragia subaracnoide
- Embolia pulmonar, hipertensão pulmonar
- Doenças infiltrativas, ex: amiloidose, sarcoidose
- Agentes quimioterapêuticos
- Pacientes criticamente doentes
- Exercício extenuante

Tabela 3. Características do Ensaio TnIH do Atellica IM, ADVIA Centaur e Dimension ExL

Sistema	Tipo de Amostra	Volume da Amostra	Tempo para o Primeiro Resultado	Intervalo de Medição	Capacidade de Detecção	Estabilidade Onboard do Reagente
Atellica IM	Soro, plasma (heparina de lítio)	100 uL	10 min	2,51 - 25.000,00 pg/mL	LoB 0,58 pg/mL LoD 1,27 pg/mL LoQ 2,51 pg/mL	31 dias
Advia Centaur XP/ XPT	Soro, plasma (heparina de lítio)	100 uL	18 min	2,50 - 25.000,00 pg/mL	LoB 0,5 pg/mL LoD 1,6 pg/mL LoQ 2,5 pg/mL	28 dias
Dimension ExL	Soro, plasma (heparina de lítio)	10 uL	10 min	4,0 - 25.000,00 pg/mL	LoB 1,1 pg/mL LoD 2,7 pg/mL LoQ 4,0 pg/mL	7 dias aberto 30 dias sem perfuração

ADVIA Centaur, Atellica, Dimension e todas as marcas associadas são marcas registradas da Siemens Healthcare Diagnostics Ltda., ou de suas afiliadas. Todas as outras marcas são de propriedade de seus respectivos donos.

A disponibilidade do produto pode variar conforme o país e está sujeita a requisitos regulatórios. Por favor entre em contato com o seu representante local para saber mais.

Referências:

1. Boeddinghaus J, Twerenbold R, Nestelberger T, et al. Clinical Validation of a Novel High-Sensitivity Cardiac Troponin I Assay for Early Diagnosis of Acute Myocardial Infarction. *Clin Chem* 2018;64:1347-60.
2. Morrow DA, Cannon CP, Jesse RL, et al. National Academy of Clinical Biochemistry Laboratory Medicine Practice Guidelines: clinical characteristics and utilization of biochemical markers in acute coronary syndromes. *Clin Chem* 2007;53:552-74.
3. 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;21:1502-13.
4. Apple FS, Collinson PO. Analytical characteristics of high-sensitivity cardiac troponin assays. *Clin Chem* 2012;58:54-61.
5. Hamm CW, Bassand JP, Agewall S, et al. ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation: The Task Force for the management of acute coronary syndromes (ACS) in patients presenting without persistent ST-segment elevation of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J* 2011;32:2999-3054.
6. Thygesen K, Alpert JS, Jaffe AS, et al. Fourth universal definition of myocardial infarction. *Eur Heart J* 2018;00:1-33.
7. Twerenbold R, Boeddighaus J, Mueller C. Update on high-sensitivity cardiac troponin in patients with suspected myocardial infarction. *Eur Heart J Suppl* 2018;(Supplement G):G2-G10.
8. Keller T, Zeller T, Peetz D, et al. Sensitive troponin I assay in early diagnosis of acute myocardial infarction. *N Engl J Med* 2009;361:868-77.
9. Reichlin T, Hochholzer W, Bassetti S, et al. Early diagnosis of myocardial infarction with sensitive cardiac troponin assays. *N Engl J Med* 2009;361:858-67.
10. Wu AH, Lu QA, Todd J, Moecks J, Wians F. Short- and long-term biological variation in cardiac troponin I measured with a high-sensitivity assay: implications for clinical practice. *Clin Chem* 2009;55:52-8.
11. Reichlin T, Irfan A, Twerenbold R, et al. Utility of absolute and relative changes in cardiac troponin concentrations in the early diagnosis of acute myocardial infarction. *Circulation* 2011;124:136-45.
12. Jaffe AS, Moeckel M, Giannitsis E, et al. In search for the Holy Grail: suggestions for studies to define delta changes to diagnose or exclude acute myocardial infarction: a position paper from the study group on biomarkers of the Acute Cardiovascular Care Association. *European heart journal Acute cardiovascular care* 2014;3:313-6.
13. Jaffe AS, Babuin L, Apple FS. Biomarkers in acute cardiac disease: the present and the future. *J Am Coll Cardiol* 2006;48:1-11.
14. Scharnhorst V, Krasznai K, van 't Veer M, Michels RH. Variation of cardiac troponin I and T measured with sensitive assays in emergency department patients with noncardiac chest pain. *Clin Chem* 2012;58:1208-14.
15. Thygesen K, Mair J, Giannitsis E, et al. How to use high-sensitivity cardiac troponins in acute cardiac care. *Eur Heart J* 2012;33:2252-7.
16. Wu AH, Bolger AF, Hollander JE. Growing pains with the use of high-sensitivity cardiac troponin assays. *J Am Coll Cardiol* 2013;62:1250-1.
17. Clinical and Laboratory Standards Institute. Measurement Procedure Comparison and Bias Estimation Using Patient Samples. Approved guideline - Third Edition. CLSI Document EP09-A3, CLSI, Wayne, PA, 2013.
18. Roffi M, Patrono C, Collet JP, et al. 2015 ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation: Task Force for the Management of Acute Coronary Syndromes in Patients Presenting without Persistent ST-Segment Elevation of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J* 2016;37:267-315.
19. Thygesen K, et al. Fourth universal definition of myocardial infarction. *Eur Heart J*. 2018; 00:1-33.
20. Amsterdam EA, et al. 2014 AHA/ACC Guideline for the Management of Patients with non-ST-elevation acute coronary syndromes: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *Circulation*. 2014;130:e344-426.

Siemens Healthcare Diagnósticos LTDA

Av. Mutinga, 3800
4° e 5° andares – Pirituba
05110-902 – São Paulo – SP
CAS 0800 55 4838

www.healthcare.siemens.com.br