

Os 5 elementos dos testes de troponina

e de que forma afetam o tempo de confirmação/exclusão de diagnóstico em pacientes com síndrome coronária aguda



Os cinco elementos dos testes de troponina

O tempo até ao diagnóstico [1], o "protocolo temporal" ou o "algoritmo temporal" é determinado por cinco elementos interligados:



- 1 Manifestação clínica e início dos sintomas, incluindo o atraso na ida ao serviço de urgência (SU)
- 2 A libertação dinâmica de troponina na corrente sanguínea e o momento da colheita da amostra
- 3 O limite superior de referência (URL) do percentil 99 da população de referência
- 4 Desempenho analítico e clínico do teste de troponina
- 5 O tempo de resposta do teste de troponina

1 Manifestação clínica de enfarte do miocárdio (EM)

Isquemia miocárdica

A isquemia miocárdica ocorre quando o aporte de oxigénio ao tecido cardíaco é restringido, geralmente devido à redução do fluxo sanguíneo. A isquemia leva à necrose dos miócitos e a lesões do músculo cardíaco [2]. Na sequência de um evento isquémico, há libertação de troponina cardíaca (cTn) na circulação [3].

Sintomas clínicos

Alguns sintomas isquémicos são [3]:

- Dor no peito, braço esquerdo ou direito, pescoço ou maxilar
- Desconforto epigástrico
- Falta de ar
- Fadiga

Os sintomas podem ser não específicos, atípicos ou, por vezes, não existem sintomas, mas o paciente sente-se mal [3].

Definição universal de EM [3]

Deteção de um aumento e/ou descida dos valores de cTn com pelo menos um valor acima do URL do percentil 99 e com pelo menos um dos seguintes:

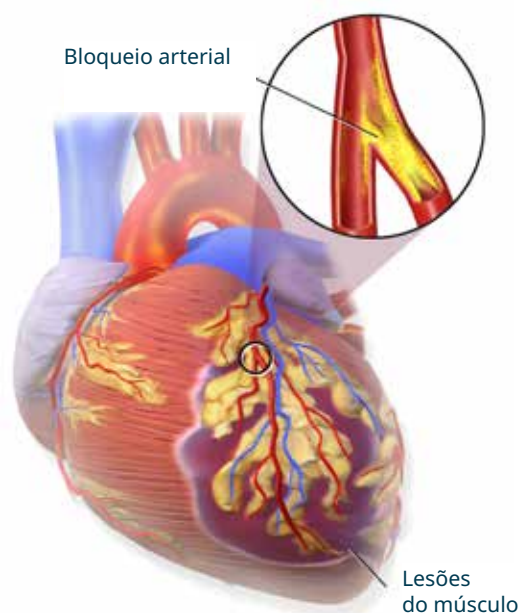
- Sintomas de isquemia miocárdica aguda
- Novas alterações isquémicas do ECG
- Desenvolvimento de ondas Q patológicas
- Evidências imagiológicas de perda adicional de miocárdio viável ou nova anomalia no movimento de parede regional num padrão consistente com etiologia isquémica
- (Para EM tipo 1) Identificação de um trombo coronário por angiografia (incluindo imagiologia intracoronária) ou autópsia

Início dos sintomas

Normalmente, os pacientes com EM apresentam-se no SU na sequência de dores no peito ou outros sintomas.

Assistência precoce: os pacientes que se apresentam no SU menos de duas horas após o início dos sintomas são designados como pacientes que procuram "assistência precoce" [3]. Estes pacientes teriam de ser observados no SU por um período mais prolongado, antes de ser possível detetar um padrão claro de subida/descida da troponina [4].

Assistência tardia: pacientes que se apresentam no SU mais de duas horas após o início dos sintomas [3]. Estes pacientes apresentam um padrão claro de subida/descida da troponina no caso de EM.



2 Liberação dinâmica de troponina

Momento da colheita da amostra

Quando a troponina é libertada na corrente sanguínea, a rapidez com que a concentração aumenta para valores mensuráveis depende muito de paciente para paciente.

A concentração de troponina depende [3]:

- Do tempo decorrido desde o início da lesão no miocárdio
- Da dimensão do enfarte
- Do fluxo sanguíneo que passa através da área enfartada. Se o vaso estiver completamente bloqueado (um STEMI), não haverá fluxo sanguíneo, mas se estiver apenas parcialmente bloqueado, o washout da troponina ocorrerá mais cedo. Em casos raros, os pacientes em choque apresentam valores de troponina baixos devido a um fluxo sanguíneo baixo
- Do teste de troponina usado

Por isso, deve-se ter em conta que o tempo antes de um resultado de troponina aumenta acima do cut-off (o percentil 99) e o tempo antes de um padrão com alterações entre medições em série varia de paciente para paciente [3].

Protocolo temporal

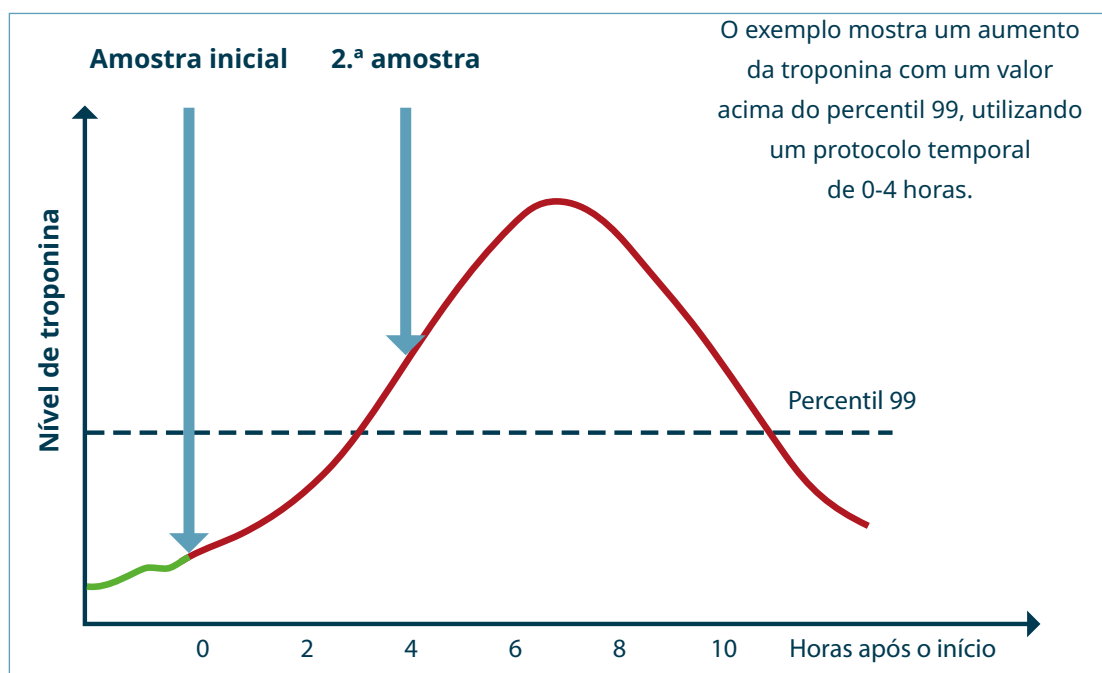


Figura 1. Um aumento de 50% no cut-off poderá significar que o paciente não estará positivo ao fim de 4 horas. Isto ilustra a importância do nível do percentil 99.

3 O limite superior de referência (URL) do percentil 99

População de referência

Conforme ilustrado na Figura 1, o nível do percentil 99 é um dos elementos que determina a rapidez com que um paciente pode ser diagnosticado (ou seja, o protocolo temporal).

O nível do percentil 99 é determinado pela realização de um estudo numa população aparentemente saudável. O nível do percentil 99 mostrou estar dependente de [5]:

- Pré-rastreamento de participantes para detecção de comorbidades ou doenças crônicas que afetam o coração (por exemplo, diabetes, disfunção renal ou insuficiência cardíaca)
- Exclusão de participantes com prescrição de qualquer medicação cardiovascular
- Avaliação do historial de saúde para cada participante
- Diferenças entre grupos geográficos/étnicos

Não cumprir os critérios acima, especialmente se os participantes com comorbidades desconhecidas não tiverem sido excluídos, pode ter levado a diferenças no URL do percentil 99 ao longo dos anos [5, 6].

Valores do percentil 99 do teste de troponina AQT90 FLEX

Fonte	n	URL do percentil 99 (µg/L)	CV% no percentil 99
Greiser 2017 [7]	2247	0,019	12 %
Ivandic 2014 [8]	119	0,020	6,8 %
Dados internos não publicados 2017 [9]	461	0,014	ND
Dados internos não publicados 2008 [10]	231	0,023	12 %

ND = não determinado

Tabela 1. A tabela ilustra as diferenças nos percentis 99 determinados no AQT90 FLEX ao longo dos anos realizados em populações diferentes e com diferentes critérios de exclusão.

4 Desempenho da troponina

Desempenho clínico

O desempenho clínico de um teste de troponina é avaliado por um estudo de exatidão de diagnóstico, fornecendo resultados relativos à sensibilidade/especificidade, valor preditivo negativo (VPN)/valor preditivo positivo (VPP). A exatidão do diagnóstico em cada amostra irá definir o protocolo temporal da amostra e é influenciada por:

- O desempenho analítico do teste - a sensibilidade analítica e o perfil de exatidão (CV%)
- A população selecionada para o estudo clínico
- O método comparador utilizado para fazer o diagnóstico original
- O percentil 99

Todos estes elementos podem variar entre os estudos e produzirão resultados diferentes (consulte a tabela 3, na página seguinte).

Desempenho analítico

O desempenho analítico de um ensaio é frequentemente descrito com o limite de detecção do ensaio (LOD), a concentração mais baixa que pode ser distinguida de uma amostra sem troponina e a exatidão do ensaio no percentil 99.

Requisitos para CV% [11]

Valores de troponina no percentil 99:

- $CV \leq 10\%$ = "guia aceitável"
- $CV 10\%-20\%$ = é "cl clinicamente utilizável"
- $CV > 20\%$ = não aceitável

De acordo com a definição, os testes de troponina de alta sensibilidade têm $CV < 10\%$ no percentil 99.

Precisão do AQT90 FLEX (CV%) na literatura [8]

Nível de teste (ng/L)	21	20	19	16	11
CV total (%)	8,5	6,7	8,4	10,5	13,8

Tabela 2.

↑
2014 Pool de soros
com percentil 99 [8]

A exatidão do ensaio de troponina depende inerentemente do nível de concentração.

- Um estudo [8] com 5 níveis diferentes abaixo do percentil 99 registou CV% bastante abaixo de 10% no percentil 99 determinado num estudo não paramétrico que analisou 119 participantes saudáveis em pools de soros.
- O percentil 99 foi determinado como sendo 20 ng/L, concluindo-se um CV correspondente de 6,7%.
- A Radiometer determinou que o percentil 99 (2008) [10] foi de 23 ng/L com um CV % num estudo de sangue total no ponto de cuidado (POC) de 10,7%.

Precisão de diagnóstico do AQT90 FLEX na literatura

	URL do percentil 99 ou cut-off utilizado				
Fonte	URL do percentil 99 (µg/L)	Método para o URL do percentil 99	CV% ao percentil 99	n	População
Ivandic, 2014 [8]	0,020	Estudo não paramétrico	6,7 %	119	Pessoas saudáveis
Suh, 2018 [12]	0,023	Determinado pela Radiometer	7,4 %	-	Pessoas saudáveis
Suzuki, 2018 [13]	0,023	Determinado pela Radiometer	ND	-	Pessoas saudáveis
	0,017	Análise da curva ROC	ND	1449	Pacientes SU
	0,063		ND		
Wilke, 2017 [14]	0,023	Determinado pela Radiometer	12,3 %	-	Pessoas saudáveis
	0,014	Análise da curva ROC	ND	573	Pacientes SU sem insuficiência renal e cardíaca
Palamalai, 2013 [15]	0,023	Determinado pela Radiometer	ND	-	Pessoas saudáveis
Schneider, 2013 [16]	0,023	Determinado pela Radiometer	ND	-	Pessoas saudáveis
	0,012	½ x percentil 99	ND	-	
Mion 2016 [17]	0,023	Determinado pela Radiometer	ND	-	Pessoas saudáveis
	0,020	De Ivandic <i>et al</i> [8]	ND	-	-
	0,014	Análise da curva ROC	15,3 %	786	Pacientes SU
Chenevier-Gobeaux, 2018 [18]	0,023	Determinado pela Radiometer	ND	-	Pessoas saudáveis
	Delta 40% (H3-H0)	Análise da curva ROC	ND	145	Pacientes SU

Tabela 3. URL = limite superior de referência; VPN = valor preditivo negativo; AUC = área sob curva ROC; ND = não determinado.

A tabela 3 mostra:

Percentil 99 ou cut-off utilizado:

- Percentil 99 ou cut-off utilizado no estudo clínico
- Se determinado, o CV% ao nível do percentil 99 ou cut-off utilizado

Exatidão do diagnóstico:

- **n** indica o número de participantes recrutados no estudo de desempenho do diagnóstico
- A população de pacientes
- Os diferentes protocolos temporais usados
- A sensibilidade/especificidade/VPN/AUC dos estudos de desempenho do diagnóstico

Exatidão do diagnóstico							
	População e método de diagnóstico	n	Momento da colheita da amostra	Características clínicas			
				Sensibilidade	Especifi- cidade	VPN	AUC
	Pacientes SU (cTnT de Roche Cobas e411)	187	0 horas	76 %	95 %	92 %	0,87
			3 horas	88 %	94 %	96 %	0,94
			6 horas	92 %	91 %	97 %	0,95
	Pacientes SU (hsTnI em Architect i2000SR e hsTnT em Roche Cobas 8000)	76	0 horas	46 %	94 %	89 %	0,84
			3 horas	69 %	92 %	94 %	0,86
	Pacientes SU	120	< 3 horas	59 %	90 %	96 %	0,80
			> 3 horas	83 %	85 %	98 %	0,89
			< 3 horas	66 %	87 %	97 %	ND
			> 3 horas	79 %	92 %	98 %	ND
	Pacientes SU estratificados de acordo com a função renal (hsTnT e creatinina determinadas em Roche Cobas 6000)	125	0 horas	79 %	95 %	ND	0,89
				83 %	90 %	ND	
	Pacientes SU	169	0 horas	26 %	93 %	91 %	0,68
			3 horas	63 %	91 %	95 %	0,87
			6 horas	63 %	91 %	95 %	0,92
	Pacientes SU (cTnI em ensaio Architect STAT troponina-I)	195	0 horas	51 %	99 %	85 %	ND
			0 horas	77 %	98 %	92 %	ND
	Pacientes SU (Diagnóstico com Siemens Dimension Vista)	786	0 horas	69 %	96 %	ND	0,87
			0 horas	72 %	95 %	ND	ND
			0 horas	79 %	93 %	ND	ND
	Pacientes SU (estudo multicêntrico e vários métodos utilizados para diagnósticos)	145	0 horas	33 %	95 %	91 %	
		143	3 horas	67 %	92 %	95 %	0,83

🔑 Principais conclusões

- Os níveis dos percentis 99 mostram uma grande variação, com uma tendência para diminuir ao longo dos anos, possivelmente devido a um reconhecimento da necessidade de excluir determinadas populações dos estudos do intervalo de referência. O efeito nas características clínicas é claro numa análise, por exemplo, dos estudos de Ivandic [8], Suzuki [13], Wilke [14], Schneider [16] e Mion [17], onde as características clínicas parecem melhorar com um cut-off inferior.
- A exatidão do diagnóstico varia com o nível de cut-off e o momento de colheita da amostra. Parece haver uma tendência de as características clínicas para pacientes com diagnóstico positivo de EM não serem significativamente diferentes entre os tempos de colheita da amostra de 3 e 6 horas [8, 15].

5 Tempo de resposta

Tempo até ao resultado

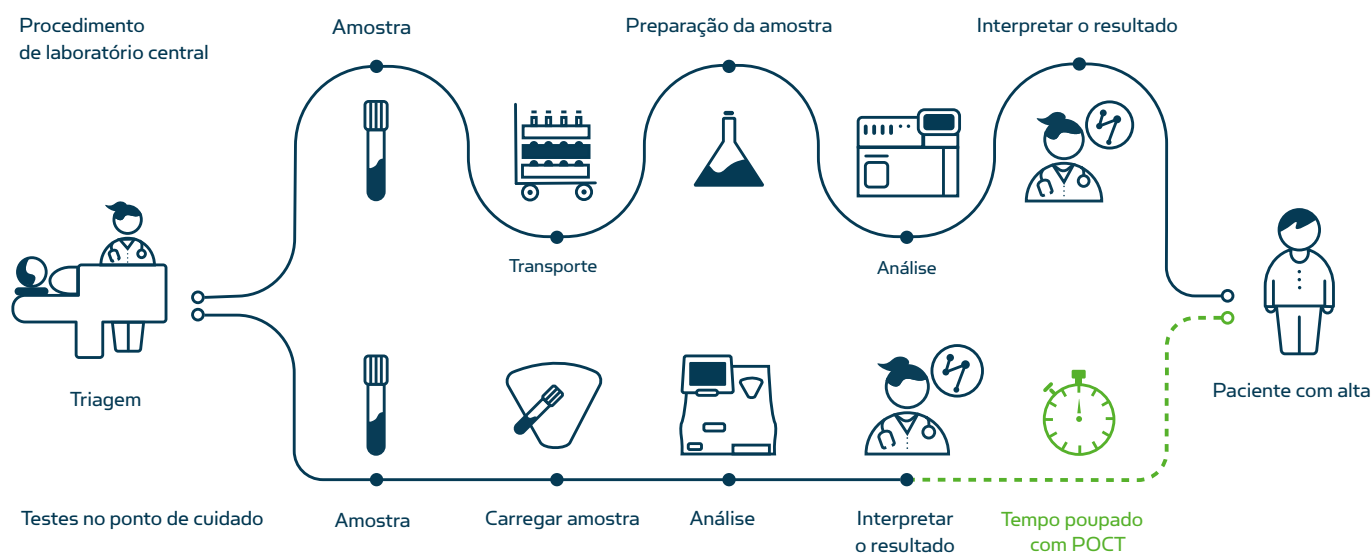
Os médicos confiam em informações precisas e atempadas para tomarem decisões clinicamente relevantes [19]. Reduzir o tempo de resposta - o tempo que demora a recolher informações de diagnóstico e disponibilizá-las ao médico - é fundamental no SU, onde um atraso na tomada de decisões pode fazer uma enorme diferença para os pacientes [19, 20, 21].

Um estudo recente [22] concluiu que os testes no ponto de cuidado (POCT) num SU tiveram um impacto significativo no tempo até ao resultado, com uma redução de 51 minutos comparativamente com os testes laboratoriais centrais (CLT).

Duração do internamento

Um ensaio aleatorizado controlado anterior, que comparou a troponina T no POC com os CLT utilizando limites de decisão idênticos, revelou uma redução significativa entre os dois grupos na duração do internamento, ou seja, o tempo entre a admissão em unidades de cuidados críticos e a alta hospitalar ou a morte, atribuída à utilização de um protocolo estruturado de tomada de decisão[23].

Economia de tempo com os testes no ponto de cuidado



🔑 O POCT tem o potencial de ter um impacto significativo na duração do internamento e no fluxo do SU se for integrado no processo de tomada de decisões clínicas [24].

Pontos temporais possíveis para colheita de amostras em pacientes com suspeita de enfarte agudo do miocárdio (EAM) utilizando um teste de cTn [8]

Os resultados devem ser sempre interpretados no contexto clínico do paciente.

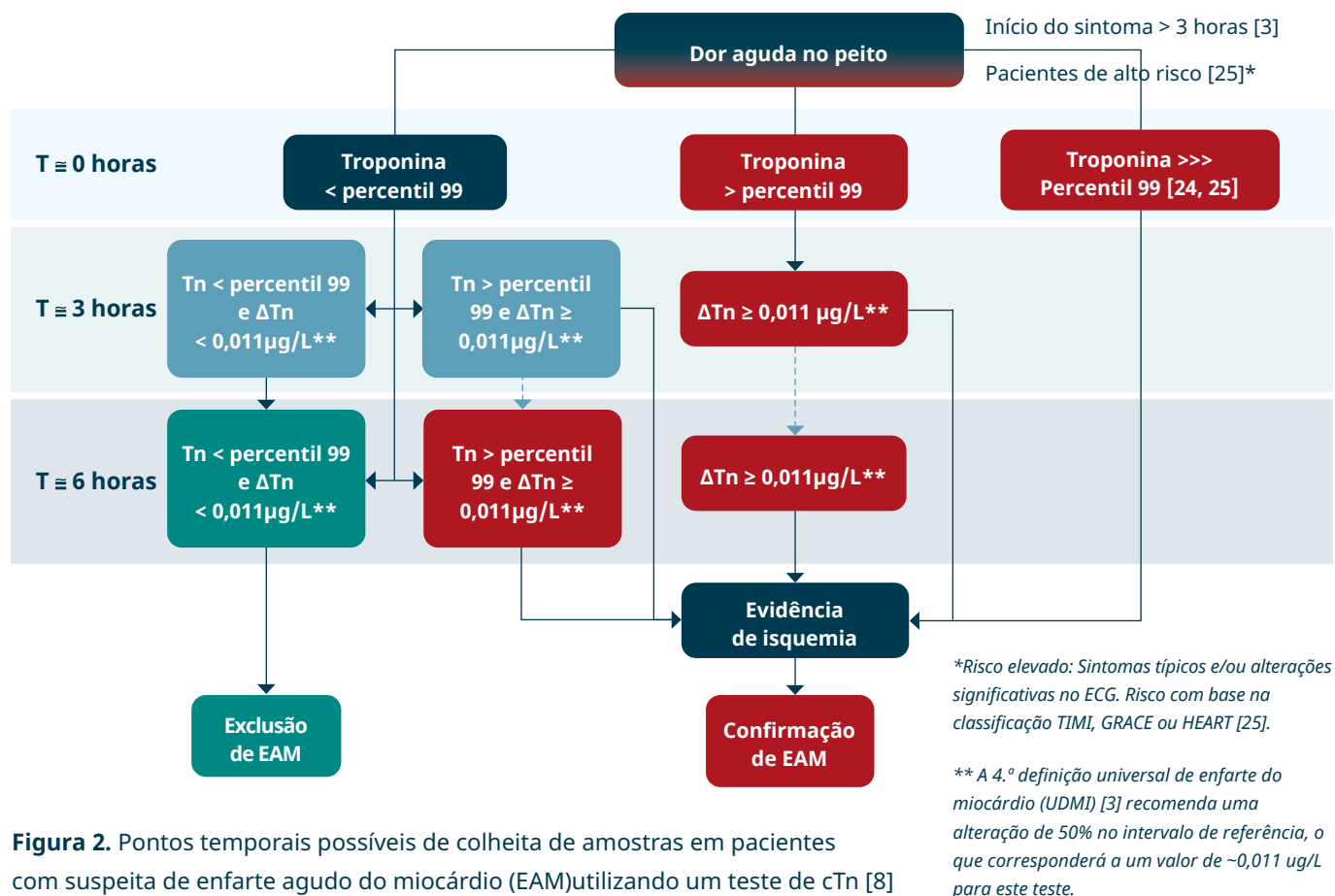


Figura 2. Pontos temporais possíveis de colheita de amostras em pacientes com suspeita de enfarte agudo do miocárdio (EAM) utilizando um teste de cTn [8]

O intervalo entre a colheita da amostra para pacientes com dores no peito com suspeita de EAM deve ser considerado de paciente para paciente e depende do cut-off do teste utilizado e da manifestação clínica do paciente. Os resultados devem ser sempre interpretados no contexto clínico do paciente:

- Os pacientes que procuram assistência precoce podem necessitar de um intervalo de tempo mais longo entre a primeira e a segunda amostra para garantir que a liberação dinâmica de troponina colocou a concentração acima do percentil 99.
- Os pacientes que procuram assistência tardia ou os pacientes com valores iniciais de troponina extremamente elevados podem ter um diagnóstico confirmado diretamente na primeira amostra.
- Se houver uma alteração dinâmica entre duas medições de troponina logo ao fim de 3 horas e sinal de isquemia, a confirmação do diagnóstico do paciente pode ser feita após 3 horas.
- Se a alteração entre duas medições em série não for > 0,011 µg/L, recomenda-se esperar mais 3 horas por uma terceira amostra.



Referências

1. Roffi M, Patrono C, Collet J-P, Mueller C, Valgimigli M, Andreotti F *et al.* 2015 ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation. *European Heart Journal* (2016) 37, 267–315
2. American Heart Association. Heart Attack: About Heart Attacks 2016. <https://www.heart.org/en/health-topics/heart-attack/about-heart-attacks> (accessed December 2019).
3. Thygesen K, Alpert JS, Jaffe AS, Chaitman BR, Bax JJ, Morrow DA. Fourth universal definition of myocardial infarction (2018). *European Heart Journal* 2019; 40: 237–269
4. Pickering JW, Young JM, George PM, Pemberton CJ, Watson A, Aldous AJ *et al.* Early kinetic profiles of troponin I and T measured by high-sensitivity assays in patients with myocardial infarction, *Clin. Chim. Acta* 2020; 505,
5. Aakre KM, Saenger AK, Body R, Collinson P, Hammarsten O, Jaffe AS *et al.* Analytical Considerations in Deriving 99th Percentile Upper Reference Limits for High-Sensitivity Cardiac Troponin Assays: Educational Recommendations from the IFCC Committee on Clinical Application of Cardiac Bio-Markers. *Clin Chem* 2022; 68, 8.
6. Collinson PO, Heung YM, Gaze D, Boa F, Senior R, Christenson R, Apple FS. Influence of population selection on the 99th percentile reference value for cardiac troponin assays. *Clin Chem* 2012; 58, 1.
7. Greiser A *et al.* The 99th percentile and imprecision of point-of-care cardiac troponin I in comparison to central laboratory tests in a large reference population. *Clin Biochem* 2017; 50,18: 1198-1202
8. Ivandic BT, Spanuth E, Giannitsis E. Performance of the AQT90 FLEX cTnI Point-Of-Care Assay for the Rapid Diagnosis of Acute Myocardial Infarction in the Emergency Room. *Clin. Lab.* 2014;60:903-908
9. Data-on-file: DC-085479 AQT90 FLEX TnI Reference intervals
10. AQT90 FLEX TnI Test kit. Folheto informativo. Radiometer Medical ApS 2018. Code no. 990-872
11. Apple FS. A new season for cardiac troponin assays: it's time to keep a scorecard. *Clin Chem.* 2009;55:1303-1306.
12. Suh D *et al.* Rule-out of non-ST elevation myocardial infarction by five point of care cardiac troponin assays according to the 0 h/3 h algorithm of the European Society of Cardiology. *Clin Chem Lab Med* 2018; 56,4: 649-657.
13. Suzuki K *et al.* The usefulness and limitations of point-of-care cardiac troponin measurement in the emergency department. *Intern Med* 2018; 57,12:1673-1680.
14. Wilke P *et al.* Diagnostic performance of point-of-care and central laboratory cardiac troponin assays in an emergency department. *PLoS ONE* 2017; 12,11: e0188706.
15. Palamalai V *et al.* Diagnostic performance of four point of care cardiac troponin I assays to rule in and rule out acute myocardial infarction. *Clin Biochem* 2013; 46,16-17: 1631-1635.
16. Schneider HG *et al.* Improved sensitivity of point of care troponin I values using reporting to below the 99th percentile of normal. *Clin Biochem* 2013; 46,12: 979-982.
17. Mion MM *et al.* Clinical performance of cardiac Troponin I: A comparison between the POCT AQT90 FLEX and the Dimension Vista analyzer in an emergency setting. *Clin Biochem* 2017.
18. Chenevier-Gobeaux *et al.* Multi-centre evaluation of recent troponin assays for the diagnosis of NSTEMI. *Practical Laboratory Medicine* 11 (2018) 23–32
19. Wilke P. How to optimize patient flow and outcome in ED - The impact of point of care. *Acutecaretesting.org* Junho de 2013. Acedido em maio de 2021.
20. St John A, Price CP. Benefits of point-of-care testing in the emergency department. *Acutecaretesting.org* Março de 2018 Acedido em maio de 2021.
21. Regan B, O'Kennedy R, Collins D. Advances in point-of-care testing for cardiovascular diseases. *Advances in Clinical Chemistry* 2020.
22. Hausfater P, Hajage D, Bulsei J *et al.* Impact of Point-of-care Testing on Length of Stay of Patients in the Emergency Department: A Cluster-randomized Controlled Study. *Academic Emergency Medicine* 2020.
23. Collinson PO, Lynch CJ, Rao A, Canepa-Anson R, Carson E, Cramp D. A prospective randomized controlled trial of point-of-care testing on the coronary care unit. *Ann Clin Biochem* 2004; 41.
24. Collinson P. Cardiac Troponin by Point-of-Care Testing The Once and Future King? *JOURNAL OF THE AMERICAN COLLEGE OF CARDIOLOGY* 2020; 75, 10.
25. Möckel M, Giannitsis E, Mueller C, Huber K, Jaffe AS, Mair J *et al.* Editor's Choice-Rule-in of acute myocardial infarction: Focus on troponin. *European Heart Journal: Acute Cardiovascular Care* 2017; Vol. 6, 3.



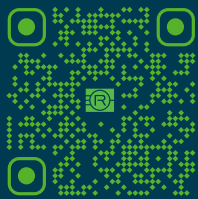


O que quer que venha depois, garantimos que a vida vem primeiro.

Os produtos e soluções Radiometer são usados em hospitais, clínicas e laboratórios em cerca de 130 países, disponibilizando informações de parâmetros críticos no diagnóstico de cuidados agudos. Graças a soluções integradas, conhecimento de especialistas e parcerias de confiança, ajudamos os profissionais de saúde a tomar decisões de diagnóstico para melhorar o cuidado ao paciente.

Contacte-nos ainda hoje.

Visite o nosso website:



www.radiometer.pt

A Radiometer, o logótipo Radiometer, ABL, AQT, TCM, RADIANCE, AQUIRE, PICO, CLINITUBES e QUALICHECK são marcas comerciais de ou utilizadas com licença pela Radiometer Medical ApS.

© Radiometer Medical ApS, 2700 Brønshøj, Dinamarca, 2023. Todos os direitos reservados.
MAPSS5-000836 R2.