

Japy Angelini Oliveira Filho
 Dirceu Vieira Santos Filho
 Tania Leme Rocha Martinez
 Humberto Delboni Filho
 Abraham Pfeferman
 Milton Godoy
 Cely Antonieta Severino
 João Lourenço V. Herman
 Elias Rodrigues Paiva
 José Bocanegra Arroyo
 Adolpho Barcellini

Comportamento da creatinoquinase e sua fração MB no soro após o teste ergométrico

Foram submetidos à cinecoronariografia e ao teste cicloergométrico 41 pacientes, sendo exercitados até o trabalho máximo admissível. Foram feitos registros em derivação CM5. Foram divididos em grupo LOC (lesão obstrutiva coronária crítica, n = 22), cujos componentes apresentavam ao menos uma obstrução coronária crítica (acima de 70%) e grupo CONT (controle, n = 19), cujos elementos estavam livres de lesões coronárias críticas. Dosou-se CK-MB no soro, pelo método imunológico, nas primeiras 24 horas após o teste.

A média das dosagens de CK após o esforço não diferiu, em ambos os grupos, dos valores anteriores ao esforço ($p > 0,05$). Os níveis de CK-MB após o teste permaneceram nulos no grupo CONT, não se verificando variações circadianas. Em 45% dos pacientes do grupo LOC, os valores de CK-MB mostraram-se nulos após esforço. Dos pacientes do grupo LOC, 45% obtiveram valores máximos de 1 a 12 UI/l, os quais não foram diferentes dos obtidos na população normal ($2,21 \pm 2,76$ UI/l). Em 10% dos pacientes do grupo LOC, detectaram-se variações discretas e transitórias dos níveis de CK-MB as quais poderiam sugerir um sofrimento celular (valores máximos de 24 UI/l). A associação de dosagem de CK ao teste ergométrico, não aumentou a sensibilidade do teste de esforço na detecção das lesões coronárias críticas. A associação entre as dosagens de CK-MB e o teste ergométrico mostrou uma tendência a aumentar a eficiência diagnóstica do teste de esforço na moléstia coronária. Elevações de CK-MB mostraram sensibilidade de 10% e especificidade de 100%.

A eletrocardiografia de esforço surgiu no início deste século. Os primeiros testes foram realizados por Feil e Siegel que exercitaram 4 pacientes com angina até o surgimento de dor, observando infradesnivelamento do segmento ST em 3 casos¹. Goldhammer e Sherf encontraram depressão do segmento ST em 75% de 40 pacientes portadores de angina do peito, submetidos a esforços físicos variáveis. Nessa ocasião, propuseram o uso do teste para confirmar e diagnosticar a moléstia coronária apud². Apesar das sofisticadas técnicas, a sensibilidade do teste ergométrico na detecção da moléstia coronária tem sido insatisfatória, variando entre 53 e 88% na literatura médica³, atingindo a 55% em nosso serviço⁴.

Com a finalidade de aumentar a sensibilidade, realizamos as dosagens da creatinoquinase sérica e sua fração MB, nas 24 horas seguintes ao teste ergométrico.

Inúmeros trabalhos têm demonstrado o valor diagnóstico das dosagens de CK-MB no infarto agudo do miocárdio⁵⁻⁷. Outros têm revelado alterações nos títulos

séricos de CK durante períodos de isquemia miocárdica transitória sem evidências de necrose associada⁸⁻¹². Diversas pesquisas têm procurado estudar o comportamento dos níveis séricos de CK após exercícios programados em esteira, ou bicicleta e os resultados são contraditórios¹³⁻¹⁶. Alguns autores têm investigado, recentemente, o comportamento dos níveis séricos da fração híbrida após teste ergométrico, sendo registrados resultados conflitantes¹⁷⁻¹⁸.

Neste estudo verificamos o comportamento de CK e sua fração MB no soro após o teste de esforço, tentando detectar uma possível liberação de CK-MB do tecido miocárdico de pacientes portadores de lesão coronária crítica durante a isquemia desencadeada pelo teste ergométrico.

Material e métodos

Foram estudados, pela Disciplina de Cardiologia do Departamento de Medicina da Es-

Este trabalho é parte da tese de doutoramento apresentado à Escola Paulista de Medicina em 1980.

cola Paulista de Medicina, entre março de 1977 e dezembro de 1978, 41 pacientes divididos em grupo LOC (lesão obstrutiva crítica), formado por 22 portadores de lesões arteriais severas (obstrução da luz arterial superior a 70%), detectadas na cinecoronariografia e grupo CONT (controle) constituído por 19 pacientes, sem lesões arteriais severas.

No grupo CONT, 13 pacientes (68%) mostravam-se livres do processos obstrutivos das artérias coronárias; 6 (32%) apresentavam alterações de contratilidade ventricular e 9 (47%), prolapso da valva mitral. No grupo LOC, todos os pacientes mostravam uma ou mais lesões obstrutivas graves das artérias coronárias; 17 (77%) apresentavam alterações da contratilidade ventricular e 1 caso, prolapso da valva mitral.

Os indivíduos foram submetidos ao teste ergométrico após suspensão de digitoxima, por 21 dias, de digoxina, por 14 dias e de anti-hipertensivos, diuréticos, vasodilatadores; antiarrítmicos e diazépínicos por 8 dias. Realizaram-se testes ergométricos em bicicleta, sendo empregadas cargas crescentes. Os pacientes foram monitorizados em derivação CM5. A análise dos resultados dos testes foi feita por 3 observadores, os quais desconheciam os resultados da

avaliação clínica e hemodinâmica.

Foram obtidas amostras de sangue de vela periférica antes do teste de esforço e após 3, 6, 12, 18 e 24 horas. Desprezaram-se as que apresentavam qualquer grau de hemólise⁹. A aferição dos níveis séricos de CK-MB foi feita pelo método imunológico, através do Merck 1 test (CKMB-UV-TEST)²⁰.

Os limites da normalidade desse teste ainda não estão determinados em definitivo, devendo corresponder a $2,02 \pm 1,29$ UI/L²¹ ou a $2,21 \pm 2,76$ UI/L²². As dosagens de CK foram realizadas pelo Merck 1 test (CK optimierter UVTEST) 23. Antes de cada série de leituras, calibraram-se os aparelhos com Control Serum Precinorm E.

As médias foram comparadas pela distribuição t de Student respeitando-se a condição de independência ou emparelhamento das observações. O nível de significância adotado foi 0,05.

Resultados

Os resultados obtidos durante esta pesquisa estão expostos nas tabelas I a VI.

Tabela I - Concentrações séricas de CK em UI/l dos pacientes do grupo controle antes e após esforço (média e valor máximo) e horário das dosagens máximas, em horas, decorridas após o esforço

Paciente	Antes do esforço	Média após esforço	Máximo após esforço	Horário de pico	Resultado do teste ergométrico
1	8	7,57	8	3 e 6	IC
2	5	33,15	35	3	N
3	28	30,55	31	3	IC
4	14	18,60	30	18	D
5	22	15,25	20	3 e 6	N
6	22	22,00	22	-	N
7	13	16,20	20	12	N
8	17	16,20	27	18	IC
9	10	12,00	36	6	IC
10	17	26,80	73	3	N
11	20	19,60	24	3 e 24	D
12	30	43,50	60	6	P
13	26	18,00	26	3 e 6	D
14	20	39,75	50	12	N
15	34	24,34	38	18	N
16	20	20,34	25	3	IC
17	31	32,20	34	3 e 24	N
18	13	24,75	33	18	N
19	20	21,40	26	24	IC
Média	19,47	23,27	32,53		
Desvio-padrão	7,96	9,25	14,96		

IC = inconclusivo, D = duvidoso; P = positivo; N = negativo

As tabelas I e II apresentam os valores das dosagens de CK pré-esforço e pós-esforço, além dos horários correspondentes aos valores máximos após o teste de esforço. As médias de CK antes do esforço, após o esforço, bem como as dos valores máximos após o esforço evidenciaram tendência à elevação dos títulos séricos após exercício. No entanto as diferenças entre os grupos não foram significativas. Valores máximos foram encontrados em todos os horários nos dois grupos. No grupo LOC, verificaram-se apenas 40% dos valores máximos nas primeiras 6 horas após esforço. No grupo controle, 60% desses valores ocorreram nas 6 primeiras horas após o teste ergométrico. As médias de CK após o esforço e o valor de

CK antes do esforço, comparados os grupos LOC e CONT, não foram significativamente diferentes. As dosagens de CK-MB antes e após o esforço estão nas tabelas III e IV. Em todos os pacientes, os valores anteriores ao esforço foram de 0 UI/l, fazendo exceção apenas um indivíduo, com 6 UI/l. As médias das dosagens de CK-MB após o esforço, nos grupos CONT e LOC atingiram, respectivamente, 0,05 UI/l e 1,75 UI/l. No grupo CONT, 89% dos indivíduos apresentaram médias de 0 UI/l; no grupo LOC, constataram-se médias de 0 UI/l em 47% dos pacientes. No grupo LOC, 53% dos pacientes mostraram dosagens de CK-MB diferentes de 0 UI/l. Desses, 78% registraram valores máximo entre 12 e 24 horas após o teste de esfor-

Tabela II - Concentrações séricas de CK em UI/I dos pacientes do grupo LOC, antes e após esforço(média e valor máximo) e horário das dosagens máximas, em horas decorridas após o esforço.

Paciente	Antes do esforço	Média após esforço	Máximo após esforço	Horário de pico	Resultado do teste ergométrico
20	40	33.00	53	3	P
21	29	23.00	28	6 e 18	D
22	10	9.40	13	24	D
23	37	42.00	49	6 e 12	D
24	34	25.20	35	3	N
25	15	8.00	11	18	N
26	N
27	...	66.75	104	6	D
28	7	9.80	18	18	D
29	...	35.20	52	3	N
30	7	25.67	59	3	IC
31	26	22.80	26	3 e 6	P
32	26	23.25	28	12	P
33	17	16.80	21	18	N
34	...	190.34	234	18	D
35	38	29.40	37	3	P
36	63	75.20	100	12	N
37	10	13.50	17	12	N
38	20	26.80	40	12	N
39	0	37.00	58	18	IC
40	10	11.00	18	12	N
41	10	13.20	18	18 e 24	P
Média	22.17	35.11	48.52		
Desvio-padrão	15.90	39.60	49.66		

IC = inconclusivo; D = duvidoso; P = positivo; N = negativo

Tabela III - Concentrações séricas de CK-MB, em UI/I dos pacientes do grupo controle, antes do esforço (média e valor máximo) e horário das dosagens máximas, em horas decorridas após o esforço

Paciente	Antes do esforço	Média após esforço	Máximo após esforço	Horário de pico	Resultado do teste ergométrico
1	0	0.00	0	-	IC
2	0	0.00	0	-	N
3	0	0.00	0	-	IC
4	0	0.00	0	-	D
5	0	0.00	0	-	N
6	0	0.00	0	-	N
7	0	0.00	0	-	N
8	0	0.60	3	3	IC
9	0	0.00	0	-	IC
10	0	0.00	0	-	N
11	0	0.00	0	-	D
12	0	0.40	2	24	P
13	0	0.00	0	-	D
14	0	0.00	0	-	N
15	0	0.00	0	-	N
16	0	0.00	0	-	IC
17	0	0.00	0	-	N
18	0	0.00	0	-	N
19	0	0.00	0	-	IC

IC = inconclusivo; D = duvidoso; P = positivo; N = negativo

ço. Exemplos relativos às dosagens enzimáticas nos pacientes de ambos os grupos estão na tabela V. Em 2 pacientes do grupo LOC, observaram-se alterações discretas e transitórias dos títulos da fração híbrida. Em ambos os

casos, o seguimento eletrocardiográfico não evidenciou infarto agudo do miocárdio.

Os resultados do teste ergométrico estão nas tabelas I a IV. No grupo LOC, foram

Tabela IV - Concentrações séricas de CK-MB, em UI/l, dos pacientes do grupo LOC, antes e após esforço (média e valor máximo) e horário das dosagens máximas, em horas decorridas após esforço

Paciente	Antes do esforço	Média após esforço	Máximo após esforço	Horário de pico	Resultado do teste ergométrico
20	0	0.00	0	-	P
21	...	6.00	10	6 e 18	D
22	0	0.00	0	-	D
23	0	9.00	24	12	D
24	0	0.00	0	-	N
25	0	0.00	0	-	N
26	0	0.00	0	-	N
27	0	0.00	0	-	D
28	0	0.40	2	18	D
29	...	1.40	7	24	N
30	0	4.00	12	3	IC
31	0	0.00	0	-	P
32	0	0.25	1	18	P
33	0	4.00	10	12 e 18	N
34	...	8.00	24	3	D
35	0	0.00	0	-	P
36	0	0.80	4	18	N
37	0	3.20	11	12	N
38	0	0.00	0	-	N
39	0	0.00	0	-	IC
40	0	0.60	3	12	N
41	0	1.00	5	24	P

IC = inconclusivo; D = duvidoso; P = positivo; N = negativo

Tabela V - Exemplos de concentrações enzimáticas (UI/l), antes e após teste de esforço em pacientes de ambos os grupos

Grupo	Paciente	Teste	Enzima	Pré esforço	3 horas	6 horas	12 horas	18 horas	24 horas
Controle	4	Duvidoso	CK	14	19	14	15	30	15
			CK - MB	0	0	0	0	0	0
Controle	6	Negativo	CK	22	22	22	22	22	22
			CK - MB	0	0	0	0	0	0
LOC	31	Positivo	CK	26	26	26	20	20	22
			CK - MB	0	0	0	0	0	0
LOC	35	Positivo	CK	38	37	30	22	28	30
			CK - MB	0	0	0	0	0	0
LOC	23	Duvidoso	CK	37	-	49	49	35	35
			CK - MB	0	-	12	24	0	0
LOC	34	Duvidoso	CK	46	-	113,7	223	234	-
			CK - MB	0	-	24	0	0	-

positivos 22% dos testes realizados e negativos, 41%. Consideraram-se inconclusivos 10% dos exames e duvidosos, 27%. No grupo CONT, 48% dos testes foram considerados negativos, 32% inconclusivos, 15% duvidosos e 6%, positivos.

As variáveis relativas ao desempenho dos pacientes no teste ergométrico estão na tabela VI. O desempenho dos pacientes de ambos os grupos, avaliado através do porcentual atingido de frequência máxima prevista, carga máxima realizada, tempo de exercício, trabalho total, duplo produto, índice tempo-tensão, trabalho médio de exaustão e índice de resistência máxima não mostrou diferenças significativas. No entanto, as médias dos níveis de pressão arterial sistólica, antes do esforço e ao esforço máximo, foram significativamente maiores no grupo LOC.

Discussão

Utilizando diferentes protocolos, vários autores descreveram elevações nos níveis de CK

Tabela VI - Variáveis relativas ao teste ergométrico dos pacientes do grupo CONT e LOC

Variável	Grupo controle	Grupo LOC
Porcentual da frequência cardíaca máxima	79,26 ± 13,49	82,68 ± 14,36
Carga máxima	117,11 ± 44,14	93,18 ± 36,34
Tempo de exercício	32,32 ± 15,27	25,59 ± 11,42
Pressão sistólica inicial	130,5 ± 25,7	147,2 ± 25,9*
Pressão diastólica inicial	82,6 ± 19,1	86,4 ± 22,4
Pressão sistólica máxima	156,3 ± 43,6	180,5 ± 26,3*
Pressão diastólica máxima	94,2 ± 17,1	103,2 ± 16,4
Trabalho total	8358 ± 5886	5556 ± 3419
Duplo produto	22,76 ± 5,98	25,54 ± 6,52
Índice tempo - tensão	473,2 ± 91,2	510,3 ± 98,9
Trabalho médio de exaustão	409 ± 136	342 ± 120
Índice de resistência máxima	235 ± 66	195 ± 66

* Diferença significante entre grupo LOC e grupo Controle.

após esforço físico, os quais foram diretamente proporcionais à intensidade e duração do es-

forço e inversamente proporcionais ao grau de condicionamento físico. As alterações registraram-se nas primeiras 24 a 48 horas após esforço, tendo sido atribuídas à liberação de CK a partir da musculatura esquelética exercitada²⁴⁻³¹. Todavia, após o teste ergométrico não se constataram elevações séricas de CK, quer em indivíduos com “teste negativo”, quer em portadores ou supostamente portadores de miocardiopatia isquêmica³²⁻³⁵.

Pesquisas recentes evidenciaram que a isquemia miocárdica poderia levar à liberação de CK das fibras miocárdicas sem a presença de necrose associada¹⁰⁻¹². Esses estudos foram realizados em preparações isoladas de coração de rato e em seres humanos, através do cateterismo do selo coronário. Nesse caso, porém, as elevações detectadas no sangue periférico estiveram ausentes, provavelmente devido à hemodiluição das enzimas. Talvez as elevações enzimáticas fossem melhor detectadas nos vasos linfáticos regionais do coração. Foram relatadas importantes elevações de CK nos coletores da linfa cardíaca em cães submetidos a infarto miocárdico experimental³⁶⁻³⁸.

A fração MB de CK encontra-se principalmente no interior das fibras cardíacas, representando 2 a 65,8% da atividade de CK, segundo diferentes autores³⁹. Embora a fração esteja presente em outros tecidos do organismo, acredita-se que apenas o miocárdio apresenta quantidade suficiente de CK-MB, capaz de interferir nos títulos séricos da fração híbrida.

Na presente pesquisa, a análise da variação individual dos títulos de CK ficou bastante prejudicada dado o desconhecimento da variação dentro e entre ensaios, para baixos títulos enzimáticos. Szasz e col. demonstraram que as dosagens de CK, pelo método de Oliver-Szasz, apresentam, para títulos inferiores a 40UI/1, coeficientes de variação de grande magnitude e dependentes dos títulos considerados²³. A ausência de uma curva de variação desses coeficientes para baixos títulos enzimáticos, impediu-nos de realizar o estudo individual. Como vimos anteriormente, grandes variações aleatórias são detectadas nas dosagens de CK¹⁶, sendo negada pela maioria dos pesquisadores, a existência de variações circadianas^{26,29,40,41}. Nos grupos CONT e LOC, colheram-se, em média, respectivamente, 4,00 e 4,05 amostras de CK para cada paciente; a análise estatística não revelou serem significantes as diferenças entre esses valores. Esses fatos nos levaram a utilizar as médias referentes às dosagens enzimáticas de CK para cada grupo, evitando-se assim as análises individuais.

Nos grupos CONT e LOC, foram constatadas grandes variações individuais nas dosagens de CK; no entanto, os horários referentes às dosagens máximas de cada indivíduo apresentaram comportamento aleatório (tab. I a IV).

Nos grupos CONT e LOC, os pacientes atingiram, em média, respectivamente, $79,26 \pm 13,49\%$ e $82,68 \pm 36\%$ da frequência máxima prevista exercitando-se em média a, respectivamente, $32,32 \pm 15,27$ min e a $26,59 \pm 11,42$ min. A análise estatística das médias de CK, após esforço (grupo CONT 23,27 UI/1; grupo LOC 35, 11UI/1), em relação a

antes do esforço (grupo CONT 19,47 UI/1; grupo LOC 22,17 UI/1) mostrou que as diferenças registradas não eram significantes. Excluindo-se do grupo LOC, o paciente número 34, a média das dosagens após o esforço seria de 27,32 UI/1. O incremento das médias de dosagens após o esforço, em relação ao valor antes do esforço, atingiu, em média, 19,51% (grupo CONT) e 23,22% (grupo LOC). Essas alterações estão dentro da variação do método empregado.

A variação dos títulos séricos de CK após o esforço foi aleatória em ambos os grupos. Não houve homogeneidade quanto ao horário no qual se registraram as dosagens máximas. Semelhante variação foi registrada por Fowler e col.¹⁶.

Dessa forma, todos os eventos fisiológicos que ocorrem durante o exercício físico, não foram capazes de elevar, de maneira significativa a média dos níveis séricos de CK após esforço, em ambos os grupos. Esses resultados estão de acordo com os achados de Wolfson e col.³², Chahine e col.⁴² e MC Allister³⁵. As diferenças no comportamento dos níveis séricos de CK após teste ergométrico positivo e após teste de esforço negativo de grupo de indivíduos controle, verificadas por Ledwich, merecem ser consideradas com reservas. Este autor não levou em conta a variabilidade do método valorizando, muitas vezes, pequenas alterações³³.

Do grupo LOC 73% dos enfermos, realizaram teste de esforço considerados suficientes; em 20%, os testes foram considerados positivos para isquemia miocárdica. Todavia, a reduzida sensibilidade da cicloergometria, principalmente em pacientes portadores de infarto do miocárdio prévio, não nos assegura que realmente apenas 20% dos indivíduos do grupo LOC tenham desenvolvido isquemia miocárdica. De grande significado foi o caso número 34, um enfermo portador de lesões coronárias severas, angina de peito constante e infarto antigo. Embora o teste cicloergométrico tivesse sido considerado duvidoso para presença de isquemia miocárdica e insuficiente em relação ao esforço desenvolvido, altíssimos níveis foram detectados nas primeiras 24 horas (média de 190,34 UI/1 e valor máximo, colhido 18 horas após teste, 23 UI/1), níveis esses compatíveis com infarto agudo de miocárdio. Todavia, durante esse período, o paciente permaneceu assintomático e o eletrocardiograma, após 8 dias, revelou apenas alterações do segmento ST e da onda T. Em outra ocasião, os níveis séricos desse paciente, em condições basais, foram de 42,0 UI/1 de CK e 0 UI/1 de CK-MB.

Em relação ao comportamento sérico de CK-MB após esforço, encontramos uma homogeneidade absoluta. Nos resultados do grupo CONT, os níveis de CK-MB mantiveram-se em geral inalterados e nulos no soro dos indivíduos estudados após esforço. Não foram constatadas variações circadianas. Nos pacientes de números 8 e 12, constataram-se títulos de, respectivamente, 3 UI/1 (3h após exercício) e 2 UI/1 (24 h após esforço). Esses resultados estão de acordo com os obtidos por Manrique²¹ que, através do MERCK-1-TEST (CK-AM-UV-TEST), detectou, em média, 2,02 UI/1, com desvio padrão de 1,29 UI/1, para indivíduos em repouso. No entanto, segundo Neumeyer e col.²⁰,

esse processo apresenta um limite de detecção de 3,4 UI/l. Assim, é possível que esses resultados não sejam significativamente diferentes de zero, uma vez que nas demais amostras evidenciaram-se títulos nulos da fração híbrida.

Tendo em vista os fatos expostos, acreditamos que, em indivíduos livres de obstrução coronária severa ou crítica, após o teste ergométrico convencional, os níveis de CK-MB permaneçam nulos, quando dosados através do método imunológico. É possível que, com o emprego do radioimunoensaio, cuja sensibilidade atingiria a 0,01 UI/l, resultados diferentes sejam constatados⁶.

No grupo LOC, o comportamento de CK-MB, após o teste de esforço, mostrou resultados semelhantes, fazendo exceção apenas o paciente de número 23. Nesses casos, valores elevados de fração híbrida persistiram por algumas horas e corresponderam em suas dosagens máximas, respectivamente a 49 e 21% da atividade de CK total. Roberts e Sobel demonstraram que a única fonte capaz de liberar a fração híbrida e interferir nos níveis séricos de CK-MB seria o miocárdio⁵. Porcentuais de CK total, quando elevados, indicariam que essas moléculas seriam oriundas de fibras miocárdicas^{21,43,44}. Desta forma, indivíduos julgados portadores de teste cicloergométrico duvidoso para isquemia miocárdica e ineficaz quanto ao esforço realizado, teriam apresentado isquemia miocárdica apenas detectada pela determinação dos níveis séricos de CK-MB nas 24 h seguintes ao exercício.

Dos pacientes do grupo LOC, 10 apresentaram níveis permanentemente nulos de CK-MB. Em 10 outros, os valores constantemente nulos associaram-se concentrações iguais ou inferiores a 12 UI/l. Dadas as características do método empregado, só foi possível a valorização dos resultados superiores a 12 UI/l. Além disso, esse valor correspondeu ao valor do “branco” somado a três desvios-padrão⁴⁵.

Steel e col. não relataram elevações da fração MB através da cromatografia de coluna, em teste de esforço considerado positivo¹⁷. Nossos resultados estão de acordo com os obtidos por Marmor e col.⁴⁵, os quais constataram aumentos dos níveis séricos da fração híbrida, após alguns testes ergométricos considerados positivos para isquemia miocárdica⁴. Curiosamente, Oliver e col.¹⁸ observaram a elevação dos títulos séricos de CK-MB em um atleta durante maratona. Nesse caso, as elevações séricas enzimáticas se acompanharam de alterações eletrocardiográficas; no entanto, o indivíduo permaneceu assintomático e um mês após participou de outra maratona. Cumpre ressaltar que, nesses estudos, os pacientes não apresentavam comprovação de aterosclerose coronária, através de estudo hemodinâmica.

O fenômeno isquêmico pode causar uma grande variabilidade de respostas, desde a discreta isquemia transitória, até a total e permanente isquemia, que leva à morte celular⁴⁷. É possível que graus mais intensos ou prolongados de isquemia miocárdica sejam capazes de liberar quantidade de CK-MB na corrente sanguínea, interferindo nos títulos séricos.

Nossos resultados sugerem que, apesar da ausência de sintomas clínicos e de sinais eletrocardiográficos característicos, poderia ocorrer isquemia miocárdica, a qual só seria detectada pela dosagem de CK e sua isoenzima MB. No entanto, nos casos 23 e 34, não podemos afastar a presença de microinfartos associados, que ocorreriam na ausência de sintomas clínicos e sinais característicos.

A comparação dos resultados obtidos poderia ser prejudicada por fatores relativos à constituição dos grupos, bem como pelo grau de esforço.

As médias referentes ao peso, altura e superfície corporal dos indivíduos que constituíram os grupos CONT e LOC não diferiram significativamente. A idade, significativamente mais elevada entre os enfermos do grupo LOC, não tem sido considerada como um fator capaz de interferir nos títulos séricos de CK^{23,25,41}.

Meltzer e Holy constataram níveis mais elevados de CK em indivíduos da raça negra, quando comparados a elementos brancos⁴⁷. É possível que esses resultados estejam relacionados com grau de massa muscular dos pacientes estudados⁴⁸⁻⁴⁹. Entretanto, ambos os grupos mostraram-se homogêneos quanto ao fator racial (94% de indivíduos da raça branca no grupo CONT e 90%, no grupo LOC).

Em relação ao sexo, os grupos foram também semelhantes (32% de mulheres no grupo CONT, 23% no grupo LOC). É possível que as variações dos títulos de CK em relação ao sexo estejam relacionadas ao “lean body weight” e ao grau de atividade física.

O esforço realizado pelos indivíduos de cada grupo foi avaliado através de diversas variáveis. A análise estatística não revelou diferenças significantes entre médias dessas variáveis quando se compararam os grupos estudados. Em face dos resultados obtidos, não foi possível a avaliação, em todos os casos, do consumo de oxigênio, através do monograma de Astrand e Rayhming.

A média dos níveis de CK anteriores ao esforço, nos pacientes do grupo CONT, apresentou uma tendência a valores superiores em relação à média respectiva dos enfermos do grupo LOC. É possível que esse fato venha a refletir um melhor grau de condicionamento físico dos indivíduos do grupo CONT. Também observou-se uma tendência a média mais elevada das referentes a determinadas variáveis nos elementos do grupo CONT: carga máxima alcançada, tempo de exercício trabalho total trabalho exaustão e índice de resistência máxima.

Entre os pacientes do grupo LOC, os valores relativos às médias da pressão diastólica inicial e da pressão sistólica máxima foram significativamente superiores aos do grupo CONT. É possível que isso explique as tendências a maiores médias do duplo produto e índice tempo-tensão, constatadas no grupo LOC.

Todos os indivíduos que não fossem portadores de afecções capazes de comprometer a utilização do método imunológico de dosagem de CK-MB e que concordassem em participar do trabalho, foram incluídos nesta pesquisa. Não se levou em conta o grau de condicionamento físico, a capacidade útil ou o resultado do teste de esforço. Em cada caso, o pacien-

te foi submetido ao máximo de exercício que suas condições permitissem, sem levar em conta se a frequência-pico fora ou não atingida. Os 3 observadores concordaram com critérios de suspensão de esforço, julgando-a oportuna em 98% dos casos, assegurando-se assim a correção dos experimentadores. Esse critério explica a elevada frequência de testes inconclusivos e ineficazes. Dessa forma, procuramos reproduzir as limitações que temos encontrado na prática diária, nesses 5 anos, ao submeter determinados indivíduos ao teste de esforço no Setor de Ergometria da Disciplina de Cardiologia da Escola Paulista de Medicina.

É possível que com o uso de técnicas laboratoriais mais sensíveis, como dosagens por radioimunoensaio, o comportamento dos níveis séricos de CK-MB após testes ergométricos seja útil na detecção da moléstia coronária, diante de testes inconclusivos e duvidosos. No momento, em fase das limitações técnicas, o desempenho desses métodos evidenciou uma sensibilidade de cerca de 10%, a qual deixou bastante a desejar quanto a seu emprego na prática clínica diária. Todavia, é mister ressaltar sua alta especificidade e (100%), seu alto valor preditivo positivo (100%), sua regular eficácia (51%) e seu regular valor preditivo negativo (50%).

Esperamos que, em futuro próximo, novas pesquisas venham a tornar mais sensível o valor diagnóstico das dosagens de CK-MB após esforço físico e talvez um novo método diagnóstico possa vir a ser utilizado em cardiologia.

Summary

A group of 41 patients underwent cinecoronariography and cycle ergometric testing, monitored using lead CM5. The patients were subdivided in two groups: 1) CAD group (n = 21) whose arteriograms showed, at least, one critical vessel disease (obstructions greater than 70 per cent); 2) control group (n=19) whose arteriograms were free of critical coronary artery disease. Blood samples were collected in the first 24 hours after testing. The CK-MB values were measured by immunological method CK levels after exercise did not differ significantly from CK values before exercise ($P < 0.05$) in either group, the small difference due to analytical error. In the control group after exercise, CK-MB was absent in the serum and circadian changes did not occur. In CAD group, 45 per cent of patients did not show CK-MB in the serum after exercise; 45 per cent of patients had serum peak values between 1 to 12 IU/l; 10 per cent of the patients had had small and brief elevations in CK-MB serum levels (peak values of 24 IU/l). These CK-MB elevations could be due to myocardial damage. There was no change in exercise testing sensitivity when CK levels were evaluated. A small improvement in exercise testing sensitivity was reached when CK-MB serum levels were measured. The CK-MB elevations after exercise testing showed 10 per cent of sensitivity and 100 per cent of specificity in the detection of critical coronary artery disease.

Agradecimentos

Os autores agradecem à bibliotecária Helena Gomes, à estatística Yara Juliano e à técnica Odene Paixão de Lima.

Referências

1. Feil, H.; Siegel, M. - Eletrocardiographic changes during attacks of angina pectoris- American. J. med. Sci 175: 255, 1928.
2. Riseman, J. E. P.; Waller, J. V.; Brown, M. G. -The electrocardiogram during attacks of angina pectoris; its characteristics and diagnostic significance. Am. Heart J. 19: 683 1940.
3. Chaitman, B. R.; Ferguson, R. J. - Stress testing exercise physiology and cardiac rehabilitation. In: Ferer, M. I. (ed) - Current Cardiology. HMMD, Boston. 1980. p. 71.
4. Oliveira, J. A., F. - Sensibilidade, especificidade e valor preditivo do teste ergométrico em ambos os sexos. I Simpósio de Temas de Ergometria, São José do Rio Preto, 1982.
5. Kontinen, A.; Somer, H. - Determination of serum creatine kinase isoenzymes in myocardial infarction. Am. J. Cardiol. 29: 817, 1972.
6. Roberts, R.; Sobel, B. E. - Creatine kinase isoenzymes in assessment of heart disease. Am. Heart J. 95, 521, 1978.
7. Roberts, R.; Sobel, B. E. - Elevated plasma MB creatine phosphokinase activity. A specific maker for myocardial infarction in perioperative patients. Arch. Intern. Med. 136: 421 1978.
8. Bolter, C. P.; Critz J. B. - The effect of cardio pacing at high rates on plasma enzyme levels in the anaesthetized dog. Canad. J. Physiol. Pharmacol. 49: 847, 1971.
9. Loegering, D. J.; Critz, J. B. - Effect of hypoxia and muscular activity on plasma enzyme levels in dogs. Am. J. Physiol. 220: 100, 1971.
10. Chiong, M. A.; Roxroy W.; Parker, J. O. - Myocardial balance of inorganic phosphate and enzymes in man; effects of tachycardia and ischemia. Circulation. 49: 283, 1974.
11. Ahmed, S. A.; Williamson, J. R.; Roberts, R.; Clark, R. E.; Sobel, B. E. - The association of increased plasma MB CPK activity irreversible ischemic myocardial injury in the dog. Circulation, 54: 187, 1976.
12. Waldenstrom, A. P.; Hjalmarson, A. C.; Jodal, M.; Waldenstrom J. - Significance of enzyme release from ischemic isolated rat heart. Acta med. Scand. 201: 525, 1977.
13. Schneider, K.; Heise E. - The diagnostic significance of increased creatine phosphokinase activity. Germ. med. Mth. 8: 397, 1963.
14. Swaiman, K. F., Awad, E. A. - Creatine phosphokinase and other serum enzyme activity after controller exercise. Neurology. 14: 977, 1964.
15. Wagner, J. A.; Critz, J. B. - The effect of prednislone on the serum creatine phosphokinase response to exercise. Proc. Soc. Exp. Biol. Med. 128. 716, 1968.
16. Fowler, W. M.; Cardner G. W.; Kazeruniam, II,II.; Lauvstad, W. A. - The effect of exercise on serum enzymes. Arch. Phys. Med. 49: 554, 1968.
17. Steele, B. W., Gobel, F. L.; Nelson, R. R.; Yasminch. W. G. - Creatine kinase isoenzyme activity following cardiac catheterization and exercise stress testing. Chest, 13: 489, 1078.
18. Olver, L. R.; De Waal, A.; Retief, P. J.; Man, Z D.; Kriel, J. R.- Human, G. P.; Potgieter, G. M. -Eletrocardiography and biochemical studies on marathon runners. S. Afr. Med. J. 53: 783, 1978.
19. Frank, J. J.; Bermes, E. W., Bickel, M. J.; Watkins, B. F. - Effect of in vitro hemolysis on chemical values for serum. Clin. Chem. 24: 1966, 1978.
20. Neumeyer, D; Prellwitz, W.; Wurzburg, U.; Brunidobler, M.; Olbermann, Just, H. J.; Knedel, M. Lang, E. - Determination of creatine kinase MB activity in serum, using immunological inhibition of creatine kinase M subunit activity. Activity kinetics and diagnostic significance in myocardial infarction. Clin. Chem. Acta. 73: 445, 1976.
21. Manrique, R. - Determinação da isoenzima MB de creatino quinase por urn método automático. Merck Quimitra Com. e Ind. Quim. São Paulo, 1978.
22. Martinez. T. L. R.; Nascimento, H. M. A.; Auriemo, C. R. C.; Lemes, P. F.; Jerussalmy, M. G. B.; Yonashiro, S. H.; Cobo, E. A.- Ruete, J. P. F.; Delboni H., F.º - Evaluation of eletrophoretic and immunological inhibition methods for the determination of creatine kinase isoenzyme activity. XIII Congresso Brasileiro de Patologia Clínica. Rio de Janeiro, 1978.

23. Szasz, G.; Busch, E. W.; Farohs, H. B. - Serum kreatinkinase. Dtsch. Med. Wschr. 15: 829, 1961.
24. Vejjajiva, A.; Teasdale, G. H. - Serum creatine kinase and physical exercise. Br. Med. J. 1: 1553, 1965.
25. Griffiths, P. D. - Serum levels of creatine kinase: the normal range and effect of muscular activity. Clin. Chem. Acts, 13: 413, 1966.
26. Nuttall, P. Q.; Jones B. - Creatine kinase and glutamic oxalaceti, transaminase activity in serum: kinetics of changes with exercise and affect of physical conditioning. J. Lab. Clin. Med. 72: 847, 1968.
27. Magazanek, A.; Shapiro, Y.; Meytes, D. - Enzyme blood levels and water balance during a marathon race. J. Appl. Phystol. 36: 214, 1974.
28. King, S. W.; Staland. B. E.; Savory, J. - The effect of a short burst of exercise on activity values of enzymes in sera of healthy young men. Clin. Chim. Acta. 72: 211, 1976.
29. Buyze, G.; Egbperts, P. F. C.; Van Breukelen, E. A. J.; Van Win, E. E. - Serum enzyme activity and physical condition J. Sports Med. Phys. Fitness. 16: 55, 1976.
30. Goode, D. J.; Meltzer, H. Y. - Effects of isometric exercise on serum creatine phosphokinase activity. Arch. Gen. Phychiat. 33: 1207, 1976.
31. La Porta, M. A.; Linde, H. W.; Bruce, D. L.; Fitzsimonds, E. J. - Evaluation of creatine phosphokinase in young men after recreational exercise. JAMA, 25: 2685, 1978.
32. Wolfson, S.; Rose, L. I.; Bousser, J.; Parisi, A. F.; Acosta, A. E.; Cooper, K. H.; Schechter, E. - Serum enzyme levels during exercise in patients with coronary heart disease. Effects of training. Am. Heart J. 84: 478, 1972.
33. Ledwich, J. R. - Changes in serum creatine phosphokinase during submaximal exercise testing. Canad. Med. Ass. J. 109: 273, 1973.
34. Chahine, R. A.; Kazantzis, A. E.; Luchi, R. J. -Serum enzymes; after exercise testing. Clin. Res. 22: 1, 1974.
35. Mc Allister, R. G.; Weidner, L. - Effect of treadmill exercise testing on serum enzymes and the resting eletrocardiogram. Canad. Med. Ass. J. 112: 1310, 1975.
36. Leeds, S. E.; Uhley, H. M.; Sampson, J. J.; Friedman, M. - The cardiac linfatics after ligation of the coronary sinus. Proc. Soc. Exp. iBol. Med. 135: 59, 1970.
37. Malmberg, P. - Time course enzyme escape via heart lymph following myocardial infarction in the dog. Scand. J. Clin. Lab. Invest. 30: 405, 1972.
38. Feola, M.; Lefer, A. M. - Alterations in cardiac lymph dynamics in acute myocardial ischemia in dogs. Surg. Res. 23: 299, 1977.
39. Oliveira, J. A., F.- Estudo crítico do valor da creatinoquinase em cardiologia. Dissertação de Mestrado, Escola Paulista de Medicina. São Paulo, 1979.
40. Otto, P.; Schmidt, E.; Schidt, F. W. - Enzyme piegel in serum bei körperlicher arbeit und ambulanten patienten. Klin. Wschr. 42: 75, 1964.
41. Thompson, W. H. S. - Normal ranges of five serum enzymes. Determination and statistic analyses. Clin Chim. Acta. 21: 469, 1968.
42. Varat, M. A.; Mercer, D. W. - Cardiac specific creatine phosphokinase isoenzyme in the diagnosis of acute myocardial infarction. Circulation, 51: 8665, 1975.
43. Zilcher, H.; Glogar, D.; Ferlitsch, A. - Detection of myocardial necrosis by creatine-kinase. MB assay. Lancet, 2 (8039): 654, 1977.
44. Fiolet, J. W. T.; Willesbrands, A. F.; Lie, K. I.; Ter Welle, H. F. - Determination of creatine kinase isoenzyme MB (CK-ME); comparison of methods and clinical evaluation. Clin. Chim. Acts, 80: 23, 1977.
45. Marmour, A.; Alpan, G.; Keidar, S.; Grenadier, E. -The MB isoenzyme of creatine kinase as an indicator of severity of myocardial ischaemia. Lancet, 2 (8094): 812, 1978.
46. Meltzer, H. Y.; Holy, P. A. - Blank white differences in serum creatine phosphokinase (CPK) activity. Clinic. Chim. Acts. 54: 2n5, 1974.
47. Garcia, W. - Elevated creatine kinase levels: association with large muscle mass. Another pittfall in evaluating clinical significance of total serum CPK activity. JAMA, 228: 1395, 1974.
48. Novak, L. P.; Tillery, G. N. - Relationship of serum creatine phosphokinase to body composition. Hum. Biol. 49: 375, 1977.