

ASPECTOS GERIAS DOS MARCADORES BIOQUIMICOS DO DIAGNÓSTICOS DO
INFARTO AGUDO DO MIOCARDIO

Alex Bisoffi-Autor

Graduando em Farmácia da Faculdade Anhanguera de Guarulhos

Bruna Alessandra Queiroz-Colaborador

Graduanda em Biomedicina da Faculdade Anhanguera de Guarulhos

Jessica Aline Olavo-Colaborador

Graduanda em Biomedicina da Faculdade Anhanguera de Guarulhos

Paulo Celso Pardi, Dr

Orientador- Faculdade Anhanguera de Guarulhos

1.INTRODUÇÃO

Em todo o mundo, o infarto agudo do miocárdio (IAM) é uma das maiores causas de mortalidade e morbidade. A maior taxa de fatalidade ocorre dentro das primeiras horas após o início do evento de IAM, tornando o diagnóstico rápido e preciso uma ferramenta crítica para o tratamento de pacientes nessas condições. Da mesma maneira, o diagnóstico incorreto de pacientes com dor no peito gera um grande número de internações e tratamentos de IAM incorretos. Além da avaliação do histórico clínico do paciente, exame físico, leitura correta dos valores do eletrocardiograma, os biomarcadores cardíacos constituem uma ferramenta importante no diagnóstico precoce da isquemia aguda.

2. OBJETIVOS

Os objetivos da presente pesquisa visam auxiliar os clínicos na escolha de um exame rápido e afirmativo para o diagnóstico precoce do Infarto Agudo do Miocárdio.

3. METODOLOGIA

As buscas foram realizadas em cinco bases de dados bibliográficas — PubMed, Web of Science, EMBASE, Cumulative Index to Nursing and Allied Health Literature (CINAHL) e LILACS. Foram selecionados artigos publicados entre 2005 e 2017 (incluindo aqueles disponíveis online em 2017 que poderiam ser publicados em 2018). Utilizamos as palavras chaves “infarto agudo miocárdio” e “biomarcadores de lesão cardíaca”.

4. REVISÃO DA LITERATURA

4.1. BIOMARCADORES DO INFARTO AGUDO DO MIOCÁRDIO

O infarto agudo do miocárdio é definido pela necrose celular em função da isquemia prolongada (CAVALCANTI et al., 1998; LOZOVY et al., 2008; PESARO et al., 2004). A morte das células do miocárdio geralmente ocorre 6 horas após o início do evento isquêmico e tem entre seus principais fatores de risco cigarro, diabetes, hipertensão e aterosclerose. No caso da aterosclerose a inflamação e a disfunção endotelial apresentam função principal na origem dessa condição (BRUYNINCKX et al., 2008; CAVALCANTI et al., 1998). A aterosclerose é caracterizada pela formação de uma placa formada pelo depósito de lipídeos e macrófagos na camada subendotelial da parede do vaso sanguíneo, o revestimento dessa placa é formado pelo deslocamento de células musculares lisas formando uma capa fibrosa que promove a resistência estrutural do ateroma (CAVALCANTI et al., 1998; SMITH et al., 2015). À medida que o ateroma se desenvolve, o diâmetro da luz do vaso reduz, dificultando a passagem do sangue que por sua vez promove maior atrito contra o vaso sanguíneo. Essa nova condição facilita o rompimento da capa fibrosa do ateroma e o contato do seu conteúdo interno com os fatores de coagulação do sangue. Os macrófagos agora expressam fator tecidual que reage com o fator VII da circulação dando início a via intrínseca da cascata de coagulação levando a formação do trombo (BRUYNINCKX et al., 2008; CAVALCANTI et al., 1998; PESARO et al., 2004; SMITH et al., 2015). Essa sequência de eventos leva à oclusão do vaso sanguíneo reduzindo o fornecimento de oxigênio e nutrientes para as células bem com a remoção dos seus produtos metabólicos, finalmente levando a isquemia, necrose e infarto agudo do miocárdio. O eficácia do tratamento e prognóstico do IAM depende do diagnóstico rápido e correto. Em 1954 o aspartato aminotransferase (AST) foi o primeiro biomarcador utilizado para o diagnóstico do IAM. Além do coração, essa enzima está presente no fígado, cérebro e rins. Dessa maneira, a falta de especificidade tornam essa enzima imprópria como biomarcador do infarto (CAVALCANTI et al., 1998). Em 1959, o índice total de creatina quinase (CK) foi identificado

como um bom indicador para lesão de tecido muscular esquelético e em seguida, a lactato desidrogenase (LDH) foi atribuída ao diagnóstico do IAM. Em 1979, a Organização Mundial de Saúde recomendou os índices de AST, LDH e CK para o diagnóstico do IAM. EM 1980 outra inovação foi atribuída a esse diagnóstico, as técnicas de imunoensaio (CAVALCANTI et al., 1998; LOZOVY et al., 2008; PESARO et al., 2004).

4.2 BIOMARCADORES DA INFLAMAÇÃO

A proteína C reativa é uma proteína de fase aguda secretada pelos hepatócitos durante um estímulo inflamatório. Além de ser um marcador inflamatório, a proteína C reativa apresenta atividade de indução da inflamação que leva à expressão de moléculas de adesão e células do sistema imune. Estudos demonstram os níveis de proteína C reativa estão elevados em amostras de pacientes com angina instável, contudo, devido a sua falta de especificidade e de sensibilidade, ela não pode ser usada como um marcador diagnóstico. Durante a determinação do prognóstico clínico, a proteína C reativa também retorna resultados de baixa especificidade (BHILADVALA et al., 2015; LIMA et al., 2007). A pentraxina 3 é um biomarcador específico, sintetizado por diversas células, dentre elas, neutrófilos, células do endotélio vascular, macrófagos e células musculares lisas da camada subendotelial do vaso sanguíneo. Em resposta à lesão endotelial, os níveis de pentraxina 3 podem determinar complicações clínicas em pacientes previamente diagnosticados com angina instável peitoral, insuficiência cardíaca e principalmente infarto agudo do miocárdio (CASULA et al., 2017). Em contraste à proteína C reativa, a pentraxina 3 pode ser aplicada para a prognóstico de formação de placas ateroscleróticas. Além disso, também demonstra especificidade superior para o diagnóstico de inflamação do endotélio vascular (CASULA et al., 2017; GURSU et al., 2006). Outro marcador nessa categoria é a interleucina 6 com grande potencial para o diagnóstico antecipado da aterosclerose. A interleucina apresenta atividade principal durante eventos inflamatórios, essa quimiocina promove o recrutamento e ativação dos leucócitos e linfócitos em condições de isquemia e durante a reperfusão do miocárdio após o evento de infarto. A interleucina também estimula os hepatócitos a produzir a proteína C reativa da fase aguda (AZEVEDO et al., 2006). Dessa maneira, conclui-se que níveis séricos elevados tanto de interleucina 6 quanto de proteína C reativa podem ser relacionados com a patogênese da placa aterosclerótica. Além disso, estudos associam esses achados laboratoriais a diabetes mellitus tipo 2.

4.3 MARCADORES DE DESESTABILIZAÇÃO DA ATEROSCLEROSE

A mieloperoxidase (MPO) é uma metaloproteinase sintetizada no citoplasma de macrófagos e leucócitos polimorfonucleares. Sua presença desencadeia a síntese de espécies reativas de oxigênio que são componentes necessários durante a formação da placa aterosclerótica bem como sua ruptura (ESPORCATTE et al., 2007; MOTTA et al., 2013). A MPO é um importante biomarcador da instabilidade da aterosclerose e também pode ser utilizado como indicador do prognóstico de eventos cardiovasculares adversos (ESPORCATTE et al., 2007).

A proteína plasmática associada à gravidez (PAPP A), é um outro tipo de metaloproteinase que apresenta atividade durante a ruptura do ateroma (MOTTA et al., 2013). Sua principal origem é o sinciciotrofoblasto da placenta e por fibroblastos endotélio e tecido muscular liso dos vasos sanguíneos. No processo da aterosclerose, a PAPP A está associada ao seu progresso e instabilidade.

O cluster de diferenciação solúvel ligante 40 (sCD40L) da família do fator de necrose tumoral alfa (TNF- α) está super expressa nos trombócitos que formam o trombo. A ativação das cascatas de coagulação e da inflamação durante a formação do trombo promovem a liberação de sCD40L na corrente sanguínea que pode ser utilizada para interpretar o rompimento da placa e posterior infarto do miocárdio (DE LEMOS et al., 2005; MOTTA et al., 2013).

O fator de necrose tumoral alfa (TNF- α) é uma citocina pleiotrópica sintetizada por células do endotélio vascular, macrófagos e fibras do tecido muscular liso. Esse biomarcador possui elevados índices durante a isquemia do miocárdio. No processo aterosclerótico, o fator de necrose tumoral possui a função de produção moléculas inibidoras dos inibidores teciduais das metaloproteinases. Esses inibidores são produzidos pelos fibroblastos e sua inibição promove o acúmulo de metaloproteinases e a ruptura da placa aterosclerótica. Outra função dessa citocina é o estímulo da produção de interleucina 6 (IL-6) por fibras do tecido muscular liso. Essas características do TNF- α corroboram com sua utilização como um marcador da cascata da inflamação, e sua interpretação pode indicar eventos cardiovasculares não-fatal bem como infarto do miocárdio (BOESTEN et al., 2005; MOTTA et al., 2013).

4.4.MARCADORES DE NECROSE MIOCÁRDICA

As troponinas são complexos proteicos formados pelas subunidades troponinas C, T e I, localizadas no filamento fino dos músculos esquelético e cardíaco. A troponina C é o componente ligante de cálcio, enquanto a troponina T liga-se a tropomiosina e a troponina I é o componente inibitório. Por apresentar isoformas idênticas nos músculos esquelético e cardíaco, a troponina C não é considerada um bom marcador da lesão cardíaca. As isoformas das troponinas T e I são diferentes nos tecidos do músculo esquelético e do músculo cardíaco e portanto são altamente específicas para a lesão do miocárdio (ZIMMERMAN et al., 1999). A troponina T está presente principalmente na sua forma ligada aos elementos contráteis das células do miocárdio, porém quantidades pequenas podem ser encontradas na forma livre no citoplasma dessas células. A troponina T é liberada de maneira dessas duas fontes, a princípio do reservatório citoplasmático e em seguida a forma ligada é liberada no interstício (GAMARSKI et al., 1999; ZIMMERMAN et al., 1999). A troponina I apresenta alta especificidade para o tecido muscular cardíaco e até recentemente não foi isolada exclusivamente a partir de tecido muscular esquelético, dessa maneira, a troponina I é considerada um marcador absoluto da lesão do miocárdio (GAMARSKI et al., 1999; ZIMMERMAN et al., 1999). Esses marcadores são liberados na circulação cerca de 6 a 8 horas após a lesão inicial do miocárdio, sua concentração máxima ocorre em 24 horas após esse evento e permanece elevada por até 10 dias (ZIMMERMAN et al., 1999). A única desvantagem das troponinas cardíacas é o índice de clearance tardio que dificulta a identificação de um infarto recorrente do miocárdio. A mioglobina é uma proteína pequena, ligadora de oxigênio e encontrada no citoplasma de fibras musculares esqueléticas e também cardíacas. Sua liberação após o início da lesão do tecido miocárdico ocorre de maneira precoce, geralmente dentro de uma hora, o pico da concentração sérica ocorre entre 4 e 12 horas antes de retornar para os valores basais (GAMARSKI et al., 1999). A desvantagem da mioglobina como marcador bioquímico da lesão do miocárdio é sua presença em grandes quantidades no tecido muscular esquelético. Dessa maneira apesar de representar um bom marcador nesse diagnóstico, a mioglobina só deve ser utilizada em conjunto com outros marcadores como a creatina quinase. O índice de mioglobina sérica pode ser utilizado para descartar uma hipótese diagnóstica mas não para confirmá-la (GAMARSKI et al., 1999).

A creatina quinase (CK) foi utilizada como marcador da lesão cardíaca pela primeira vez em 1979. A CK é uma enzima encontrada a princípio nos tecidos musculares esquelético e cardíaco. Essa proteína possui três isoformas: CK-MM, CK-MB E CK-BB. CK-MM é a isoforma muscular, CK-MB é a isoforma do músculo cardíaco e CK-BB é a isoforma do tecido neuronal do cérebro (GAMARSKI et al., 1999). Inicialmente, utilizava-se a creatina quinase total era

utilizada para verificar o índice de lesão do tecido cardíaco. Atualmente, como o nível total de CK apresenta 95% de CK-MM são utilizados parâmetros que consideram as concentrações das três isoformas da creatina quinase na amostra (GAMARSKI et al., 1999). Os níveis de CK se elevam no soro em aproximadamente 4 a 9 horas após o início da lesão tecidual com sinais de dor no peito, os picos de níveis séricos ocorrem após 24 horas e retornam ao normal em 48 a 72 horas. A creatina quinase apresenta uma vantagem em relação ao seu uso no lugar da troponina porque seus níveis de clearance são apresentados precocemente, de maneira que a reincidência de infarto pode ser detectada com mais precisão quando se utiliza este método diagnóstico. Essas características da creatina quinase e da troponina tornam essas proteínas bons indicadores para serem utilizados em conjunto no diagnóstico do infarto do miocárdio (GAMARSKI et al., 1999).

A proteína ligante de ácido graxo tipo cardíaca (H-FABP) é uma proteína de baixo peso molecular encontrada fisiologicamente no citoplasma de fibras cardíacas. Essa proteína apresenta a função de transporte de ácidos graxos da membrana plasmática até o sítio de beta oxidação e peroxidação mitocondrial e também para o retículo endotelial para a síntese de lipídeos. Apesar de ser encontrada principalmente no miocárdio, quantidades relevantes podem ser encontradas no cérebro, rins e músculo esquelético. Essa proteína é liberada imediatamente após a lesão e ruptura de miócitos. O aumento da concentração sérica ocorre geralmente após 30 minutos de lesão inicial, apresentando picos em 8 horas e retornando para os níveis basais em 24 horas. O índice de H-FABP também pode ser utilizado como marcador da mortalidade que segue a síndrome coronária aguda (ZIMMERMAN et al., 1999). O peptídeo natriurético tipo B (BNP) é um neuro hormônio liberado pelas fibras cardíacas. Alguns estudos indicam que níveis elevados dessa substância podem ser utilizados como marcador para a previsão de insuficiência cardíaca e morte apesar de não apresentar utilidade significativa para o diagnóstico do infarto agudo do miocárdio (ZIMMERMAN et al., 1999). A Albumina modificada pela isquemia (IMA), durante o evento isquêmico, apresenta níveis séricos relativamente aumentados e pode ser utilizada como índice complementar no diagnóstico da isquemia que antecede a necrose do tecido miocárdico (ZIMMERMAN et al., 1999). A avaliação da IMA torna-se possível através da ligação de cobalto no terminal amina danificado na albumina. Após a lesão isquêmica, os níveis desse tipo modificado de albumina podem ser observados imediatamente e até 12 horas depois já estão normalizados. Esse indicador também pode ser utilizado para a identificação precoce da isquemia (GAMARSKI et al., 1999; ZIMMERMAN et al., 1999).

Fator de crescimento e diferenciação 15 (GDF-15). O GDF-15 é um membro da família de fatores de crescimento de citocinas e é expressado a princípio pela placenta em condições

fisiológicas e durante eventos patológicos é liberado por vários tipos de tecidos. Durante a isquemia cardíaca, o nível de GDF-15 é elevado, o que facilita o diagnóstico da síndrome coronária aguda. Apresenta baixa especificidade e pode ser utilizado como marcador da mortalidade dessa condição e não para o seu diagnóstico. A coceptina é a porção terminal carboxílica da pró vasopressina que é liberada juntamente com a vasopressina. A coceptina é liberada imediatamente após o evento de infarto do miocárdio, sua liberação ocorre principalmente a partir da glândula pituitária (ZIMMERMAN et al., 1999). Os níveis de coceptina estão elevados minutos após o evento de infarto agudo do miocárdio. Essas características tornam a coceptina um bom marcador para o diagnóstico e prognóstico da lesão do tecido miocárdico.

Os isoprostanos F2 são produtos do metabolismo da via do ácido araquidônico. Durante o processo de formação da placa do ateroma, esses isoprostanos são secretados por diversos tipos celulares principalmente monócitos. Testes laboratoriais indicam níveis elevados de isoprostanos F2 elevados na amostra de urina de pacientes diagnosticados com angina instável. Além disso, também pode ser utilizado como marcador adicional para o diagnóstico de complicações durante o evento de infarto do miocárdio não-fatal, falência cardíaca e seus índices de fatalidade (ZIMMERMAN et al., 1999).

4.5 BIOMARCADORES SALIVARES

A saliva constitui um método de triagem não invasivo e rápido para várias patologias. Em sua forma constitutiva, a saliva contém diversos componentes como soro, transudato da mucosa e fluido crevicular gengival que a tornam uma boa ferramenta diagnóstica. No contexto do episódio de infarto agudo do miocárdio, entre os biomarcadores presentes na saliva pode-se citar a mieloperoxidase, a troponina cardíaca, proteína reativa C, creatinoquinase banda MB e mioglobina. Quando associados ao exame de eletrocardiograma, os níveis desses biomarcadores apresentam uma associação positiva nos pacientes comparando os resultados com o controle nulo (ARSHAD et al. 2016). Os níveis detectáveis de mioglobina na saliva são muito mais altos em até 48 horas após os pacientes apresentarem os sintomas mais comuns do evento de infarto agudo do miocárdio como a dor no peito. Esses valores estão associados à concentração da mioglobina em amostras de soro coletadas do paciente (ARSHAD et al. 2016; GAMARSKI, 1999). Alguns estudos demonstram que indicadores como a mieloperoxidase, a matriz metaloproteinase 9 e fator de necrose tumoral apresentam níveis extremamente elevados na amostra de saliva coletada em pacientes com infarto agudo do miocárdio e novamente, esses

valores são equivalentes com seus respectivos valores avaliados na amostra de soro desses pacientes (GAMARSKI, 1999; WAGNER et al., 2006). Outra associação da saliva com o infarto agudo do miocárdio são níveis elevados da molécula de adesão 1 salivar bem como níveis reduzidos do marcador sCD40L. Níveis da troponina I e da proteína C reativa na saliva também podem ser comparados com os níveis sanguíneos desses marcadores em pacientes com IAM (ARSHAD et al. 2016). Da mesma maneira, níveis dos marcadores matriz metaloproteinase 9 e da mieloperoxidase também estão associados aos seus níveis na amostra de soro (GAMARSKI, 1999). Essas evidências corroboram para a utilização da amostra de saliva como uma opção ao soro durante a avaliação do infarto agudo do miocárdio.

5.CONCLUSÃO

A análise de biomarcadores cardíacos representam atualmente a principal ferramenta para o diagnóstico do infarto agudo do miocárdio. Esses índices proporcionam aos analistas clínicos um diagnóstico de qualidade e tempo hábil para o planejamento do tratamento adequado. Essas características apresentam grande impacto positivo nos índices de mortalidade e qualidade de vida dos pacientes corretamente diagnosticados. Uma das principais inovações no contexto dos biomarcadores cardíacos será a definição de biomarcadores padrão que definem o infarto agudo do miocárdio e a previsão do prognóstico.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

AZEVEDO, Eduardo M. et al. **Valor prognóstico da interleucina-6 na evolução de pacientes com síndrome coronariana aguda sem supradesnívelamento de segmento ST.** Scientia Medica, Porto Alegre: PUCRS, 04 out. 2006. illus, p. 6.

BHILADVALA, PALLONJI, STRANDBERG, KARINSTENFLO, JOHAN et al. **Early identification of acute myocardial infarction by activated protein C–protein C inhibitor complex.** Thrombosis Research, v. 118, n. 2, p. 213-219, 2015.

BOESTEN, L, ZADELAAR, VAN NIEUWKOOP, A et al. **Tumor necrosis factor promotes atherosclerotic lesion progression in APOE3-leiden transgenic mice.** Cardiovascular Research, v. 66, n. 1, p. 179-185, 2005.

BRUYNINCKX, RUDI, AERTGEERTS, BERT BRUYNINCKX, PIETER et al. **Signs And Symptoms In Diagnosing Acute Myocardial Infarction And Acute Coronary Syndrome: A Diagnostic Meta-analysis.** British Journal of General Practice, v. 58, n. 547, p. 1-8, 2008.

CASULA, MATTEO, MONTECUCCO, FABRIZIO BONAVENTURA, ALDO et al. **Update on the role of Pentraxin 3 in atherosclerosis and cardiovascular diseases.** Vascular Pharmacology, v. 99, p. 1-12, 2017.

CAVALCANTI, ALEXANDRE BIASI, HEINISCH, ROBERTO HENRIQUE ALBINO, EVANDRO DE CAMPOS et al. **Diagnóstico do infarto agudo do miocárdio. Valor da dosagem de mioglobina sérica comparada com a creatinofosfoquinase e sua fração MB.** Arq. Bras. Cardiol. vol.70 n.2 São Paulo Feb. 1998.

DE LEMOS, J. A. **Associations Between Soluble CD40 Ligand, Atherosclerosis Risk Factors, and Subclinical Atherosclerosis:** Results from the Dallas Heart Study. Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology, v. 25, n. 10, p. 2192-2196, 2005.

ESPORCATTE, Roberto et al. **Valor Preditivo da Mieloperoxidase na Identificação de Pacientes de Alto Risco Admitidos por Dor Torácica Aguda.** Sociedade Brasileira de Cardiologia, Rio de Janeiro, 10 out. 2007. ilus, p. 377-384.

GAMARSKI, Roberto. **Marcadores de Necrose Miocárdica.** SOCERJ, Rio de Janeiro, 04 jan. 1999. vol XII, p. 397-400.

GURSU, Meltem et al. **Pentraxin 3 and C-Reactive Protein As Inflammatory Markers After a Kidney Transplant.** Experimental and Clinical Transplantation, Turquia, 04 out. 2006. 4, p. 295-299.

IMTEYAZ, Ahmad; SHARMA, Neera. **Biomarkers in Acute Myocardial Infarction.** Journal of Clinical Experimental Cardiology, India, 22 out. 2012. Open Access Journal, p. 2-10.

KHAIRUDDIN MD ARSHAD, MOHD., FARIS BIN MOHAMAD FATHIL, MOHAMAD C.B. GOPINATH, SUBASH et al. **Cardiac Biomarkers: Invasive to Non-invasive Assessments.** Current Medicinal Chemistry, v. 23, n. 37, p. 4270-4284, 2016.

LIMA, LUCIANA MOREIRA, CARVALHO, MARIA DAS GRAÇAS LOURES-VALE, ANDRÉIA ASSIS et al. **Proteína C-reativa ultra-sensível em pacientes com diagnóstico de doença arterial coronariana estabelecido por angiografia.** Bras Patol Med Lab, v. 43, n. 2, p. 83-86, 2007.

LOZOVOY, Marcell Alysson Batisti et al. **Infarto Agudo Do Miocárdio: Aspectos Clínicos E Laboratoriais.** Interbio, Paraná, 25 dez. 2008. ilus, p. 4-10.

MOTTA, Nadia Alice et al. **Inflamação e Aterosclerose: Novos Biomarcadores e Perspectivas Terapêuticas.** Revista Brasileira de Cardiologia, Rio de Janeiro, 09 out. 2013. ilus, p. 390-399.

PESARO, ANTONIO EDUARDO PEREIRA, SERRANO JR., CARLOS VICENTE NICOLAU, JOSÉ CARLOS. **Infarto agudo do miocárdio: síndrome coronariana aguda com supradesnível do segmento ST.** Revista Associação Médica Brasileira, 2004.

SMITH, J. N., NEGRELLI, J. M.MANEK, M. B. et al. **Diagnosis and Management of Acute Coronary Syndrome: An Evidence-Based Update.** The Journal of the American Board of Family Medicine, v. 28, n. 2, p. 283-293, 2015.

WAGNER, DANIEL R., DELAGARDELLE, CHARLES ERNEST, ISABELLE et al. **Matrix Metalloproteinase-9 Is a Marker of Heart Failure After Acute Myocardial Infarction.** Journal of Cardiac Failure, v. 12, n. 1, p. 66-72, 2006.

ZIMMERMAN, J., FROMM, R.MEYER, D. et al. **Diagnostic Marker Cooperative Study for the Diagnosis of Myocardial Infarction.** Circulation, v. 99, n. 13, p. 1671-1677, 1999.