

CENTRO UNIVERSITÁRIO UNA

**Rhuan Pablo da Silva
Thiago Henrique Rocha Bonifácio
Vitor Ramos Luciano**

**Principais biomarcadores cardíacos na avaliação da Síndrome Coronariana
Aguda e durante o Infarto Agudo do Miocárdio**

Conselheiro Lafaiete

2022

**Rhuan Pablo da Silva
Thiago Henrique Rocha Bonifácio
Vitor Ramos Luciano**

**Principais biomarcadores cardíacos na avaliação da Síndrome Coronariana aguda
e durante o Infarto Agudo do Miocárdio**

Trabalho de Conclusão de curso apresentado
como requisito parcial para obtenção do título de
graduação em Biomedicina pelo Centro
Universitário Una Campus Conselheiro Lafaiete.

Orientador(a): Prof. Dr. Maria Eduarda Dutra de
Rezende

Conselheiro Lafaiete

2022

Resumo

O Infarto Agudo do Miocárdio e a Síndrome Coronariana Aguda é um problema de saúde global e uma das principais causas de morte em todo mundo. O objetivo desta revisão é compreender e analisar os marcadores bioquímicos utilizados no diagnóstico do IAM e na avaliação e da SCA, além de conhecer novos biomarcadores promissores já que eles são ferramentas de extrema importância na avaliação e diagnóstico clínico.

A metodologia utilizada foi uma revisão dos artigos publicados em sites e plataformas confiáveis com Scielo por exemplo, adotando alguns critérios para a seleção como palavras-chave, datas de publicação e que estivesse em um dos idiomas, inglês ou português.

Assim, foram analisados marcadores utilizados na prática clínica atual, incluindo troponinas, CK e mioglobina que apresentam sensibilidade a essas cardiopatias. Além disso, novos marcadores também foram identificados, incluindo H-FABP, peptídeo natriurético atrial (ANP) e a coceptina são outros biomarcadores que podem ser utilizados para diagnósticos e prognóstico do IAM. Embora as troponinas e o CK sejam mais utilizados para o diagnóstico de IAM, novos biomarcadores vêm se destacando tanto em estudos quanto na prática laboratorial, como a proteína de ligação de ácidos graxos, a coceptina e o peptídeo natriurético atrial.

Palavras-chave: biomarcadores, cardiopatias, infarto, síndrome coronariana, enzimas cardíacas, necrose cardíaca.

1.0 Introdução

Conhecido também como ataque cardíaco, o infarto agudo do miocárdio (IAM) está entre as doenças cardiovasculares que mais causam mortes no mundo. Segundo um estudo realizado pela OPAS (Organização Pan-Americana da Saúde) Estima-se que 17,9 milhões de pessoas morreram por doenças cardiovasculares em 2016, representando 31% de todas as mortes em nível global. Destes óbitos, estima-se que 85% ocorrem devido a ataques cardíacos e acidentes vasculares cerebrais. (OPAS, 2022).

Devido a sua alta taxa de mortalidade, a avaliação clínica deve ser precisa e de suma importância. Para isso, um exame muito utilizado é o eletrocardiograma (ECG) porém algumas alterações não são apontadas nesse exame, dificultando a conduta médica o que pode levar o paciente a óbito. A partir desse ponto, os exames bioquímicos são de extrema importância uma vez que somente com o ECG, na maioria das vezes não se tem diagnóstico preciso. Assim como para avaliar um paciente com Síndrome Coronariana Aguda (SCA), os biomarcadores cardíacos são sensíveis e auxiliam no diagnóstico e prognóstico do paciente. O diagnóstico laboratorial se deve pela dosagem dos níveis séricos de proteínas e enzimas que se alteram durante e depois do infarto e em pacientes com SCA, são usadas para avaliação e acompanhamento médico do mesmo. Vários biomarcadores são utilizados devido a sua eficácia para detecção de necrose cardíaca, isquemias, inflamações e outras disfunções cardíacas. Sendo assim, vale ressaltar a importância de analisar os biomarcadores cardíacos uma vez que auxiliam no rastreamento da doença e acompanhamento, contribuindo com precisão e rapidez, possibilitando intervenções médicas que aumentem a sobrevivência do paciente. (BORGES, SILVA; MOURA, 2019)

2.0 METODOLOGIA

Trata-se de uma revisão narrativa da literatura sobre os biomarcadores cardíacos usados para avaliar uma síndrome coronariana aguda e durante o infarto agudo do miocárdio, realizada por meio de levantamento bibliográfico de publicações indexadas nas bases de dados do Scientific Eletronic Library OnLine (SciELO), PubMed, Medical Literature Analysis and Retrieval System Online (MEDLINE) e Centro de Pesquisa Clínica com Infraestrutura Completa (CEPIC). Foram adotados os seguintes critérios de inclusão para a seleção: 1) artigos de todas as categorias (original, revisão de literatura, relato de experiência, etc.) com texto completo disponível para acesso; 2) artigos publicados em português e em inglês; 3) artigos publicados no período compreendido entre os anos de 2010 a 2022; 4) artigos que contivessem em seu título ou resumo os descritores “biomarcadores” e “alterações cardíacas”; 5) artigos que possuísem algumas das seguintes palavras chaves: biomarcadores, cardiopatias, infarto, síndrome coronariana, enzimas cardíacas, necrose cardíaca.

3.0 Discussão

3.1 Patologia do Infarto Agudo do Miocárdio

O termo Infarto do miocárdio ou ataque cardíaco significa necrose das células que compõe o tecido cardíaco devido a obstrução do fluxo sanguíneo por um coágulo. Sua principal causa é a aterosclerose, doença caracterizada pela formação de placas de gordura no interior das artérias cardíacas causando a obstrução das mesmas. Quando uma dessas placas se rompem, formam coágulos que interrompem o fluxo do sangue ocasionando a diminuição na oxigenação do músculo do coração. Dependendo de qual artéria foi obstruída, o infarto pode ocorrer em diversas partes do órgão sendo raro os casos onde o infarto pode acontecer devido a uma contração da artéria ou por um desprendimento de um tromboformado dentro do coração e que se aloja no lúmen do vaso impedindo o fluxo de sangue normal. (BARCELAR, 2019)

Entre os principais sintomas do IAM, está a angina pectoris (dor no peito), podendo irradiar para braços, costas e rosto acompanhando pela sensação de aperto sobre o tórax, além de suor excessivo, palidez e alteração na frequência cardíaca apontada por um ECG. (CEPIC, 2021)

3.2 Patologia da Síndrome Coronariana Aguda

O coração assim como qualquer outro órgão ou tecido precisa constantemente do fornecimento de sangue oxigenado. As artérias coronarianas que são ramificações da aorta são responsáveis por esse fornecimento. Quando ocorre um bloqueio repentino em uma artéria coronariana ocasionando na redução extrema ou interrompimento de sangue (isquemia) para o músculo do coração temos uma síndrome coronariana. Um trombosanguíneo é a causa mais comum desse bloqueio, sendo esse trombooriginado do desprendimento das placas de ateroma presente no interior das artérias e em seguida, plaquetas se unem a esse fragmento solto se tornando um coagulo. (CEPIC, 2021)

Existem três tipos de SCA sendo elas:

- Angina instável (AI)
- Infarto do miocárdio sem elevação do segmento ST (IMSST)
- Infarto do miocárdio com elevação do segmento ST (IMCST)

Quando a obstrução completa do fluxo sanguíneo, no ECG é apontado um supradesnivelamento do segmento ST. Quando isso ocorre, temos um diagnóstico de SCA SST. Já quando a obstrução é parcial, tem um supradesnivelamento do segmento ST apontado no ECG, sendo laudado como SCA SSST. A angina instável ocorre quando o paciente apresenta intensa dor na região toraxica e após realização do ECG, podem notar elevação no segmento ST ou inversão da onda T. Pode ser diferenciada também pela ausência ou presença do biomarcador cardíaco troponina (MANTA, 2022).

3.3 Biomarcadores cardíacos

Os biomarcadores são moléculas biológicas indicadoras de alguma alteração ou condição biológica, utilizados para desenvolver um diagnóstico ou avaliar uma doença. Os biomarcadores cardíacos auxiliam na identificação, monitoramento e tratamento de disfunções cardíacas. Se tem como biomarcadores ideais os que apresentarem cardioespecificidade e sensibilidade, se manifestar precocemente na circulação para a identificação prévia de IAM ou que venham a ter um IAM, entre outras condições (BOUWMAN,2014).

3.3.1 Troponina

A troponina é uma proteína muscular que, juntamente com a tropomiosina, regula a unidade entre actina e miosina após a contração muscular. Existem três polipeptídeos de troponina, que se ligam à tropomiosina (TnT), actina (TnI) e cálcio (TnC). (DAUBERT, 2010)

A TnT e TnI têm sido descritos como biomarcadores de IAM devido à sua especificidade cardíaca, diferentemente de TnC, que compartilha sequências de aminoácidos com sua isoforma esquelética, causando falta de valor diagnóstico para lesão miocárdica. Após a lesão miocárdica, uma pequena porcentagem de troponina citoplasmática livre é liberada na circulação, seguida de um aumento gradual correspondente à dispersão da troponina ligada ao ecomplexo. Na necrose transmural I, isso ocorre entre duas a quatro horas após o início da lesão, atinge um pico sistêmico por volta das 12h e continua elevado por até 4 a 7 dias. (DAUBERT, 2010)

As concentrações sistêmicas de troponina também podem variar com a circulação colateral, oclusão coronária intermitente, extensão da lesão miocárdica e sensibilidade das células miocárdicas. Sua utilidade na detecção de dano miocárdico recorrente é limitada porque seus níveis permanecem elevados por muito tempo. (DAUBERT, 2010)

A Associação Brasileira de Cardiologia recomenda o uso de pelo menos dois marcadores durante a investigação do IAM: marcadores precoces (mioglobina e CK-MB) e marcadores tardios (incluindo CK-MB e troponina). As troponinas são consideradas o padrão-ouro, devendo-se considerar que podem estar elevadas na presença de pequenos infartos (microscópicos), mesmo sem elevação da CK-MB. Deve-se

considerar que a troponina miocárdica também pode ser liberada em diversas situações clínicas, como miocardite, choque elétrico, trauma cardíaco, miosite, embolia pulmonar e insuficiência renal. (BASSAN, 2002)

A sensibilidade dos testes comuns de troponina é baixa para o diagnóstico precoce de IAM. Com o consenso americano e europeu recomendando níveis de troponina acima de 99% equivalente da população, a importância diagnóstica e o significado clínico dos testes de troponina foram discutidos com alta sensibilidade. Utilizando um teste de alta sensibilidade para TnI (hs-TnI), com ponto de corte de 0,0 ng/mL na admissão, a sensibilidade clínica foi de 90,7 com especificidade de 90,2%, independente do tempo de início da dor torácica (KELLER, 2009)

3.3.4 Creatinoquinase (CK)

A CK-total é uma enzima que regula a produção e utilização de fosfatos de alta energia nos tecidos contráteis. É composto pelas subunidades B (cérebro) e M (músculo) que se combinam para formar CK-MM (músculo), CK-BB (cérebro) e CK-MB (músculo cardíaco) (BRANCACCIO, 2010)

A especificidade da CK total é baixa para lesão miocárdica, ao contrário da CK-MB, que é encontrada principalmente no miocárdio. Enquanto o teste de CK-MB determina a atividade enzimática, o teste de massa de CK-MB detecta sua concentração independentemente de sua atividade, incluindo enzimas ativas e inativas, o que torna os testes de massa de CK-MB mais sensíveis e confiáveis para CK-MB. (PIEGAS, 2009; NICOLAU, 2007)

A atividade da CK-MB aumenta dentro de 6 horas após o infarto, atinge o pico por volta das 18 horas e retorna ao normal após 8 horas, tendo uma sensibilidade diagnóstica de 93 a 100% 12 horas após o início dos sintomas, mas não é muito sensível ao diagnóstico durante as primeiras 6 horas de desenvolvimento. (PIEGAS, 2009)

A CK-MB também é útil na avaliação da lesão miocárdica após intervenção coronariana, onde níveis levemente elevados de CK-MB podem estar associados a maior mortalidade. O IAM após cirurgia de revascularização miocárdica foi definido como uma combinação de aumento da CK-MB de pelo menos cinco vezes o limite superior da normalidade, durante as primeiras 72 horas, com alterações no eletrocardiograma (ondas Q) e confirmado por exame vascular (angiográfico). (NICOLAU, 2007)

3.3.5 Mioglobina

A mioglobina é uma proteína citoplasmática de baixo peso molecular encontrada no músculo esquelético e cardíaco cuja função primária é fornecer oxigênio às mitocôndrias. Devido ao seu baixo peso molecular, é liberada mais rápido pelo tecido infartado comparado a troponina e a CK-MB o que a torna um marcador precoce nos casos de IAM. (HENDGEN, 2008)

Seus níveis podem estar alterados quando a lesão minina no musculo esqueletico por isso não é específica ao coração e a casos onde e este biomarcador pode estar alterado em outras patologias como ocorre nos casos de insuficiência renal. (LELIS, HENRIQUES, 2006)

Sua elevação ocorre entre 1 a 2 horas após o início da isquemia, tem pico em torno de 6 a 9 horas e normaliza entre 12 e 24 horas. (NICOLAU, 2007; PIEGAS, 2009)

A Mioglobina em concentrações normais (0-72 ng/mL) pode ser útil para descartar o diagnóstico de IAM nas primeiras horas após o desconforto no peito de início dos sintomas) porem deve ser analisada em combinação com outros marcadores mais especificos como a troponina e o CK-MB. (NICOLAU, 2007; BASSAN, 2002; CHAN, 2010)

4.0 Outros biomarcadores promissores

Alem dos principais biomarcadores citados acima, existem outros biomarcadores que podem auxiliar no diagnostico e pronostico dessas cardiopatías como a proteína de ligação de ácidos graxos, a coceptina e o peptídeo natriurético atrial.

4.1 Proteína de ligação de ácidos graxos – cardíaca (H-FABP)

A H-FABP está presente em abundância no tecido cardíaco sendo membro de uma família de proteínas celulares com padrões de distribuição tecidual relativamente específicos que se ligam e transportam ácidos graxos (FABPs). No IAM, a H-FABP aparece no plasma duas horas após a lesão e atinge sua concentração máxima após 4-6 horas, apresentando uma janela diagnóstica de 20 minutos a 24 horas, o que possibilita sua utilização para diagnóstico precoce. (Cavus U. 2006)

Estão disponíveis kits de teste rápido H-FABP com parâmetros de diagnóstico de IAM determinados a partir de concentrações superiores a 7 ng/mL, teste realizado duas horas após o início da lesão e acompanhado de dor torácica.

(Cavus U. 2006.)

Estudos demonstraram que durante a primeira e quarta horas após a lesão miocárdica, a H-FABP foi tão sensível quanto a CK-MB e tão alta que a da mioglobina, a especificidade de primeira hora de H-FABP (38,5%) foi maior que a de CK-MB (3,6%), mioglobina (3,6%) e troponina T (23,1%); Enquanto na quarta hora, a especificidade da H-FABP (88,5%) foi igual à da CK-MB (88,5) e da troponina T (88,5%), superando a mioglobina (73,1%). No entanto, existem algumas limitações na medida de H-FABP, conforme determinado por cirurgia, insuficiência renal e FABP aumentada no músculo esquelético, que é estruturalmente semelhante ao coração e pode superestimar o verdadeiro valor de H-FABP. O diagnóstico pode ser feito combinando os valores de H-FABP com outros biomarcadores. (Chan D. 2010.)

Entre H-FABP e valores de troponina para estratificação de risco de IAM. Níveis de H-FABP acima de 5,8 mcg/L foram significativamente associados a um risco aumentado de morte correspondente a um aumento nos níveis de troponina. O teste H-FABP sozinho não é de alto valor para o diagnóstico precoce do IAM, pois o valor preditivo positivo é de 65,8% e o valor preditivo negativo é de 82,0%. A combinação de H-FABP com outros biomarcadores pode ser utilizada para o diagnóstico precoce do IAM. (Chan D. 2010)

4.2 Copeptina

Copeptina é um hormônio do estresse, considerado um novo biomarcador para prognóstico de doenças agudas. A resposta ao estresse é caracterizada pela ativação do eixo hipotálamo-hipófise-adrenal, que envolve o hormônio liberador de corticotropina (CRH) e a vasopressina (que parece aumentar o CRH), que é o principal responsável pela secreção do hormônio corticotrófico, que estimula a produção de cortisol.(Mira Katan. 2010)

No entanto, esses hormônios são instáveis e são rapidamente eliminados do plasma. Como o precursor da vasopressina produz a copeptina, composto mais estável e mais fácil de testar, ela tem sido considerada um biomarcador utilizado na prática clínica. A combinação de troponina T (nível de 0,01 ng/mL) com copeptina (nível de 1 pg/mL) proporcionou alta acurácia na exclusão do IAM, com valor preditivo negativo de 99,7% potencialmente eliminando a necessidade de acompanhamento. e exames de sangue seriados para confirmação na maioria dos pacientes. (Chan D. 2010.)

4.3 Peptídeo natriurético atrial (ANP) e seu fragmento MR-próANP

O ANP é sintetizado principalmente nos átrios e sua secreção ocorre em resposta ao estiramento atrial e ao alongamento celular. Os peptídeos diuréticos desempenham um papel importante na regulação da pressão arterial e do volume, pois induzem diurese de sódio e vasodilatação na insuficiência cardíaca congestiva. (Cacciapuoti. 2010.)

Atuam como agentes anti fibróticos e anti-hipertensivos, prevenindo a remodelação cardíaca após o IAM. O ANP desempenha um papel importante no diagnóstico e prognóstico de insuficiência cardíaca e remodelação ventricular esquerda tardia após IAM. (Cacciapuoti. 2010.)

O MR-proANP, peptídeo mais estável que o ANP, é pelo menos igual ao NT-proBNP como preditor de morte e insuficiência cardíaca, sendo considerado um importante preditor de eventos adversos após IAM.(Chan D. 2010.)

CONCLUSÃO

O IAM é sem dúvida a cardiopatia isquêmica com a maior importância do mundo, e afeta pessoas de diferentes idades, mas tem maior incidência na faixa etária acima de 30 anos. O diagnóstico rápido é fundamental para prognóstico de pacientes e da eficácia do tratamento e dos diagnósticos laboratoriais feitos após um ataque cardíaco determinando o conteúdo de proteínas e enzimas extravasadas após o IAM. É importante aprofundar a investigação de biomarcadores laboratoriais úteis para avaliação diagnóstica e estratificação de risco da Síndrome Coronariana Aguda (SCA). Nesse sentido, vários marcadores têm demonstrado eficácia na detecção de necrose, isquemia, inflamação, instabilidade da placa e disfunção cardíaca. Todos os biomarcadores citados, seja para inclusão ou exclusão de hipóteses, têm significado e variação nos diferentes contextos clínicos do IAM e da SCA. Atualmente, a Associação Brasileira de Cardiologia recomenda o uso de troponinas T e I e CK-MB massa como principais marcadores de dano no miocárdio no diagnóstico de IAM. Se os ensaios de troponina não estiverem disponíveis, o CK-MB massa é a melhor escolha, já o CK total não é recomendado. A combinação de TnT com níveis normais de mioglobina nas primeiras horas é muito importante para descartar IAM. O diagnóstico precoce do IAM é baseado em testes de troponina de alta sensibilidade ou H-FABP e mioglobina quando associados a outros parâmetros. Mais estudos em diferentes cenários são necessários para expandir e confirmar os valores preditivos dos biomarcadores de IAM para definir com mais precisão os critérios de tratamento. É importante aprofundar a investigação de biomarcadores laboratoriais úteis para avaliação diagnóstica e estratificação de risco da Síndrome Coronariana Aguda (SCA). Sendo assim, vários marcadores têm demonstrado eficácia na detecção de necrose, isquemia, inflamação, instabilidade da placa e disfunção cardíaca.

REFERÊNCIAS

BARCELAR, Antonio. **Infarto do Miocárdio**. São Paulo, 2019.

CEPIC- Centro de Pesquisa Clínica em Infraestrutura Completa, 2021.

MANTA, Isabela. **Síndrome coronariana aguda (SCA): diagnóstico e tratamento**. 2022.

DAUBERT Ma; JEREMIAS, A . **The utility of troponin measurement to detect myocardial infarction: review of the current findings**. Vasc Health Risk Manag, 2010.

NICOLAU, Jc; PIEGAS, Sc; MARIN, Neto, *et al*. **Diretrizes da Sociedade Brasileira de Cardiologia sobre Angina Instável e Infarto Agudo do Miocárdio sem Supradesnível do Segmento ST**. 2010.

BASSAN, Rpl, LEÃES Pe, TIMERMAN, A. **I Diretriz de Dor Torácica na Sala de Emergência**. Arq Brasileiro de Cardiologia, 2002.

KELLER T, ZELLER, T, *et al*. **Sensitive troponin I assay in early diagnosis of acute myocardial infarction**, 2009.

BRANCACCIO P, LIPPI, G, *et al*. **Biochemical markers of muscular damage**, 2010.

PIEGAS Last, FEITOSA, G, ROSSI, Neto, *et al*. **Diretriz da Sociedade Brasileira de Cardiologia sobre tratamento do Infarto agudo do Miocárdio com Supradesnível do Segmento ST**, 2009.

HENDGEN, Cotta, MERX Mw, *et al*. **Nitrite reductase activity of myoglobin regulates respiration and cellular viability in myocardial ischemia-reperfusion injury**, 2008.

CAVUS U, COSKUNF, *et al*. **Heart-type, fatty-acid binding protein can be a diagnostic marker in acute coronary syndromes**, 2012.

CHAN, D. **Biomarkers in acute myocardial infarction**. BMC Med, 2010.

MIRA, Katan. **The stress hormone copeptin: a new prognostic biomarker in acute illness**. Swiss Med Wkly, 2010.

CACCIAPUOTI, F. **Natriuretic peptide system and cardiovascular disease**. Heart Views, 2010.

PESARO, Eduardo; SERRANO, Carlos; NICOLAU, Jose. **Infarto agudo do miocardio - síndrome coronariana aguda com supradesnível do segmento ST**. Artigo de atualização, 2004.

MARTINEZ, Paula; OLIVEIRA, Silvio, *et al.* **Biomarcadores no diagnóstico de prognóstico do infarto agudo do miocárdio**. Arq Brasileiro de Cardiologia, 2019.

BORGES, Lysandro; CAMPOS, Rafaella; MOURA, Raissa. **Utilização de biomarcadores cardíacos na detecção do infarto agudo do miocárdio**. Eletronic Journal Collection Health, 2019.

SILVA, Sandra; MORESCO, Rafael. **Biomarcadores cardíacos na avaliação da síndrome coronariana aguda**. Reviel article, 2011.

PAULETTI, Marzeli; GUIMARÃES, Solange; MILTERSTEINER, Diego. **Síndrome coronariana aguda na unidade de terapia intensiva adulta**. 2018.

LIMA, Eduarda; RODRIGUES, Gabriela. **Marcadores cardíacos bioquímicos e sua eficiência no diagnóstico de pacientes acometidos pelo infarto agudo do miocardio**. 2022

HENRIQUES, Silvia; LELIS, Manuela; ARAUJO, Jorge. **Biomarcadores cardíacos nas síndromes coronárias aguda**. 2006