



MARCADORES CARDÍACOS BIOQUÍMICOS E SUA EFICIÊNCIA NO DIAGNÓSTICO DE PACIENTES ACOMETIDOS PELO INFARTO AGUDO DO MIOCÁRDIO

Eduarda Gonçalves Lima¹
Gabriela Meira de Moura Rodrigues²

Resumo:

Introdução: O interesse em um biomarcador pode ser avaliado por sua especificidade e sua sensibilidade. O marcador biológico ideal deve ter alta especificidade e sensibilidade, permitindo o diagnóstico precoce; ser fácil e rápido de dosar, estar disponível 24 horas por dia na rotina, ser utilizável no pré-hospitalar ou emergência. O surgimento de novos marcadores diagnósticos e prognósticos das condições cardíacas, principalmente no Infarto Agudo do miocárdio tem permitido melhorar o manejo e a eficiência terapêutica dos pacientes. **Objetivo:** O presente estudo teve como objetivo fundamentar e analisar estudos sobre os biomarcadores cardíacos e sua eficácia no diagnóstico do Infarto Agudo do Miocárdio (IAM). **Metodologia:** Para tal foi efetuada uma procura por artigos científicos no indexador Pubmed. **Conclusões:** Os biomarcadores utilizados são úteis na detecção precoce e na fase de diagnóstico / prognóstico.

Palavras-chave: Troponina, Mioglobina, Creatina Quinase, Infarto do Miocárdio.

Abstract:

Introduction: Interest in a biomarker can be assessed by its specificity and sensitivity. The ideal biological marker must have high specificity and sensitivity, allowing for early diagnosis; be easy and quick to dose, be available 24 hours a day on a routine basis, be usable in pre-hospital or emergency care. The emergence of new diagnostic and prognostic markers of cardiac conditions, especially in Acute Myocardial Infarction, has allowed to improve the management and therapeutic efficiency of patients. **Objective:** This study aimed to support and analyze studies on cardiac biomarkers and their effectiveness in the diagnosis of Acute Myocardial Infarction (AMI).

¹ Discente do curso de Enfermagem do Centro Universitário do Desenvolvimento do Centro-Oeste- UNIDESC-Goiás. E-mail: dudaglima8@hotmail.com

² Docente do curso de Fisioterapia. Biomédica acupunturista. Doutora em Engenharia de Sistemas Eletrônicos e Automação. Docente dos cursos de saúde. UNIDESC, Luziânia, Brasil. E-mail: gabriela.moura@unidesc.edu.br.



Methodology: For this purpose, a search for scientific articles was carried out in the Pubmed index.

Conclusions: The biomarkers used are useful in early detection and in the diagnosis / prognosis phase.

Keywords: Troponin, Myoglobin, Creatine Kinase, Myocardial Infarction.

Resumen:

Introducción: El interés por un biomarcador puede evaluarse por su especificidad y sensibilidad. El marcador biológico ideal debe tener alta especificidad y sensibilidad, que permita un diagnóstico precoz; ser fácil y rápido de dosificar, estar disponible las 24 horas del día en la rutina, ser utilizable en el prehospitalario o emergencia. La aparición de nuevos marcadores diagnósticos y pronósticos de las enfermedades cardíacas, especialmente en el Infarto Agudo de Miocardio, ha permitido mejorar el manejo y la eficiencia terapéutica de los pacientes. **Objetivo:** El presente estudio tuvo como objetivo apoyar y analizar estudios sobre biomarcadores cardíacos y su efectividad en el diagnóstico del Infarto Agudo de Miocardio (IAM). **Metodología:** Para ello se realizó una búsqueda de artículos científicos en el índice Pubmed. **Conclusiones:** Los biomarcadores utilizados son útiles en la detección precoz y en la fase diagnóstica/pronóstica.

Palabras clave: Troponina, Mioglobina, Creatina Quinasa, Infarto de Miocardio.

Introdução

As doenças cardiovasculares representam uma das principais causas de morte nos países industrializados e constituem uma importante fonte de recrutamento para serviços de emergência. Os marcadores biológicos cardíacos ou biomarcadores cardíacos desempenham um papel importante no manejo e na estratégia terapêutica das patologias cardiovasculares. O surgimento de novos marcadores diagnósticos e prognósticos das condições cardíacas, principalmente no Infarto Agudo do miocárdio (IAM) tem permitido melhorar o manejo e a eficiência terapêutica dos pacientes [1].

Quando se fala em biomarcador, geralmente este é uma proteína que pode ser medida no sangue. Na área médica, este biomarcador pode ser usado para triagem clínica (pesquisa de doença em uma população), diagnóstico (caracterização de uma doença em um indivíduo), resposta a tratamento médico, recidiva após tratamento etc. [2].

O interesse em um biomarcador pode ser avaliado por sua especificidade (pacientes saudáveis que apresentam um valor normal) e sua sensibilidade (pacientes que possuem uma dosagem alta). O marcador biológico ideal deve ter alta especificidade e sensibilidade, permitir o diagnóstico precoce; ser fácil e rápido de dosar (1 < hora), estar disponível 24 horas por dia na rotina, ser utilizável no pré-hospitalar ou emergência (como no Serviço de Atendimento Móvel de Urgência - SAMU) [1, 2].



A Síndrome coronariana aguda (SCA) é causada pelo estreitamento ou obstrução das artérias coronárias (artérias nutridoradas do coração). Representa cerca de 1/3 das mortes no mundo. O mecanismo fisiopatológico se dá através da formação de placas causadas por depósitos de colesterol nas artérias coronárias. A placa pode rachar, necrosar ou romper, o que irá rasgar a parte interna da artéria coronária (a íntima) [3].

A placa entra em contato com o sangue, o que acarreta um fenômeno natural de reparação desta brecha (trombose) que é ao mesmo tempo responsável pelo trombo intracoronário. Dependendo do grau de obstrução arterial, existem três formas de SCA, que representam três graus de urgência e tratamento: Angina instável: O vaso permanece aberto apesar do rompimento da placa aterosclerótica (isquemia miocárdica); Infarto sem supradesnivelamento do segmento ST no eletrocardiograma (sem *ST-Elevation Myocardial Infarction*, ou STEMI); Oclusão parcial dos vasos com sangue que continua a circular. Sendo o dano ao músculo cardíaco limitado [3].

E, por fim, o Infarto Agudo do miocárdio (IAM) com elevação do segmento ST no eletrocardiograma (STEMI): Esta é a forma mais grave de síndrome coronariana aguda. Há oclusão completa do vaso com risco de lesão irreversível do músculo cardíaco. Nesse caso, a intervenção de emergência é necessária porque o músculo cardíaco não pode viver sem suprimento de oxigênio por mais de 12 horas. A intervenção precoce, é a que apresenta melhores resultados [3].

O IAM é definido fisiopatologicamente pela morte celular das células miocárdicas expostas à isquemia prolongada. A isquemia leva à necrose completa das células miocárdicas em 2 a 4 horas (em uma área igual ou maior que 2 cm²)[4]. Dois tipos podem ser distinguidos:

1. Tipo 1: isquemia miocárdica secundária à doença arterial coronariana primária com ruptura da placa.
2. Tipo 2: isquemia miocárdica secundária à anoxia miocárdica, por aumento da demanda de oxigênio e / ou por falta de oferta que pode ser encontrada em várias situações patológicas, como espasmos coronários, anemia grave, hipotensão, arritmias supraventriculares e hipertrofias ventriculares esquerdas, sepse grave.

Segundo a definição universal de IAM [3] o diagnóstico de IAM é definido por pelo menos 2 dos seguintes critérios: dor angustante e constritiva retroesternal, com irradiação para os maxilares e membro superior esquerdo, durando mais de 20 minutos e não cedendo à trinitrina, - Eletrocardiograma (ECG) com grande elevação do segmento ST e uma onda Q conhecida como necrose Transmural (QRS). Mas um ECG com resultado normal não pode descartar um infarto do miocárdio.



Dos sinais biológicos (aumento dos marcadores cardíacos) a síndrome bioquímica é explicada pela necrose celular que causa a liberação de componentes intracelulares na corrente sanguínea: Proteínas citoplasmáticas, e enzimas ASAT, ALAT, LDH, CK, Mioglobina, Proteínas do complexo aparelho contrátil como a Troponina e a miosina [3, 4]. O presente estudo teve como objetivo fundamentar e analisar estudos sobre os biomarcadores cardíacos e sua eficácia no diagnóstico do Infarto Agudo do Miocárdio (IAM).

Materiais e Métodos

Para atingir o objetivo proposto, foi realizada uma revisão da literatura por meio da base de dados Medline com o buscador Pubmed. Os manuscritos selecionados foram analisados e selecionados a partir dos seguintes descritores em inglês: *Biomarkers; Troponin; Myoglobin; Creatine Kinase e Myocardial Infarction*. Os documentos deveriam estar disponíveis para leitura na íntegra e serem publicações dos últimos 5 anos (2016 a 2021). Os artigos que não estivessem na língua inglesa/portuguesa não foram incluídos na discussão.

Novos Estudos e tendências Dos Marcadores bioquímicos no diagnóstico do infarto agudo do miocárdio

A escolha dos artigos e estudos foi efetuada a partir de novas tendências nos estudos de utilização de biomarcadores, além dos já conhecidos e tidos como padrão como a Mioglobina, Troponina T, a creatina quinase de fração MB (CKMB) e creatina quinase total (CK). Sendo a Mioglobina e CKMB de detecção precoce, e a CK e as troponinas de detecção tardia e definitiva, de acordo com a Sociedade Brasileira de Cardiologia [5].

Em um estudo metanalítico [6] as vantagens e desvantagens dos biomarcadores enzimáticos e não enzimáticos usados no diagnóstico de pacientes com IAM são dadas em sequência histórica, e alguns biomarcadores candidatos a aprovação - hFABP, GPBB, S100, PAPP-A, RP, TNF, IL6, IL18, CD40 ligante, MPO, MMP9, moléculas de adesão celular, LDL oxidado, glutatona, homocisteína, fibrinogênio e dímero D procalcitonina - com um possível papel no diagnóstico de IAM são discutidos.

Para determinar os resultados, os autores [6] fizeram metanálises e revisões de ensaios clínicos, medicina baseada em evidências e diretrizes indexadas no PubMed e Web of Science. Postularam que numerosos biomarcadores de IAM orientam as aplicações clínicas (métodos diagnósticos, estratificação de risco e tratamento). Mas, atualmente, entretanto, a TnI continua sendo o padrão ouro para o diagnóstico de IAM.



Apesar dos avanços na medicina, a mortalidade e a morbidade por doenças cardiovasculares continuam sendo os principais problemas de saúde mundial. E fica claro que a presença de um marcador bioquímico ideal do sistema cardíaco reduziria a morbimortalidade associada ao IAM [6].

O marcador cardíaco ideal deve ser sensível o bastante na detecção de um pequeno grau de dano ao coração; deve ser exclusivo para o músculo cardíaco (excluindo a detecção de dano a outros músculos [esqueléticos]); deve fornecer informações sobre a seriedade do infarto e o prognóstico; deve mostrar o resultado da terapia de reperfusão no IAM; precisa diferenciar entre dano reversível e irreversível; não deve ser detectável em pacientes que não têm dano no miocárdio; deve auxiliar no diagnóstico precoce e tardio; deve ser de medição prática, rápida, barata e quantitativa e, por fim, deve ter condições de armazenamento de longo prazo e ser estável [6].

Ye et al. [7] avaliaram a proteína de ligação aos ácidos graxos do tipo cardíaco (H-FABP), que existe principalmente dentro dos cardiomiócitos, que surgiu recentemente como um biomarcador potencialmente promissor para lesão miocárdica. De acordo com a sensibilidade e especificidade do H-FABP na avaliação da lesão miocárdica e IRI, especialmente na fase inicial, e seu valor prognóstico a longo prazo em comparação com outros biomarcadores cardíacos mostrou-se extraordinariamente sensível nas primeiras horas após a lesão do miocárdio e durante a lesão de reperfusão.

Figura 1: Comparações de vários biomarcadores cardíacos comumente usados.

	Mb	cTnI	CK- MB	CRP	GPBB	hs- cTnT	H- FABP
Alta sensibilidade	√	√	-	-	√	√	√
Alta especificidade	-	√	-	-	-	-	√
Bom valor prognóstico	-	√	-	-	-	√	√

Legenda: Mb: mioglobina; cTnI: troponina I cardíaca; CK-MB: creatina quinase MB; PCR: proteína C reativa; GPBB: isoenzima BB de glicogênio fosforilase; hs-cTnT: troponina T cardíaca de alta sensibilidade; H-FABP: proteína de ligação a ácidos graxos do tipo coração. Fonte: Ye et al. [7].

A conclusão foi que a perspectiva futura do H-FABP é bastante promissora, mas, há várias questões a serem ajustadas antes da aplicação clínica/prática em hospitais. Para tal, é necessário desenvolver um ensaio sensível permitindo medições rápidas e apropriadas, bem como econômicas



de H-FABP. Além disso, uma padronização consistente precisaria ser estabelecida internacionalmente e um consenso deve ser alcançado em relação ao seu valor limite como critério diagnóstico uniforme. Há uma necessidade urgente de estudos mais relevantes incorporando ensaios clínicos em vários centros antes que o H-FABP seja reconhecido como um marcador preciso e confiável para lesão / disfunção miocárdica pós-isquêmica imediata e de longo prazo [7].

Já em um estudo turco de [8] a mioglobina, troponina T cardíaca, peptídeo natriurético tipo B (BNP) e isoenzima MB da creatina quinase (CK-MB) são biomarcadores frequentemente usados para avaliar o risco de pacientes admitidos com dor torácica. Então, os autores decidiram determinar o melhor conjunto de biomarcadores que estimam a morte cardíaca durante o tempo de acompanhamento, e valores de corte ideais para esses biomarcadores, que diferenciam os pacientes com e sem risco de morte.

Para tal foi desenvolvida uma ferramenta web para estimar intervalos de tempo em risco. Na pesquisa foram incluídos 410 pacientes admitidos no pronto-socorro com dor torácica e falta de ar. A análise de regressão de Cox foi usada para determinar um conjunto ideal de biomarcadores que poderia ser usado para estimar a morte cardíaca e para combinar os biomarcadores significativos. A análise ROC dependente do tempo foi realizada para avaliar o desempenho de biomarcadores significativos e um biomarcador combinado durante 240 h. O método *bootstrap* foi usado para comparar a significância estatística e o índice de Youden foi usado para determinar os valores de corte ideais [8].

Conforme os resultados, a mioglobina e o BNP foram significativos na análise de regressão multivariada de Cox. As áreas sob as curvas ROC dependentes do tempo de mioglobina e BNP foram cerca de 0,80 durante 240 h, e a do biomarcador combinado (mioglobina + BNP) aumentou para 0,90 durante as primeiras 180 h. Os autores concluíram que mesmo a mioglobina não sendo clinicamente específica para um evento cardíaco, no estudo, tanto a mioglobina quanto o BNP foram estatisticamente significativos para estimar a morte cardíaca. E, a ferramenta da web poderia ser útil para avaliar o status de risco de novos pacientes e ajudar os médicos na tomada de decisões [8].

Já o estudo [9] que efetuou uma análise retrospectiva de protocolos de marcadores cardíacos coletados de 824 hospitais dos Estados Unidos da América (EUA) submetidos ao Credenciamento de Centros de Dor Torácica pela Sociedade de Assistência ao Paciente Cardiovascular entre os anos de 2009 a 2014, mostrou que a combinação de cTnI ou cTnT com creatina quinase-MB foi a estratégia de biomarcador mais comumente usada.

O uso de cTnI ou cTnT como o único marcador aumentou ao longo do tempo (14-37%; $P < 0,0001$), assim como o uso do ponto de corte do percentil 99 para cTnI / cTnT (30-60%; $P < 0,0001$).



Os autores concluíram que há uma variação considerável nas estratégias de teste de marcadores cardíacos usados nos hospitais dos EUA para avaliação de suspeita de IAM. Sendo que 24% dos hospitais usam uma estratégia isolada de cTn, e apenas 49% usaram cTn no ponto de corte do percentil 99 recomendado, o que implica no diagnóstico e tratamento de pacientes com infarto agudo do miocárdio de forma contundente [9].

Com intuito de identificar hospitais que adotam precocemente e consistentemente os cuidados, podendo ajudar a lançar luz sobre a cultura e as práticas dessas instituições, as quais são necessárias para promover os cuidados de alto valor em todo o país, outro estudo [10] avaliou o uso de troponina para diagnosticar infarto agudo do miocárdio (IAM), e não o teste de mioglobina ou creatina quinase-MB (CK-MB), é uma recomendação de alto valor da campanha *Choosing Wisely*® (é uma iniciativa, de organização não-governamental que promove conversas médico-paciente sobre exames e procedimentos médicos desnecessários).

Foram então avaliados, noventa e um centros médicos acadêmicos do quarto trimestre de 2013 até o terceiro trimestre de 2016. Os pacientes eram hospitalizados com diagnóstico principal de IAM na alta. Quanto a intervenção a recomendação *Choosing Wisely*® solicita testes apenas de troponina para diagnosticar IAM, esta recomendação foi lançada durante o primeiro trimestre de 2015 [10].

Como resultado 19 hospitais, o teste apenas de troponina foi solicitado de forma consistente para diagnosticar IAM antes da recomendação do *Choosing Wisely*® e durante o período do estudo. Em 34 hospitais, tanto a troponina quanto a mioglobina / CK-MB foram solicitadas para diagnosticar IAM mesmo após a recomendação. Em 26 hospitais com baixas taxas de testes e apenas de troponina antes da recomendação, o lançamento do conselho foi associado a um aumento estatisticamente significativo na taxa de testes apenas de troponina para diagnosticar IAM [10].

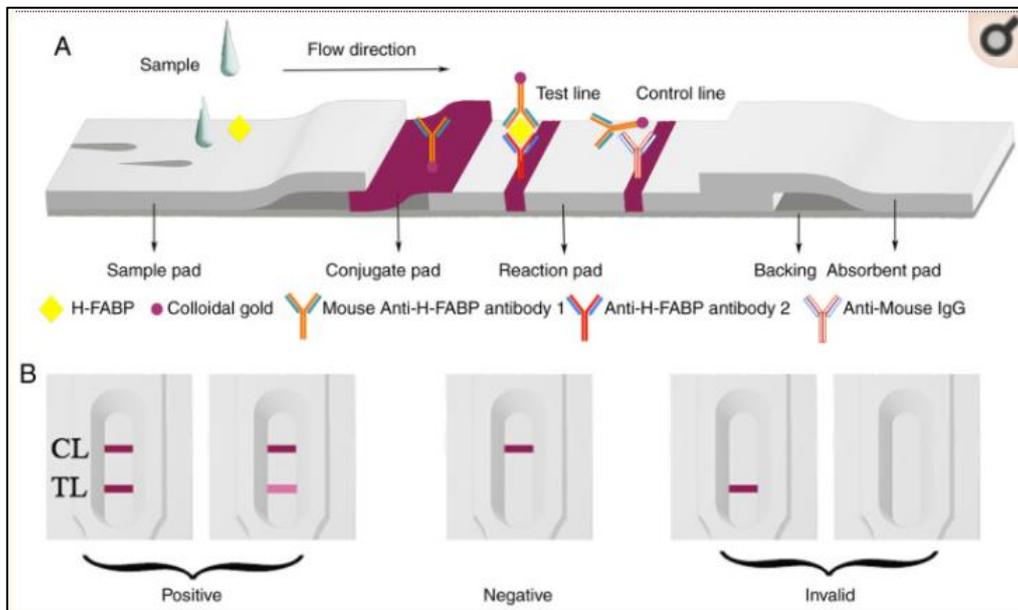
Foi concluído que em instituições com baixas taxas de testes apenas de troponina antes da recomendação, a recomendação foi associada a um aumento significativo na taxa de testes apenas de troponina. Eles apenas reforçaram o que era indicado pela *American Society for Clinical Pathology* (tradução livre, Sociedade Americana de Patologia Clínica). Este estudo mostrou limitações e vieses, como um estudo observacional, não podendo provar uma relação causal entre a recomendação e as taxas aumentadas de testes apenas de troponina [10].

E, por fim, o último estudo analisado, e o mais recente, de 2021, analisou a viabilidade da proteína de ligação a ácidos graxos do tipo coração (H-FABP). De acordo com o estudo, essa proteína pode ser usada como um marcador precoce de IAM devido à sua alta sensibilidade, especificidade e valor prognóstico. Portanto, o H-FABP foi usado como um biomarcador em um método duplo anticorpo (sanduíche) e imunoensaio de fluxo lateral à base de



ouro coloidal para desenvolver um kit de detecção rápida para H-FABP com um tempo de processamento de apenas 5 minutos (min) [11].

Figura 2: Diagrama esquemático da tira de teste H-FABP do imunoenensaio de fluxo lateral.



Legenda: (A) Preparação e montagem da tira de teste de imunoenensaio H-FABP. (B) Avaliação dos possíveis resultados da tira de teste. CL, linha de controle; TL, linha de teste; H-FABP, proteína de ligação a ácidos graxos do tipo coração. Fonte: Ren et al. [11].

A sensibilidade do kit no plasma e no sangue total foi de 1 ng / ml e o método teve boa especificidade, não exibiu reação cruzada com a troponina I cardíaca, mioglobina ou creatina quinase-Mb. Os kits tiveram boa vida útil e estabilidade, pois os autores armazenaram sob temperatura de 40°C por 30 dias. Foram coletadas 12 amostras clínicas para detecção e a taxa de coincidência com o método ELISA foi de 91,67%. Portanto, os autores forneceram um kit de teste domiciliar de detecção precoce simples, rápida e econômica [11].

Conclusões

Os estudos apresentados avaliaram as vantagens e desvantagens dos biomarcadores enzimáticos e não enzimáticos de rotina e as evidências da literatura de outros biomarcadores candidatos no diagnóstico de IAM. Também foram discutidos e mostrados os desafios e restrições que limitam a aprovação de novos biomarcadores para serem utilizados no diagnóstico precoce ou tardio de IAM. Quanto ao objetivo sobre analisar a eficiência no diagnóstico de pacientes acometidos pelo infarto agudo do miocárdio, todos os métodos utilizados atualmente são eficientes, dentro das



limitações. Nota-se que os estudos procuram exames de detecção mais rápidos e precisos e acurácia definitiva.

Espera-se que a contribuição teórica tenha sido capaz de sistematizar diversas especificidades, incluindo antecedentes e motivações, definições e tipos, tendências de estudos, condições importantes que destacam quanto vale a pesquisa, e, finalmente, os principais *insights*, para orientar estudos futuros.

Referências

- [1] American College of Cardiology (ACC)/American Heart Association (AHA)/World Heart Federation (WHF). Expert Consensus Document. Fourth Universal Definition of Myocardial Infarction. 2018 [acesso 23 Jan 2019]. Disponível em: <https://www.acc.org/>
- [2] Biomarkers in acute myocardial infarction: current perspectives. *Vascular health and risk management*. 2019 [acesso Jan 2020];15:1. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30697054/>
- [3] Buja LM. The pathobiology of acute coronary syndromes: clinical implications and central role of the mitochondria. **Texas Heart Institute Journal**. 2013 [acesso Jan 2020];40(3);221-228. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3709209>
- [4] Hachey BJ, Kontos MC, Newby LK, Christenson RH. Trends in use of biomarker protocols for the evaluation of possible myocardial infarction. **Journal of the American Heart Association**. 2017 Sep [acesso 17 Jan 2020];22;6(9):e005852. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28939707/> Acesso em: 17 jan. 2020.
- [5] Karaismailoğlu E, Dikmen ZG, Akbiyik F, Karaağaoğlu AE. A statistical approach to evaluate the performance of cardiac biomarkers in predicting death due to acute myocardial infarction: time-dependent ROC curve. **Turkish journal of medical sciences**. 2018 Apr [acesso 23 Jan 2019];48(2):237-45. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29714434/>
- [6] Prochaska MT, Hohmann SF, Modes M, Arora VM. Trends in Troponin-only testing for AMI in academic teaching hospitals and the impact of Choosing Wisely. **Journal of hospital medicine**. 2017 Dec [acesso 23 Jan 2019];12(12):957. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29236093/>
- [7] Rashid S, Malik A, Khurshid R, Qazi UF. The Diagnostic Value of Biochemical Cardiac Markers in Acute Myocardial Infarction. In: Pamukçu B. **Myocardial Infarction**. London: IntechOpen. 2019 [acesso 23 Jan 2019]. Disponível em: <https://www.intechopen.com/chapters/62951>
- [8] Ren YG, Liu MC, Ji MZ, Chen C, Hu HZ, Wang ZX, et al. Rapid detection of human heart-type fatty acid-binding protein in human plasma and blood using a colloidal gold-based lateral flow immunoassay. **Experimental and therapeutic medicine**. 2021 Nov [acesso Jan 2019];1;22(5):1-8. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34539834/>



- [9] Sociedade Brasileira de Cardiologia. V diretriz da Sociedade Brasileira de Cardiologia sobre tratamento do infarto agudo do miocárdio com supra desnível do segmento ST. **Sociedade Brasileira de Cardiologia**. 2015[acesso Jan 2020];105:2,Supl.1. Disponível em: http://publicacoes.cardiol.br/2014/diretrizes/2015/02_TRATAMENTO%20DO%20IAM%20COM%20SUPRADESNIVEL%20DO%20SEGMENTO%20ST.pdf.
- [10] Wang XY, Zhang F, Zhang C, Zheng LR. The Biomarkers for Acute Myocardial Infarction and Heart Failure[acesso Jan 2020]. **Biomed Res Int**. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32016113/#:~:text=There%20is%20a%20broad%20consensus,biomarkers%20are%20still%20under%20study>.
- [11] Ye XD, He Y; Wang S, Wong GT, Irwin MG. Heart-type fatty acid binding protein (H-FABP) as a biomarker for acute myocardial injury and long-term post-ischemic prognosis. **Acta pharmacologica sinica**. 2018 Jul[acesso 17 2020];39(7):1155-63. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29770799/>