

## **BIOMARCADORES DO INFARTO AGUDO DO MIOCÁRDIO: BIOMARCADORES ATUAIS E PERSPECTIVA DE NOVOS MARCADORES**

### **BIOMARKERS OF ACUTE MYOCARDIAL INFARCTION: CURRENT BIOMARKERS AND PERSPECTIVE OF NEW MARKERS**

Valéria Cunha Moreira<sup>1</sup>, Fábio Kiss Ticli<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Bacharel em Biomedicina no Centro Universitário do Vale do Ribeira – Registro/SP

<sup>2</sup>Docente no Centro Universitário do Vale do Ribeira – Registro/SP

#### **RESUMO**

O infarto agudo do miocárdio (IAM) é um problema de saúde mundial e uma das principais causas de mortalidade. Esta revisão tem como objetivo compreender e analisar os marcadores bioquímicos utilizados no diagnóstico do IAM, além de conhecer e identificar novos biomarcadores promissores. Desse modo, foram analisados os marcadores utilizados na prática clínica atual, incluindo as troponinas, CK e mioglobina. Além disso, também foram identificados potenciais novos marcadores, incluindo H-FABP, proteínas da saliva, lipoproteínas, biomarcadores da matriz extracelular, biomarcadores da fibrose miocárdica e RNAs não codificantes. Os métodos diagnósticos do IAM devem ser econômicos e não invasivos. Apesar das troponinas e CK serem as recomendadas para o diagnóstico do IAM, novos biomarcadores como as proteomas da saliva e microRNAs demonstraram um futuro promissor no diagnóstico do IAM.

**Palavras chave:** Infarto Agudo do Miocárdio, Fibrose Miocárdica, microRNAs, Troponina.

#### **ABSTRACT**

Acute myocardial infarction (AMI) is a world health issue and a major cause of mortality. This review had as objective to comprehend and analyze the biochemical markers used in the diagnosis of AMI, in addition to know and identify new promising biomarkers. Thus, the markers used in current clinical practice were analyzed, including troponins, CK and myoglobin. In addition, potential new markers

have also been identified, including H-FABP, saliva proteins, lipoproteins, extracellular matrix biomarkers, myocardial fibrosis biomarkers and non-coding RNAs. Diagnostic methods of AMI must be economical and non-invasive. Although troponins and CK are recommended for the diagnosis of AMI, new biomarkers such as saliva proteomes and microRNAs have shown a promising future in the diagnosis of AMI.

**Keywords:** Acute Myocardial Infarction, Myocardial fibrosis, microRNAs, Troponin.

## 1. INTRODUÇÃO

O Infarto Agudo do Miocárdio (IAM), ou Ataque Cardíaco, é uma necrose do miócito miocárdico que ocorre em consequência de uma isquemia cardíaca, alterando as concentrações dos biomarcadores no sangue. O IAM tem crescido em países em desenvolvimento, e tem sido considerado um problema de saúde mundial, e uma das principais doenças causadoras de morbidade e mortalidade. As altas taxas de mortalidade estão relacionadas aos portadores de diabetes e insuficiência renal crônica. Pacientes diagnosticados com diabetes mellitus tipo 2 possuem até 4 vezes mais chances de desenvolverem doenças cardíacas (REDDY; KHALIQ; HENNING, 2015; AYDIN et al., 2019; RAHIM et al., 2015).

Existem diferentes tipos de infarto do miocárdio, classificados de acordo com as causas que levaram ao dano cardíaco. O IM tipo 1 (causado pela inconsistência da placa aterosclerótica) e o tipo 2 (causado pelo desequilíbrio de oxigênio) necessitam de uma avaliação cuidadosa, principalmente se considerarmos os variados métodos que podem ser utilizados para o tratamento de IM, porém a diferenciação entre esses dois tipos de infarto é difícil e complexa (REDDY; KHALIQ; HENNING, 2015).

O diagnostico mais rápido e preciso pode diminuir os riscos relacionados a mortalidade. Análise dos sintomas, exames de imagem, eletrocardiograma (ECG) e marcadores bioquímicos são os principais métodos diagnósticos utilizados no IAM (WANG & JING, 2018; MIRANDA & LIMA, 2014).

Quase na metade da década de 50, a enzima aspartato aminotransferase (AST) foi a primeira a ser sugerida como um possível biomarcador e a primeira utilizada no diagnostico do IAM, em seguida, a enzima lactato desidrogenase (LDH), também passou a ser utilizada como biomarcador cardíaco, porém essas duas caíram em desuso, pois não eram marcadores precisos do tecido miocárdio (AYDIN et al., 2019).

Na atualidade, existem diversas proteínas, enzimas e peptídeos sendo utilizados como biomarcadores na prática clínica. As troponinas e creatinoquinase (CK) são as recomendadas pela Sociedade Brasileira de Cardiologia (SBC) para a avaliação diagnóstica de lesão miocárdica. As troponinas cardíacas (cTn) são consideradas o padrão ouro no diagnóstico do IAM, pois possuem alta sensibilidade e especificidade. Essas proteínas são componentes das células miocárdicas e expressas no tecido miocárdico. A enzima CK também desempenha um grande papel como biomarcador cardíaco, sua subunidade miocárdica (CK-MB) possui alta especificidade e sensibilidade, sendo um dos mais utilizados no diagnóstico do infarto (MIRANDA & LIMA, 2014; REDDY; KHALIQ; HENNING, 2015; AYDIN et al., 2019).

Esta revisão tem como finalidade compreender e analisar os principais biomarcadores utilizados no diagnóstico do infarto agudo do miocárdio, buscando também conhecer e identificar estudos que demonstraram grandes potenciais de novos marcadores cardíacos.

## **2. BIOMARCADORES DO IAM**

### **2.1 CREATINOQUINASE**

Creatinoquinase (CK) é uma enzima catalizadora responsável pela fosforilação reversível da creatina. Aproximadamente 20% de CK presente no miocárdio apresenta-se na forma da isoenzima CK-MB, conferindo a ela sensibilidade e especificidade como marcador bioquímico do IAM (AYDIN et al., 2019).

Em lesões cardiovasculares, a CK-total possui baixa especificidade e a CK-MB alta especificidade cardíaca. O teste de CK-MB massa busca identificar enzimas ativas e inativas, presentes na amostra coletada, que são liberadas quando ocorre a lesão cardíaca. Após o IAM, os níveis de CK-MB atividade elevam-se entre 4 a 9 horas, atingindo o seu nível máximo de concentração em 24 horas. Nas primeiras 6 horas possui baixa sensibilidade, porém após 12 horas a sensibilidade da CK-MB pode atingir entre 93 a 100% (MIRANDA & LIMA, 2014; AYDIN et al., 2019).

### **2.2 TROPONINA**

As troponinas são proteínas musculares, utilizadas como marcadores de lesão miocárdica, que possuem três polipeptídeos: T, I e C. Por serem reconhecidas como troponinas cardíacas, a troponina T (cTnT) e troponina I (cTnI) possuem especificidade e sensibilidade com o tecido miocárdico, diferente da troponina C (TnC) que não tem especificidade cardíaca. Após a lesão a concentração de cTn elevam-se entre 2 a 4 horas e em 24 horas o nível máximo é atingido. Essa elevação pode durar entre 2-3 semanas (MIRANDA & LIMA, 2014; REDDY; KHALIQ; HENNING, 2015; AYDIN et al., 2019).

Troponinas são biomarcadores tardio definitivos e consideradas o padrão-ouro no diagnóstico de IAM. Quando utilizadas no diagnóstico precoce a sensibilidade desses biomarcadores é considerada baixa em testes convencionais. A importância da troponina ultrasensível é incontestável na prática clínica, porém é ela que torna difícil a diferenciação entre um infarto tipo 1 e tipo 2 (MIRANDA & LIMA, 2014; REDDY; KHALIQ; HENNING, 2015; SANFILIPPO et al., 2011).

### 2.3 MIOGLOBINA

A mioglobina é uma proteína citoplasmática, exclusiva do tecido muscular (esqueléticos e cardíacos), que se liga ao ferro e oxigênio. É um biomarcador precoce de lesão miocárdica, que possui sensibilidade no diagnóstico de IAM, entretanto sua especificidade é baixa. Possui também a capacidade de realizar uma detecção ou exclusão rápida do dano miocárdico. A utilização da mioglobina pode excluir o diagnóstico de IAM quando os valores de concentração encontram-se entre 0-74 ng/mL nas primeiras horas, uma vez que seus valores começam a aumentar 1-2 horas após a lesão, continuam elevados entre 6-10 horas, podendo atingir a concentração máxima em até 12 horas (AYDIN et al., 2019; MIRANDA & LIMA, 2014).

## 3. NOVOS BIOMARCADORES DO IAM

### 3.1 PROTEÍNA DE LIGAÇÃO DE ÁCIDOS GRAXOS-CARDÍACA (H-FABP)

A proteína de ligação de ácidos graxos-cardíaca é uma das nove FABPs que se ligam aos ácidos graxos e realizam o transporte dos mesmos. Além disso, ela também protege os miócitos cardíacos dos ácidos graxos, e o “H” em sua sigla refere-se ao coração (*heart*), órgão onde esta proteína é encontrada.

A H-FABP possui potencial como marcador bioquímico precoce do IAM, visto que é possível realizar sua detecção após 20 minutos da ocorrência da lesão miocárdica. Essa proteína atinge seu nível máximo depois de 4 a 6 horas e volta aos níveis normais de concentração (entre 0-5,5 ng / mL) após 10 a 24 horas (AYDIN et al., 2019; MIRANDA & LIMA, 2014; HOFFMANN et al., 2015).

### 3.2 PROTEÍNAS DA SALIVA

A saliva humana é um fluido biológico com importantes funções na cavidade oral. É considerado um método não invasivo e econômico, e suas proteomas possuem grande potencial como marcadores bioquímicos para prever o início do ataque cardíaco, uma vez que algumas dessas proteínas possuem semelhança com as presentes no plasma sanguíneo (RAHIM et al., 2015).

RAHIM et al. 2015 descreveram os biomarcadores da saliva que foram associados com o IAM e que podem sofrer alterações em suas concentrações: CK, proteína C-reativa (PCR), fator de necrose tumoral-alfa (TBF- $\alpha$ ), CD40 ligante solúvel (sCD40), cTn (I e T), metaloproteinases (MMPs), Interleucinas, mieloperoxidase (MPO), adiponectina, irisina, amiloide A sérica (SAA), albumina modificada pela isquemia, proteína quimio táctica de monócitos 1, molécula de adesão intercelular-1 solúvel (sICAM-1) e *growth related oncogene-alpha* (GRO- $\alpha$ ).

### 3.3 LIPOPROTEÍNAS

Estudos demonstraram que as lipoproteínas estão relacionadas com o desenvolvimento de IAM, visto que são os principais constituintes do metabolismo lipídico. Neste contexto, torna-se importante ressaltar que níveis elevados da lipoproteína de baixa densidade (LDL) são considerados um fator de risco para IAM. Além disso, outro fator que pode indicar o risco de infarto do miocárdio é conexão entre a instabilidade da placa coronariana e a lipoproteína de baixa densidade oxidada (Ox-LDL). Os valores aumentados de Ox-LDL combinados com altos concentrações de proteína C-reativa ultrasensível pode desencadear uma maior predisposição para o desenvolvimento de IAM. Em relação às lipoproteínas de alta densidade (HDL), seus níveis baixos podem aumentar o risco de infarto e mortalidade, principalmente em pacientes de infarto do miocárdio com elevação do segmento- ST (STEMI) (KHAN et al., 2017).

As lipoproteínas remanescentes (RLPs) são ricas em triglicerídeos, dessa forma as RLPs foram destacadas como um potencial marcador bioquímico do risco cardiovascular em jovens, visto que o RLP- Colesterol foi o mais associado ao desenvolvimento de infarto do miocárdio precoce (KHAN et al., 2017).

### 3.4 MATRIZ EXTRACELULAR (MEC) E FIBROSE MIOCÁRDICA

O coração é um órgão constituído por diversos tipos celulares, sendo o fibroblasto cardíaco o de maior prevalência. Esses fibroblastos também destacam-se pela participação na síntese e deposição da matriz extracelular, na formação da cicatriz do infarto e em processos de sinalização/comunicação entre as células. A matriz extracelular é uma estrutura complexa, que possui diversos componentes, incluindo: colágeno (tipo I e III), proteínas da membrana basal (laminina, colágeno tipo IV, proteoglicanos), elastina, fibronectina, proteoglicanos e proteínas matricelulares (osteopontina, galectina-3, periostina, osteonectina, trombospondina, tenascina). Após a necrose do miocárdio, a MEC desempenha um importante papel na regulação da cicatriz do infarto. (FERREIRA et al., 2018; NIELSEN et al., 2019)

FERREIRA et al. (2018) descreveram o desenvolvimento dos dois tipos de fibrose miocárdica como: fibrose reparativa (formação de uma cicatriz) e fibrose difusa (que invade o interstício miocárdico e o espaço perivascular de forma difusa). Entre os potenciais marcadores bioquímicos de fibrose cardíaca estão a galectina-3, carditrofina-1 (CT-1), proteína receptora da interleucina-1 solúvel (sST2), metaloproteinase de matriz 1 (MMP-1), propeptídeo carboxiterminal do procolágeno tipo I (PICP), telopeptídeo carboxiterminal do procolágeno tipo I (CITP), microRNAs circulantes e osteopontina (FERREIRA et al., 2018).

As metaloproteinases de matriz (MMPs) desempenham um importante papel na degradação da matriz extracelular. A MMP-1 realiza a degradação dos colágeno tipo I e tipo III e tem sua síntese aumentada no pós infarto de humanos e porcos. Estudos realizados em ratos demonstraram que as MMP-2 e MMP-9 tem um crescimento em suas expressões no pós-IM. O inibidor de metaloproteinase 1 (TIMP-1) é uma glicoproteína, expressa pelos fibroblastos cardíacos e miócitos. As concentrações elevadas de TIMP-1 podem estar relacionadas a uma disfunção diastólica (NIELSEN et al., 2019).

A galectina-3 é uma lectina expressa por macrófagos que atua na fibrose e na inflamação. No pós-IM seu nível eleva-se no sangue dos pacientes. Em estudos utilizando animais, é possível realizar a

detecção da galactina-3 logo após o infarto do miocárdio e antes do desenvolvimento de insuficiência cardíaca (IC). Em relação a IC, a galectina-3 foi relatada como um bom preditor de mortalidade (NIELSEN et al., 2019; FERREIRA et al., 2018).

A cardiotrofina-1 integra a superfamília da interleucina-6 (IL-6). Sua produção ocorre em condições de estresse biomecânico e sob exposição a fatores humorais. A CT-1 estimula a expressão dos RNAs mensageiros do procolágeno tipo I e III (MIRANDA & LIMA, 2014; NIELSEN et al., 2019).

MIRANDA & LIMA (2014) consideraram os propeptídeos aminoterminal do procolágeno tipo I e tipo III como marcadores da síntese de colágeno, observando também que o tipo III pode ser um biomarcador preciso em fase crônica de doenças cardiovasculares.

### 3.5 RNAs NÃO CODIFICANTES

Os RNAs não codificantes são componentes do genoma humano que possuem algumas classes: microRNAs (miRNAs), *small interference RNAs* (siRNAs), RNAs não codificantes longos (lncRNAs) e RNA circulares (circRNAs). Os microRNAs são uma classe de pequenos RNAs não codificantes, transcritos pelo RNA polimerase II. Varias doenças podem causar alterações na expressão de microRNAs, incluindo doenças cardiovasculares (WANG & JING, 2018; BRONZE-DA-ROCHA, 2014).

O miR-208 possui duas subfamílias: miR-208a e miR-208b. Além disso, esse miRNA continua com suas concentrações elevadas durante 3 meses após IAM. O miR-208a é expresso em cardiomiócitos e pode ser regulado no plasma sanguíneo de pacientes com IAM. O miR-208a eleva-se cerca de 1600 vezes na circulação de pacientes com IAM. No diagnóstico de IAM demonstrou alta sensibilidade, alcançando o percentual de 90,9%. Por possuir especificidade cardíaca, seus valores alcançam 100% de especificidade para diagnóstico de IAM. Sua detecção pode ser realizada dentro de 2 horas e suas concentrações voltam ao normal dentro de 24 horas. Além disso, possui potencial promissor como marcador de STEMI. O miRNA que demonstrou o maior aumento no IAM foi o miR-208b, este também foi relacionado com o risco de mortalidade em pacientes com IAM (BRONZE-DA-ROCHA, 2014; WANG & JING, 2018).

O miR-499 é expresso no músculo esquelético e diversos tipos de danos no miocárdio podem levar a liberação desse miRNA na circulação. O miR-499 também demonstrou elevação de seus níveis

no plasma de pacientes com STEMI. Em relação ao miR-1, sua concentração encontra-se aumentada no plasma sanguíneo de pacientes com IAM e continua elevada durante 3 meses após o infarto. Sua quantidade liberada foi relacionada à extensão e tamanho da lesão em células cardíacas. Além disso, em pacientes com IAM demonstrou-se possível realizar a detecção de miR-1 em urina. O miR-133a é expresso no músculo esquelético e seus níveis também encontram-se elevados no plasma sanguíneo de pacientes com IAM durante 3 meses. O miR-133a está relacionado com a mortalidade em pacientes com IAM e podendo também ser utilizado para prever o diagnóstico de IAM (WANG & JING, 2018; BRONZE-DA-ROCHA, 2014).

CHENG et al.(2014) analisaram oito estudos sobre o miR-499, sete estudos sobre o miR-1, quatro estudos sobre o miR-133a e seis estudos sobre miR-208b para descrever a sensibilidade e especificidade de miRNAs no diagnóstico de IAM. O miR-499 demonstrou uma sensibilidade de 0.88 e especificidade de 0.87, o miR-1 obteve sensibilidade de 0.63 e especificidade de 0.76, o miR-133a mostrou uma sensibilidade de 0.89 e especificidade de 0.87, e o miR-208b demonstrou sensibilidade de 0.78 e especificidade de 0.88 (CHENG et al., 2014).

WANG & JING (2018) descreveram alterações de alguns RNAs não codificantes longos em pacientes com IAM, incluindo: *zinc finger antisense 1* (ZFAST), *Cdr1 antisense* (CDRIAS), *metastasis associated lung adenocarcinoma transcript 1* (MALAT1), *KQT-like subfamily, member 1 opposite strand/antisense transcript 1* (KCNQ1OT1) e *cyclin-dependent kinase inhibitor 2B antisense RNA 1* (ANRIL).

#### 4. CONCLUSÃO

Testes diagnósticos do IAM devem ser precisos, econômicos e não invasivos, além de serem capazes de prever o início e os resultados do IAM. Apesar dos diversos avanços na busca de novos biomarcadores para o diagnóstico do infarto agudo do miocárdio, as troponinas e creatinoquinase continuam sendo as mais utilizadas pelos laboratórios, principalmente por serem recomendadas pela SBC.

O H-FABP já vem sendo aplicado no diagnóstico do IAM, porém sua utilização deve ser feita de forma combinada com outros biomarcadores. Os microRNAs demonstraram grande potencial como novos marcadores do infarto do miocárdio, principalmente o miR-208. As lipoproteínas foram



relacionadas ao desenvolvimento do IAM e demonstraram potencial para predizer o risco de infarto. Dos biomarcadores de fibrose miocárdica e matriz extracelular, a galectina-3 destacou-se pela relação com a mortalidade e as MMPs destacaram-se pela sua participação na degradação da matriz.

Dos novos biomarcadores do IAM, o método de diagnóstico utilizando a saliva é o que mais possui um futuro promissor, pois as proteínas presentes nesse fluido podem indicar o início do IAM. Além disso, kits diagnósticos da saliva são econômicos e não invasivos. O miRNA-208 também demonstrou-se promissor, visto que possui altos valores de sensibilidade e especificidade. Novos estudos devem ser realizados para comprovar a efetividade desses marcadores bioquímicos.

## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. AYDIN, S.; UGUR, K.; AYDIN, S.; SAHIN, İ.; YARDIM, M. Biomarkers in acute myocardial infarction: current perspectives. *Vasc Health Risk Manag.* 2019; 15:1-10.
2. BRONZE-DA-ROCHA E. MicroRNAs expression profiles in cardiovascular diseases. *Biomed Res Int.* 2014; 2014:985408.
3. CHENG, C.; WANG, Q. You, W.; Chen, M.; Xia, J. MiRNAs as Biomarkers of Myocardial Infarction: A Meta-Analysis. *Plos one.* 2014; 9(2): e88566.
4. FERREIRA, J.P.; MACHU, J.L.; GIRERD, N.; JAISSER, F.; THUM, T.; BUTLER, J.; GONZÁLEZ, A.; DIEZ, J.; HEYMANS, S.; MCDONALD, K.; GYÖNGYÖSI, M.; FIRAT, H.; ROSSIGNOL, P.; PIZARD, A.; ZANNAD, F. Rationale of the FIBROTARGETS study designed to identify novel biomarkers of myocardial fibrosis. *ESC Heart Failure* 2018; 5(1):139-148.
5. HOFFMANN, U.; ESPETER, F.; WEIß, C.; AHMAD-NEJAD, P.; LANG, S.; BRUECKMANN, M.; AKIN, I.; NEUMAIER, M.; BORGGREFE, M.; BEHNES, M. Ischemic biomarker heart-type fatty acid binding protein (hFABP) in acute heart failure - diagnostic and prognostic insights compared to NT-proBNP and troponin I. *BMC Cardiovasc Disord.* 2015; 15:50.
6. KHAN, H.A.; EKHZAIMY, A.; KHAN, I.; SAKHARKAR, M.K. Potential of lipoproteins as biomarkers in acute myocardial infarction. *Anatol J Cardiol.* 2017;18(1):68-74.

7. MIRANDA, M.R.; LIMA, L.M. Marcadores bioquímicos do infarto agudo do miocárdio. *Rev Med Minas Gerais* 2014; 24(1): 98-105.
  
8. NIELSEN, S.H.; MOUTON, A.J.; DELEON-PENNELL, K.Y.; GENOVESE, F.; KARSDAL, M.; LINDSEY, M.L. Understanding cardiac extracellular matrix remodeling to develop biomarkers of myocardial infarction outcomes. *Matrix Biol.* 2019; 75-76:43-57.
  
9. RAHIM, M.A.; RAHIM, Z.H.; AHMAD, W.A.; HASHIM, O.H. Can Saliva Proteins Be Used to Predict the Onset of Acute Myocardial Infarction among High-Risk Patients? *Int J Med Sci.* 2015; 12(4):329-35.
  
10. REDDY, K.; KHALIQ, A.; HENNING, R.J. Recent advances in the diagnosis and treatment of acute myocardial infarction. *World J Cardiol.* 2015; 7(5): 243-76.
  
11. SANFILIPPO, F.M.; HOBBS, M.S.; KNUIMAN, M.W.; RIDOUT, S.C.; BRADSHAW, P.J.; FINN, J.C.; RANKIN, J.M.; SPRIVULIS, P.C.; HUNG, J. Can we monitor heart attack in the troponin era? Evidence from a population-based cohort study. *BMC Cardiovasc Disord.* 2011; 11:35.
  
12. WANG, C.; JING, Q. Non-coding RNAs as biomarkers for acute myocardial infarction. *Acta Pharmacol Sin.* 2018; 39 (7): 1110-1119.