



**UNIVERSIDADE DO ALGARVE**  
Faculdade de Ciências e Tecnologias  
Departamento de Química, Bioquímica e Farmácia

# Patologia Cardíaca

## Novos Biomarcadores associados ao diagnóstico e prognóstico.



**ANTÓNIO PEDRO LARANJO MATIAS**

Trabalho efetuado sob a orientação de:  
**Prof. Dr. Rui Manuel Amaro Pinto**

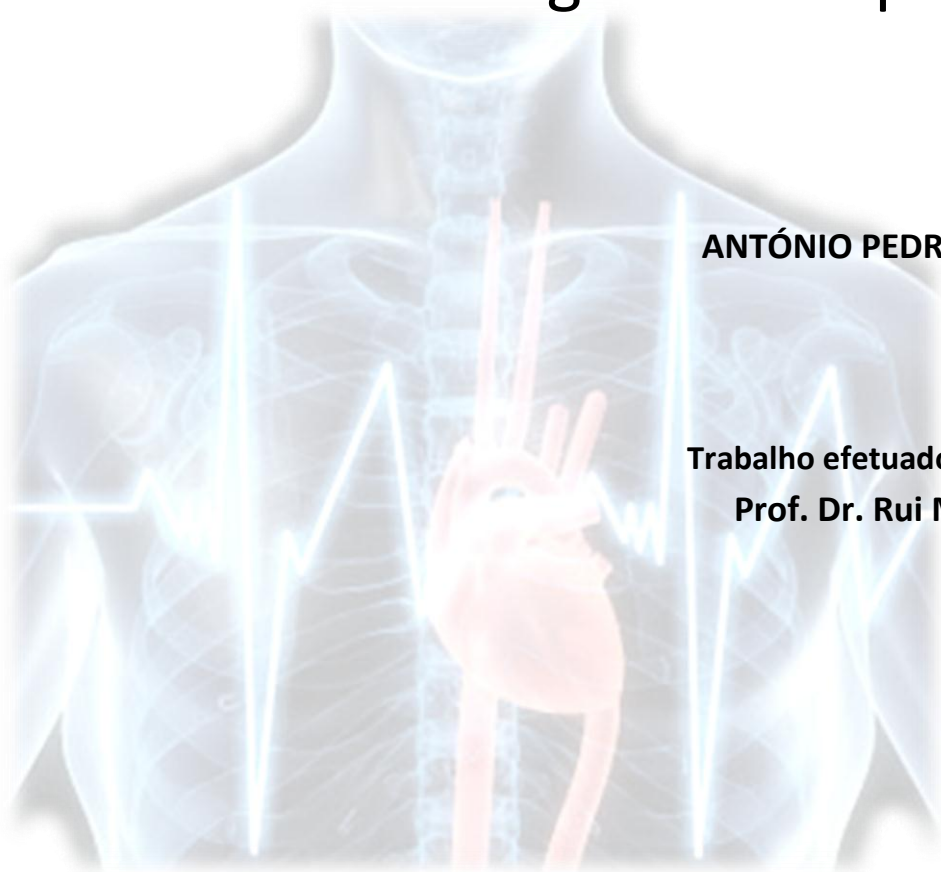
Dissertação para a obtenção do grau de Mestre em Ciências Farmacêuticas  
**2012**



**UNIVERSIDADE DO ALGARVE**  
Faculdade de Ciências e Tecnologias  
Departamento de Química, Bioquímica e Farmácia

# Patologia Cardíaca

## Novos Biomarcadores associados ao diagnóstico e prognóstico.



**ANTÓNIO PEDRO LARANJO MATIAS**

Trabalho efetuado sob a orientação de:  
**Prof. Dr. Rui Manuel Amaro Pinto**

**Dissertação para a obtenção do grau de Mestre em Ciências Farmacêuticas  
2012**



## Patologia Cardíaca – Novos Biomarcadores associados ao diagnóstico e prognóstico.

### **DECLARAÇÃO DE AUTORIA DO TRABALHO**

**Declaro ser o autor deste trabalho, que é original e inédito. Autores e trabalhos consultados estão devidamente citados no texto e constam da listagem de referências incluída.**

---

**António Matias**

**©A Universidade do Algarve tem o direito, perpétuo e sem limites geográficos, de arquivar e publicar este trabalho através de exemplares impressos reproduzidos em papel ou de formato digital, ou por qualquer outro meio conhecido ou que venha a ser inventado, de o divulgar através de repositórios científicos e de admitir a sua cópia e distribuição com objetivos educacionais ou de investigação, não comerciais, desde que seja dado crédito ao autor e editor.**

## **AGRADECIMENTOS**

Aos meus pais, pelo apoio, carinho e dedicação, suporte que me tornaram no que sou como pessoa, como filho, como profissional, e ao meu irmão pelo companheirismo e amizade, ao longo de toda a minha vida.

Aos meus avós, aos presentes e aos que gostava que estivessem presentes, aos meus tios, primos e outros familiares que sempre me apoiaram e confiaram que iria atingir os meus objetivos.

Aos amigos, que me acompanharam nesta jornada, que partilharam comigo várias aventuras e desventuras, que sempre souberam estar perto.

À minha namorada pela paciência, amor e afeto, presentes nos bons e maus momentos ultrapassados juntos.

Gostaria também de deixar um agradecimento especial ao professor Rui Pinto pela orientação e disponibilidade demonstrada, assim como a todos os professores que ao longo destes anos transmitiram os seus conhecimentos.

A todos um grande OBRIGADO!

## Índice

<b>Resumo</b> .....	viii
<b>Abstract</b> .....	ix
<b>Abreviaturas</b> .....	x
<b>1-Introdução</b> .....	1
<b>2- O sistema cardiovascular</b> .....	4
Fisiologia.....	5
ECG .....	6
Fisiopatologia .....	7
Síndromes Coronárias Agudas (SCA) .....	7
Enfarte Agudo do Miocárdio (EAM) .....	10
Angina Instável (AI) .....	11
Angina de Peito Crónica .....	12
Insuficiência Cardíaca (IC) .....	12
Tratamento farmacológico e não farmacológico.....	13
<b>3- Biomarcadores utilizados no diagnóstico e prognóstico</b> .....	15
Biomarcadores clássicos.....	15
AST e LDH .....	16
CK e CK-MB.....	17
Mioglobina .....	19
Troponinas.....	20
Análise comparativa – Evolução de CK, Mioglobina e cTn.....	25
Novos Biomarcadores em Utilização Clínica .....	28
Mieloperoxidase.....	28
Proteína C Reativa .....	31
Homocisteína .....	33
Neurohormonas usadas como biomarcadores .....	34
Biomarcadores com futura utilização clínica .....	39
Copeptina .....	39
Análise comparativa – BNP, NT-proBNP, Copeptina.....	40
Ácidos gordos ligados de proteínas no coração (H-FABP) .....	41
Metaloproteinases da Matriz (MMP).....	46

Albumina modificada por isquemia (IMA) .....	48
Fator de diferenciação do crescimento-15 (GDF-15).....	50
Outras moléculas com possível utilização como biomarcadores da patologia cardíaca ....	51
Interesse da utilização simultânea de diferentes biomarcadores associados ao diagnóstico e prognóstico da lesão cardíaca .....	53
<b>4- Conclusões</b> .....	56
<b>5- Anexos</b> .....	58
<b>Bibliografia</b> .....	61

## Resumo

As patologias cardíacas afetam cada vez mais indivíduos em todo o mundo, sendo uma das principais causas de debilitação e morte. Podem ter um caráter crónico ou agudo, sendo essencial uma eficaz deteção e acompanhamento da evolução das mesmas.

Com este trabalho de revisão bibliográfica pretende-se mostrar a utilidade de substâncias participantes de processos fisiológicos endógenos como biomarcadores de patologias cardíacas, dotados de capacidade de diagnóstico e estratificação de risco.

Começando por descrever a anatomofisiologia do aparelho cardíaco, e de seguida a fisiopatologia dos vários eventos patológicos cardíacos, bem como os procedimentos de tratamento e controlo da doença, pretende-se consolidar conceitos para a posterior explicação sobre as características dos diferentes marcadores biológicos.

Numa primeira abordagem, são referidos os biomarcadores clássicos, isto é, os primeiros a serem utilizados, cujas características já estão bem definidas por diversos estudos. De seguida são então caracterizados os novos biomarcadores, com ou sem aplicação clínica atual, que estão relacionados com uma multiplicidade de processos decorrentes na cascata reacional que dá origem a este tipo de eventos isquémicos e tromboembólicos. Pretende-se comprovar a sua utilidade como complemento e como alternativa aos biomarcadores clássicos.

**Palavras-chave:** patologia cardíaca, marcadores biológicos, diagnóstico e prognóstico, novos biomarcadores

## Abstract

Cardiac diseases affect each more individuals in the world, being one of the greatest causes of debility and death. They can be chronic or acute, being essential an efficient detection and follow-up of this diseases.

With this review it is intended to show the utility of some substances that participate in endogen physiologic processes, being used as biomarkers for cardiac diseases, with the ability of diagnosis and risk stratification.

Starting by a description of the anatomy and physiology of cardiac apparatus, and then the pathophysiology of several cardiac pathologic events, followed by the treatment and management procedures of this diseases, it is intend to link concepts to a posterior explanation about the characteristics of each different biological markers.

In a first approach, are mentioned the classic markers, the first being used, which has been well described by others studies. Then are characterized the new biomarkers, with or without current clinical application, that are connected with the multiplicity of processes involved in the cascade reactions that origins ischemic or thromboembolic events. It is intended to prove their utility as complement and as alternative to classic biomarkers.

**Keywords:** cardiac disease, biological markers, diagnosis and prognosis, new biomarkers

## Abreviaturas

ACC- Colégio de Cardiologia Americano  
AI- Angina Instável  
ARA – antagonistas dos recetores da angiotensina II  
AST- Aspartato aminotransferase  
AVC- Acidente vascular cerebral  
AVP- Arginina vasopressina  
BNP- Péptido natriurético cerebral  
CK- Creatina cinase  
CK-MB- Creatina cinase isoforma  
cTn – Troponinas cardíacas  
cTnI – Troponinas cardíacas I  
cTnT – Troponinas cardíacas T  
EAM- Enfarte agudo do miocárdio  
ECG – Eletrocardiograma  
ELISA – Ensaio imunoenzimático  
ESC – Sociedade Europeia de Cardiologia  
GDF-15 - Fator de diferenciação do crescimento-15  
H-FABP- Ácidos gordos ligadores de proteínas no coração  
IC- Insuficiência cardíaca  
IECA – Inibidores da enzima conversora da angiotensina  
IL-6 – Interleucina 6  
IL-18 – Interleucina 18  
IMA- Albumina modificada por isquemia  
LBBB- “Left Brundle Branch Block”  
LDH- Lactato desidrogenase  
LVEF- Baixa fração de ejeção ventricular esquerda  
MLC-1 – cadeia leve da miosina-1  
MPO- Mieloperoxidase  
MPP- Metaloproteinases da matriz

NPV- Valor preditivo negativo

NSTEMI - Enfarte Agudo do Miocárdio sem elevação do intervalo ST

NST-SCA – Síndrome Coronário Agudo sem elevação do intervalo ST

NT-proBNP- Péptido natriurético cerebral N-terminal

PCR- Proteína C reativa

PIGF- Fator de crescimento placentar

PPV- Valor preditivo positivo

SCA – Síndrome coronário agudo

STEMI – Enfarte Agudo do Miocárdio com elevação do intervalo ST

## 1-Introdução

Um biomarcador ou marcador biológico é um parâmetro usado como indicador de um estado biológico. É um atributo que pode ser medido e avaliado, de modo a indicar a ocorrência de processos biológicos, patogênicos, ou a resposta a terapêutica farmacológica. [1, 2]

No diagnóstico e tratamento de doentes com patologias cardiovasculares, estes biomarcadores desempenham um contributo fulcral, pois permitem a deteção da patologia num nível bastante inicial, sendo o modelo de terapêutica a seguir baseado nas evidências demonstradas no processo de diagnóstico. Um biomarcador cardíaco para ser ideal deveria encontrar-se apenas no músculo cardíaco, e em elevada concentração, ser libertado rapidamente, ser de fácil deteção, com baixos custos e com um ensaio simples e facilmente disponível (Tabela 1.1).[3, 4]

**Tabela 1.1-** Caraterísticas ideais de um biomarcador cardíaco. Adaptado de Kemp *et al.*,2004.

Alta sensibilidade	Abundante no tecido cardíaco
Alta especificidade	Ausência em tecidos não cardíacos Não detetável no sangue em indivíduos sem patologia cardíaca
Libertação	Rápida libertação permitindo um diagnóstico precoce
Analiticamente	Preciso Custo efetivo Curto tempo entre o processo fisiológico e os valores do biomarcador
Clinicamente	Possibilidade de influenciar a terapêutica e consequentemente melhorar o prognóstico do doente Resultados comprovados por diversos estudos clínicos

As patologias cardiovasculares, tais como, os Síndromes Coronárias Agudas (SCA) tal como o Enfarte Agudo do Miocárdio (EAM), Acidente Vascular Cerebral (AVC), Insuficiência Cardíaca (IC) ou aterosclerose, estão relacionadas, segundo a OCDE, com trinta e cinco por cento das mortes na Europa em 2009, representando assim a maior causa de morte nos países industrializados, sendo espectável que em 2020 o sejam também nos países emergentes. [5, 6].

O desenvolvimento de novos meios terapêuticos, de detecção e tratamento das patologias, a redução da exposição a fatores de risco, como o tabaco tem vindo a reduzir a incidência deste tipo de patologias nos países da OCDE. [5]

A primeira vez que se falou em biomarcadores biológicos foi em 1954, sendo a enzima aspartato transaminase (AST) o elemento estudado [7]. Apesar de diversos estudos apontarem novas substâncias capazes de funcionarem como sinalizadores de processos patogénicos, nos últimos anos, a evolução deste tipo de abordagem não tem sofrido grandes alterações. As atuais *guidelines* terapêuticas apresentam poucas alternativas aos biomarcadores “clássicos”, focando-se apenas na Creatinina Cinase (CK) e nas Troponinas cardíacas (cTn) como método de diagnóstico e prognóstico, em associação com Eletrocardiograma (ECG)[3, 8]. As cTn são marcadores sensíveis e específicos de lesão cardíaca, sendo a primeira linha de biomarcadores utilizados, para avaliar possíveis riscos cardíacos, para os quais a intervenção terapêutica apropriada deva ser instituída de modo a minimizar possíveis eventos isquémicos ou tromboembólicos. [3, 8]

Atualmente é necessário caracterizar os “Novos Biomarcadores”, de modo a comprovar a sua sensibilidade e especificidade para o músculo cardíaco. Este estudo levará à inclusão destas substâncias como alternativas terapêuticas, podendo ser usadas, na maioria das vezes, em associação com outros biomarcadores, ou até como marcador único. [2]

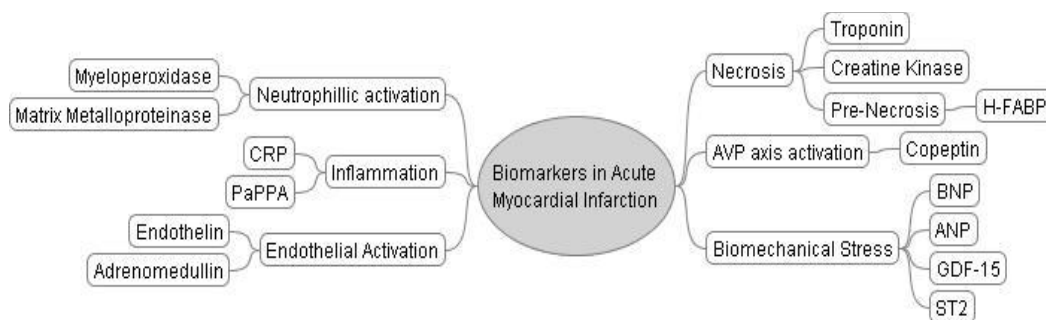


Fig.1.1 – Biomarcadores associados com diversos processos fisiológicos. (Chan, D. and L. Ng, 2010)

Nos últimos tempos têm sido diversos os estudos nesta área, tendo alguns deles incidido sobre substâncias com grande potencial de detecção e portanto com possível utilização como biomarcadores (Figura 1.1). Essas substâncias estão relacionadas com diversos processos biológicos que ocorrem na presença de patologia

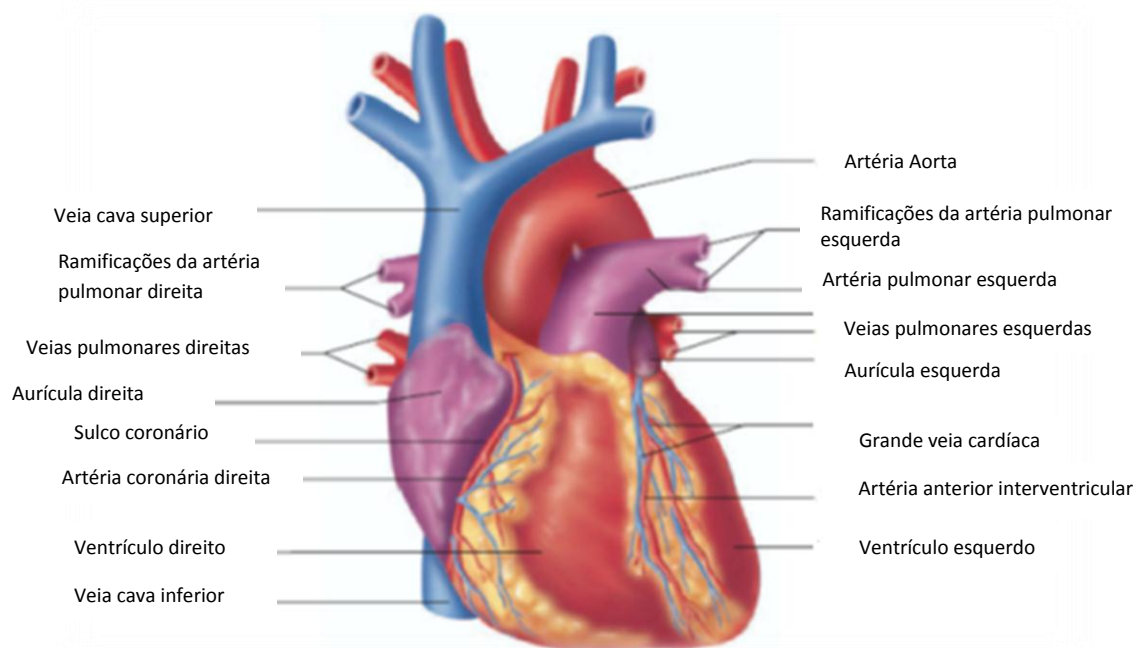
cardíaca, tais como necrose muscular, inflamação, *stress* biomecânico, ativação do eixo arginina vasopressina (AVP) e ativação endotelial, neutrófilica ou plaquetária. [2, 9]

As abordagens com vários biomarcadores em simultâneo, são há muito tempo uma opção viável, com grande desenvolvimento e margem de aplicação a larga escala num futuro próximo. Este tipo de abordagem é defendida por muitos autores, investigadores e clínicos pois, tal como mencionado no parágrafo anterior, são vários os processos biológicos envolvidos na cascata reacional que leva à ocorrência de eventos isquémicos ou tromboembólicos. [2, 3, 9]

## 2- O sistema cardiovascular

O sistema cardiovascular é constituído pelo órgão principal, o coração, os vasos sanguíneos e o sangue. O coração é um órgão que tem o tamanho aproximado de um punho fechado, estando localizado na cavidade torácica, entre os pulmões. É constituído por um saco de dupla membrana que o envolve externamente, chamado pericárdio. A parede do coração é composta por três camadas de tecido, o epicárdio, o miocárdio e o endocárdio. O miocárdio é a camada do meio, sendo composta por células musculares cardíacas, conferindo ao coração a capacidade de contração que o faz bombear o sangue para as restantes zonas do corpo humano [10].

Este órgão divide-se em quatro cavidades, duas aurículas e dois ventrículos. A aurícula direita recebe sangue venoso proveniente da veia cava inferior e da veia cava superior, passando depois esse sangue para o ventrículo direito (Figura 2.1). É então bombeado para a circulação pulmonar, retornando ao coração sangue arterial, após passagem pelos alvéolos pulmonares. Esse sangue entra pela aurícula esquerda, passando depois para o ventrículo esquerdo, sendo bombeado para a circulação sistémica, saindo do coração pela artéria aorta, fazendo o aporte de oxigénio e nutrientes para as restantes células do organismo.[10]



**Figura 2.1-** Anatomia do coração. Adaptado de Seeley *et al.*,2004

Os ventrículos funcionam como bombas, enchendo rapidamente durante o período de diástole (relaxamento muscular) e contraindo durante o período de sístole (contração muscular). Essa contração inicialmente é isovolúmica, isto é, há contração ventricular, mas não há esvaziamento do conteúdo. Assim, a pressão no interior do ventrículo aumenta rapidamente, até pressionar de tal forma as válvulas semilunares, que estas abrem, indo o sangue para a artéria pulmonar ou aorta.[10]

As válvulas auriculoventriculares (bicúspide e tricúspide) evitam o refluxo de sangue dos ventrículos para as aurículas, enquanto as válvulas semilunares evitam o refluxo sanguíneo das artérias (pulmonares e aorta) para os ventrículos no período de diástole. [10]

## **Fisiologia**

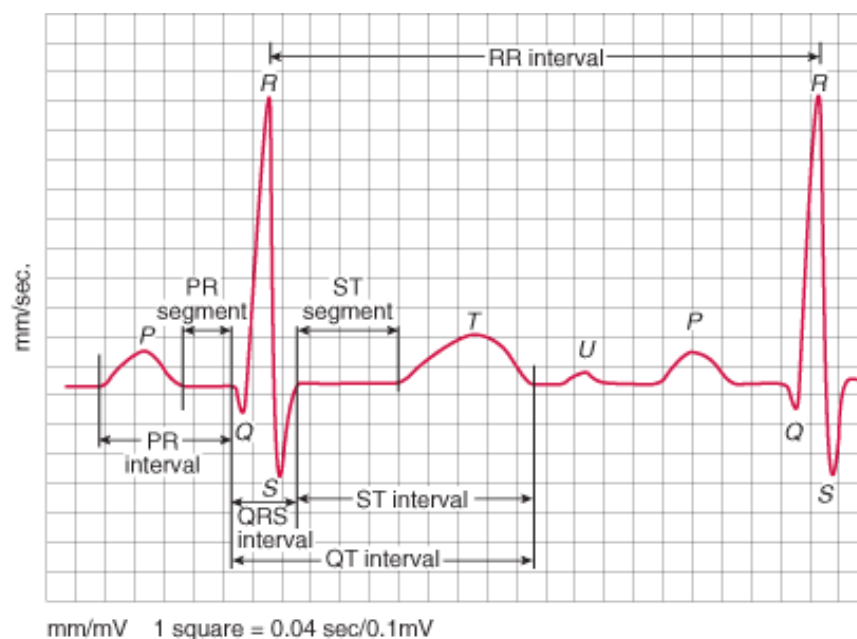
Existem três principais constituintes do coração relacionados com o processo de contração: o músculo ventricular, auricular e as fibras musculares condutoras e excitatórias especializadas. As duas primeiras referências são bastante similares ao músculo esquelético, com grande capacidade de contração, sendo as fibras musculares responsáveis pela rítmica e velocidade de condução variável de impulsos cardíacos, permitindo um controlo da mesma condução, através do efeito de compostos endógenos e exógenos. [11]

A contração rítmica dos músculos cardíacos é conseguida devido aos mecanismos especializados de geração de impulsos rítmicos. Assim, para o correto funcionamento do coração é necessário uma sincronização extrema, desde que o impulso é gerado no nodo sinusal, até à sua passagem pelas várias compartimentações do coração, primeiro pelos átrios e uns milissegundos depois pelos ventrículos, levando à sua contração assíncrona. Uma alteração neste sistema rítmico e condutor poderá indicar a presença de uma doença cardíaca. [12]

Para existir contração, há a libertação de grandes quantidades de iões cálcio, tanto extracelular, como do retículo sarcoplasmático, ambos dirigidos para o sarcoplasma muscular. Ao difundirem-se pelas fibrilhas musculares, os iões cálcio

provocam o deslizamento de actina e miosina, dando origem à contração muscular.[11, 12]

Alguns milissegundos após o início de um potencial de ação, há a contração do músculo cardíaco durante aproximadamente 0,2 a 0,3 segundos, sendo que a duração desta contração depende inversamente da frequência cardíaca[11]. Uma frequência cardíaca demasiado elevada pode não permitir o total enchimento da câmara cardíaca antes da próxima contração, podendo dar origem a problemas cardíacos, como a Insuficiência Cardíaca. O período de contração intitula-se de sístole, sendo o período de relaxamento diástole. [11]



**Figura 2.2-** Desenho de um ECG normal

Intervalo PR – intervalo de tempo entre o início da despolarização das aurículas e o início da despolarização dos ventrículos;

Intervalo QT – tempo de intervalo entre o início da despolarização dos ventrículos e o final da sua repolarização;

Intervalo R-R – tempo de intervalo entre 2 complexos QRS;

Segmento ST + Onda T – repolarização dos ventrículos

(Adaptado de Merck Manuals Professionals, 2009)

## ECG

O eletrocardiograma (ECG), se não existirem alterações, é construído pela onda P, pelo complexo QRS e pela onda T (Figura 2.2). Estas ondas são originadas por voltagens elétricas geradas no coração, quando acontece a despolarização das

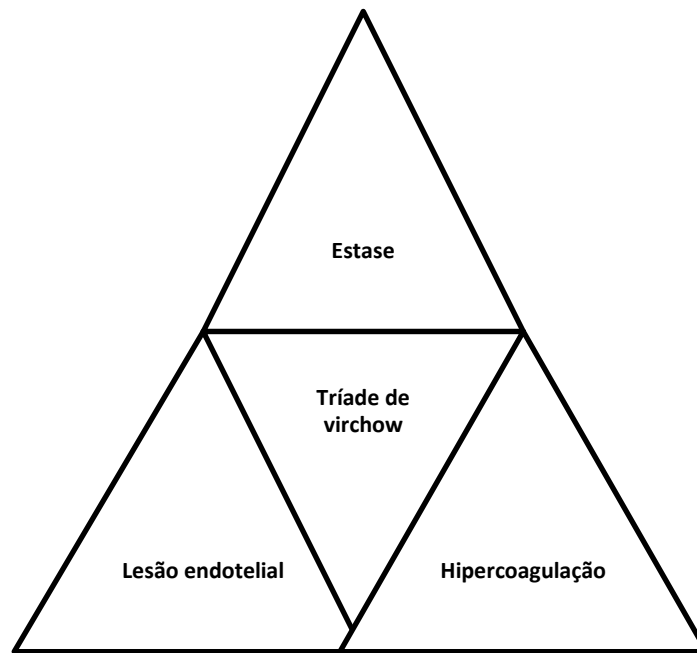
aurículas e dos ventrículos antes da contração (dando origem à onda P e complexo QRS respetivamente), e quando há a repolarização dos ventrículos (onda T). A repolarização das aurículas não é visível normalmente pois é escondida pelo complexo QRS que é observado no mesmo espaço temporal. Todas as diferenças de potencial referidas anteriormente são então detetadas no ECG.[11, 12]

Existem diversas razões que poderão levar a eventuais alterações no ECG, podendo estas alterações serem devidas a patologias de ordem cardíaca, ou outro tipo de deficiências tais como nas concentrações serológicas de cálcio e potássio [12]. Podemos ter uma diminuição de voltagem do ECG, possivelmente devido, a anormalidades do próprio músculo cardíaco, que levam a menor produção de corrente, a uma circulação de corrente deficiente ou a problemas anatómicos do coração. Podemos ter um aumento de voltagem do ECG se existir um grande alargamento do complexo QRS, possivelmente derivado a uma hipertrofia do músculo em resposta a uma carga excessiva sobre uma parte do coração.[11]

## **Fisiopatologia**

### **Síndromes Coronárias Agudas (SCA)**

Os SCA, podem ter duas etiologias, trombótica e/ou isquémica. São na quase totalidade dos casos causados pela rutura de placas ateroscleróticas, constituídas por colesterol e outras substâncias lipídicas, que se desenvolveram ao longo de vários anos junto ao tecido endotelial das artérias coronárias[13]. Os SCA podem, em casos excepcionais, ter uma etiologia não relacionada com as placas ateroscleróticas, sendo causados por anomalias congénitas, artrite, lesões traumáticas ou abuso de cocaína.[6]



**Figura 2.3** – A tríade de Virchow descreve os fatores contribuintes de um evento tromboembólico. A estase leva a uma diminuição do fluxo sanguíneo, a lesão endotelial é uma lesão no interior dos vasos, sendo a hipercoagulação grande responsável pela provável formação de trombos.

O grau de estenose juntamente com a composição e a vulnerabilidade da placa aterosclerótica definem a propensão da placa para se romper (Figura 2.3). Essa ruptura vai dar origem à ativação plaquetar e formação de coágulos, que vão interromper a circulação sanguínea nessas artérias, levando à falta de oxigenação em parte do coração, que fica isquêmico (Tabela 2.1), podendo, caso não haja rápida reperfusão local, levar a necrose tecidual na zona, que pode levar a uma disfunção no miocárdio, possível IC, ou até à morte[13-15]. Os SCA têm sintomas similares entre eles, excetuando casos de morte súbita, como desconforto ou dor no peito, podendo o indivíduo sentir dispnéia, náuseas e sudorese abundante. Incluem-se nestes síndromes os Enfartes do Miocárdio (EM) e a angina instável.[6, 13]

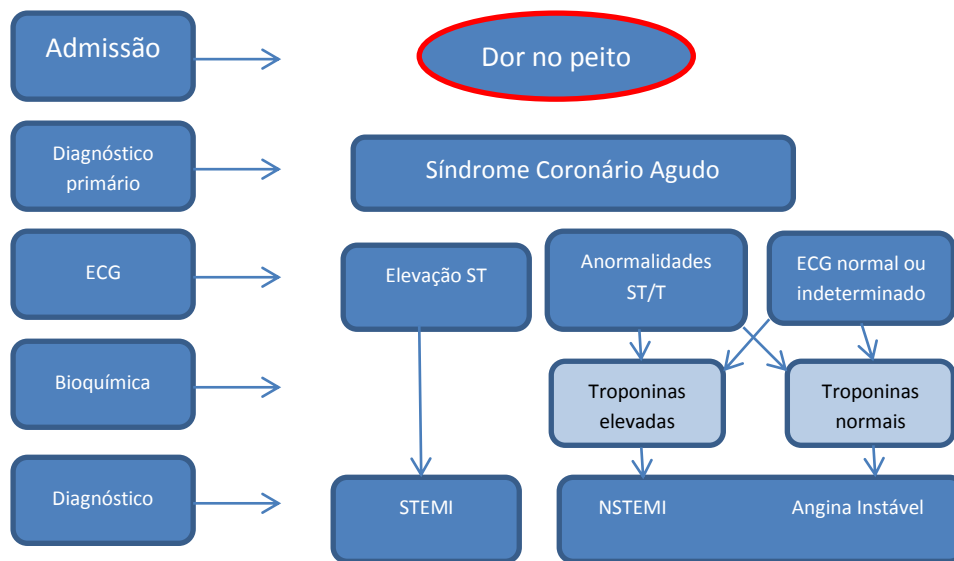
**Tabela 2.1** – Gravidade da lesão celular por patologia

	Angina estável	Angina instável	NSTEMI	STEMI
<b>Lesão celular isquêmica</b>	Reversível	Área pequena	Irreversível	Área extensa

Segundo *guidelines* da ESC, a avaliação do diagnóstico e o prognóstico é elaborado seguindo várias etapas (Figura 2.4), que começam com o aparecimento dos primeiros sintomas concordantes com um SCA, nomeadamente a dor intensa no peito, e possivelmente a dispneia, e sudorese excessiva. De seguida faz-se um ECG para poder distinguir entre os eventos com elevação do intervalo ST, e sem elevação do mesmo. Nos NST-SCA podem aparecer anomalias no ECG, tais como depressão no segmento ST ou alterações na onda T, podendo porém o resultado do mesmo ser normal, não sendo este resultado fator de exclusão de alguma patologia. Após ECG realiza-se a análise bioquímica, sendo que atualmente se procede à medição da concentração plasmática de cTn (que substituíram o CK-MB como biomarcador preferencial), permitindo assim fazer o correto diagnóstico da patologia. O resultado da análise das cTn irá ajudar a decidir a necessidade de mais exames complementares e nas decisões terapêuticas posteriores. [8, 16]

Já foram também realizados testes que visam a avaliação de novos biomarcadores de diagnóstico precoce, com vista a uma possível introdução em *guidelines* terapêuticas, no diagnóstico de SCA, tais como a proteína de ligação dos ácidos gordos (H-FABP), a albumina modificada por isquemia (IMA) e a Copeptina. [6]

A avaliação do prognóstico dos NST- SCA é avaliada com base na avaliação física do doente, no resultado do ECG (doentes com ECG normal têm melhor prognóstico), em resultados de testes de stress isquémico e nos biomarcadores cardíacos. Neste último caso, os biomarcadores preferenciais continuam a ser as cTn e CK-MB (pior prognóstico para indivíduos com ambos em concentrações demasiado elevadas), no entanto, já são contemplados como segunda linha, os novos biomarcadores como a mieloperoxidase, o fator de diferenciação 15 e a apo-lipoproteína associada à fosfolipase A2. Como ajuda na decisão terapêutica são utilizados métodos de quantificação de risco (GRACE e TIMI).[6]



**Figura 2.4-** Procedimento geral de avaliação e diagnóstico da patologia após admissão hospitalar (Adaptado de: *guidelines* ESC 2011)

## Enfarte Agudo do Miocárdio (EAM)

O EAM é uma doença bastante debilitante e que causa grande mortalidade, podendo ser originado por uma oclusão arterial ou venosa[17]. A oclusão arterial é mais frequente, levando a uma deficiência no aporte de oxigênio, dando origem ao intitulado enfarte pálido. A oclusão venosa é caracterizada por uma drenagem insuficiente do músculo cardíaco, levando à acumulação de líquido, tendo como consequência edema, congestão, e possivelmente rutura dos capilares, sendo por isso chamado enfarte hemorrágico.[17]

A extensão de um EAM varia bastante, dependendo principalmente do grau de oclusão capilar. Essa extensão pode ser avaliada inicialmente pela realização de um ECG, sendo a patologia classificada mediante se existe elevação do intervalo ST (STEMI) ou não (NSTEMI). O prognóstico é melhor nos NSTEMI, pois a oclusão capilar é parcial, ao contrário dos STEMI, em que é total, sendo necessária uma reperfusão de emergência, para assegurar irrigação ao miocárdio.[6]

Os STEMI são caracterizados normalmente por uma subida da concentração de biomarcadores de necrose do miocárdio, e pelo progresso da onda Q.[8]

A rápida intervenção e o correto diagnóstico e estratificação do risco são essenciais para a obtenção de um melhor resultado terapêutico. O primeiro critério é a existência de dor no peito persistente, que se pode alastrar até ao epigastro, assim como a dispneia, a palidez e a sudorese excessiva. A realização de um ECG permite inferir se se trata de um STEMI ou não, enquanto os biomarcadores séricos permitem detetar necrose miocárdial, devendo-se iniciar o tratamento de reperfusão o mais cedo possível. Pode ser realizada também uma angiografia ou uma ecografia de modo a avaliar estruturalmente o coração do doente (Tabela 2.2).[8, 17]

No caso de ser excluída a hipótese de o indivíduo estar a contrair um STEMI, através do ECG, há que diferenciar se se trata de um evento anginoso, de um NSTEMI, ou outra alteração de etiologia não cardíaca que dê origem aos sintomas iniciais. Assim, esta diferenciação é feita pelas cTn, que através da sua concentração sérica aumentada permitem inferir com grande sensibilidade e especificidade que se trata de um NSTEMI. Caso essa concentração sérica esteja dentro dos parâmetros considerados normais, é provável estarmos perante um episódio de Angina Instável.[8]

**Tabela 2.2-** Diagnóstico inicial de EAM

<b>História de dor do peito/ desconforto</b>
<b>Elevação ST persistente ou LBBB aparecem no ECG</b>
<b>Elevação dos biomarcadores de necrose muscular cardíaca (cTnT e CK-MB)</b>
<b>Ecocardiografia, para excluir outras causas de dor no peito</b>

### **Angina Instável (AI)**

A AI é caracterizada pela reduzida perfusão sanguínea, provocado por um trombo aterosclerótico, ou aumento das necessidades de oxigénio por parte do músculo cardíaco. Esta redução da perfusão do músculo, leva a um aumento de stress do mesmo, mas apenas temporário, e de rápida normalização. Os seus sintomas são bastante semelhantes aos restantes SCA. Não ocorre elevação do segmento ST no ECG, nem há elevação da concentração sérica de cTn.[18]

Esta patologia é mais complicada que a Angina de peito crónica, na medida em que pode ocorrer em descanso, pode ter uma extensão temporal maior e pode ter sintomas mais graves.[17]

### **Angina de Peito Crónica**

A angina de peito, também intitulada de angina estável tem sintomas similares aos SCA, tais como dores no peito, ombros, costas, mandíbula, ou até epigástrica. [18] Nesta patologia existe um desequilíbrio entre o aporte e as necessidades de oxigénio, devido ao estreitamento arterial provocado pelas placas arterioscleróticas [18]. A função endotelial pode estar alterada devido a ateromas [13]. A pressão diastólica do ventrículo esquerdo aumenta durante o episódio de angina, podendo levar a dispneia e congestão pulmonar. Indivíduos que apresentem esta patologia têm elevado risco de vir a desenvolver um SCA [18]. Os episódios anginosos podem ser precipitados por stress físico ou psicológico que dá origem a taquicardia, podendo ser aliviados em minutos pela administração de nitroglicerina sublingual. [17]

O diagnóstico inicial e a estratificação do risco são elaborados através de técnicas mais ou menos invasivas, tais como sinais e sintomas, testes laboratoriais bioquímicos, arteriografias, Raio-X ou ECG. Segundo a gravidade da doença, podem ser necessário o doseamento de biomarcadores cardíacos, tais como, PCR de alta sensibilidade, homocisteína, e mais recentemente, NT-BNP. É também necessário o controlo dos fatores de risco da doença.[18]

O prognóstico desta patologia também varia segundo fatores anatómicos, clínicos e funcionais.[18]

### **Insuficiência Cardíaca (IC)**

Carateriza-se por um aporte insuficiente de oxigénio nos tecidos, devido à capacidade reduzida do músculo cardíaco em bombear o sangue para o restante organismo. Os indivíduos com IC apresentam normalmente dispneia, fadiga, e sinais de

retenção de fluídos, podendo provocar uma grave situação de congestão pulmonar, ou edemas de zonas periféricas como o tornozelo. Podem também apresentar taquicardias, ou alterações estruturais como cardiomegália.[17, 19]

Indivíduos com IC crónica, podem muitas vezes sofrer um EAM, pois têm bastantes sinais físicos e estruturais que levam a que tenham grande predisposição para que ocorra alguma oclusão capilar.[17, 19]

### **Tratamento farmacológico e não farmacológico**

O diagnóstico rápido e preciso é essencial para definir o tipo de tratamento a efetuar no indivíduo, e como consequência para melhorar os resultados obtidos.

Em casos de emergência, se há obstrução de uma artéria coronária (EAM), pode ser feita uma abordagem com fármacos fibrinolíticos (método conservativo) ou realizar-se uma angioplastia coronária, opção cirúrgica na qual se procede à desobstrução física da artéria. Em qualquer dos casos a intervenção tem de ser o mais rápida possível. A realização da angioplastia coronária é preferencial, relativamente à abordagem conservativa nos primeiros 120 minutos após admissão, pois não contempla alguns riscos, como por exemplo o risco de hemorragia. No entanto, doentes que necessitem de realizar esse procedimento cirúrgico devem realizar terapêutica com baixas doses de aspirina e prasugrel ou outro inibidor dos recetores de ADP nas plaquetas, como o clopidogrel ou ticagrelor, inibindo a agregação plaquetar. Podem ser utilizados inibidores GP IIb/IIIa no caso de o trombo ter um tamanho bastante elevado. Podem ainda ser administrados anticoagulantes, tais como enoxaparina, heparina não fracionada e bivalirudina, sendo que a enoxaparina é preferencial pois apresenta menores eventos adversos. [6, 8]

A terapêutica com fibrinolíticos tem elevada utilidade, especialmente na impossibilidade de realização da angioplastia coronária, tendo porém algum perigo associado, tal como a ocorrência de AVCs entre outros problemas hemorrágicos. Os fibrinolíticos utilizados são a alteplase, e reteplase em bólus, streptocinase e tenecteplase [6, 17]. Em qualquer uma das opções terapêutica apresentadas o objetivo é uma reperfusão do músculo cardíaco no menor tempo possível.[6]

Após alta hospitalar, e dependendo de doente para doente, é necessária a continuação de uma terapêutica que minimize a ocorrência de futuros eventos cardiovasculares. Assim, os indivíduos podem continuar a fazer terapêutica antitrombótica e anticoagulante, podendo ser introduzida terapêutica com bloqueadores  $\beta$ , IECAs, nitratos, Bloqueadores de canais de cálcio ou antagonistas da aldosterona, assim como implementação de hábitos de vida que diminuam o risco de nova lesão cardiovascular ou até morte.[6]

Na IC, especialmente na crônica, os objetivos terapêuticos são a estabilização do organismo e o alívio dos sintomas. O estadió clínico é acompanhado pelas variações da concentração dos péptidos natriuréticos, que refletem alterações na função ventricular esquerda. Os fármacos mais utilizados na terapêutica pertencem à classe dos IECAs, os bloqueadores  $\beta$ , ARAs e diuréticos e antagonistas dos recetores da aldosterona.[19]

No que diz respeito a angina estável e instável, o objetivo terapêutico é reduzir o risco de vir a desenvolver um evento agudo, tal com EAM, assim como a sua gravidade e frequência. Na angina instável é necessário um maior cuidado, na medida em que há maior risco de sofrer um evento cardiovascular agudo. O tratamento invasivo está apenas indicado para doentes de alto risco. Terapia anti agregante plaquetar, anticoagulante, assim como terapêutica com IECAs, bloqueadores  $\beta$ , bloqueadores de canais de cálcio e nitratos são utilizados neste tipo de patologia. Em situações de elevado risco, que possam pôr em risco a vida do doente podem ser utilizadas terapêuticas invasivas tais como a angioplastia coronária. Em casos de dor isquémica, pode ser administrada nitroglicerina sublingual para alívio rápido dos sintomas. [17, 19]

Em todas a patologias referidas anteriormente é possível inferir que o tratamento difere consoante a estratificação do risco que é elaborado. Essa estratificação do risco é elaborada tendo por base testes de diagnóstico e prognóstico, tais como o ECG e os biomarcadores serológicos. Assim, consoante a possível elevação da concentração dos marcadores biológicos é possível influenciar a terapêutica futura.

Casos de indivíduos que apresentem níveis normais de BNP e cTn devem ser sujeitos a terapêuticas menos agressivas, enquanto se estes tiverem em elevada

concentração serológica, os doentes deverão beneficiar com uma terapêutica invasiva precoce. No caso de um indivíduo se apresentar com biomarcadores de inflamação elevados, nomeadamente PCR, o tratamento com Estatinas pode ser aconselhado[20]

Estudos indicaram que uma estratégia invasiva inicial provocou uma diminuição de 40% de eventos recorrentes em doentes cujas cTn estivessem elevadas, não tendo qualquer ganho em doentes cujos níveis de cTn estivessem normais. [9, 17]

### **3- Biomarcadores utilizados no diagnóstico e prognóstico**

#### **Biomarcadores clássicos**

Os biomarcadores clássicos utilizados inicialmente têm menor utilização hoje em dia, principalmente devido à descoberta das troponinas cardíacas. Este marcador biológico permite um rápido diagnóstico a baixo custo, na medida em que confere elevada sensibilidade e especificidade no diagnóstico e prognóstico. No entanto, poderão ser utilizados estes biomarcadores clássicos descobertos primariamente, normalmente em associação, se assim for requerido.[4]

Dividindo os biomarcadores clássicos em dois períodos distintos, aspartato aminotransferase (AST), lactato desidrogenase (LDH) total e LDH isoformas foram os primeiros marcadores biológicos a ser utilizados como indicadores de isquemia, no entanto rapidamente caíram em desuso, devido á sua baixa especificidade, na medida em que estes compostos se encontram presentes com elevada distribuição em diversos tipos de tecidos não cardíacos. [4]

Numa segunda fase, surgiram a mioglobina e CK-MB nas diversas formas, seguidos pelas cTnT, que provaram ser bastante úteis para diagnóstico de SCA, com mais aplicabilidade estabelecimento do diagnóstico de EAM e não tanto na AI, pois são marcadores de necrose, e não de isquémia. Em ambos os casos o tratamento com fibrinolíticos pode ser necessário, sendo possível que revertendo rapidamente a isquemia se evitem lesões necróticas no músculo cardíaco. [6, 21]

Apenas 10% dos indivíduos que se apresentam com dor no peito, estão realmente a sofrer um enfarte. O rápido diagnóstico é fundamental, de modo a conseguir o tratamento adequado, diminuindo o tempo de internamento e a mortalidade associada aos SCA. [6]

### AST e LDH

A aspartato aminotransferase, também conhecida por transaminase glutâmico oxalacética (TGO), é um composto que se encontra distribuído por todo o organismo, cuja atividade pode ser quantificada através de um rápido teste espectralométrico. Resultados obtidos mostraram que após EAM a atividade de AST aumenta, sendo esse aumento detetável a partir das 3 horas após o início dos sintomas, quando atinge o limite dos valores normais. Às 12 horas a atividade é já bastante superior atingindo um pico entre um a dois dias após o início dos sintomas, como demonstrado pelo estudo de um paciente (Figura 3.1), e regressando a valores normais 3 a 6 dias após o evento inicial. [7]

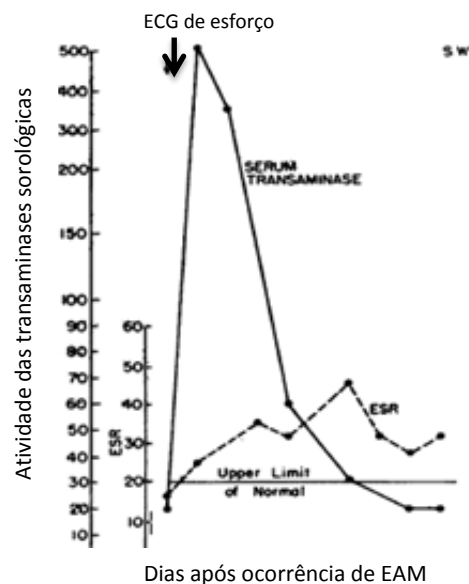


Figura 3.1- Cinética de liberação de AST (adaptado de John S. LaDue, 1954)

A AST foi caindo em desuso sendo substituída por outros enzimas que conferiram mais especificidade para o tecido muscular, e em particular, para o músculo cardíaco. Assim, esses marcadores cardíacos, conferiam maior certeza no diagnóstico e conseqüentemente possibilitaram um tratamento mais adequado a cada caso. [15, 16]

A LDH catalisa a reação de passagem de piruvato a lactato, sendo que uma das suas isoenzimas (LDH-1) é predominantemente encontrada no músculo cardíaco. Os níveis deste enzima, sendo na forma de LDH total, usada inicialmente ou, LDH isoformas, usada numa fase seguinte, podem encontrar-se elevados 2 a 5 dias após os primeiros sintomas, sendo que regressam a níveis normais cerca de 10 dias após os mesmos. [22, 23]

A utilização do LDH como marcador biológico para a patologia cardíaca tem as suas limitações, pois tal com AST, este enzima encontra-se bastante distribuído no organismo, nomeadamente, coração, fígado, pulmões, rins e músculo-esquelético, sendo assim a sua especificidade baixa para o músculo cardíaco. LDH possui cinco isoformas, todas presentes em todos os tecidos do organismo, apenas com diferentes especificidades, sendo as diferentes isoformas separadas e quantificadas por métodos eletroforéticos. [22]

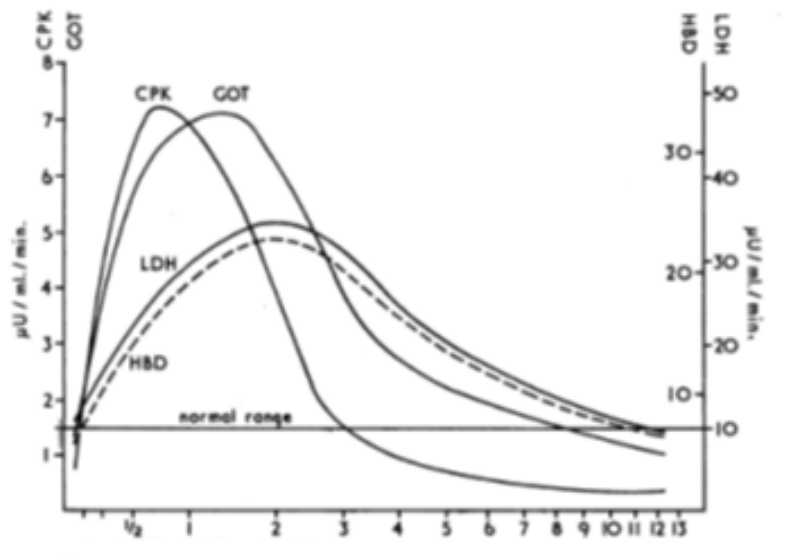
Com a descoberta e aplicação de métodos com maior afinidade para o tecido cardíaco, tais como o CK (massa e atividade) e das cTn, o LDH caiu também em desuso. [15, 24]

## **CK e CK-MB**

A creatinina cinase (CK) uma enzima conversora da cinase em fosfocinase nos tecidos. Está presente em diversos tecidos do organismo, e pode estar elevada em diversas situações patológicas em que haja lesão muscular esquelética. A CK-MM, CK-MB, CK-BB são três isoenzimas de CK, sendo que CK-MB se encontra presente maioritariamente no músculo cardíaco. [25]

Comparando as duas medições possíveis, CK total, e CK-MB, Kemp *et al.*, 2004, observaram que numa situação de EAM a especificidade de diagnóstico é perto de

100% para CK-MB, enquanto para CK total e aproximadamente 70%. Apesar disso, um dos problemas apontados a este marcador esteja relacionado com alguma falta de especificidade. Foi durante bastante tempo considerado o marcador biológico preferencial para o diagnóstico de patologias cardíacas, tais como o EM ou AI. [4]



**Figura 3.2-** Cinética de CK (CPK), LDH e AST (GOT) nos dias após início dos sintomas. Adaptado de Nissen *et al.*, 1965

Após os sintomas iniciais, são necessárias 4 a 6 horas para se verificar um aumento significativo de CK-MB, sendo necessárias 8 a 12 horas para se poder realizar o correto diagnóstico, sendo outro dos fatores negativos relacionados com o uso deste marcador este tempo necessário para se proceder ao diagnóstico, considerado excessivamente extenso[21, 26]. Os valores de CK voltam ao normal 48 a 72 horas após EAM (Figura 3.2). [17]

A realização de várias medições durante um período de 8 a 12 horas, é também fundamental, de modo a obter um diagnóstico o mais correto possível, isto é, com a sensibilidade e especificidade máxima. [27]

A utilização de CK-MB como marcador biológico no diagnóstico de SCA tem algumas limitações, na medida em que, apesar da bastante melhorada especificidade dos atuais ensaios, podem estar elevadas noutras situações patológicas, tais como grande destruição de músculo esquelético (ex: rabdomiólise) e consequente libertação de CK do mesmo, falha renal ou hipertensão [28]. Esta distribuição por vários tecidos faz com que este biomarcador não seja tão específico, sendo que é necessário

umentar o limite de deteção dos ensaios para evitar eventuais falsos positivos, sendo este aumento da especificidade feito a custo de uma diminuição da sensibilidade do ensaio podendo levar à não deteção necrose do miocárdio de baixa extensão. [9]

Deixado muito atrás a utilização como biomarcador da pouco específica CK total, e passado a ser quantificada a sua isoforma CK-MB, foi investigada a existência de dois parâmetros que podem ser avaliados relativamente a esta enzima, a sua concentração e/ou a sua atividade. Assim, existem ensaios que medem cada um destes parâmetros, sendo o seu perfil cinético comparável. [29]

CK-MB massa pode ser detetado através de ensaios imunoquímicos automatizados, cujo limite, cerca de 15µg/L no soro, delimita o valor máximo considerado normal[26]. O desenvolvimento cada vez maior de anticorpos específicos, a partir da década de 80, para CK-MB massa e atividade permite a deteção de concentrações cada vez menores, contribuindo para a precisão dos ensaios. [25, 26]

O uso de CK-MB massa tem sido defendido, pois esta quantificação não sofre a ação de variáveis como a diferença de reagentes, a dependência da temperatura de incubação, do pH, e da presença de inibidores, como sucede na quantificação da atividade de CK-MB. [29]

## Mioglobina

Esta proteína globular de pequenas dimensões ( $\pm 18$ kD) localizada no citoplasma tanto das células cardíacas como musculares, é utilizada no transporte de oxigénio nos músculos, sendo libertada quando há lesão tecidual. Assim está presente no tecido muscular em todo o organismo, tornando possível ser utilizada na deteção da lesão no músculo cardíaco, faltando porém especificidade para o mesmo. Outra falha apontada ao seu uso como biomarcador é um facto da sua eliminação, via renal, poder inviabilizar o seu uso em indivíduos com insuficiência renal, pois poderão influenciar os resultados observados, assim como indivíduos com lesões no músculo-esquelético, podendo provocar falsos positivos ou outras alterações, nomeadamente a nível da extensão do EM real e observada.[21, 26]

A mioglobina, devido ao seu baixo peso molecular e à sua localização citoplasmática encontra-se em quantidades significativas no plasma pouco tempo após a lesão muscular. Estudos elaborados verificaram que é possível verificar uma subida de concentração de mioglobina 2 a 3 horas após EAM, atingindo o pico cerca das 6 horas após EAM, sendo que essa concentração volta ao normal às 24 horas [21].

Em alguns casos com lesões menos extensas, a concentração de mioglobina já está normal 12 horas após os primeiros sinais de lesão. Este perfil cinético permite que este marcador biológico possa ter bastante utilidade, sendo melhor marcador que CK-MB massa e que as cTnT entre as 3 e as 6 horas após início dos sintomas, tendo um valor preditivo negativo de 89%[30]. A mioglobina deve ser utilizada simultaneamente com as cTn na detecção precoce de EAM, devido à sua falta de especificidade cardíaca, colmatada pelas cTn. Não obstante, além de uma detecção, ou exclusão precoce de uma lesão no tecido cardíaco, a mioglobina pode ter outras funcionalidades como estimar a extensão do EAM e/ou detecção de possível re-enfarte.[26, 31]

Recentemente o desenvolvimento de novos radioimunoensaios bastante mais rápidos que os anteriores permitiram a sua inclusão nas *guidelines* da ESC e ACC, como biomarcadores precoces de EAM. [21]

## Troponinas

As troponinas são proteínas que intervêm na regulação da contração muscular, sendo o complexo proteico formado pelas troponinas C, T e I [9]. Estão ligadas à tropomiosina e entre os filamentos de actina [32]. As variantes I e T são específicas do músculo cardíaco, enquanto a troponina C existe em igual concentração tanto no músculo-esquelético como no cardíaco [4]. A medição destas proteínas é feita através de análise sanguínea, utilizando anticorpos monoclonais direcionados apenas para os epítomos específicos do músculo cardíaco. [4, 32]

Estas proteínas têm elevada utilidade como marcadores biológicos nas diversas patologias cardíacas devido às suas características, tais como fácil, barata e rápida rastreabilidade no sangue, elevada especificidade cardíaca, e elevada sensibilidade. Com base as características mencionadas, desde há uns anos as

troponinas cardíacas (cTn) substituíram outros biomarcadores clássicos como a CK, a sua isoenzima (CK-MB) e a mioglobina como meio de diagnóstico serológico preferencial [16]. Esta alteração foi também potenciada pela aplicação de ensaios de alta sensibilidade para as cTn, cujo aparecimento veio melhorar a certeza no diagnóstico e a sua rapidez. [4]

Em termos práticos, as cTn são marcadores biológicos bastante específicos de necrose do miocárdio, estando contidas no interior das células, sendo libertadas para o meio extracelular aquando da rutura da membrana celular, e consequente morte celular. Esta necrose do músculo cardíaco ocorre quando o indivíduo está a sofrer um evento patogénico cardíaco, tal como um EAM, ou um episódio anginoso em que existe uma cascata reacional, de onde resulta um evento isquémico, que em caso de não ter rápida resolução leva a necrose da região afetada. Segundo Daubert *et al*, 2010, “A necrose transmural do miocárdio necessita no mínimo 2 a 4 horas, podendo ser até mais prolongada em casos com pré-condicionantes”. Há que ter em conta que estudos realizados demonstram que não é a isquémia em si que provoca libertação de cTns nem danifica os miócitos, se existir rápida reperfusão [4]. Doentes que apresentem elevação nos valores de cTn devem ser diagnosticados com lesão no miocárdio. [8]

As cTn estão contidas em mais que um compartimento celular, o que faz com que tenham uma libertação bifásica, isto é, há uma primeira libertação das cTn contidas no citoplasma celular dando uma elevada concentração na circulação algumas horas após um evento necrosante, sendo que a libertação de proteínas estruturais dá origem a um segundo pico, 2 a 4 dias depois. [21]

Vários autores estudaram a cinética de libertação da troponinas, verificando que a elevação da concentração sérica de cTn é perceptível cerca de duas a quatro horas após o início dos sintomas, sendo que o seu pico máximo de concentração é atingido entre as nove e as doze horas após o início dos mesmos. As quantificações de cTn a partir das primeiras seis horas após admissão são mais fiáveis, sendo a sua aplicabilidade reduzida nas horas anteriores (Tabela 3.1). As cTn podem continuar elevadas durante semanas nos STEMI, isto é, os níveis serológicos da cTnI podem estar elevados 4 a 7 dias, e os níveis de cTnT podem estar elevados de 10 a 14 dias[20]. No

caso dos NST-SCA após quarenta e oito a setenta e duas horas após os primeiros sintomas, os valores voltam ao normal. [4, 8]

Foi estabelecido um valor limite de diagnóstico, que é se os valores de cTn observados forem superiores ao nonagésimo novo percentil da média de valores de uma população normal. Estes valores pressupõem ensaios de elevada precisão na detecção de cTn.[9]

Ainda no que concerne ao diagnóstico, os novos imunoenaios altamente sensíveis tanto para a troponina I como para a troponina T vieram revolucionar a detecção e consequentemente o correto tratamento dos indivíduos com ACS. Podendo os novos ensaios medir concentrações de cTn dez vezes inferiores aos ensaios anteriores, verificou-se um aumento substancial da sensibilidade e especificidade às 6 horas após admissão, mas também 3 horas após admissão.

**Tabela 3.1** - Valores de sensibilidade e especificidade das cTns utilizando métodos de detecção tradicionais (Daubert *et al.*, 2010)

	Sensibilidade		Especificidade	
	Troponina T	Troponina I	Troponina T	Troponina I
<b>Na admissão</b>	25%–65%	>45%	86%–98%	83%-98%
<b>2-6 horas</b>	59%–90%	69%–82%		
<b>6-12 horas</b>	±100%	±100%		

Vários autores verificaram a fiabilidade dos novos imunoenaios verificando-se, para a troponina I uma sensibilidade na admissão de 69%-91% e uma sensibilidade de 78%-90%, com um VPP de 78%-87%. Estes valores representam um potencial de diagnóstico maior comparativamente aos ensaios anteriores, em que é possível inferir que existe uma grande diferença entre o VPP e o VPN na admissão e após 12 horas, altura em que os resultados são bastante precisos (tabela 3.2).

**Tabela 3.2-** Valores de Valor preditivo positivo e valor preditivo negativo das cTnTs utilizando métodos de detecção tradicionais (Adaptado de Daubert *et al.* 2010)

	VPP		VPN	
	Troponina T	Troponina I	Troponina T	Troponina I
<b>Na admissão</b>	35%	25%	88%	85%
<b>Após 12 horas</b>	57%	89%	99%	98%

Estudos recentes verificaram que a os ensaios hs-cTn na admissão asseguram uma sensibilidade de 96% e uma especificidade de 61% para EAM, contra os 82% e 90% dos ensaios tradicionais, revelando um VPN bastante mais elevado, mas um VPP mais pequeno.[33]

Os ensaios de alta sensibilidade mostraram ter grande potencial de diagnóstico de NSTEMI, mesmo quando estes não eram detetados pelos ensaios anteriores, apresentando um sensibilidade de 61% na admissão, sendo que três horas depois essa sensibilidade era próxima de 100% [33]. De facto uma vantagem desde ensaios, é o facto de apresentarem resultados fiáveis três horas após a admissão, conferindo uma grande vantagem relativamente aos ensaios anteriores, em que seriam necessárias 6 horas e medições seriadas para a obtenção de valores similares.[33]

Com o desenvolvimento dos ensaios hs-cTn e pelo facto de ser possível uma mais rápida deteção das cTn, tem sido discutida a hipótese de, apesar das cTn serem um marcador de necrose, poderem ser libertadas das células na ocorrência de outros processos, tais como isquemia, stress ou extensão celular, levando ao aumento da permeabilidade das membranas, que libertariam vesículas membranosas para o exterior contendo cTn. Este tipo de estudo ainda carece de comprovação no ser humano.[34]

Indivíduos que sofram um SCA que apresentem uma elevação das cTn, nem que seja ligeira, têm maior risco de morte e de eventos isquémicos recorrentes, comparativamente com indivíduos cujos níveis de cTn estejam em níveis considerados normais. Doentes que apresentam níveis elevados de troponina têm maior benefício com a terapêutica medicamentosa com anti agregantes plaquetares, e com uma estratégia de controlo invasiva. [8]

As cTn em termos de diagnóstico, são o biomarcador preferencial quase na totalidade das patologias cardíacas no rastreio e deteção de SCAs, insuficiência cardíaca, angina estável, sendo isso relatado em todas as *guidelines* da ESC e ACC.

As cTnT e cTnI são duas isoformas com diferentes funções na contração muscular cardíaca. O facto de existirem sob a forma livre ou em complexos pode influenciar bastante as medições das mesmas. Existe uma vantagem para cTnT na medida em que se encontra maioritariamente na forma livre na circulação, ao

contrário de cTnI, que se encontra maioritariamente sob a forma de complexo TnI/TnC [4]. Assim, torna-se crucial o desenvolvimento de anticorpos bastante específicos para garantir a fiabilidade dos resultados. É necessária também uma standardização dos anticorpos para cTnI, e dos limites de deteção e limite não patológico, de modo a simplificar a sua aplicação e a sua perceção por parte dos clínicos[32]. Ainda assim, a ESC e a ACC elegem as cTn como marcador de eleição na patologia cardíaca, estimulando assim ao desenvolvimento de novos imunoensaios, cada vez mais específicos. [9, 21]

No que concerne ao prognóstico, as cTns são consideradas um indicador de classe I para a estratificação de risco cardiovascular [6, 8]. Como já foi referido, há uma grande diferença terapêutica entre os doentes cujas cTnT se encontram elevadas e aqueles cujos níveis estejam normais. Olhando para doentes com SCA sem elevação ST (onde o valor de cTn é utilizado para definir o diagnóstico), vários estudos demonstraram que doentes com angina instável e CK MB normal – se apresentassem elevação de cTnI tinham maior risco de ocorrência de evento isquémico e de mortalidade (cerca de quatro vezes mais), quando comparados com os doentes que sofriam da mesma patologia mas apresentavam níveis de cTnI normal. [6]

Tal como acontece a nível de diagnóstico, a cTnT e cTnI são equiparadas em termos de importância clínica no prognóstico de doentes com suspeitas de SCA, tanto pela ESC e pelo ACC, tendo por base diversos estudos científicos. [9, 35]

Outros estudos indicam que tanto a curto prazo (dias/semanas) como a longo prazo (anos), os indivíduos que apresentam elevação da cTnI têm mais do dobro da probabilidade de recorrência de problemas ou até morte. As troponinas cardíacas têm a vantagem, relativamente a outros marcadores biológicos, de a sua associação com o risco de morte, EAM ser independente de todos os outros fatores. Estão ainda associadas à predisposição para vir a sofrer eventos isquémicos recorrentes, e à previsão da função ventricular esquerda durante alguns meses. [9]

Indivíduos em que foram detetados elevados níveis de cTn, contraíram mais lesões graves, tais como estenose arterial, eventos trombóticos, ou diminuição de perfusão tecidual. Em doentes que sofram um SCA com elevação ST, níveis de cTnT elevados estão associados a maior mortalidade a 30 dias e a 9 meses. [9]

A adaptação da terapêutica à patologia é necessária, sendo os níveis de cTn um decisor terapêutico, sendo que em doentes com níveis elevados foram reduzidos os eventos tromboembólicos e a mortalidade através do uso de heparinas b.p.m. e antagonistas GPIIb/IIIa em 50% e 70% respetivamente, enquanto não foi observado qualquer efeito em indivíduos com os níveis normais de cTnT. O tratamento com clopidogrel e ticlopidina apresentou uma redução da mortalidade e ocorrência de EM em todos os doentes. [8, 9]

Os ensaios de alta sensibilidade mostraram também ter um valor prognóstico semelhante aos ensaios anteriores, podendo até ser superiores[33]. Tendo em vista um futuro uso clínico, diversos laboratórios estão a testar estes novos ensaios para deteção de cTn numa ordem de grandeza de pg/mL, ao contrário os atuais testes que detetam ng/mL. O desenvolvimento destes novos ensaios poderá representar uma nova fase no diagnóstico da patologia cardíaca, podendo ser utilizados em casos em que apesar de não existir necrose no momento, sendo que, tal como referido anteriormente poderão ser detetadas baixas concentrações de cTn provenientes de vesículas membranares presentes no miócitos, que permitem a sua libertação quando ocorre isquemia, mesmo sem ocorrência de necrose. [24, 34]

### **Análise comparativa – Evolução de CK, Mioglobina e cTn**

Zimmerman *et al.*,1999, compararam vários marcadores biológicos, baseados em critérios de sensibilidade e especificidade (tabela 3.3).

Este estudo, anterior à implementação de novas técnicas de imunoensaios de deteção de cTnTs, mostra que na deteção precoce ( $\leq 6$ h) de EM, CK-MB isoformas, é o marcador biológico mais apropriado, apresentando, uma sensibilidade de 91,5% às 6 horas, sendo um marcador bastante específico, tal como a mioglobina, com a diferença que esta é menos sensível (78,7%), apesar do seu uso também ser aconselhado.

**Tabela 3.3-** Sensibilidade e especificidade em percentagem do diagnóstico de EM de diversos biomarcadores ao longo do tempo após o início de dor no peito. (Zimmerman *et al.*, 1999)

Marcador/Tempo	2h	4h	6h	10h	14h	18h	22h
<b>CK-MB isoformas</b>							
Sensibilidade	21.1	46.4	91.5	96.2	90.6	80.9	53.1
Especificidade	90.5	88.9	89.0	90.2	90.0	89.9	92.2
<b>Mioglobina</b>							
Sensibilidade	26.3	42.9	78.7	86.5	62.3	57.5	42.9
Especificidade	87.3	89.4	89.4	90.2	88.3	88.8	91.3
<b>Troponina T</b>							
Sensibilidade	10.5	35.7	61.7	86.5	84.9	78.7	85.7
Especificidade	98.4	98.3	96.1	96.4	96.1	95.7	94.6
<b>Troponina I</b>							
Sensibilidade	15.8	35.7	57.5	92.3	90.6	95.7	89.8
Especificidade	96.8	94.2	94.3	94.6	92.2	93.4	94.2
<b>Atividade total de CK-MB</b>							
Sensibilidade	21.1	40.7	74.5	96.2	98.1	97.9	89.8
Especificidade	100.0	98.8	97.5	97.5	96.1	96.9	96.2
<b>CK-MB massa total</b>							
Sensibilidade	15.8	39.3	66.0	90.4	90.5	95.7	95.7
Especificidade	99.2	98.8	100.0	99.6	98.9	99.6	99.1

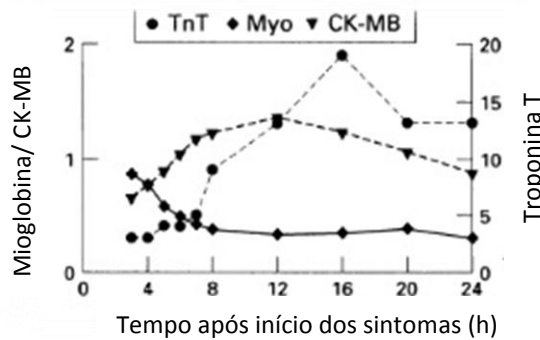
“Total CK” é referente à atividade cumulativa das isoenzimas CK-MM, CK-BB e CK-MB

Na deteção mais tardia (>6h), as troponinas I e T, tal como a medição da atividade de CK são biomarcadores muito utilizados, pois permitem fazer o diagnóstico correto da patologia cardíaca, ao apresentarem especificidade e sensibilidades próximas de 90% (tabela). CK total só consegue excluir a existência de um enfarte a partir das primeiras 10 a 12 h [30].

Se um doente apresentar valores de CK-MB massa ou cTnT normais às 0, 4 e 8 horas, poderá ser estabelecido um prognóstico, sendo que o indivíduo estará seguramente em baixo risco de vir a sofrer um SCA. [36]

Fazendo uma análise da evolução da concentração dos biomarcadores ao longo das primeiras 24 horas após admissão do doente, de Winter *et al*, 1996, verificaram que a mioglobina rapidamente atingir um pico (aproximadamente 4 horas), seguida da

CK-MB e das cTnT, que atingiam a máxima concentração às 12 e 16 horas, respetivamente (Figura 3.3).



**Figura 3.3** – Cinética de biomarcadores cardíacos de necrose miocárdica (Adaptado de De winter et al.,1996)

Através do seguimento dos doentes com dor no peito, durante 6 meses foi possível verificar que o único marcador biológico que independentemente poderia prever o risco associado a vir a sofrer futuro eventos patológicos, sendo o seu valor anormal associado a um risco relativo 2.8 vezes superior de vir a sofrer algum desses eventos, e até morte[37]. Vários autores referem que as cTn podem ser encontradas em concentrações elevadas em doentes com AI, que apresentam CK-MB em valores normais, sendo esta elevação associada a pior prognóstico. [18]

Atualmente, com o desenvolvimento de novos ensaios, especialmente para as cTn, que detetam menores concentrações, permitem um diagnóstico bastante fiável num menor espaço temporal (cerca de 3 horas após admissão), pois possibilitam a deteção de qualquer anomalia nas concentrações serológicas destes marcadores biológicos, antes de o seu pico de concentração ser atingido.[33]

A mioglobina pelo seu tamanho reduzido e pela localização no citoplasma das células tem uma rápida libertação na circulação, tendo um bom valor preditivo negativo nas primeiras horas após os primeiros sintomas concordantes com SCA. As cTn têm uma especificidade próxima de 100%, sendo por isso o marcador preferencial na deteção de necrose no músculo cardíaco. [21, 38]

## Novos Biomarcadores em Utilização Clínica

### Mieloperoxidase

Os SCA têm como processo etiológico a rutura de placas, e consequente formação de trombos, que levarão à isquemia de parte do coração e possível necrose associada se não existir rápida reperfusão sanguínea. Em doentes que sofreram EAM, cerca de um terço apresenta erosão de placas em cortes histológicos pós-morte. [39]

A Mieloperoxidase (MPO) é uma enzima expressa mais abundantemente nos granulócitos dos neutrófilos, tendo como objetivo eliminar o excesso de espécies reativas de oxigénio. Tem sido também associada à rutura das placas ateroscleróticas, sendo até considerada um marcador da vulnerabilidade das mesmas, apesar de não ser possível de inferir a causalidade da mesma se é primária ou secundária. Estudos realizados mostram que MPO e os seus metabolitos consomem óxido nítrico cataliticamente, promovem a disfunção endotelial, entre outros processos patológicos, que conduzem à formação e posterior rutura das placas ateroscleróticas. [40]

Vários autores verificaram um aumento significativo de MPO circulante em indivíduos que tenham sofrido um SCA com erosão de placas, comparativamente aos indivíduos que tenham sofrido um SCA sem erosão de placas. Este marcador biológico da ativação neutrófila está associado a um pior prognóstico em indivíduos com SCA. Este enzima pode em indivíduos que sofram um EAM apresentar elevação detetável 2 horas após admissão hospitalar, sendo por isso referido que a ativação neutrófila precede a ocorrência desse evento. [40, 41]

Nicholls *et al.*, 2012, realizaram medições seriadas da concentração sérica de MPO às zero, quatro, oito e dezasseis horas, através de testes ELISA, utilizando o limite máximo de referência normal de 640 pmol/L (percentil 95 de uma população normal) de modo a comprovar o valor preditivo de MPO (tabela 3.4).

A idade mais evoluída, o facto de ser homem, fumador, diabético ou ter outras patologias cardíacas mostrou influenciar os níveis de MPO. Através de um seguimento da população durante seis meses, foi possível relacionar os níveis de MPO

apresentados nas diferentes medições, com o risco de vir a sofrer um EM não fatal, revascularização cardiovascular e morte. Estes valores de MPO foram cruzados com os valores do marcador biológico de 1ª linha segundo a ESC, as cTnTs. (tabela 3.5)

**Tabela 3.4** – Evolução dos níveis médios de MPO dos indivíduos, divididos em dois grupos consoante níveis de MPO inicial. Adaptado de Nicholls *et al.*,2011

Parâmetro	MPO ≤640 pmol/L	MPO >640 pmol/L	P
<b>Início</b>	454 (397–559)	1945 (1199–3127)	<0.001
<b>4h</b>	1051 (593–1750)	2030 (1163–3263)	<0.001
<b>8h</b>	921 (602–1887)	2325 (1286–3644)	<0.001
<b>16h</b>	927 (594–1539)	2018 (1160–3503)	<0.001

Através da divisão da população por quartis, segundo os valores de MPO, foi possível inferir que os indivíduos que se encontrem no último quartil (níveis mais elevados de MPO) têm sempre um OD (95%) bastante superior de vir a sofrer um evento cardiovascular grave, relativamente aos indivíduos do primeiro quartil (níveis de MPO mais baixo), sendo que esta OD (95%) vai aumentando à medida que vai decorrendo o tempo pós admissão. O mesmo se verifica nos indivíduos cujo cTnI se encontrem mais elevados nos intervalos de referência (tabela 3.5)

Clinicamente, MPO mostrou ser um excelente meio para identificar indivíduos em risco de desenvolver um evento cardiovascular grave ou morte no intervalo de seis meses, em combinação com cTnT, quando em medições na admissão e quatro horas após a mesma. Noventa por cento dos doentes que nos seis meses seguintes iriam sofrer algum evento cardiovascular grave ou até mesmo morte, apresentaram elevações na concentração de MPO nas primeiras 16 horas após admissão. [40]

MPO mostrou noutros estudos verificar que a sua concentração é mais elevada em indivíduos com ocorrência de EAM, comparativamente a indivíduos com AI. Os indivíduos cujos valores deste enzima se encontrem elevados têm, no espaço de um mês maior risco de vir a sofrer um SCA ligeiro (9.3% vs. 4.6%,  $P < 0.001$ ). Neste estudo, MPO mostrou ter menos valor preditivo a 6 meses (16.5% vs. 14.0%,  $P=0.18$ ), relativamente a estudos mencionados anteriormente. [42]

Foi possível verificar também a utilidade de MPO de rapidamente identificar aqueles que têm um baixo risco de vir a desenvolver um evento cardiovascular ou

morte, permitindo uma maior eficiência na triagem, diminuindo o tempo de espera e o custo operacional. Ficou comprovado também que a sua associação com cTnT permite reduzir o erro associado ao resultado negativo para cTnT isolado, que é o procedimento estandardizado, e que leva a que 44,4% (95% CI) dos eventos cardiovasculares nos seis meses seguintes não sejam detetados, contra apenas 9,3% (95% CI) do uso da associação dos dois marcadores biológicos na altura da admissão, aumentando assim a sensibilidade dos meios de prognóstico. MPO mostrou ser útil na identificação de possíveis casos de risco de vir a sofrer um evento patológico cardiovascular grave, mesmo quando os níveis de cTnI se encontravam dentro de valores normais. [40]

**Tabela 3.5** – Comparação do primeiro Quartil com os restantes, em relação à previsão de futuro evento cardiovascular, em colheitas realizadas em diferentes espaços temporais desde a admissão (Adaptado de Nicholls *et al.*, 2011)

	Quartil 1		Quartil 2		Quartil 3		Quartil 4	
	N	OR	OR (95% CI)	P	OR (95% CI)	P	OR (95% CI)	P
<b>Baseline</b>	490	1.0	1.3 (0.8–2.2)	0.31	2.0 (1.2–3.3)	0.01	2.4 (1.4–4.1)	0.001
<b>4h</b>	423	1.0	2.6 (1.4–5.0)	0.003	5.1 (2.7–9.5)	<0.001	5.9 (3.2–11.1)	<0.001
<b>8h</b>	387	1.0	1.7 (0.9–3.3)	0.09	3.4 (1.8–6.4)	<0.001	5.2 (2.8–9.8)	<0.001
<b>16h</b>	372	1.0	3.4 (1.6–7.3)	0.002	6.7 (3.2–14.2)	<0.001	9.9 (4.7–20.9)	<0.001
<b>Doentes cujos valores de cTnI se encontrava dentro dos intervalos de referência</b>								
<b>Baseline</b>	251	1.0	1.5(0.7–3.4)	0.33	1.6 (0.7–3.8)	0.24	1.7 (0.7–4.0)	0.23
<b>4h</b>	217	1.0	3.0 (0.9–10.1)	0.08	6.0 (1.8–20.1)	0.004	8.3 (2.5–26.9)	<0.001
<b>8h</b>	202	1.0	6.1 (1.3–29.2)	0.02	13.1 (2.8–61.4)	0.001	17.6 (3.8–81.9)	<0.001
<b>16h</b>	195	1.0	4.0 (1.0–16.1)	0.048	5.9 (1.5–22.9)	0.01	7.9 (2.0–31.3)	0.003

Através da análise de dados das diversas medições de MPO verificou-se que se na admissão o indivíduo apresentava valores elevados, e nas medições seguintes esse valor diminui, o risco de vir a sofrer um evento cardiovascular ou morte diminui, assim como um aumento dos níveis de MPO numa medição aumenta o risco da ocorrência desses eventos. [39, 40]

A possível influência dos valores de MPO na terapêutica parece ser baixa, pois os resultados obtidos foram similares para doentes que realizaram terapêutica mais invasiva ou mais conservadora, baseada em fármacos. [42]

### Proteína C Reativa

A proteína C reativa (PCR) é produzida no fígado, sendo libertada na corrente sanguínea como resposta a um estímulo inflamatório [15]. Um dos processos que contribui para a instabilização da placa aterosclerótica, acompanhando a sua erosão e/ou rutura, é a inflamação. PCR não tem um transportador específico, encontrando-se assim sobre a forma livre no sangue. É passível de se considerar a utilização da CRP como marcador biológico de um SCA, através de utilização de métodos de alta sensibilidade (hs-CRP), por diferentes métodos analíticos, tais como nefelometria, turbidimetria, luminometria e ELISA. [43, 44]

Está descrito por vários autores a elevação da concentração de biomarcadores inflamatórios em NST-SCA, nomeadamente na angina instável. Mais recentemente foi descrito o seu aumento em EAM.[43]

Vários autores consideram a concentração de PCR 3.0mg/l como o valor de referência, sendo que estudos em que se utilizou este valor limite, mostraram piores prognósticos na angina instável e em EAM, existindo maior ocorrência de eventos coronários e morte, sendo na maioria dos estudos, a previsão independente da concentração de cTns. [45]

Sheikh *et al*, 2012, verificaram que em diferentes grupos, mais de 50% (CI 95%) dos indivíduos que sofreram eventos coronários, a concentração de PCR era superiores a 50mg/l, enquanto em mais de 20% (CI 95%) a concentração de PCR estava entre 50 mg/l e 3 mg/l.[46]

Dados recentes apontam para que os níveis de PCR permanecem elevados, semanas ou até meses, após um possível desaparecimento dos sintomas físicos, dependendo do grau de inflamação. Em caso de se tratar de um evento coronário de baixa gravidade, os níveis de PCR podem rapidamente voltar ao normal.

**Tabela 3.6-** Valor preditivo de PCR para a ocorrência de efeitos adversos em vários estudos elaborados (sheikh *et al.*, 2012)

Estudo	Sensibilidade	Especificidade	VPP	VPN
Liuzzo <i>et al.</i> CRP(≥3mg/l)	90	82	90	-
Morrow <i>et al.</i> CRP(≥15.5mg/l)	86	76	-	-
Bhagat <i>et al.</i> CRP(≥4mg/l)	78.9	96	93.75	85.74
Sheikh <i>et al.</i> CRP(≥3mg/l)	86	78	88	73

VPP – valor preditivo positivo VPN – valor preditivo negativo

Vários autores tentaram verificar parâmetros associados ao PCR (tabela 3.6), de modo a comprovar a sua utilidade clínica, não só numa perspetiva de estratificação de risco, numa janela temporal de dias ou até meses, mas também de diagnóstico, já que foi observado que a concentração de PCR em indivíduos com SCA está na maior parte dos casos elevada às 6 horas, após os primeiros sintomas.

Existem bastantes evidências do valor prognóstico de PCR a longo prazo (>3 meses – tabela 3.7), no entanto a curto prazo (<30 dias) verifica-se uma heterogenicidade de resultados, o que pode comprometer a sua utilização clínica.

**Tabela 3.7-** Características dos estudos que avaliaram o valor preditivo de PCR a longo prazo (Adaptado de Esteves *et al.* 2010)

Autor	Ano	Nº doentes	População	Seguimento	Resultados	Limite de referência	Resultados (PCR alto vs PCR baixo)*
Winter	1999	150	NSTE-SCA	6 meses	Morte, EAM, AI	5 mg/L	23.0% vs 1.0%
Ferreirós	1999	199	AI	3 meses	Morte, EAM, AI	15 mg/L	77.0% vs 13.0%
Lindahl	2000	917	NSTE-SCA	3 anos	Morte	10 mg/L	17.0% vs 6.7% RR= 2.6 (1.5-4.5)
Heeschen	2000	447	AI	6 meses	Morte, EAM	10 mg/L	19.0% vs 5.4% OR=1.97 (1.2-3.6)
Mueller	2002	1042	NSTE-SCA	2 anos	Morte	10 mg/L	13.0% vs 3.9% OR= 4.07 (2.3-7.1)
Bodi	2005	515	NSTE-SCA	6 meses	Morte, EAM	11 mg/L	23.0% vs 8.9% OR=2.1 (1.2-3.6)
Scirica	2007	3225	SCA	10 meses	Morte	9 mg/L	HR= 2.2 (1.6-3.0)

\*PCR alto ou baixo relativamente ao limite de referência

OR- Odds ratio; RR- Risco relativo HR- Hazard ratio

SCA- Síndromes coronárias agudas; AI- Angina instável; NSTE-SCA- Síndromes coronárias agudas sem elevação ST

São necessários mais estudos de modo a inferir a relação entre a isquemia do miocárdio e hs-PCR, pois os resultados até à data são bastante contraditórios. [44]

No que diz respeito à decisão terapêutica, foram evidenciados resultados que mostram o benefício do tratamento com estatinas em indivíduos que apresentem elevação de PCR, não sendo observável para já benefícios nos níveis de PCR com o tratamento com aspirina.[20]

Embora já existam estudos válidos e até já exista alguma aplicação terapêutica da PCR, principalmente ao nível da AI, as atuais *guidelines* ESC/ACC não definem uma posição clara de PCR em termos de utilização como marcador biológico. [43]

## Homocisteína

A concentração serológica deste aminoácido homólogo da cisteína, tem sido associado a um aumento do risco de doença coronária isquémica, trombose venosa, entre outras. É sugerida uma ação estimulante sobre a lesão das células endoteliais, estimulando fatores tecidulares, promovendo um estado de hipercoagulação e a libertação de peróxido de hidrogénio, entre outros agente oxidantes, e estimulando diretamente a aterogénese, pese os mecanismos de ação não estarem ainda totalmente esclarecidos. [47-49]

A sua concentração é passível de ser diminuída pela administração diária de ácido fólico, vitamina B12 e vitamina B6, sendo que apesar dessa redução dos níveis de homocisteína estar verificada por diversos autores, não foram comprovados ganhos de saúde com essa diminuição. [47]

Está comprovado que existe predisposição genética que confere maior risco de vir a desenvolver hiperhomocisteinémia, como uma deficiência na enzima cistationa  $\beta$ -sintetase, que catalisa a condensação da serina e da homocisteína para formar a cistationa, ou na metilenotetrahidrofolato redutase, que catalisa a a remetilação da homocisteína no aminoácido metionina. [47]

Os ensaios realizados detetam a homocisteína total (livre mais conjugada) presente no sangue/soro, pois tem maior estabilidade, apesar de ser possível a sua

quantificação na urina. A quantificação da homocisteína livre além de não ser tão fiável, apresentava um processo complexo, dificilmente aplicado clinicamente. [50] A quantificação de homocisteína total pode ser realizada através de ensaios radioenzimáticos, e quantificação por HPLC, cromatografia gasosa ou espectrofotometria de massa. [50, 51]

A homocisteína pode estimular a insuficiência cardíaca, e conseqüentemente a isquemia do músculo cardíaco, por promoverem a disfunção endotelial. Alguns autores [51], compararam dois grupos de indivíduos que apresentavam sintomas de SCA, um grupo com valores elevados de homocisteína e outro com valores normais, comparando a predisposição para vir a desenvolver insuficiência cardíaca. No grupo de indivíduos em que os valores de homocisteína se encontravam elevados, 43,7% ( $P < 0,001$ ) desenvolveu IC, contra apenas 12,5% ( $P < 0,001$ ) no grupo comparador, mostrando que este aminoácido confere predisposição para o desenvolvimento de IC (OD = 2.92). Outros autores também verificaram a utilidade da homocisteína como fator de risco para a IC, e provaram a sua associação independente com a gravidade da mesma em doentes com Enfarte do Miocárdio Crônico, sendo o uso da homocisteína como previsor de risco recomendada neste grupo. [52]

### **Neurohormonas usadas como biomarcadores**

Uma neurohormona é um composto químico regulador de processos, atividade celular e tecidual em diversas áreas do organismo, sendo produzida nas glândulas secretoras neuronais, tais como a hipófise e o hipotálamo. [53-55]

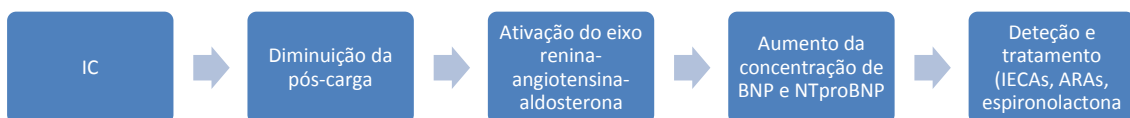
Em resposta em estímulos que são característicos de patologias cardiovasculares, tais como alterações na osmolaridade plasmática e a hipovolémia arterial, há uma estimulação do sistema nervoso simpático, tal como do eixo renina-angiotensina-aldosterona e da produção da hormona anti-diurética, a Arginina Vasopressina (AVP).[53, 56]

O péptido natriurético cerebral (BNP), e o pró-péptido natriurético cerebral N-terminal (NT-proBNP), são intitulados de péptidos natriuréticos, por participarem na regulação da natriurese do organismo, contrariando a fisiopatologia da lesão cardíaca

e disfunção do músculo cardíaco, através da estimulação de diversos processos, tais como do relaxamento do mesmo, inibição da fibrinólise, da hipertrofia e da inflamação [53]. Podem ter grande utilização como biomarcadores de várias patologias cardíacas, devido ao seu papel preponderante no surgimento e evolução fisiopatológica da doença. Assim, diversos estudos têm-se focado nestes péptidos como marcadores no diagnóstico, mas especialmente no prognóstico da doença, de modo a terem um peso importante na decisão clínica. [53, 56]

Dado que a AVP é bastante instável e de difícil quantificação, não é vantajosa a sua utilização como biomarcador. Deste modo, estudos recentes realizados visam a Vasopressina C-terminal (Copeptina), péptido que tem origem no mesmo precursor que a AVP sendo equimolar em relação ao mesmo (ver página 40), assim como o BNP, e o NT-proBNP, também equimolares entre si e com utilidade comprovada na IC. [56, 57]

Os péptidos natriuréticos funcionam como reguladores da pressão sanguínea, sendo libertados em resposta ao aumento de volume e pressão ventricular. Através do aumento da excreção de sódio e água, que se encontra diminuída pela ativação do eixo renina-angiotensina-aldosterona, fazem o controlo da volémia, contribuindo para esse controlo também a sua inibição da secreção de aldosterona e renina. [54]



**Figura 3.4-** Processo fisiológico da IC relacionado com os péptidos natriuréticos e tratamento da patologia

BNP e NT-proBNP podem ser indicadores de eficácia terapêutica, na medida em que vários estudos mostram que a sua concentração se correlacionam com a evolução da doença, e com os resultados adversos da mesma. [56-58]

Focando-se no estudo do NT-proBNP, Haack *et al.*, 2010, determinaram o seu valor prognóstico relativamente à dimensão do EM com elevação ST, e à função ventricular esquerda (Tabela 3.8).

**Tabela 3.8-** Alguns resultados obtidos através da quantificação de NT-proBNP e por Cardiovascular magnetic resonance (CMR), referentes a todos os participantes (Adaptado de Haeck *et al.*, 2010)

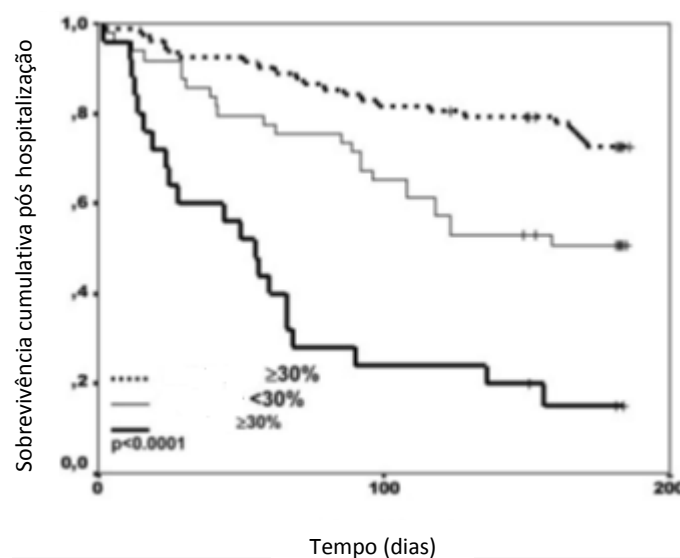
	<b>NT-pro-BNP ≥260 pg/ml (n=52)</b>	<b>NT-pro-BNP &lt;260 pg/ml (n=154)</b>	<b>Valor de p</b>
<b>NT-pro-BNP (pg/ml)</b>	1,406 ± 2,413	71 ± 63	<0,001
<b>Massa ventricular esquerda no final da diástole</b>	52 ± 13	45 ± 9	<0,001
<b>Volume ventricular esquerdo no final da diástole</b>	110 ± 34	87 ± 21	<0,001
<b>Volume ventricular esquerdo no final da sístole</b>	66 ± 35	42 ± 18	<0,001
<b>Fração de ejeção ventricular esquerda</b>	43 ± 13	52 ± 9	<0,001
<b>Tamanho do enfarte</b>	10 ± 8	5 ± 5	<0,001
<b>Nº de segmentos transmurais (%)</b>	15 ± 14	6 ± 10	<0,001

Dois grupos, divididos segundo a quantificação de NT-proBNP através dos imuno ensaios (maior ou menor que 260 pg/ml) obtida na admissão, mostraram que níveis elevados de NT-proBNP estão associados a níveis mais elevados de outros biomarcadores como CK-MB massa, cTn, e PCR de alta sensibilidade. O grupo em que foi detetada maior concentração de NT-proBNP mostrou ter sempre menor função ventricular, sendo o indicador mais forte de baixa fração de ejeção ventricular esquerda (LVEF), e um forte predictor independente da função cardíaca em doentes com EAM que não afete a parede anterior do coração, comparativamente as outros biomarcadores clássicos como as cTn e a CK-MB massa. O BNP, tal como anteriormente mencionado para o NT-proBNP, identifica doentes em risco de vir a desenvolver disfunção ventricular esquerda. [59, 60]

A insuficiência cardíaca tem também uma grande importância nos cuidados hospitalares, é necessário saber prever qual a evolução esperada da doença no momento da alta hospitalar, que hoje em dia é baseada em critérios empíricos, e observacionais. Neste contexto, Bettencourt *et al.*, 2004, estudaram também o NT-proBNP como biomarcador de prognóstico a seis meses, após alta hospitalar.

Verificou-se que a variação dos níveis de NT-proBNP durante o período de hospitalização seria o principal elemento de previsão de morte ou readmissão após alta hospitalar. Assim, um doente em que os níveis de NT-proBNP diminuem durante a

hospitalização tem um melhor prognóstico que outro, em que os níveis de NT-proBNP se mantenham, sendo que um doente em que os níveis aumentem tem o prognóstico mais adverso (figura 3.5). Também o valor de NT-proBNP no momento da alta hospitalar mostrou estar relacionado com a previsão da evolução da doença. O tratamento nestes casos tem de ser adaptado ao grau da patologia. Podem ser utilizados IECAs e/ou Bloqueadores  $\beta$  no caso de uma disfunção sistólica ventricular, ou espironolactonas na IC, ou tratamento cirúrgico. [58]



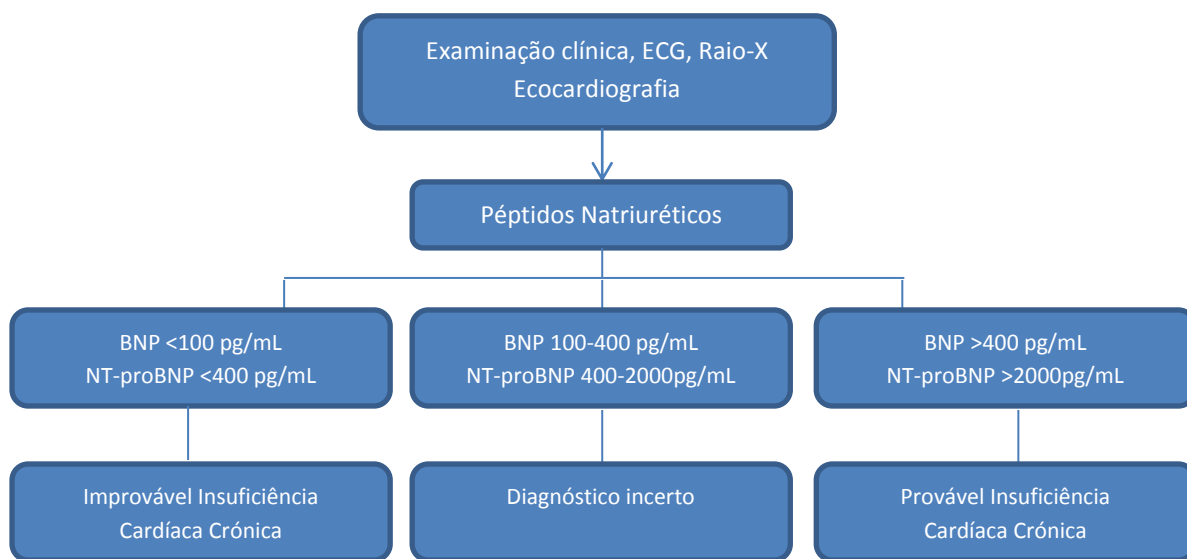
**Figura 3.5-** Sobrevivência cumulativa após hospitalização nos grupos de doentes que durante a hospitalização reduziram 30% ou mais, alteraram menos de 30%, ou aumentaram 30% ou mais as concentrações de BNP (Adaptado de Bettencourt *et al.*, 2004)

Vários estudos têm verificado uma redução dos níveis de BNP em resposta à terapêutica prolongada com IECAs, ARAs e espironolactona. Este tipo de terapia, através desta redução dos níveis de BNP, leva à obtenção de um melhor prognóstico[61]. No entanto em caso mais graves, estes efeitos benéficos não são tão notórios. [62]

A aplicação clínica de neurohormonas como marcadores biológicos tem sido uma questão bastante estudada por diversos autores, sendo discutido o seu uso no diagnóstico de patologias como a insuficiência cardíaca, tanto congestiva como não congestiva. [63, 64]

Na insuficiência cardíaca são utilizados estes marcadores, juntamente com outros meios de diagnóstico, tais como sintomas físicos, e meios imagiológicos, como o

ECG, o Raio-X torácico, e a ecografia[19]. Um nível elevado de péptidos natriuréticos é sinónimo de um diagnóstico pior, podendo ser necessários meios de tratamento mais agressivos. Estes marcadores biológicos são utilizados, e incluídos nas recentes *guidelines* terapêuticas para a IC devido à capacidade de detetar stress a que está submetido o miocárdio, e devido ao seu tempo de semi-vida bastante elevado permitem obter um prognóstico no momento anterior a ser averbada a alta hospitalar, e permitem a monitorização da terapêutica. [19]



**Figura 3.6-** Procedimento de diagnóstico de IC com péptidos natriuréticos, em doentes não tratados com sintomas de IC (*guidelines* ESC 2012)

O BNP sendo libertado pelas células no ventrículo em resposta a estímulos tensionais na parede do mesmo. Quanto maior a tensão exercida, maior a quantidade de BNP produzida. O BNP mostrou-se a substância mais eficaz na deteção de IC crónica, sendo o valor de 100 pg/mL o valor de separação entre grupos, sendo a sensibilidade para a patologia de 90%, especificidade 76% e eficácia de 83% na deteção da patologia. Valores inferiores a 50 pg/mL tiveram um valor preditivo negativo de 96%. Os resultados foram bastante promissores aquando do cálculo da área sob a curva (AUC), dando um valor de 0,91.[64]

Ao estudar o NT-proBNP e a sua aplicação no diagnóstico de IC, pode-se também verificar que para valores acima do limite estabelecido de 36 pmol/L, a sensibilidade para a deteção da patologia foi 100%, sendo a especificidade de 70%, o

valor preditivo negativo 100%, o valor preditivo positivo foi de 6%. Estes resultados, apoiados por uma AUC de 0,92, mostram uma possível aplicação terapêutica do NT-proBNP no despiste e exclusão do diagnóstico de IC, não tendo este biomarcador porém um carácter confirmatório, devido ao baixo valor preditivo negativo, sendo por isso necessário informação adicional, obtida pelo uso de outro biomarcador, ou outra técnica devidamente validada para confirmar o diagnóstico. [19, 64]

Também no diagnóstico de SCA, “O BNP pode ser quantificável 16 horas após EAM, tendo um segundo pico 2 a 3 dias após esse mesmo evento.”[65]. Os seus níveis serológicos também estão aumentados na Angina Instável, e na angina estável, porém a elevação é menor na última. Nestes casos, o início do tratamento pode diminuir os valores de BNP, sendo que no EAM não é detetável o segundo pico de concentração mencionado anteriormente aquando da terapêutica continuada com IECAs [65]. Foram verificados valores de especificidade e sensibilidade de 76% e 71%, respetivamente na deteção de EAM, com um VPN de 96%. [66]

Quanto mais elevados os valores de BNP, maior a gravidade e a extensão da lesão coronária arterial, sendo verificado por alguns autores como marcador independente, apesar de muitas vezes se associar estes aumentos como dependentes e interligados à função ventricular esquerda. [67]

## **Biomarcadores com futura utilização clínica**

### **Copeptina**

A copeptina também intitulada de vasopressina C-terminal, análogo da AVP com cinética similar, faz parte das neurohormonas que intervêm na natriurese do organismo, através de uma ação hemodinâmica e osmorreguladora, e têm influência nos níveis de stress [53, 68]. Tendo uma boa estabilidade e sendo passível de ser facilmente quantificada através de ensaios de quimioluminescência, tem sido

atualmente estudada a utilidade da copeptina no prognóstico de patologias cardíacas tais como EAM e IC crónica e aguda. [69]

Estudos recentes avaliaram a utilização clínica de Copeptina em caso de urgência, tendo sido detetada, em alguns casos, a sua elevação mais rapidamente que a elevação de cTnT. Copeptina mostra ter, em conjunto com as cTn, um valor preditivo negativo superior a 99%, sendo por isso uma boa opção na exclusão de EAM, e mostra também uma ação sinérgica com as cTn no diagnóstico da patologia. [38, 69]

Relativamente à IC, esta neurohormona mostrou ser um bom previsor de risco a longo prazo (>60 dias) de morbilidade e mortalidade, podendo assim ser utilizada em conjunto com BNP ou NT-proBNP. [69]

Futuramente, mais desenvolvimentos no estudo e no esclarecimento da ação desta neurohormona será benéfico, pois poderá ajudar no desenvolvimento de fármacos que estão a ser estudados para a IC, os antagonistas dos recetores da vasopressina, e ajudar na aplicação dos mesmos. [69]

A copeptina, não é específica do tecido cardíaco, pois pode estar elevada noutras situações patológicas, tais como infeções, diabetes, shock séptico, doença pulmonar, lesão traumática no cérebro ou hemorragias. [68, 69]

### **Análise comparativa – BNP, NT-proBNP, Copeptina**

Voors *et al.*, 2009, elaboraram estudos comparativos das três neurohormonas, Copeptina, BNP e NT-proBNP, como biomarcadores de prognóstico, no que concerne à mortalidade, incidência de EM e AVC em doentes com insuficiência cardíaca, resultado de anterior EM, sendo as análises sanguíneas elaboradas 3 dias após EM e aos 30 dias e um ano de seguimento. Observaram então um maior valor prognóstico associado à Copeptina (tabela 3.9), em relação aos restantes compostos, tal como já havia sido estudado por outros investigadores [70, 71]

**Tabela 3.9-** Comparação entre características de Copeptina, BNP e NT-proBNP  
(Adaptado de Voors *et al.*, 2009)

	<b>Copeptina</b>	<b>BNP</b>	<b>NT-proBNP</b>
<b>Sensibilidade (%)</b>	67,7	50,0	53,1
<b>Especificidade (%)</b>	82,5	79,2	79,9
<b>Valor preditivo positivo (%)</b>	39,6	28,6	30,4
<b>Valor preditivo negativo (%)</b>	93,8	90,5	91,1

Estudando a evolução plasmática de BNP, NT-proBNP e copeptina aquando da ocorrência de EAM, podemos inferir que a concentração de BNP aumenta rapidamente nas primeiras 24 horas atingindo um pico, voltando à normalidade posteriormente. Pode por vezes aumentar cerca de 5 dias depois dependendo da extensão do EM. O NT-proBNP atinge o pico de concentração dois dias após EAM, enquanto a Copeptina atinge um pico de concentração no dia 1, estando inclusive bastante mais elevada que nos dias seguintes, pois tal como o BNP, tendo a estabilizar. Tanto a copeptina (OR=4,14) como o NTproBNP (OR= 2,26), juntamente com outros fatores específicos de cada indivíduo mostraram ser uteis no prognóstico de morte ou Insuficiência Cardíaca, no espaço de 60 dias. O BNP e o seu derivado N-terminal mostraram, através de análise multivariável terem uma associação independente de fatores físicos e de valores de ECG, cTnT ou PCR com a mortalidade e com a recorrência de SCA, tanto em doentes com EAM com elevação ST, com EAM sem elevação ST e na angina instável. NT-proBNP encontrava-se também mais elevada em doentes que teriam sofrido EAM com elevação ST, do que em doentes que tenham sofrido EAM sem existência de elevação ST. [57, 60]

### Ácidos gordos ligados de proteínas no coração (H-FABP)

Na ocorrência de um SCA, um dos parâmetros que influencia a evolução da doença, é a deteção precoce e rápida ação, logo após os primeiros sintomas. É assim

necessário promover meios de diagnóstico que permitam com a sensibilidade e especificidade adequada, uma rápida detecção da patologia, ou ausência da mesma. [6]

H-FABP (*Heart fatty acids binding protein*), é uma proteína de baixo peso molecular, que tem como função transportar ácidos gordos no interior da célula. Presente no citoplasma das células musculares cardíacas, representando “4-8% do total das proteínas citoplasmáticas nos miócitos” sendo libertada rapidamente após rutura das membranas celulares, após evento necrosante.[21, 72].

O mecanismo de libertação é similar ao das cTn, mas sendo que se tratam de proteínas de mais baixo peso molecular, a sua difusão é mais rápida, encontrando-se rapidamente na circulação após o evento isquémico, mas também na urina, sendo que neste caso quanto maior a presença, maior a gravidade da lesão. A sua cinética é similar à Mioglobina. [73, 74]

**Tabela 3.10-** Resumo de diversos tecidos contendo as diferentes formas de FABP  
(Adaptado de Pelters *et al.*,2005)

Tecido	Parte	H-FABP (µg/g)	L-FABP (µg/g)	I-FABP (µg/g)	B-FABP (µg/g)
<b>Coração</b>	Epicárdio	540	-	-	-
	Miocárdio	600			
	Endocárdio	550			
<b>Músculo Esquelético</b>	-	173	-	-	-
<b>Fígado</b>	-	-	2700	-	-
<b>Intestino Delgado</b>	Duodeno	3.5	124	2.22	-
	Jejuno	4.9	198	4.79	
	Íleo	3.2	58	1.04	
	Colon	2.7	26	0.27	
<b>Cérebro</b>		27.6*	-	-	1.98*

\*valor médio das diferentes regiões do cérebro

A sua distribuição no músculo cardíaco é extensa, mas também se encontram presentes epítomos de FABP, em menor extensão no músculo-esquelético, no cérebro, no intestino, na glândula mamária lactente e placenta, no fígado e no rim (Tabela 3.10). Devido à variedade de epítomos de FABP são necessários ensaios bastante específicos para a detecção de H-FABP, sendo bastante utilizados os eletroimuno ensaios e os ensaios de aglutinação com latex, com o uso de anticorpos específicos.

Tendo sido a sua liberação do miocárdio lesionado descoberta em 1988 (Glatz *et al.*) e existindo cada vez mais ensaios imunológicos específicos para este epítipo, as H-FABP têm sido associado a uma detecção rápida e precoce de lesão cardiomiocitária em diversos estudos elaborados. Nesse sentido, foram realizados estudos que mostraram uma associação entre o H-FABP e a lesão muscular cardíaca, não só em SCA, mas também na angina estável e na insuficiência cardíaca.[73, 75, 76]

Tem sido defendido por alguns autores a sua conjugação com troponinas na detecção de lesão cardíaca permitindo um aumento de sensibilidade precoce de EAM (71,4% nas primeiras três horas e 88,2% de três a seis horas), logo após início dos sintomas[77]. No entanto, falta-lhe cardiospecificidade, pois tem bastante distribuição no músculo-esquelético, estando também elevada em qualquer lesão do músculo-esquelético, podendo os valores de H-FABP e dos restantes epítipos serem influenciados pela idade, devido à função renal que diminui com a idade, e pelo sexo, devido à diferença de massa muscular e consequente liberação destas proteínas. Nestes casos é bastante importante o estabelecimento de limites de referência de modo a tornar o ensaio o mais preciso possível, sendo este limite para muitos autores um valor perto de 6µg/L, apesar de não existir ainda consenso relativamente a estes valores. [73] [78]

H-FABP é quantificável no plasma 1 a 3 horas após a lesão, com um pico de concentração por volta das 4 horas para doentes a receber terapêutica antitromboticária, e por volta das 8 horas para doentes sem qualquer terapêutica. O período de diagnóstico do H-FABP é de 24 a 30 horas, pois os valores rapidamente voltam ao normal, sendo que esta característica cinética faz com que este marcador seja bastante útil em casos de re-enfarte, pois a sua concentração sérica baixa, e volta a subir logo após os primeiros sintomas. [73, 74]

Fazendo a comparação entre o H-FABP e outro biomarcador clássico, a mioglobina, verifica-se que apesar de terem uma cinética similar, o H-FABP está presente em maior quantidade nos tecidos cardíacos. Também os níveis normais de H-FABP em circulação são bastante menores que os de mioglobina, tendo por isso uma maior sensibilidade (Tabela 3.11). É possível verificar, através de diversos estudos elaborados, a superioridade de H-FABP em relação à mioglobina na avaliação de EAM

em praticamente todos os parâmetros em avaliação, não obstante da variação temporal entre os primeiros sintomas ou admissão, e a altura em se procedeu à quantificação dos marcadores biológicos, tendo em alguns casos sido feitas quantificações seriadas dos mesmos (tabela 3.11).

**Tabela 3.11-** Desempenho dos níveis plasmáticos de FABP e mioglobina na deteção de EAM: comparação de vários estudos (Adaptado de Pelters et al.,2005).

Referência	Nº de doentes (centros envolvidos)	EAM (%)	Tempo de admissão (h)	URL		Sens. (%)		Esp. (%)	
				FABP (µg/L)	Mb (µg/L)	FABP	Mb	FABP	Mb
Abe et al.	123 (1)	100	<8	11	110	80	69*	-	-
Ishii et al.	165 (1)	60	3.5 (3-12)	12	105	82	73	86	76
Panteghini et al.	35 (1)	77	3.6 (2-5)	10	50	63	74	100	88
Glatz et al.	83 (1)	100	2.8 (1-4)	5	60	78**	53	-	-
Haastrup et al.	130 (1)	16	<6	8	70	90	81	81	89
Okamoto et al.	189 (1)	74	4.0 (0-12)	6.2	50	93	89	67	57
Ghani et al.	460 (3)	21	3.0 (3-7)	12	84	39	38	95	95
Obkaru et al.	88 (1)	65	3.0	6.2	-	95	53	83	83
Pagani et al.	41 (1)	83	2.6 (1-4)	6.1	49	91**	65	-	-
Nakata et al.	133 (8)	44	6.0 (0-48)	6.2	60	86	77	100	100
Seino et al.	371 (6)	49	2-24	6.2	-	95	62	49	58
	68 <sup>1</sup>	100	<2	6.2	-	89	22	52	94

<sup>1</sup>-Subgrupo de doentes admitidos nas primeiras 2h \*P<0,5 \*\*P<0,01

URL- Limite de referência superior; Sens.-sensibilidade; Esp.- especificidade; Mb- mioglobina

H-FABP mostrou ter a capacidade de detetar pequenas lesões no músculo cardíaco em doentes com AI com elevada sensibilidade, mostrou poder correlacionar-se com a gravidade e extensão do enfarte, e ser indicador de deterioração de função ventricular na Insuficiência Cardíaca Congestiva, tal como as cTn. A sua capacidade de prognóstico de futuros eventos cardiovasculares ou até morte, assim como de influenciar a terapêutica em grupos de alto risco, começa a ser estudada, tendo sido observados resultados prometedores por parte de diversos autores, que mostram que valores mais elevados de H-FABP são indicadores independentes de futuros eventos cardíacos, como EAM, ou até morte, em grupos estudados durante diversos meses.

Estas possibilidades estão a ser estudadas tendo em conta a cinética da proteína, dado que esta tem um rápido pico e descida de concentração. [73, 79]

A comparação com as cTn foi feita, tendo como objetivo testar a sensibilidade e a rapidez de diagnóstico, ao que se inferiu, que na maioria dos casos a deteção do EAM foi mais rápida através do H-FABP, sendo que esta proteína é detetável de uma a três horas após a lesão tecidual, mais rapidamente que as cTn que são detetáveis após quatro a dez horas após a lesão. [74]

Cavus *et al*, 2006, verificaram que na primeira hora a especificidade de H-FABP era maior que a verificada nos biomarcadores clássicos cTn, CK-MB e mioglobina, sendo que na quarta hora, esta especificidade era similar à verificada para CK-MB e cTn e maior que a observada para a mioglobina. Seino *et al.*,2003, verificaram que a sensibilidade de H-FABP na segunda hora após o início dos sintomas apresentava valores mais elevados que os observados para cTn e mioglobina.

Numa perspetiva de diagnóstico foram avaliados os valores de sensibilidade e especificidade do H-FABP. Mad *et al.*,2007, verificaram que a sensibilidade e a especificidade global na deteção de EAM, foram de 69% (95%CI) e 74% (95%CI) respetivamente. A sensibilidade mostrou ser mais elevada em indivíduos com idade igual ou superior a 55 anos (78% (95%CI)) e com o tempo após o inicio dos sintomas, sendo 91% (95%CI) mais de seis horas após o início dos mesmos. A especificidade pelo contrário mostrou-se mais elevada na primeira medição, duas horas após o início dos sintomas (78% (95%CI)) e em indivíduos com idade igual ou inferior a 55 anos (89% (95%CI)).

É possível verificar que o H-FABP é um biomarcador útil no rápido diagnóstico da origem da patologia, porém o seu uso como marcador único não é ainda ponderável, é mais utilizado com certeza como teste de exclusão da patologia do que como teste de confirmação, ainda assim necessita de ser acompanhado por outro teste mais preciso como por exemplo a quantificação das cTn. Tem também utilidade no prognóstico de lesão no miocárdio, porém a automatização de processos é requerida para ser possível uma maior aplicação clínica. [73, 74]

## Metaloproteinases da Matriz (MMP)

Ligadas à regulação de sinais inflamatórios e à remodelação vascular, estas enzimas secretados por macrófagos e outras células relacionadas com a mediação da inflamação são associadas à vulnerabilidade e rutura de placas ateroscleróticas, e à agregação trombocitária, causadoras dos SCA, entre outras patologias cardiovasculares ligadas ao tromboembolismo e isquemia. Estão relacionadas também com o desenvolvimento de cardiomiopatias e na recuperação vascular após a ocorrência de um EAM. [80, 81]

Todas as enzimas da família das MMP têm um segmento estrutural similar, e o seu funcionamento está dependente do zinco e do cálcio. Estudos verificaram aumento de MMPs na circulação em resposta a citocinas em circulação resultantes do LDL elevado. O aumento de MMPs leva a degradação de filamentos de colagénio e elastina, levando à fragilização das paredes endoteliais.[81]

A Metaloproteinase 9 (MMP-9), é a variante mais expressa a nível vascular, relacionada com a aterosclerose, sendo por isso alvo de extensa investigação científica, estando comprovada a utilidade deste enzima como marcador biológico de rutura ou vulnerabilidade de placas, com utilidade no diagnóstico e no prognóstico a nível cardiovascular. [82]

Indivíduos contendo diferentes variantes da enzima terão diferenças na gravidade da patologia cardíaca, na medida em que as modificações existentes alteram a especificidade da enzima para o substrato, tendo influência na remodelação vascular e na estabilidade das placas ateroscleróticas. [82]

Através de imunoensaios é possível quantificar a presença de MMP-9 no plasma sanguíneo, sendo possível verificar, através de seguimento de diferentes grupos de indivíduos que tenham previamente sofrido um episódio isquémico, que os que apresentavam maiores níveis de MMP-9 tinham maior risco de vir a sofrer novo evento cardiovascular. Este marcador mostrou estar relacionado com a mortalidade associada à patologia cardíaca, e mostrou ter correlação com outros biomarcadores cardíacos, tais como CK-MB, verificando-se assim a sua associação com a gravidade e extensão da lesão cardíaca. [82]

Relativamente à sua aplicação clínica, Kobayashi *et al.*, 2011, verificaram que as MMP-9 se encontram mais elevadas em alguns grupos, tais como nos homens, nos idosos, nos diabéticos e nos fumadores, sendo que em casos de SCA, tanto com ou sem elevação ST se encontram significativamente aumentadas. Estes enzimas mostraram ter um maior poder de deteção precoce de SCA nas primeiras 4 horas após o início dos sintomas, sendo que mostram uma correlação inversa entre a concentração plasmática e o tempo decorrido desde os mesmos[83]. Comparando com hs-TnT, os valores de sensibilidade mostram-se superiores quando nas primeiras 4 horas, sendo que a partir desse período de tempo as cTnT tornam-se bastante superiores no estabelecimento do diagnóstico, tanto de SCA com ou sem elevação ST (tabela 3.12).

**Tabela 3.12-** Sensibilidade (sens.) e especificidade (esp.) de MMP-9 e hs-TnT da deteção de SCA (p<0,05) (Adaptado de Kobayashi *et al.*, 2011)

	<b>STESCA (&lt;4h)</b>	<b>STESCA (&gt;4h)</b>	<b>NTESCA (&lt;4h)</b>	<b>NTESCA (&gt;4h)</b>
<b>MMP-9</b>	Sens.: 85,2% Esp: 75,0%	Sens.: 75,3% Esp: 72,5%	Sens.: 68,0% Esp: 85,0%	Sens.: 58,5% Esp: 72,5%
<b>Hs-TnT</b>	Sens.: 62,5% Esp: 82,5%	Sens.: 98,8% Esp: 92,5%	Sens.: 64,0% Esp: 85,0%	Sens.: 95,1% Esp: 82,5%

Estes resultados mostram a real possibilidade de utilização de MMP-9 como marcador biológico numa fase inicial de um SCA, antes de serem utilizados outros biomarcadores de necrose tecidual, tal como TnT, na medida em que MMP-9 deteta um processo anterior na cascata reacional, a vulnerabilidade e rutura de placas ateroscleróticas. O seu uso concomitante com hs-TnT é também uma forte hipótese, sendo possível um diagnóstico mais específico através dessa abordagem, em relação à deteção apenas de um marcador biológico. [80, 83]

MMP-9 tem também um grande potencial de prognóstico em indivíduos em que tenha sido diagnosticada Angina Instável, pois esta pode estar associada à erosão e rutura de placas. A existência ou não de placas pode condicionar a deteção e o tratamento da AI, sendo que os indivíduos que não apresentam placas têm maior propensão para ter espasmos coronários. Assim, o valor de MMP-9 mostrou, tal como ser ou não fumador ativo, que estava associado com o risco de ter ou não placas,

sendo que estudos verificaram maior quantidade do enzima no grupo que apresentava placas ateroscleróticas, e menor no grupo que não apresentava as mesmas. [83, 84]

A utilização de MMP-9 como biomarcador prende-se com a evolução de ensaios especializados e comerciais, de modo a facilitar a sua deteção e melhorar o diagnóstico precoce nos SCA. [83]

### **Albumina modificada por isquemia (IMA)**

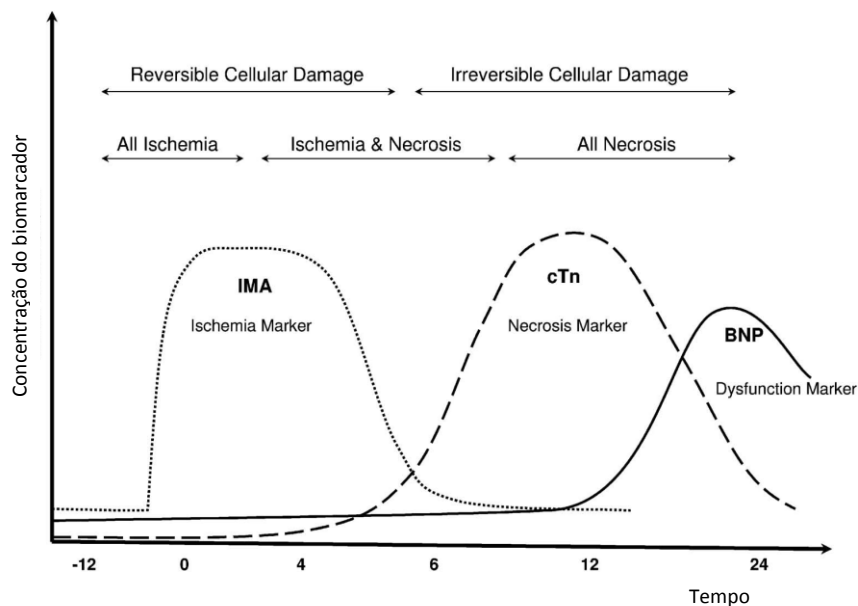
Este biomarcador de isquemia foi criado em laboratório, derivado da albumina presente no sangue, sendo capaz de prever a evolução da patologia num curto espaço de tempo aquando da entrada do doente nas urgências, permitindo uma rápida intervenção terapêutica.[85, 86]

Estruturalmente IMA contém um azoto terminal que se liga a metais, sendo que essa ligação fica reduzida na existência de isquemia. É possível detetar a quantidade de metal livre no soro através de um ensaio colorimétrico, sendo neste momento o Cobalto o metal utilizado para a realização do mesmo (ponto de deteção 75 a 85 unidades/mL), intitulado teste ABC. Este é um método indireto, não existindo ainda nenhum imunoenensaio direto mais específico. A vantagem deste biomarcador é permitir uma decisão terapêutica mais apoiada e ponderada, antes da existência de necrose, processo para o qual os biomarcadores atuais são mais direcionados. [85, 87]

Estudos realizados mostram o valor de IMA no diagnóstico de SCA, mostrando um valor de sensibilidade de 92.3% (95% CI 66.7%–98.6%), seis horas após a entrada nas urgências. Apesar do alto valor de sensibilidade, a especificidade deste biomarcador mostrou-se baixa, apresentando um valor máximo de 24.3% (95% CI 18.2%–31.7%) no momento da admissão [85]. Estes resultados mostram o que já se pensava sobre a IMA, nomeadamente que não é específico para o tecido cardíaco, mostrando poder estar elevada em casos de cirroses, infeções agudas, alguns cancros em fases mais avançadas ou até o exercício físico rigoroso. [85, 87]

A grande vantagem aparente deste biomarcador é a sua rápida deteção e pico de concentração, pois a sua concentração sobe logo após o início dos sintomas, sendo

que atinge um máximo, duas a três horas após os mesmos. A sua concentração volta ao normal cerca de 12 horas após os sintomas iniciais (Figura 3.8). [88, 89]



**Figura 3.7-** Liberação cinética de IMA em relação a outros biomarcadores cardíacos (cTn e BNP). Elevação dos marcadores não está à escala. (Adaptado de Gaze *et al.*, 2009)

Uma das questões mais debatidas relativamente a IMA tem sido descobrir se este marcador biológico tem capacidade de caracterizar a extensão da isquemia, na medida em que já está comprovada a sua relação com o processo. Resultados obtidos parecem indicar a não existência de associação entre IMA e a extensão da isquemia, pois não há correlação com outros marcadores biológicos, tais como cTn e CK-MB, que estão relacionados com essa extensão e com a fração de ejeção ventricular esquerda, que é um indicador da funcionalidade cardíaca. [86]

Alguns autores estudaram a aplicação deste tipo de marcador biológico no momento da admissão na urgência hospitalar (Tabela 3.13). Christenson *et al.*, 2001, fizeram colheitas na admissão, e partir das 6 até às 24 horas, em doentes com sintomas de SCA cuja cTnI estivesse negativa na admissão. Sinha *et al.*, 2003, também mediram a concentração de IMA nas primeiras 3 horas após a admissão, sendo que os resultados apontam para a capacidade de excluir a existência de um possível evento coronário agudo, e à sua capacidade de diagnóstico do mesmo.

**Tabela 3.13-** Parâmetros de avaliação da IMA (Adaptado de Sbarouni *et al.*, 2008)

	<b>Sensibilidade</b>	<b>Especificidade</b>	<b>NPV</b>	<b>PPV</b>
<b>Christenson et al.</b>	83%	69%	96%	33%
<b>Sinha et al.</b>	82%	46%	72%	59%

NPV-valor preditivo negativo; PPV-valor preditivo positivo

Observando a associação entre IMA e cTnT, verificou-se que a sensibilidade foi elevada (97,6%) e a especificidade bastante baixa (13,6%). Resultados obtidos através de meta-análises visando o uso de IMA em emergências médicas dão um NPV de 91% em uso como marcador único e 97% em associação com um valor normal de cTnT e ECG.[87, 90]

Em resumo, este biomarcador mostrou ter como principal utilidade a rápida exclusão de um possível SCA, devido ao ser NPV bastante elevado, sendo que mostrou ter ainda baixa especificidade cardíaca e pouco poder de prognóstico. É necessário ainda um melhor entendimento do mecanismo de ação da IMA, para possibilitar um maior uso a nível clínico.[56, 86, 87]

### **Fator de diferenciação do crescimento-15 (GDF-15)**

GDF-15 é uma citocina que está relacionada com a lesão tecidual em diversos órgãos, sendo que é estimulada a sua produção nestas situações. Está comprovada a sua relação com a lesão cardíaca, sendo que o seu aumento está associado a um pior prognóstico na IC, nos SCA e até no AVC.[91, 92]

Através de medições realizadas horas (seis e vinte e quatro horas) após a admissão hospitalar dos doentes, foi quantificado GDF-15 no plasma, através de métodos de imunoquimioluminescência, tendo sido comprovado a sua utilidade como fator de risco de futuros eventos vasculares em indivíduos com sintomas de isquemia cerebral. [91]

Esta substância mostrou conferir um pior prognóstico em termos de mortalidade a trinta dias e no espaço de um ano, podendo influenciar a terapêutica, tendo sido obtidos melhores resultados aquando da utilização de uma estratégia

terapêutica invasiva [15]. Existe uma elevação dos níveis serológicos de GDF-15 similar à elevação observada para CK-MB ou cTn após a ocorrência de um SCA.[92]

Apesar de apresentar boa sensibilidade para a lesão cardíaca, apresenta uma fraca especificidade para o tecido cardíaco, sendo ainda assim considerado uma boa solução conjuntamente com outros biomarcadores mais utilizados tais como BNP e cTn.[15]

### **Outras moléculas com possível utilização como biomarcadores da patologia cardíaca**

Várias moléculas têm sido testadas como possíveis marcadores biológicos de lesão cardíaca, porém muitas delas já mostraram não ter valor terapêutico acrescentado ou difícil aplicabilidade clínica. Grande parte destas moléculas está ligada ao processo de inflamação, vulnerabilidade ou ruptura de placas.

O ligando CD40 solúvel é um ligando celular que é libertado a partir de plaquetas e linfócitos ativados, sendo indicador de inflamação e da cascata da coagulação[93]. Estudos verificaram o seu potencial como previsor de risco de vir a sofrer eventos cardiovasculares a longo prazo, em doentes com doença arterial coronária, sendo que valores elevados deste ligando mostraram indicar duas vezes mais risco de sofrer um evento isquémico recorrente[93, 94]. Foram detetadas porém várias contrariedades a nível pré-analítico e analítico, relacionados com a estabilidade da molécula, tais como a velocidade de centrifugação, a temperatura da sala ou o tempo de análise, que fizeram com que a comunidade científica deixasse um pouco a utilização desta molécula, devido às dificuldades de aplicação na prática clínica[93, 94].

As interleucinas são citocinas pró-inflamatórias que participam na cascata reacional da inflamação [95]. Assim sendo estão relacionadas com a instabilidade e ruptura de placas ateroscleróticas, um dos processos das patologias cardíacas. Interleucina-6 (IL-6) e Interleucina-18 (IL-18) são dois exemplos do pressuposto anterior. Estudos na população saudável mostraram a relação entre os níveis de IL-18 e a predisposição para vir a sofrer um SCA no futuro [95]. IL-18 comprovou também ser previsor independente de morte em doente com angina estável e instável, sendo que

nos doentes pertencentes ao quartil com níveis de IL-18 mais elevado verificou-se um risco 3,3 vezes maior de morte comparativamente ao grupo com menores níveis deste marcador biológico.[96]. Relativamente à IL-6, vários são os estudos e meta-análises concordantes com o valor preditivo de IL-6 a médio e longo prazo (meses e vários anos) de futuros eventos cardiovasculares.[97]

A lipoproteína-a é uma molécula similar à LDL, sendo por isto um marcador biológico de aterosclerose, fator agravante para eventos isquémicos e trombóticos vasculares. Valores elevados desta molécula podem ter origem hereditária, recomendando-se o rastreio a indivíduos com familiares que apresentem este biomarcador elevado. Esta lipoproteína pode ser quantificada por um teste ELISA, sendo vários os estudos que referem a sua associação com as doenças coronárias, no seguimento a longo prazo (mais de 1 ano). Tem associação à estimulação pró-trombótica e anti-fibrinolítica, o que leva a uma rápida formação de trombos, devido também à acumulação de colesterol.[98]

A osteopontina, é uma glicoproteína relacionada com o processo inflamatório, a remodelação cardíaca e fibrinólise, produzida em diversos tecidos, entre os quais os cardiomiócitos. Foi descoberta em níveis elevados em doentes com IC crónica, correlacionando-se com a gravidade da doença. Esta glicoproteína revelou ser um previsor independente de mortalidade no espaço de quatro anos. A sua utilização pode ser complementar quando em utilização simultânea com BNP.[99]

Outra molécula testada como biomarcador da patologia cardíaca foi o fator de crescimento placentar (PIGF). Esta molécula estimula a proliferação de vasos sanguíneos e o recrutamento de células inflamatórias, que vão aderir às paredes dos vasos sanguíneos, causando instabilidade de placas, podendo levar a ocorrência de patologias cardiovasculares. Estudos mostram a associação deste composto com BNP na previsão de risco de vir a sofrer um evento coronário agudo, sendo obtido um VPN de 97% durante 30 dias e 96% durante 1 ano.[100]

Na ocorrência de uma patologia cardíaca pode ser quantificada a cadeia leve da miosina-1 (MLC-1), proteína responsável pela contração e desenvolvimento muscular a nível cardíaco, podendo encontrar-se valores elevados, em correlação com outros biomarcadores clássicos[36, 101]. Através de um teste ELISA, foi possível quantificar

MLC-1, sendo considerado patológico se MLC-1 se encontrar numa concentração superior a 1 ng/ml. Este biomarcador mostrou resultados semelhantes nas medições efetuadas desde as quatro às vinte e quatro horas após EAM, demonstrando nesse intervalo de tempo valores de sensibilidade de 75% a 80%, especificidade de 63 a 69%, VPN de 89% a 95% e VPP de 24% a 30%. [36]

Pode ser feita uma genotipagem para o gene *cm1c-1*, que codifica esta proteína e já mostrou estar relacionado com o eventual desenvolvimento de cardiomiopatia hipertrófica. [101]

### **Interesse da utilização simultânea de diferentes biomarcadores associados ao diagnóstico e prognóstico da lesão cardíaca**

Um SCA é um fenómeno complexo, que envolve uma cascata de eventos, desde a formação da placa aterosclerótica, à inflamação, à instabilidade e possível rutura da placa aterosclerótica, até à isquemia e possível necrose do músculo cardíaco. O ideal seria ter um método de detetar a ocorrência de cada um destes eventos, no menor tempo possível, de modo a reverter rapidamente a progresso da doença. Assim, vários autores defendem a execução de uma abordagem com vários marcadores biológicos, que possam determinar a ocorrência de diferentes eventos, de modo a permitir um diagnóstico e um prognóstico o mais correto possível. [6, 102, 103]

A aplicação simultânea de diversos biomarcadores requer que seja adotada uma escala de risco, tendo em conta o número de biomarcadores que se encontre fora dos valores normais, isto é, existe uma atribuição de “pontos” por cada valor alterado, sendo que no final, maior número de parâmetros elevados, maior o risco de vir a sofrer uma patologia cardíaca. Este tipo de abordagem permite a obtenção de um resultado mais correto, porém este método de avaliação poderá levar à perda de valor quantitativo. [102]

Os biomarcadores associados devem ser referentes a processos fisiológicos diferentes, pois a associação de substâncias relacionadas com o mesmo processo não mostra muitos benefícios, pois existe normalmente correlação entre esses biomarcadores. [104]

A associação entre biomarcadores de inflamação, função ventricular, lesão do miocárdio, e até função renal, mostraram aumentar a previsão de risco de morte a longo prazo. O número de biomarcadores não deve também ser excessivo, pois um número demasiado elevado de marcadores biológicos não aumenta a significância dos resultados. [104, 105]

Sabatine *et al.*, 2012, analisaram uma possível estratificação de risco de vir a sofrer eventos tromboembólicos ou até morte, em doentes que tenham sofrido previamente um SCA sem elevação do segmento ST. Selecionados três biomarcadores com resultados comprovados na área do prognóstico, tanto a curto (<30 dias) como a longo prazo (>6 meses) após a ocorrência, procedeu-se à medição das concentrações séricas desses biomarcadores, cTnTs, hs-CRP e BNP, dentro das primeiras 72 horas após o início dos sintomas. Os doentes participantes no estudo foram divididos em grupos consoante o número de biomarcadores que se encontravam elevados. Os resultados foram bastante conclusivos, pois após alguns ajustamentos tendo em conta variantes como a idade ou outras patologias, verificou-se que, os que apresentavam elevação de um dos biomarcadores tinham um risco duas vezes superior de vir a sofrer futuro evento tromboembólico ou morte relativamente aos indivíduos que não apresentavam elevação de nenhum dos biomarcadores referidos. Os indivíduos que apresentavam elevação de dois biomarcadores apresentava um risco de 2,3 a 3,1 vezes superior, enquanto com elevação de três biomarcadores, os indivíduos apresentavam um risco de 3,6 a 5,5 vezes superior de vir a sofrer um evento negativo.

De facto, outros estudos demonstraram que a simples aplicação conjunta de três biomarcadores (BNP, PCR e cTnI) permitiu identificar indivíduos com seis a treze vezes mais risco de morte devido a eventos cardiovasculares. [20]

Relativamente à IC crónica, existem diferentes modelos de avaliação baseados na utilização de vários marcadores biológicos. Alguns autores utilizaram BNP, H-FABP e pentroxina 3, um composto recentemente associado à inflamação no organismo, verificando a ocorrência de maior número de eventos cardiovasculares em indivíduos cujos três biomarcadores se encontrassem elevados, relativamente aos restantes, sendo que essa ocorrência mostrou-se proporcional ao número de biomarcadores elevados[106]. Outros estudos testaram a utilização de sete biomarcadores, entre os

quais, BNP, hs-PCR, mieloperoxidase e cTn, de modo a estratificar o risco de vir a sofrer um evento cardiovascular no espaço de um ano, comprovando mais uma vez a utilidade da aplicação de vários biomarcadores em simultâneo[107]. Existem porém autores que consideram que a adoção deste procedimento representa apenas benefícios mínimos na estratificação de risco individual de vir a sofrer uma complicação cardiovascular. [105, 108]

Para a quase totalidade dos autores, os resultados obtidos mostram que a abordagem com vários biomarcadores simultaneamente permite a obtenção de uma maior significância no resultado, quando comparada com a abordagem com apenas um destes marcadores.

## 4- Conclusões

Nas patologias de origens cardíaca, como os SCA, um rápido e eficaz diagnóstico e estratificação de risco mostrou ser essencial para a aplicação da terapêutica adequada. Desta forma é possível obter de melhores resultados terapêuticos, e redução da incidência de outros eventos cardiovasculares ou até incapacitação ou morte.

Cada vez mais são descobertas e desenvolvidas novas substâncias relacionadas com vários processos endógenos, que podem ser utilizadas como marcadores biológicos nas diversas patologias cardiovasculares. O facto de estas substâncias estarem relacionadas com diferentes processos permite que o seu espectro de deteção e cinética no organismo seja diferente, permitindo caracterizar diversas fases da patologia.

Substâncias como mioglobina, H-FABP e IMA mostraram poder ser utilizadas na deteção precoce de SCA, poucas horas após um evento isquémico ou necrosante. Os péptidos natriuréticos tais como BNP, NT-proBNP e Copeptina são indicadores da evolução da doença, sendo utilizados principalmente na IC, mas também no EAM e AI. A homocisteína, mieloperoxidase e MMP-9 estão envolvidas no processo de inflamação e de instabilidade de placas ateroscleróticas, tendo maior utilidade na estratificação do risco de um indivíduo vir a sofrer um Síndrome coronário agudo, tal como EAM e AI, ou até IC. Existem atualmente testes de alta sensibilidade para PCR, relacionada com a inflamação, fenómeno adjacente a instabilidade de placas ateroscleróticas, sendo que esta proteína permite inferir a gravidade do prognóstico principalmente na AI e no EAM.

As cTn, que substituíram desde 2000 as CK-MB como biomarcador preferencial para a deteção de SCA podem ser quantificadas atualmente através de ensaios de alta sensibilidade permitindo detetar concentrações de cTn muito reduzidas, na ordem dos pg/mL. Permitem também suprimir uma lacuna associada a este biomarcador que era o facto de serem necessárias cerca de seis a nove horas para ser possível obter resultados com grande precisão.

Segundo as mais recentes *guidelines* da Sociedade Europeia de Cardiologia, os novos marcadores estudados estão na grande maioria aptos para utilização clínica. Porém a mesma deve ser em associação com outros biomarcadores, e não em utilização como biomarcadores únicos, permitindo uma maior sensibilidade e especificidade na detecção, e prognóstico das diversas patologias. É ainda recomendado, na maioria dos casos, o uso de cTn como complemento desses biomarcadores recentes, sendo essa associação bastante estudada e defendida por diversos autores.

A utilização em simultâneo de vários biomarcadores associados à patologia cardíaca é defendida em diversos artigos da especialidade, pois conferem maior significância ao resultado obtido, levando a uma melhor detecção e na estratificação do risco na lesão cardíaca.

A aplicação clínica de cada biomarcador depende da existência de ensaios rápidos e especializados para os biomarcadores envolvidos, do valor económico dos ensaios e das vantagens clínicas observadas. Estes fatores constituem a necessidade de uma avaliação crítica na aplicabilidade dos mesmos, sendo os próprios determinantes da sua utilidade.

## 5- Anexos

TABELA 5- RESUMO DOS PRINCIPAIS MARCADORES BIOLÓGICOS E SUAS CARACTERÍSTICAS

Biomarcador	Processo fisiológico	Início de detecção*	Pico de concentração*	Retorno a valores normais*	Patologias associadas	Principais Vantagens	Principais Limitações
<b>AST</b>	Necrose	3 horas	12 horas	3 a 6 dias	EAM		Baixa especificidade cardíaca
<b>BNP</b>	Stress miocárdial	16 horas	1º - 16h 2º - 2 a 3 dias	-	IC, STEMI, AI	Correlação com LVEF, e gravidade da patologia, previsão de risco	Influência de estados fisiopatológicos nos resultados (ex: insuficientes renais)
<b>CK (total e isoformas)</b>	Necrose miocárdial	4 a 6 horas	12 a 24 horas	3 a 4 dias	SCA: STEMI, NSTEMI	Método simples, económico e preciso	Menos específica que as cTn, ainda assim é um método bastante utilizado
<b>Copeptina</b>	Stress miocárdial		1 dia após EAM	Após alguns dias	EAM, IC	Bom predictor de risco (>60 dias)	Fraca especificidade para o tecido cardíaco, poucos estudos elaborados
<b>cTnT</b>	Necrose miocárdial	1º pico: 4 a 6 horas	1º pico: 9 a 12 horas 2º pico: 2 a 4 dias	10 a 14 dias	Todo o tipo de SCA	Grande especificidade, sensibilidade.	Não permite resultados tão precisos nas primeiras horas.
<b>cTnI</b>	Necrose miocárdial	4 a 6 horas	1º pico: 9 a 12 horas 2º pico: 2 a 4 dias	4 a 7 dias	Todo o tipo de SCA	Existência de ensaios de alta sensibilidade	

\*tempo após início dos sintomas

TABELA 5- RESUMO DOS PRINCIPAIS MARCADORES BIOLÓGICOS E SUAS CARACTERÍSTICAS

Biomarcador	Processo fisiológico	Início de detecção	Pico de concentração	Retorno a valores normais	Patologias associadas	Principais Vantagens	Principais Limitações
<b>Homocisteína</b>	Aterogênese de placas ateroscleróticas	-	-	Meses	IC, EAM	Fator de predisposição para doença isquêmica	Necessita de mais dados, nomeadamente sobre a sua cinética, especificidade baixa
<b>H-FABP</b>	Necrose miocárdial	1 a 3 horas	4 h – doentes com terapêutica antitrombocitária 8 h- doentes sem terapêutica	24 a 30 horas	Todo o tipo de SCA	Deteção precoce de EAM e de re-enfarte, pode detetar pequenas lesões no músculo cardíaco	Baixa especificidade para o tecido cardíaco
<b>IMA</b>	Isquémia	Pouco tempo após os sintomas	2 a 3 horas	12 horas	EAM	Possibilidade de deteção (e exclusão) muito precoce de EAM	Especificidade muito baixa
<b>LDH</b>	Necrose miocárdial	2 a 5 dias	2 a 5 dias	10 dias	EAM		Grande distribuição no organismo, logo baixa especificidade
<b>Mioglobina</b>	Necrose miocárdial	2 a 4 horas	6 horas	12 a 24h (Depende do grau da lesão)	EAM	Permite uma deteção precoce de EAM e de re-enfarte	Resultado pode ser alterado por diversos fatores. Ex: Insuficiência renal
<b>Mieloperoxidase</b>	Instabilidade de placas ateroscleróticas/ ativação neutrófila	2 horas	4 a 8 horas	-	SCA (mais elevado em EAM)	Previsão do risco de sofrer evento adverso (meses)	Poucos estudos elaborados, kits de teste pouco desenvolvidos

\*tempo após início dos sintomas

TABELA 5- RESUMO DOS PRINCIPAIS MARCADORES BIOLÓGICOS E SUAS CARACTERÍSTICAS

Biomarcador	Processo fisiológico	Início de detecção	Pico de concentração	Retorno a valores normais	Patologias associadas	Principais Vantagens	Principais Limitações
<b>MMP-9</b>	Inflamação, vulnerabilidade e rotura de placas	Primeiras horas	4 horas		AI, STEMI, NSTEMI	Pode ser utilizado no prognóstico	Necessita de mais estudos, especialmente no potencial de diagnóstico
<b>NT-proBNP</b>	Stress miocardial	16 horas	2 dias após EM	-	IC, STEMI	Correlação com LVEF, e gravidade da patologia, previsão de risco	Influência de estados fisiopatológicos nos resultados (ex: insuficientes renais). Necessita mais estudos
<b>PCR</b>	Inflamação	6 horas	-	Semanas a meses	AI, EAM	Permite prognóstico a longo prazo (>3 meses)	Necessita de mais estudos, ainda não tem aplicação no diagnóstico

\*tempo após início dos sintomas

## Bibliografia

1. Rao, S.K.R.a.M.K., *Analysis of Biomarkers by Mass Spectrometry*, in *12th ISMAS Symposium cum Workshop on Mass Spectrometry*. 2007: Cidade de Goa, Dona Paula, Goa
2. Chan, D. and L. Ng, *Biomarkers in acute myocardial infarction*. *BMC Medicine*, 2010. **8**(1): p. 34.
3. Bonaca, M.P. and D.A. Morrow, *Defining a Role for Novel Biomarkers in Acute Coronary Syndromes*. *Clinical Chemistry*, 2008. **54**(9): p. 1424-1431.
4. Daubert, M.A. and A. Jeremias, *The utility of troponin measurement to detect myocardial infarction: review of the current findings*. *Vasc Health Risk Manag*, 2010. **6**: p. 691-9.
5. OCDE, *Health at a Glance*. OCDE 2010, 2010.
6. ESC, *ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation*. *European Heart Journal* 2011. **32**, **2999–3054**: p. 56.
7. John S. LaDue, F.W., Arthur Karmen, *Serum Glutamic Oxaloacetic Transaminase Activity in Human Acute Transmural Myocardial Infarction*. *SCIENCE*, 1954. **120**: p. 497-499.
8. ESC, *ESC Guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation*. *European Heart Journal*, 2012.
9. Scirica, B.M. and D.A. Morrow, *Troponins in acute coronary syndromes*. *Progress in cardiovascular diseases*, 2004. **47**(3): p. 177-188.
10. Rod Seeley, T.S.e.P.T., *Anatomy and Physiology*, ed. T. McGraw–Hill and Companies. 2004.
11. Arthur C. Guyton, M.D., *Textbook of Medical Physiology* 8ed. 1991, Philadelphia: W.B. Saunders.
12. Stefan Silbernagl, A.D., *Color Atlas of Physiology* 6<sup>th</sup> ed. 6 ed. 2009: Thieme.
13. Davies, M.J., *Coronary Disease - The pathophysiology of acute coronary syndromes*. *Heart*; , 2000. **83**:**361-366**: p. 6.
14. Fuster, V., et al., *The pathogenesis of coronary artery disease and the acute coronary syndromes (1)*. *N Engl J Med*, 1992. **326**(4): p. 242-50.
15. Kehl, D.W., et al., *Biomarkers in acute myocardial injury*. *Translational research : the journal of laboratory and clinical medicine*, 2012. **159**(4): p. 252-264.
16. Alpert, J.S., et al., *Myocardial infarction redefined--a consensus document of The Joint European Society of Cardiology/American College of Cardiology Committee for the redefinition of myocardial infarction*. *J Am Coll Cardiol*, 2000. **36**(3): p. 959-69.
17. Dan Longo, A.F., Dennis Kasper, Stephen Hauser, J. Jameson, Joseph Loscalzo, *Harrison's Principles of Internal Medicine*. 18 ed. Vol. 2. 2011: McGraw-Hill.
18. ESC, *Guidelines on the management of stable angina pectoris: full text*. *European Heart Journal*

2006: p. 63.

19. ESC, *ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2012*. European Heart Journal, 2012. **33**, **1787–1847**: p. 61.
20. Morrow, D.A., et al., *National Academy of Clinical Biochemistry Laboratory Medicine Practice Guidelines: clinical characteristics and utilization of biochemical markers in acute coronary syndromes*. Clin Chem, 2007. **53**(4): p. 552-74.
21. Kemp, M., et al., *Biochemical markers of myocardial injury*. British Journal of Anaesthesia, 2004. **93**(1): p. 63-73.
22. Jorgensen, C.R., T.S. Zimmerman, and Y. Wang, *Serum Lactate Dehydrogenase Elevation in Ambulatory Cardiac Patients*. Circulation, 1967. **35**(1): p. 79-89.
23. Nissen, N.I., P. Ranlov, and J. Weis-Fogh, *Evaluation of Four Different Serum Enzymes in the Diagnosis of Acute Myocardial Infarction*. Br Heart J, 1965. **27**: p. 520-6.
24. Reagan, W.J., *Troponin as a Biomarker of Cardiac Toxicity*. Toxicologic Pathology, 2010. **38**(7): p. 1134-1137.
25. Carl A. Burtis, E.R.A., David E. Burns, *Tietz - Text book of Clinical Chemistry and Molecular Diagnostics*, ed. Saunders. 2007: Saunders.
26. de Winter, R.J., et al., *Value of myoglobin, troponin T, and CK-MBmass in ruling out an acute myocardial infarction in the emergency room*. Circulation, 1995. **92**(12): p. 3401-7.
27. Christenson, R.H. and H.M.E. Azzazy, *Biochemical markers of the acute coronary syndromes*. Clinical Chemistry, 1998. **44**(8): p. 1855-1864.
28. Apple, F.S. and M.M. Murakami, *The diagnostic utility of cardiac biomarkers in detecting myocardial infarction*. Clinical Cornerstone, 2005. **7**, **Supplement 1**(0): p. S25-S30.
29. Eisenberg, P.R., et al., *Concordance of creatine kinase-MB activity and mass*. Clin Chem, 1989. **35**(3): p. 440-3.
30. Zimmerman, J., et al., *Diagnostic marker cooperative study for the diagnosis of myocardial infarction*. Circulation, 1999. **99**(13): p. 1671-7.
31. de Groot, M.J.M., et al., *Measurement of myocardial infarct size from plasma fatty acid-binding protein or myoglobin, using individually estimated clearance rates*. Cardiovascular Research, 1999. **44**(2): p. 315-324.
32. Martins, C.S., *Troponina - Estrutura, Fisiopatologia e Importância Clínica para Além da Isquemia Miocárdica*. ArquiMed, 2009. **ISSN 0871-3413**
33. Weber, M., et al., *Improved diagnostic and prognostic performance of a new high-sensitive troponin T assay in patients with acute coronary syndrome*. Am Heart J. **162**(1): p. 81-8.
34. Hickman, P.E., et al., *Cardiac troponin may be released by ischemia alone, without necrosis*. Clin Chim Acta, 2010. **411**(5-6): p. 318-23.
35. Heidenreich, P.A., et al., *The prognostic value of troponin in patients with non-ST elevation acute coronary syndromes: a meta-analysis*. J Am Coll Cardiol, 2001. **38**(2): p. 478-85.
36. Hillis, G.S., et al., *Utility of cardiac troponin I, creatine kinase-MB(mass), myosin light chain 1, and myoglobin in the early in-hospital triage of "high risk" patients with chest pain*. Heart, 1999. **82**(5): p. 614-20.

37. de Winter, R.J., et al., *Prognostic value of troponin T, myoglobin, and CK-MB mass in patients presenting with chest pain without acute myocardial infarction*. Heart, 1996. **75**(3): p. 235-9.
38. Keller, T., et al., *Copeptin improves early diagnosis of acute myocardial infarction*. J Am Coll Cardiol, 2010. **55**(19): p. 2096-106.
39. Ferrante, G., et al., *High Levels of Systemic Myeloperoxidase Are Associated With Coronary Plaque Erosion in Patients With Acute Coronary Syndromes / Clinical Perspective*. Circulation, 2010. **122**(24): p. 2505-2513.
40. Nicholls, S.J., et al., *Risk prediction with serial myeloperoxidase monitoring in patients with acute chest pain*. Clin Chem, 2011. **57**(12): p. 1762-70.
41. Goldmann, B.U., et al., *Neutrophil activation precedes myocardial injury in patients with acute myocardial infarction*. Free Radic Biol Med, 2009. **47**(1): p. 79-83.
42. Morrow, D.A. and J.A. de Lemos, *Benchmarks for the Assessment of Novel Cardiovascular Biomarkers*. Circulation, 2007. **115**(8): p. 949-952.
43. Esteves, L.C.L.C.e.J.P., *Proteína C-reativa e Prognóstico em Síndromes Coronarianas Agudas: Revisão Sistemática e Metanálise*. Sociedade Brasileira de Cardiologia, 2010.
44. Baskurt, M., et al., *Serum high-sensitivity C-reactive protein, amyloid associated protein and N-terminal proBNP levels do not predict reversible myocardial ischaemia*. Cardiovasc J Afr, 2011. **22**(2): p. 85-9.
45. Liuzzo, G., et al., *The prognostic value of C-reactive protein and serum amyloid a protein in severe unstable angina*. N Engl J Med, 1994. **331**(7): p. 417-24.
46. Sheikh, A.S., et al., *C-reactive Protein as a Predictor of Adverse outcome in Patients with Acute Coronary Syndrome*. Heart Views, 2012. **13**(1): p. 7-12.
47. Johan B Ubbink, W.H.V., Annatjie van der Merwe, and Piet J Becker, *Vitamin B-12, vitamin B-6, and folate nutritional status in men with hyperhomocysteinemia*. Am J Clin Nutr, 1993. **57**:47-53.
48. Zhou, Y.-H., et al., *Effect of Folic Acid Supplementation on Cardiovascular Outcomes: A Systematic Review and Meta-Analysis*. PLoS ONE, 2011. **6**(9): p. e25142.
49. David, S.W., L. Malcolm, and K.M. Joan, *Homocysteine and cardiovascular disease: evidence on causality from a meta-analysis*. BMJ, 2002. **325**(7374): p. 1202.
50. P M Ueland, H.R., S P Stabler, M R Malinow, A Andersson, R H Allen, *Total homocysteine in plasma or serum: methods and clinical applications*. Clinical Chemistry 1993. **39**(9):1764-79.
51. Washio, T., et al., *Relationship between plasma homocysteine levels and congestive heart failure in patients with acute myocardial infarction. Homocysteine and congestive heart failure*. Int Heart J, 2011. **52**(4): p. 224-8.
52. Agoston-Coldea, L., et al., *Plasma homocysteine and the severity of heart failure in patients with previous myocardial infarction*. Cardiol J, 2011. **18**(1): p. 55-62.
53. Schrier, R.W., A. Masoumi, and E. Elhassan, *Role of Vasopressin and Vasopressin Receptor Antagonists in Type I Cardiorenal Syndrome*. Blood Purification, 2009. **27**(1): p. 28-32.

54. Struthers, A.D., *Ten years of natriuretic peptide research: a new dawn for their diagnostic and therapeutic use?* *Bmj*, 1994. **308**(6944): p. 1615-9.
55. neurohormone, *Encyclopedia Britannica Online*. Retrieved 05 September, 2012, from <http://www.britannica.com/EBchecked/topic/410635/neurohormone>. 2012.
56. Voors, A.A., et al., *C-terminal provasopressin (copeptin) is a strong prognostic marker in patients with heart failure after an acute myocardial infarction: results from the OPTIMAAL study*. *European Heart Journal*, 2009. **30**(10): p. 1187-1194.
57. Khan, S.Q., et al., *C-Terminal Provasopressin (Copeptin) as a Novel and Prognostic Marker in Acute Myocardial Infarction*. *Circulation*, 2007. **115**(16): p. 2103-2110.
58. Bettencourt P., P.A.A.J.P.F.F. and S.F.A. Ferreira, *N-Terminal–Pro-Brain Natriuretic Peptide Predicts Outcome After Hospital Discharge in Heart Failure Patients*. *Circulation*, 2004.
59. Haeck, J.D.E., et al., *Comparison of Usefulness of N-Terminal Pro-Brain Natriuretic Peptide as an Independent Predictor of Cardiac Function Among Admission Cardiac Serum Biomarkers in Patients With Anterior Wall Versus Nonanterior Wall ST-Segment Elevation Myocardial Infarction Undergoing Primary Percutaneous Coronary Intervention*. *The American journal of cardiology*, 2010. **105**(8): p. 1065-1069.
60. de Lemos, J.A. and D.A. Morrow, *Brain Natriuretic Peptide Measurement in Acute Coronary Syndromes*. *Circulation*, 2002. **106**(23): p. 2868-2870.
61. Kazanegra, R., et al., *A rapid test for B-type natriuretic peptide correlates with falling wedge pressures in patients treated for decompensated heart failure: a pilot study*. *J Card Fail*, 2001. **7**(1): p. 21-9.
62. Bettencourt, P., *NT-proBNP and BNP: biomarkers for heart failure management*. *European Journal of Heart Failure*, 2004. **6**(3): p. 359-363.
63. Hobbs, F.D.R., et al., *Reliability of N-terminal pro-brain natriuretic peptide assay in diagnosis of heart failure: cohort study in representative and high risk community populations*. *BMJ*, 2002. **324**(7352): p. 1498.
64. Maisel, A.S., et al., *Rapid Measurement of B-Type Natriuretic Peptide in the Emergency Diagnosis of Heart Failure*. *New England Journal of Medicine*, 2002. **347**(3): p. 161-167.
65. Peacock, W.F., *The B-type natriuretic peptide assay: A rapid test for heart failure*. *CLEVELAND CLINIC JOURNAL OF MEDICINE*, 2002. **69**/3.
66. Richards, A.M., et al., *B-type natriuretic peptides and ejection fraction for prognosis after myocardial infarction*. *Circulation*, 2003. **107**(22): p. 2786-92.
67. Oduncu, V., et al., *In-hospital prognostic value of admission plasma B-type natriuretic peptide levels in patients undergoing primary angioplasty for acute ST-elevation myocardial infarction*. *Turk Kardiyol Dern Ars*, 2011. **39**(7): p. 540-8.
68. Katan, M., B. Muller, and M. Christ-Crain, *Copeptin: a new and promising diagnostic and prognostic marker*. *Critical Care*, 2008. **12**(2): p. 117.

69. Nickel, C., R. Bingisser, and N. Morgenthaler, *The role of copeptin as a diagnostic and prognostic biomarker for risk stratification in the emergency department*. BMC Medicine, 2012. **10**(1): p. 7.
70. Neuhold, S., et al., *Prognostic Value of Emerging Neurohormones in Chronic Heart Failure during Optimization of Heart Failure-Specific Therapy*. Clinical Chemistry, 2010. **56**(1): p. 121-126.
71. Neuhold, S., et al., *Comparison of copeptin, B-type natriuretic peptide, and amino-terminal pro-B-type natriuretic peptide in patients with chronic heart failure: prediction of death at different stages of the disease*. J Am Coll Cardiol, 2008. **52**(4): p. 266-72.
72. Cavus, U., et al., *Heart-type, fatty-acid binding protein can be a diagnostic marker in acute coronary syndromes*. J Natl Med Assoc, 2006. **98**(7): p. 1067-70.
73. Pelsers, M.M., W.T. Hermens, and J.F. Glatz, *Fatty acid-binding proteins as plasma markers of tissue injury*. Clin Chim Acta, 2005. **352**(1-2): p. 15-35.
74. Mad, P., et al., *Human heart-type fatty-acid-binding protein as a point-of-care test in the early diagnosis of acute myocardial infarction*. Qjm, 2007. **100**(4): p. 203-10.
75. Glatz, J.F., et al., *Release of fatty acid-binding protein from isolated rat heart subjected to ischemia and reperfusion or to the calcium paradox*. Biochim Biophys Acta, 1988. **961**(1): p. 148-52.
76. Pelsers, M.M.A.L., et al., *Brain- and Heart-Type Fatty Acid-Binding Proteins in the Brain: Tissue Distribution and Clinical Utility*. Clinical Chemistry, 2004. **50**(9): p. 1568-1575.
77. McMahon, C.G., et al., *Diagnostic accuracy of heart-type fatty acid-binding protein for the early diagnosis of acute myocardial infarction*. Am J Emerg Med, 2012. **30**(2): p. 267-74.
78. Seino, Y., et al., *Use of a whole blood rapid panel test for heart-type fatty acid-binding protein in patients with acute chest pain: comparison with rapid troponin T and myoglobin tests*. Am J Med, 2003. **115**(3): p. 185-90.
79. Viswanathan, K., A.S. Hall, and J.H. Barth, *An evidence-based approach to the assessment of heart-type Fatty Acid binding protein in acute coronary syndrome*. Clin Biochem Rev, 2012. **33**(1): p. 3-11.
80. Kong, W., *Matrix metalloproteinase-9 vs. troponin T. The sooner the better?* Circ J, 2011. **75**(12): p. 2757-8.
81. Liu, P., M. Sun, and S. Sader, *Matrix metalloproteinases in cardiovascular disease*. Can J Cardiol, 2006. **22 Suppl B**: p. 25B-30B.
82. Blankenberg, S., et al., *Plasma concentrations and genetic variation of matrix metalloproteinase 9 and prognosis of patients with cardiovascular disease*. Circulation, 2003. **107**(12): p. 1579-85.
83. Kobayashi, N., et al., *Matrix metalloproteinase-9 for the earliest stage acute coronary syndrome*. Circ J, 2011. **75**(12): p. 2853-61.
84. Wang, L.X., et al., *Comparison of high sensitivity C-reactive protein and matrix metalloproteinase 9 in patients with unstable angina between with and without significant coronary artery plaques*. Chin Med J (Engl), 2011. **124**(11): p. 1657-61.

85. Worster, A., et al., *Capability of ischemia-modified albumin to predict serious cardiac outcomes in the short term among patients with potential acute coronary syndrome*. Canadian Medical Association Journal, 2005. **172**(13): p. 1685-1690.
86. Chek, J., et al., *Role of ischemia-modified albumin in estimating the extent and scope of cardiac ischemia in patients with ST elevation myocardial infarction*. Heart and Vessels, 2010. **26**(6): p. 622-627.
87. Sbarouni, E., et al., *Ischemia modified albumin: is this marker of ischemia ready for prime time use?* Vol. 49. 2008. 260-6.
88. Christenson, R.H., et al., *Characteristics of an Albumin Cobalt Binding Test for assessment of acute coronary syndrome patients: a multicenter study*. Clin Chem, 2001. **47**(3): p. 464-70.
89. Gaze, D.C., *Ischemia modified albumin: a novel biomarker for the detection of cardiac ischemia*. Drug Metab Pharmacokinet, 2009. **24**(4): p. 333-41.
90. Sinha, M.K., et al., *Ischemia modified albumin is a sensitive marker of myocardial ischemia after percutaneous coronary intervention*. Circulation, 2003. **107**(19): p. 2403-5.
91. Groschel, K., et al., *Growth-differentiation factor-15 and functional outcome after acute ischemic stroke*. J Neurol, 2012. **259**(8): p. 1574-9.
92. Zheng, L.B., et al., *Correlation between levels of serum growth differentiation factor-15 and acute coronary syndrome*. Beijing Da Xue Xue Bao, 2011. **43**(2): p. 250-4.
93. Morrow, D.A., et al., *Concurrent evaluation of novel cardiac biomarkers in acute coronary syndrome: myeloperoxidase and soluble CD40 ligand and the risk of recurrent ischaemic events in TACTICS-TIMI 18*. Eur Heart J, 2008. **29**(9): p. 1096-102.
94. Heeschen, C., et al., *Soluble CD40 ligand in acute coronary syndromes*. N Engl J Med, 2003. **348**(12): p. 1104-11.
95. Blankenberg, S., et al., *Interleukin-18 and the risk of coronary heart disease in European men: the Prospective Epidemiological Study of Myocardial Infarction (PRIME)*. Circulation, 2003. **108**(20): p. 2453-9.
96. Blankenberg, S., et al., *Interleukin-18 Is a Strong Predictor of Cardiovascular Death in Stable and Unstable Angina*. Circulation, 2002. **106**(1): p. 24-30.
97. Danesh, J., et al., *Long-term interleukin-6 levels and subsequent risk of coronary heart disease: two new prospective studies and a systematic review*. PLoS Med, 2008. **5**(4): p. e78.
98. Nordestgaard, B.G., et al., *Lipoprotein(a) as a cardiovascular risk factor: current status*. Eur Heart J, 2010. **31**(23): p. 2844-53.
99. Rosenberg, M., et al., *Osteopontin, a New Prognostic Biomarker in Patients With Chronic Heart Failure / CLINICAL PERSPECTIVE*. Circulation: Heart Failure, 2008. **1**(1): p. 43-49.
100. Glaser, R., et al., *Placental growth factor and B-type natriuretic peptide as independent predictors of risk from a multibiomarker panel in suspected acute coronary syndrome (Acute Risk and Related Outcomes Assessed With Cardiac Biomarkers [ARROW]) study*. Am J Cardiol, 2011. **107**(6): p. 821-6.

101. Meder, B., et al., *A single serine in the carboxyl terminus of cardiac essential myosin light chain-1 controls cardiomyocyte contractility in vivo*. *Circ Res*, 2009. **104**(5): p. 650-9.
102. Sabatine, M.S., et al., *Multimarker Approach to Risk Stratification in Non-ST Elevation Acute Coronary Syndromes*. *Circulation*, 2002. **105**(15): p. 1760-1763.
103. Apple, F.S. and M.M. Murakami, *The diagnostic utility of cardiac biomarkers in detecting myocardial infarction*. *Clin Cornerstone*, 2005. **7 Suppl 1**: p. S25-30.
104. Wang, T.J., *Multiple Biomarkers for Predicting Cardiovascular Events*. *Journal of the American College of Cardiology*, 2010. **55**(19): p. 2092-2095.
105. Zethelius, B., et al., *Use of multiple biomarkers to improve the prediction of death from cardiovascular causes*. *N Engl J Med*, 2008. **358**(20): p. 2107-16.
106. Ishino, M., et al., *Risk stratification of chronic heart failure patients by multiple biomarkers: implications of BNP, H-FABP, and PTX3*. *Circ J*, 2008. **72**(11): p. 1800-5.
107. Ky, B., et al., *Multiple biomarkers for risk prediction in chronic heart failure*. *Circ Heart Fail*, 2012. **5**(2): p. 183-90.
108. Melander, O., et al., *Novel and conventional biomarkers for prediction of incident cardiovascular events in the community*. *Jama*, 2009. **302**(1): p. 49-57.