

CAPÍTULO II

Marcadores Biomoleculares da Insuficiência Cardíaca e Coronariana

*Sérgio Luiz do Logar Mattos TSA/SBA **

No ano de 1954 foi publicado pela primeira vez o uso de um marcador bioquímico no estudo da lesão miocárdica isquêmica¹. Neste estudo foi medida a atividade da TGO desde poucas horas até quinze dias após um Infarto Agudo do Miocárdio, observando-se que seu nível plasmático aumentava logo após a lesão, chegava ao pico em dois a três dias e retornava ao normal em uma semana.

Esta publicação acabou por desencadear a busca por novos marcadores da Insuficiência Coronariana Aguda e da Insuficiência Cardíaca, contribuindo para um melhor entendimento das suas fisiopatologias e também possibilitando uma melhor avaliação de risco e prognóstico.

No início da década de 60 começa então a pesquisa de novos marcadores como a LDH² e a CK³. Na verdade, estas proteínas não são específicas do coração, ou seja, também são encontradas em outros tecidos, e seus níveis sanguíneos podem se elevar em outras condições patológicas, não envolvendo necessariamente o miocárdio. Por este motivo foram desenvolvidos procedimentos para a demonstração de isoenzimas destes marcadores, com maior especificidade para detecção da lesão miocárdica, como a CK-MB e a HBD (á-hidroxi-butirato desidrogenase) e mais recentemente as Troponinas, a Mioglobina, o H-FABP, etc.

Hoje, testes bioquímicos são parte da rotina de investigação para diagnóstico diferencial de IAM, por critérios definidos pela Organização Mundial de Saúde (OMS).

Marcadores da Insuficiência Coronariana

CK e CK-MB

A Creatina Quinase é uma enzima citoplasmática, composta por subunidades M e/ou B, que

* Co-responsável pelo CET do Hospital Universitário Pedro Ernesto.
Médico Anestesiologista do Hospital do Andaraí - M.S.

Tabela 1 - Características do Marcador Cardíaco Ideal

Grande Sensibilidade – Abundante no tecido cardíaco.
Grande Especificidade – Ausente em tecidos não cardíacos Não detectável no sangue de indivíduos sãos ou com patologias não cardíacas.
Liberação – Rápida liberação para diagnóstico precoce. Grande meia-vida no sangue para diagnóstico tardio.
Método de Análise – Custo efetivo. Curta duração de execução. Preciso
Clínica – Capacidade de influenciar na terapia e melhorar o prognóstico. Validade para estudos clínicos.

Kemp: BR.J.ANAESTH., Volume 93¹. July 2004.63-73

associadas formam as isoenzimas CK-MM, CK-MB e CK-BB. Esta enzima age como um regulador da produção de fosfatos de alta energia e também como reguladora da utilização destes⁵ em tecidos contráteis, daí o motivo pelo qual é encontrada em tecidos de alto consumo de energia, como as fibras musculares e os túbulos distais do rim⁶. A CK existe ainda na forma mitocondrial, instável no soro humano, difícil de medir e, portanto sem significação clínica. A CK-MM é a principal isoenzima encontrada no músculo estriado (aproximadamente 97% da CK total). A CK-MB é encontrada principalmente no músculo cardíaco, onde responde por 15 a 40% da atividade da CK total, com o restante sendo da CK-MM. Traços da CK-MB são encontrados também no músculo esquelético, de maneira que pacientes com lesão muscular vão apresentar elevação das concentrações absolutas de CK e CK-MB. A CK-BB é a isoenzima predominante no cérebro, cólon, íleo, estômago e bexiga⁴, sendo sua atividade indetectável no plasma, a não ser nos casos de AVC grave.

Na década de 1980, o desenvolvimento de anticorpos contra as subunidades M da CK, permitiu o uso da imunoinibição para a análise específica da CK-MB. Os anticorpos inibem a atividade das subunidades M e o que resta de atividade detectável deriva exclusivamente das subunidades B. Como a atividade da CK-BB não é detectável no plasma, podemos afirmar que a atividade restante é proveniente da CK-MB.

A atividade sérica da CK total e da CK-MB começa a aumentar 4 a 6 horas após a lesão miocárdica, atingindo o pico entre 12 e 24 horas após, retornando aos valores normais depois de 48 horas⁶.

Além das formas simples MM e MB tissulares, foram identificadas e purificadas três formas da isoenzima MM e 2 formas da isoenzima MB. Para a CK-MB, a forma tecidual é designada CK-MB2 e a plasmática CK-MB1 (após reação catalisada pela Carboxipeptidase-N). No plasma normal estas isoformas existem em equilíbrio na relação 1:1. A liberação da CK-MB2 (tecidual) após a isquemia, aumenta a sua proporção no plasma de 1:1 para 2:1, o que pode ser detectado por eletroforese de alta voltagem, mesmo se ainda não aconteceu aumento significativo da concentração total de CK-MB. Estudos estabeleceram a relação CK-MB2/CK-MB1 acima de 1,5: 1 como critério diagnóstico.⁴ Esta relação começa a aumentar 2 a 4 horas e retorna ao normal 18 a 30 horas

após a lesão. Este teste é tão sensível, que uma relação normal obtida em uma amostra colhida ao menos 6 horas após o evento, exclui o diagnóstico de IAM. Estas variações rápidas fazem das isoformas da CK-MB o melhor teste de laboratório para a confirmação de reinfarto do miocárdio.⁷ No entanto, a eletroforese de alta voltagem, ainda não está disponível para uso rotineiro. Não se pode ainda esquecer que a CK-MB, embora em pequenas quantidades, também está presente na musculatura esquelética o que compromete a especificidade deste marcador.

Mioglobina

A mioglobina é uma proteína localizada tanto no citoplasma das células do miocárdio como das células da musculatura esquelética, constituindo cerca de 2% da proteína muscular total. Seu baixo peso molecular e sua localização no citoplasma fazem com que sua liberação na circulação ocorra logo após a lesão do miocárdio, sendo possível detectar um aumento na concentração plasmática nas 2 a 3 horas seguintes ao infarto do miocárdio. A especificidade da mioglobina está comprometida, por que a concentração desta proteína no plasma pode aumentar em resposta não só da lesão do miocárdio, mas também em situações envolvendo lesão da musculatura esquelética e na insuficiência renal, por redução do clearance.⁸

A Academia Nacional de Bioquímica Clínica dos EUA e a Comissão Conjunta para Redefinição do Infarto Agudo do Miocárdio, formada pela Sociedade Européia de Cardiologia e pelo Colégio Americano de Cardiologia, recomendaram o uso da Mioglobina Plasmática ou das Isoformas da CK-MB como marcadores precoces da lesão miocárdica.⁹

H-FABP

O H-FABP é uma proteína de baixo peso molecular, que compreende 4 a 8% da proteína citoplasmática das células miocárdicas, cuja função fisiológica é transportar ácidos graxos a partir da membrana celular para as mitocôndrias¹⁰. Uma vez lesado o miocárdio, esta proteína é liberada na corrente sanguínea, aumentando sua concentração plasmática em até 3 horas após o início da lesão, retornando ao normal em 24 horas.¹¹

Relatos demonstram que é um bom marcador para estimar o tamanho do IAM e como forma de avaliar a reperfusão miocárdica. Também parece ser útil na avaliação de pacientes com Insuficiência Cardíaca, uma vez que foi observado a correlação entre a H-FBAP, a CK-MB e o Peptídeo Natriurético Cerebral (BNP). A diminuição da concentração plasmática do BNP, como resultado do tratamento da Insuficiência Cardíaca correlaciona-se também com a redução das concentrações da CK-MB e do H-FABP.

Albumina modificada pela isquemia (IMA)

A isquemia causa uma modificação estrutural da proteína, o que acaba por alterar a capacidade de ligação da albumina com metais tais como o Cobalto. O teste de ligação da Albumina com o Cobalto é um procedimento espectrofóbico rápido, mas embora capaz de identificar e quantificar quando há isquemia, não é capaz de determinar se houve ou não lesão miocárdica. Este teste foi liberado pelo FDA para diagnóstico de exclusão de isquemia coronariana em pacientes com Troponina negativa e ECG normal. No entanto, pacientes sem isquemia também po-

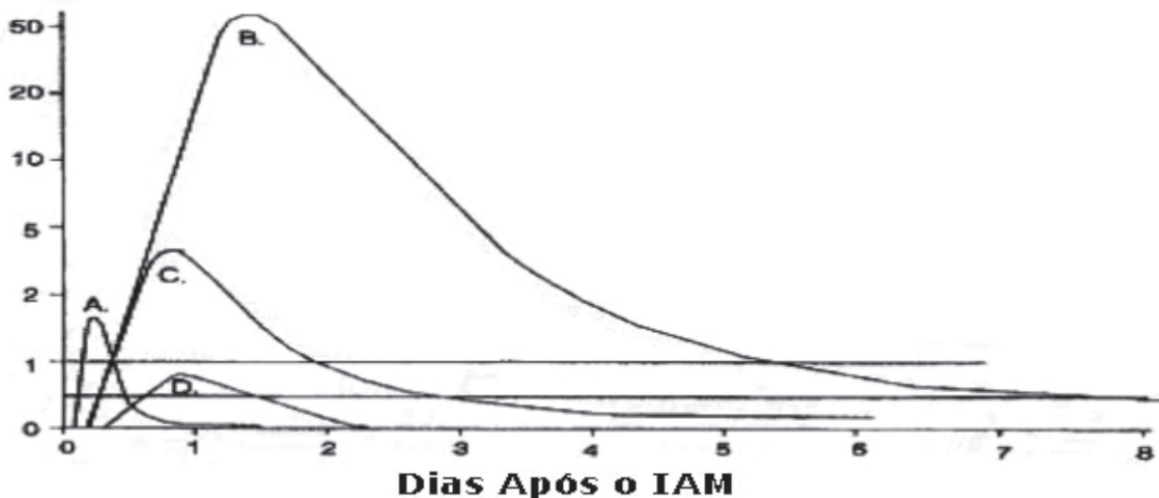


dem apresentar níveis plasmáticos elevados de IMA, acabando por serem necessários outros testes.

Troponinas cardíacas

O complexo Troponina é composto pela Tn C; Tn I e pela Tn T. Sua função é de regulação da contração dos músculos estriado e cardíaco. O complexo regula a interação, modulada pelo Cálcio, entre a Actina e a Miosina na miofibrila. A Tn C interage com a Tn I, revertendo a atividade inibidora desta sobre ATPase actinmiosina. A maior parte da Tn T e da Tn I intracelular está ligada as miofibrilas no miócito cardíaco, entretanto uma pequena parte (6 a 8% da Tn T e 3 a 4% da Tn I) existe no citoplasma. A importância deste pool é a liberação destas Troponinas 4 a 6 horas após a lesão miocárdica. A quebra contínua do complexo da miofibrila, provocada pela isquemia, leva a uma elevação prolongada da concentração de ambas as Troponinas no plasma.¹² A Comissão conjunta para a Redefinição do IAM formada pela Sociedade Européia de Cardiologia e pelo Colégio Americano da Cardiologia, recomenda as Troponinas como os marcadores de escolha, na Avaliação da Síndrome Coronariana Aguda⁹, devido a sua maior sensibilidade e especificidade quando comparado com outros marcadores. É importante reconhecer que o aumento das concentrações das Troponinas cardíacas pode ser detectado em condições outras que não as Síndromes Coronarianas Agudas, como por exemplo miocardites e ICC^{13, 14}, ou ainda em patologias mesmo sem envolvimento cardíaco como AVC, embolia pulmonar, hipertensão pulmonar e Insuficiência Renal Grave¹⁵.

Gráfico I - Panorama da elevação da concentração plasmática dos marcadores cardíacos após a lesão do Miocárdio.



- A – Mioglobina/Isoformas CK-MB depois de IAM
- B – Troponina Cardíaca depois de IAM
- C- CK-MB depois de IAM
- D- Troponina Cardíaca após Angina Instável

Tabela 2 - Marcadores Bioquímicos da Lesão Cardíaca

Marcador	Latência	Pico	Duração
Aspartato. Amino Transferase	8-12 h	1-2 dias	3-6 dias
Lactato Desidrogenase	8-12 h	2-3 dias	7-10 dias
CK	4-6 h	12-36 h	3-4 dias
CK-MB	4-6 h	12-24 h	2 a 3 dias
Isoformas da CK-MB	1-3 h	8-12 h	18-30 h
Hidroxi-butirato-Desidrogenase	8-12 h	2-3 dias	7-14 dias
Mioglobina	2-3 h	6-12 h	24-48 h
H-FABP	2-3 h	8-10 h	18-30 h
Troponina T	4-6 h	12-24 h	7-10 dias
Troponina I	4-6 h	12-24 h	6-8 dias

Kemp: BR.J.ANAESTH., Volume 93 (1). July 2004.63-73

Marcadores da Insuficiência Cardíaca

Peptídeo natriurético cerebral (BNP)

Inicialmente isolado no cérebro de porco em 1988 e mais tarde no coração humano, o Peptídeo Natriurético é sintetizado e estocado nas células miocárdicas atriais (ANP), ventriculares (BNP) e do endotélio (CNP), embora o BNP plasmático se origine principalmente no ventrículo esquerdo. A liberação do BNP se dá por estiramento dos miócitos ventriculares levando a aumento da taxa de filtração glomerular e da inibição da reabsorção do sódio, aumentando o débito urinário. Outros efeitos fisiológicos incluem a dilatação da musculatura lisa vascular arterial e venosa além da inibição do sistema renina – angiotensina – aldosterona¹⁶ reduzindo a pré-carga e conseqüentemente o estiramento ventricular com melhora da função cardíaca.

O BNP é sintetizado como pro-hormônio (Pro-BNP), que é clivado em 2 fragmentos: um fragmento C terminal biologicamente ativo e um N terminal, biologicamente inativo. Ambos tem demonstrado, de forma independente serem fatores de prognóstico em pacientes com Infarto Agudo do Miocárdio e IVE. A concentração plasmática de BNP também aumenta nas condições que apresentam disfunção diastólica como miocardiopatia hipertrófica, estenose aórtica e cardiomiopatia restritiva¹⁶ assim como nas associadas com insuficiência do ventrículo direito, como hipertensão pulmonar primária, cor pulmonale e embolia pulmonar¹⁸.

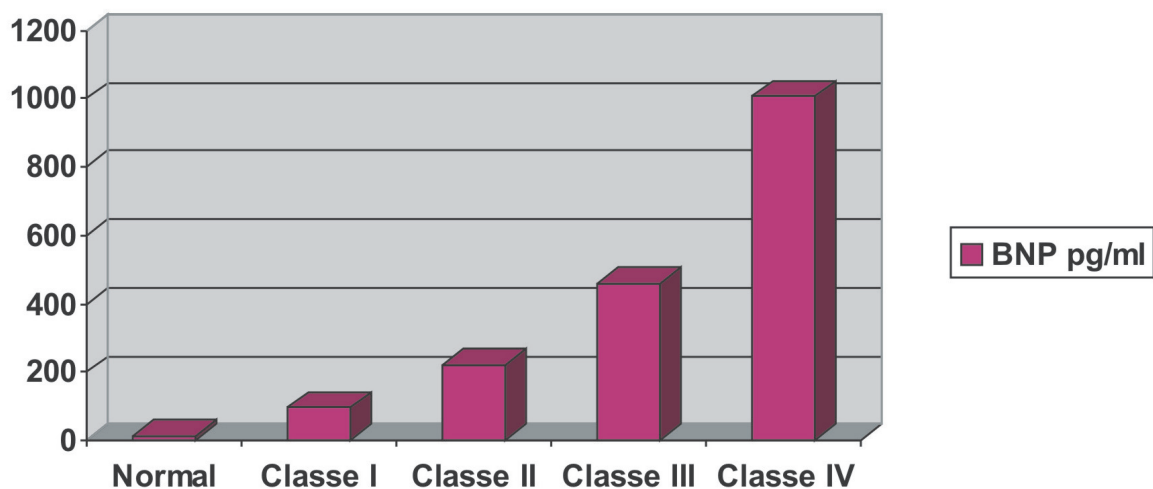
O Gráfico acima relaciona o nível plasmático de BNP com a capacidade funcional dos pacientes, de acordo com a classificação da New York Heart Association, progredindo desde aqueles sem qualquer limitação funcional, até os com total incapacidade física (Classe IV).

Marcadores Cardíacos no Perioperatório

A fisiopatologia do IAM perioperatório, que geralmente ocorre até o 4º dia após o procedimento cirúrgico, é diferente da que ocorre em outras condições, quando predominantemente se deve a ruptura da placa aterosclerótica porventura existente em alguma artéria coronariana. Nos casos de IAM perioperatório, pelo menos 50 % não são causados por nenhuma ruptura de placa,



Gráfico II - Classificação BNP X NYHA



Triage® _ BNP. Test. Package Insert

mas pela simples alteração do balanço entre a oferta e o consumo de oxigênio pelo miocárdio em pacientes com doença coronariana, sintomática ou não. O uso de marcadores bioquímicos no diagnóstico do Infarto Agudo do Miocárdio perioperatório é limitado pelo dano concomitante da musculatura esquelética. Na verdade, nenhum marcador é capaz de detectar a diferença entre o dano miocárdico provocado por um IAM e o dano da musculatura esquelética causado pelo procedimento cirúrgico em si. Apesar disso, o uso das Troponinas T e I são recomendadas para o diagnóstico de IAM perioperatório em cirurgias “não cardíacas” pela Academia Nacional de Bioquímica Clínica⁹ e para cirurgias cardíacas pelo consenso conjunto publicado pela Sociedade Européia e pelo Colégio Americano de Cardiologia.¹⁹

As Troponina T também tem sido considerada como preditor independente de complicações cardiovasculares no pós-operatório imediato de cirurgias “não cardíacas”²⁰, enquanto a Troponina I é preditor de mortalidade de curto prazo em cirurgias vasculares e também de IAM e morte após Revascularização do Miocárdio²¹.

Referências Bibliográficas

1. LaDue JS, Wroblewski F, Karmen A – Serum glutamic oxaloacetic transaminase activity in human acute transmural myocardial infarction. *Science*, 1954; 120:497.
2. Amador E, Dorfman LE, Wacker WE – Serum lactic dehydrogenase activity: an analytical assessment of current assays. *Clin Chem*, 1963; 9:391.
3. Dunn RJ, Siegel AL – Serum creatine phosphokinase in acute myocardial infarction. *Arch Intern Med*, 1965; 115: 443-451.
4. Kemp M, Donovan J, Higham H, Hooper J - Biochemical markers of myocardial injury. *Br J Anaesth*, 2004; 93(1): 63-73.
5. Bessman SP, Carpenter CL – The creatine-creatine phosphate energy shuttle. *Ann Rev Biochem*, 1985; 54: 831-862.
6. Homburg JJ, Friedman DL, Perryman MB – Metabolic and diagnostic significance of creatine kinase isoenzymes. *Trends Cardiovasc Med*, 1991; 1: 195-200.
7. Wu AHB, Apple FS, Gibler WB, et al – Diagnostic marker cooperative study for the diagnosis of myocardial

- infarction. *Circulation*, 1999; 99: 1671-1677.
8. Azzazy HME, Christenson RH – Cardiac Markers of acute coronary syndromes: is there a case for point-of-care testing? *Clin Biochem*, 2002; 35: 13-27.
 9. Wu AHB, Apple FS, Gibler WB, et al – National Academy of Clinical Biochemistry Standards of Laboratory Practice: Recommendations for the use of cardiac markers in coronary artery disease. *Clin Chem*, 1999; 45: 1104-1121
 10. Glatz JFC, Paulussen RJA, Veerkamp JH – Fatty acid binding proteins from heart. *Chem Phys Lipids*, 1985; 8: 115-129.
 11. Glatz JFC, Lein AH, Van Nieuwenhofen, et al – Fatty acid binding protein as a plasma marker for the estimation of myocardial size in humans. *Br Heart Journal*, 1994; 71: 135-140.
 12. Maynard SJ, Mentown IBA, Adgey AA – Troponin T or troponin I as cardiac markers in ischaemic heart disease. *Heart*, 2000; 83: 371-373.
 13. Goto T, Takase H, Toriyama T, et al – Circulating concentrations of cardiac proteins indicate the severity of congestive heart failure. *Heart*, 2003; 89: 1303-1307.
 14. Horwich T, Patel J, Maclellan WR, et al – Cardiac Troponin I is associated with impaired haemodynamics, progressive left-ventricular dysfunction, and increased mortality rates in advanced heart failure. *Circulation*, 2003; 108: 833-838.
 15. Hamm CW, Giannitsis E, Katus HA – Cardiac troponin elevations in patients without acute coronary syndrome. *Circulation*, 2002; 106: 2871-2872.
 16. deLemos JA, McGuire DK, Drazner MH – B-type natriuretic peptide in cardiovascular disease. *Lancet*, 2003; 362: 316-322.
 17. Collinson PO, Stubbs PJ, Kessler AC – Multicentre evaluation of the diagnostic value of cardiac troponin T, CK-MB mass and myoglobin for assessing patients with suspected acute coronary syndromes in routine clinical practice. *Heart*, 2003; 280-286.
 18. Kucher N, Printzen G, Goldhaber SZ – Prognostic role of brain natriuretic peptide in acute pulmonary embolism. *Circulation*, 2003; 107: 2545-2547.
 19. Alpert JS, Thygesen KE – Myocardial infarction redefined – a consensus document of the Joint European Society of Cardiology/American College of Cardiology Committee for the Redefinition of Myocardial Infarction. *Eur Heart J*, 2000; 21: 1502-1513.
 20. Neil F, Sear JW, French G, et al – Increases in serum concentrations of cardiac proteins and the prediction of early postoperative cardiovascular complications in noncardiac surgery patients. *Anaesthesia*, 2000; 55: 641-647.
 21. Fellahi JL, Gue X, Richomme X, et al – Short and long term prognostic value of postoperative cardiac troponin I concentration in patients undergoing coronary artery bypass grafting. *Anesthesiology*, 2003; 99: 270-274.

