

Biomarcadores e seu papel nas doenças cardiovasculares

Biomarkers and their role in cardiovascular diseases

Sheila Camargo de Oliveira¹ Andréia Cristina Zago da Silva²

RESUMO

As doenças cardiovasculares fazem parte do grupo de doenças que mais matam homens e mulheres atualmente devido sua alta ocorrência. Sendo assim, medidas de precaução e identificação de tais patologias são cada vez mais necessárias e utilizadas dentro da prática clínica. Dentre os métodos utilizados, a determinação de biomarcadores cardíacos - moléculas que refletem o estado atual de determinados órgãos e podem ser dosadas no sangue - são de grande valia e oferecem importante informação sobre a situação fisiológica efetiva do organismo. Existem uma gama de biomarcadores que são utilizadas na prática e vários outros que estão sendo descobertos, porém sua importância e papel ainda é pouco discutida. O presente trabalho tem como foco realizar uma revisão bibliográfica trazendo à luz tais pontos que merecem serem analisados.

Palavras-chave: doença cardiovascular; biomarcadores; biomarcadores cardíacos

ABSTRACT

Cardiovascular diseases are part of the group of diseases that kill more men and women currently because of its high incidence. So, precautionary measures and identification of such pathologies are increasingly needed and used in clinical practice. Among the methods used, the determination of cardiac biomarkers - molecules that reflect the current state of certain organs and can be dosed in the blood - are of great value and provide important information about the actual physiological state of the organism. There are a range of biomarkers that are used in practice and several others that are being discovered, but their importance and role is not discussed. This work focuses on performing a literature review bringing to light such points that deserve to be analyzed.

Key words: cardiovascular disease; biomarkers; cardiac biomarkers

¹ Graduanda do curso de Biomedicina pela Universidade São Francisco – USF. E-mail: sheila.camargo3@hotmail.com

² Farmacêutica. Mestra em Ciências Farmacêuticas: Insumos e Medicamentos e Professora na Universidade São Francisco – USF. E-mail: andreiazagosilva@ig.com.br

INTRODUÇÃO

As doenças cardiovasculares (DCVs) são as principais causas de morte em mulheres e homens no mundo. A maioria das mortes são em países de baixa e média renda. Avalia-se que 17,5 milhões foram a óbito por DCVs em 2012, refletindo 31% de todas as mortes em nível global. Destas mortes, estima-se que 7,4 milhões acontecem devido às doenças coronarianas e 6,7 milhões devido a acidentes vasculares cerebrais (AVCs). (ORGANIZAÇÃO PAN-AMERICANA DE SAÚDE, 2016).

Tanto nos homens como nas mulheres, as DCVs como Infarto Agudo do Miocárdio (IAM), angina, Insuficiência Cardíaca Congestiva (ICC), entre outras, são as que podem acometer ambos os sexos (CANTELLE; LANARO, 2011). A maioria dos episódios de morte devido as DCVs encontram-se agregados a fatores de risco já vistos (EYKEN; MORAES, 2009).

Um amplo conjunto de substâncias bioquímicas circulantes no plasma sanguíneo ou em secreções, que reproduzem vários aspectos da fisiopatologia das doenças cardiovasculares, chamados biomarcadores (PAREDES et al., 2013). Eles atuam como marcadores de lesões bioquímicas que ocorrem nas fibras cardíacas ou relacionadas a elas e através deles, em poucas horas, podemos descobrir se o tecido cardíaco sofreu algum dano (COSTA, 2015). As troponinas T e I, os peptídeos natriuréticos, proteína C reativa (PCR), as enzimas desidrogenase láctica (DHL), aspartato aminotransferase (AST), isoenzima MB da creatina-quinase (CK-MB) e mioglobina são biomarcadores utilizados para a detecção de tais prejuízos às células cardíacas (JANKOVIĆ et al, 2015).

No entanto, é primordial mais estudos para se compreender qual a melhor maneira de incorporar estes biomarcadores e seu papel no diagnóstico, tratamento e avaliação do prognóstico dos indivíduos com DCVs (COSTA, 2015).

O presente trabalho tem como objetivo relatar a importância dos biomarcadores e seu papel dentro do processo de diagnóstico das DCVs.

METODOLOGIA

Este estudo trata-se de uma revisão bibliográfica, na qual foram utilizadas as bases *National Library of Medicine* (PUBMED), *Scientific Eletronic Library Online* (SCIELO) e Acervo Brasileiro de Cardiologia (ABC). O levantamento foi realizado através de trabalhos nacionais e internacionais na área de bioquímica, saúde pública e cardiologia, durante um período de fevereiro a junho de 2016. Os descritores utilizados foram: biomarcadores cardíacos, doenças cardiovasculares, mortalidade por doenças cardiovasculares e epidemiologia. Como critérios de inclusão foram considerados artigos os quais englobavam informações a respeito de cardiologia, biomarcadores cardíacos e a importância destes nas doenças cardiovasculares, priorizados os artigos que abordaram especificamente sobre biomarcadores cardíacos sendo os dados compilados em uma tabela evidenciando os principais biomarcadores, autores e ano de publicação. E enquadrado nos critérios de exclusão estão artigos científicos que não continham informações sobre biomarcadores e/ou doenças cardiovasculares e publicados a mais de sete anos.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

Doenças que acometem o Sistema Cardiovascular são responsáveis por muitas mortes em todo o mundo.

Elencaremos a seguir algumas das quais representam doenças graves responsáveis por sequelas e que merecem atenção especial quanto a precocidade de diagnóstico. (CANTELLE; LANARO, 2011).

São várias as doenças e alterações que podem vir a lesionar ou afetar o coração, dentre elas: a Insuficiência Cardíaca (IC), angina, IAM entre outras.

A IC é definida como uma anomalia estrutural ou funcional do coração que leva a uma insuficiência deste em prover níveis de oxigênio compatíveis com a necessidade metabólica dos tecidos, mesmo com pressões normais de enchimento (COSTA, 2015).

A angina se caracteriza pela diminuição da passagem de sangue nas artérias que irrigam o músculo cardíaco, com possibilidade de progressão para um estado mais grave, o IAM (CANTELLE; LANARO, 2011).

O IAM se dá pela obstrução total das artérias coronárias por conta da presença de pequenos coágulos sanguíneos (trombos). Tais coágulos geralmente se formam dentro de artérias coronárias já estreitadas por placas de gordura aderidas e acumuladas nas paredes de tais vasos, a aterosclerose (CANTELLE; LANARO, 2011).

São reconhecidos como fatores de risco mais relevantes os que exibem elevada dominância em vários grupos populacionais; os que possuem influência autônoma e considerável frente aos malefícios das doenças isquêmicas e cerebrovasculares; e os alteráveis ou sujeitos a limitação. Destaca-se o controle do diabetes mellitus (DM), da obesidade, da inatividade física, da dislipidemia e hipertensão arterial (HA) (EYKEN; MORAES, 2009).

A DM não é apenas uma só doença, e sim um conjunto diverso de disfunções metabólicas que trazem em si regularmente a hiperglicemia, consequente esta de falhas no funcionamento da insulina, na excreção dela ou nos dois mecanismos (SOCIEDADE BRASILEIRA DE DIABETES, 2016). A constatação da DM é comprovada por meio da análise de glicemia plasmática em jejum (ALESSI, 2013).

Caracteriza-se a obesidade pelo excesso de tecido adiposo, e em decorrência disso o aumento de peso, em conjunto de várias comorbidades (GOMES, 2010). Obesidade é determinada pelo Índice de Massa Corpórea (IMC) (AZEVEDO, 2015).

Análises de dados sobre a inatividade física comprovam sua relação direta com o aumento considerável de ocorrências ligadas à doença arterial coronariana, infarto agudo do miocárdio, HA e DM (GUALANO; TINUCCI, 2011).

No Brasil temos uma grande taxa de indivíduos com dislipidemia, tal qual se caracteriza por mudanças de concentração sérica de um ou mais lípidos, também chamados de lipoproteínas, sendo estes as triglicérides, colesterol, lipoproteínas de alta densidade (HDL) e de baixa densidade (LDL) (FERNANDES et al, 2011). A avaliação do perfil lipídico do paciente para diagnóstico de dislipidemia é realizada laboratorialmente. (XAVIER et al, 2013).

A HA consiste em um estado clínico de vários fatores onde em comum estes exibem níveis de Pressão Arterial (PA) altos e mantidos. É associado geralmente a variáveis de função ou estrutura de órgãos-alvo e a alterações metabólicas (SOCIEDADE BRASILEIRA DE HIPERTENSÃO, 2010). A HA é definida por meio dos valores conhecidos de Pressão Arterial (PA) sistólica e diastólica (ALESSI, 2013).

O controle e tratamento dos fatores de risco, assim como consultas médicas e realização de exames periódicos, atuam diretamente na prevenção das DCVs, (CANTELLE; LANARO, 2011) as práticas regulares de exercícios físicos diminuem os riscos de progressão destas, entre outras morbidades (ZANCHETTA et al, 2010).

Podemos utilizar os biomarcadores como indicadores de processos biológicos normais, processos patológicos ou respostas farmacológicas à intervenções terapêuticas, pois são considerados moléculas, proteínas ou enzimas mensuráveis (PÉREZ, 2011); (FERNANDEZ et al., 2012).

Um biomarcador, para que se torne viável sua utilização na prática clínica, deve preencher delimitados critérios (PÉREZ, 2011) sendo mensurado de forma rápida e fácil, de maneira acurada e reproduzível, a um custo moderado e apresentar qualidade avaliadora que sobrepuje com benefícios os processos clínicos. Na prática clínica são grandes ferramentas para a identificação mais precisa de pessoas de alto risco assim como um diagnóstico rápido, auxiliando também na escolha de tratamento e determinação de prognóstico (MESQUITA, 2014).

Ao ocorrer algum tipo de lesão, stress ou disfunção às células miocárdicas, estes biomarcadores se alteram, sendo liberados na corrente sanguínea e com isto a possibilidade de sua mensuração e avaliação laboratorialmente, sendo realizável uma correlação com o estado clínico apresentado pelo paciente. (CANTELLE; LANARO, 2011). Os biomarcadores principais são: as troponinas, peptídeos natriuréticos, proteína C reativa (PCR), desidrogenase láctica (DHL), aspartato aminotransferase (AST), creatina quinase (CK), mioglobina entre outros.

As troponinas são proteínas presentes nas células musculares do aparelho miofibrilar do sarcômero, sendo este o núcleo básico do mecanismo de contração da fibra muscular esquelética e cardíaca (CANTELLE; LANARO, 2011). Estes peptídeos são específicos de lesão miocárdica, pertinente a isquemia por IAM ou por outra origem de isquemia ou ainda, por necrose de causa não-coronária. Os níveis diminuídos destes biomarcadores cardíacos também podem ocorrer no plasma de pessoas saudáveis, mas sua acumulação aumenta de forma gradual após necrose das células cardíacas. (COSTA, 2015) O agrupamento troponina é formado por três proteínas: troponina T, troponina I e troponina C, sendo as isoformas T e I comumente utilizadas no diagnóstico de IAM (CANTELLE; LANARO, 2011). O papel da troponinas referente à determinação do

prognóstico a curto e longo prazo nas Síndromes Coronarianas Agudas (SCA) foi igualmente confirmado (MESQUITA, et al, 2015).

Há três tipos destes peptídeos: ANP produzido no átrio; BNP produzido em ambos os átrios e ventrículos; e o tipo C ou cerebral produzido no endotélio. Eles são produzidos através de dilatação cardíaca, isquemia miocárdica ou por ativação simpática e do sistema renina-angiotensina-aldosterona. Como resposta a estes estímulos de sobrecarga de pressão ou volume, ocorre a ativação do gene do BNP dos miócitos, resultando na produção do precursor do BNP, chamado de proBNP. Também há a liberação do fragmento NT-proBNP e do biologicamente ativo BNP (SILVA, 2014).

Os peptídeos BNP e NT-proBNP são considerados biomarcadores padrão na IC descompensada (MESQUITA, et al. 2014).

O peptídeo ANP é fruto da clivagem do seu antecessor, o proANP, sendo este facilmente mensurado através do reconhecimento da sua porção meio-regional mais estável – o MR-proANP. Este biomarcador tem-se revelado muito benéfico, considerado por alguns como o terceiro biomarcador da IC. Atualmente, é realizável medições rápidas deste biomarcador, onde este concede informações diagnósticas importantes, particularmente nos casos em que os valores de BNP são complicados de interpretar, uma vez que se correlaciona fortemente com a seriedade da doença (COSTA, 2015).

Os peptídeos natriuréticos na IC crônica, têm sua importância reconhecida nas situações de dúvidas diagnósticas tanto na IC sistólica como diastólica. Alguns estudos também mostram que a sua dosagem aliada ao exame clínico aumenta a acurácia diagnóstica (MESQUITA et al, 2014).

A PCR é um biomarcador de inflamação da fase aguda e crônica, sintetizada nos hepatócitos em resposta a citocinas, especialmente a interleucina 6, sendo também parte integrante da resposta imunológica (PAREDES et al, 2013). É facilmente dosada e seu valor prognóstico já foi amplamente demonstrado em várias DCVs, especialmente na IC. A elevação de PCR é particularmente comum na IC aguda, podendo auxiliar no diagnóstico de quadros infecciosos, que com regularidade causam descompensação clínica ou coexistem com ela (MESQUITA et al, 2014).

Ainda assim, a técnica tradicional de mensuração plasmática da PCR possui uma sensibilidade baixa para a constatação de estados de inflamação subclínicas. Para estes casos desenvolveu-se um método de detecção de PCR de alta sensibilidade, onde através de estudos, quando aumentada, mostrou-se um preditor livre de desenvolvimento de IC em populações gerais e de alto risco (COSTA, 2015).

A DHL é uma enzima que catalisa a conversão reversível de ácido láctico muscular em ácido pirúvico, na presença da coenzima NAD^+ , um passo essencial nos processos metabólicos que, em última análise, produzem a energia celular. É uma enzima tetramérica, com uma subunidade H e uma M que formam cinco isoenzimas, dependendo da combinação entre elas, denominadas de acordo com sua mobilidade eletroforética. A porção com mobilidade superior é denominada DL_1 e a inferior DL_5 , sendo as outras três designadas de DL_2 , DL_3 e DL_4 . Nos tecidos que exibem metabolismo aeróbico (miocárdio e eritrócitos), a DL presente é formada pelas isoenzimas com maior mobilidade (DL_1 e DL_2), ao passo que os tecidos que apresentam metabolismo anaeróbico (fígado e músculos esqueléticos), as isoenzimas possuem mobilidade mais lenta (DL_4 e DL_5) (CANTELLE; LANARO, 2011).

Os valores da DHL crescem quando há IAM, aumentando de 8-12 horas após o infarto, atingindo o pico máximo entre 24-48 horas, permanecendo aumentados por 7 a 12 dias. Como a DHL e suas isoenzimas estão presentes em todos os tecidos, na suspeita de IAM torna-se necessário o diagnóstico diferencial com outras patologias ocasionadas por injúria tecidual, como anemia megaloblástica, doenças renais, doenças hepáticas, neoplasias e infarto pulmonar (CANTELLE; LANARO, 2011).

A AST esta implicada na composição e degradação de aminoácidos e na interconversão dos aminoácidos à piruvato ou ácidos dicarboxílicos. Catalisa a transferência reversível da amina do glutamato para o oxaloacetato, formando α -cetoglutarato e aspartato. É extensivamente distribuída no miocárdio, fígado, músculo esquelético, com pequenas quantidades nos rins, pâncreas, baço, cérebro, pulmões e eritrócitos. Não podendo ser considerada específica para o tecido cardíaco, pois também pode ser encontrada aumentada em enfermidades hepáticas, pulmonares e do músculo esquelético, porém ocorre aumento de seus níveis em hepatite viral aguda, cirrose, mononucleose infecciosa, pancreatite aguda, ICC e IAM (CANTELLE; LANARO, 2011).

No IAM tem sua concentração elevada de 6 a 8 horas após o infarto, atingindo o pico em 18-24 horas, podendo ser mensurado, retornando aos níveis normais em 4 ou 5 dias (CANTELLE; LANARO, 2011).

A creatinoquinase (CK) é uma importante enzima reguladora da produção e da utilização de adenosina trifosfato (ATP) nos tecidos contráteis. A CK total é detectada em concentrações bem altas na musculatura esquelética e cardíaca; quantidades notáveis também são vistas no cérebro, e está presente ainda no intestino e nos pulmões. Sendo um dímero, é constituída de duas cadeias distintas, chamadas M e B, que podem se combinar de três formas, criando as chamadas isoenzimas da CK: CK-BB, CK-MM e CK-MB, sendo a CK-BB encontrada no cérebro, raramente presente no sangue; CK-MM no músculo esquelético e CK-MB presente em quantidades consideráveis no miocárdio, sendo um indicador específico da lesão miocárdica, particularmente de IAM. A dosagem da massa de proteína correspondente à isoenzima (CK-MB massa) e não da atividade enzimática também auxilia na exclusão ou não de casos de IAM. (CANTELLE; LANARO, 2011). CK-MB e CK-MB massa podem ser detectadas após 4 a 6 horas da ocorrência de necrose e apresentam pico de liberação em cerca de 24 a 48 horas (MESQUITA et al, 2015).

A mioglobina é uma heme-proteína presente no músculo esquelético e cardíaco, porém não no sangue (CANTELLE; LANARO, 2011). É um componente do mecanismo de contração do cardiomiócito, apresentando baixo peso molecular e rápida cinética de liberação após mionecrose (MESQUITA et al, 2015). Consegue si ligar mais vigorosamente ao oxigênio do que a hemoglobina, atuando como reserva de oxigênio nos tecidos ao momento que estes entram em hipóxia, como no IAM. Concentrações elevadas são observadas 1 a 2 horas após o início da dor, atingindo o pico em 12 horas e, em geral, normalizando 24 horas após um episódio único. Através de determinações seriadas é útil no diagnóstico de re-infarto em pacientes com dor precordial recorrente (CANTELLE; LANARO, 2011).

Janković et al (2015) destacam que estes são, entre outros, os biomarcadores utilizados para apontamento, fornecimento de evidências, diagnóstico e melhor tratamento nas DCVs.

Segundo Mesquita et al (2015) a determinação de DHL e AST, biomarcadores de necrose miocárdica, deixaram atualmente de serem recomendadas por conta de suas

especificidades diminuídas quanto às isoformas da CK, mas ainda são utilizadas dentro da clínica. Cantelle; Lanaro (2011) afirmam que ambos os biomarcadores podem apresentar falsa elevação por medicamentos e outras patologias além de danos cardiovasculares.

A CK e suas isoformas constituem o padrão para auxílio no diagnóstico de IAM, ao tempo que a mioglobina tem tido sua conveniência discutida devido sua baixa qualidade no diagnóstico de SCA, de acordo com Mesquita et al (2015) e não especificidade para IAM, sendo necessário a dosagem e correlação com outros biomarcadores, conforme Cantelle; Lanaro (2011).

Consoante com Costa (2015), a PCR possui limitações que o afetam, visto que a mesma pode ter níveis elevados em várias doenças fora as cardiovasculares, mesmo a PCR tendo grande influência na IC.

CONCLUSÃO

Mesmo apresentando prós e contras individuais os biomarcadores desempenham papel claro no auxílio ao diagnóstico, prognóstico e tratamento das DCVs.

Ao reconhecer o valor destes e a melhor forma de utilizá-los, a clínica pode avaliar com maior precisão e estratificar os riscos das DCVs. Também atuam colaborando na gestão médica sobre o quadro clínico do paciente, através de dados que podem orientar decisões futuras, assim como o acompanhamento da trajetória da doença. Um biomarcador, para que se torne viável sua utilização na prática clínica, deve preencher delimitados critérios sendo mensurado de forma rápida e fácil, de maneira acurada e reproduzível, a um custo moderado e apresentar qualidade avaliadora que sobrepuje com benefícios os processos clínicos. Na prática clínica são grandes ferramentas para determinação de prognóstico.

REFERÊNCIAS

ALESSI, Alexandre et al. **I posicionamento brasileiro em hipertensão arterial e diabetes mellitus**. Arq. Bras. Cardiol. São Paulo, v.100, n.6, 2013.

AZEVEDO, Paula S. et al. **Obesidade: Problema Crescente e com Múltiplas Facetas**. Arq. Bras. Cardiol. São Paulo, v.105, n.5, 2015.

CANTELLE Carolina F.; LANARO, Rafael. **Indicadores Bioquímicos do Infarto Agudo do Miocárdio**. Revista Ciências em Saúde, v.1, n.3, 2011.

COSTA, Jorge V. V. P. **Novos biomarcadores da insuficiência cardíaca**. 2015. 30 f. Dissertação (Mestrado Integrado em Medicina) - Faculdade de Medicina, Universidade do Porto, 2015.

EYKEN, Elisa B. B. D. V.; MORAES, C. L. **Prevalência de fatores de risco para doenças cardiovasculares entre homens de uma população urbana do Sudeste do Brasil**. Cad. Saúde Pública, Rio de Janeiro, v.25, n.1, 2009.

FERNANDES, Rômulo A. et al. **Prevalência de dislipidemia em indivíduos fisicamente ativos durante a infância, adolescência e idade adulta**. Arq. Bras. Cardiol. São Paulo, v.97, n.4, 2011.

FERNANDEZ, Eduardo et al. Revista Colombiana de Cardiologia. **Biomarcadores cardíacos: presente y futuro**. Bogotá, v.19, n.6, 2012.

GOMES, Fernando et al. **Obesidade e Doença Arterial Coronariana: papel da inflamação vascular**. Arq. Bras. Cardiol. São Paulo, v.94, n.2, 2010.

GUALANO, Bruno; TINUCCI, Taís. **Sedentarismo, exercício físico e doenças crônicas**. Rev. bras. educ. fís. esporte, São Paulo, v.25, n.spe, 2011.

JANKOVIĆ, Radmilo et al., **Beyond the Limits: Clinical Utility of Novel Cardiac Biomarkers**. BioMed Research International, 2015.

MESQUITA, Evandro T. et al. Arquivos Brasileiros de Cardiologia: **Biomarcadores em Cardiologia – Parte 1 – Na Insuficiência Cardíaca e nas Cardiomiopatias Específicas**. São Paulo, v.103, n.6, 2014.

MESQUITA, Evandro T. et al. Arquivos Brasileiros de Cardiologia: **Biomarcadores em Cardiologia – Parte 2 – Na Doença Coronária, Doença Valvar e Situações Especiais**. São Paulo, v.104, n.5, 2015.

ORGANIZAÇÃO PAN-AMERICANA DE SAÚDE. **Doenças Cardiovasculares: principais fatos**. Disponível em: <http://www.paho.org/bra/index.php?option=com_content&view=article&id=5253:doencas-cardiovasculares-&catid=845:noticias&Itemid=839> Acesso em: 20 out. 2016.

PAREDES, Alejandro C. et al. Revista médica do Chile. **Utilidad de los biomarcadores en insuficiencia cardiaca en la práctica clínica**. Chile, v. 141, n. 12, 2013.

PÉREZ, Ana P. S. V. H. **Novos Biomarcadores na Insuficiência Cardíaca**. 2011. 12 f. Dissertação (Mestrado Integrado em Medicina) - Faculdade de Medicina, Universidade do Porto, 2011.

SILVA, Rose M. F. L. da. **Biomarcadores BNP e NT-proBNP na insuficiência cardíaca: revisão de literatura**. Materials and Methods pt, 2014.

SOCIEDADE BRASILEIRA DE HIPERTENSÃO. **VI Diretrizes Brasileiras de Hipertensão**. Arq. Bras. Cardiol. São Paulo, v.95, n.1, supl.1, 2010.

SOCIEDADE BRASILEIRA DE DIABETES. **Diretrizes da Sociedade Brasileira de Diabetes 2015-2016**. São Paulo: A.C. Farmacêutica, 2016.

XAVIER, Hermes T. et al. **V Diretriz Brasileira de Dislipidemias e Prevenção da Aterosclerose**. Arq. Bras. Cardiol. São Paulo, v.101, n.4, supl.1, 2013.

ZANCHETTA, Luane M. et al. **Inatividade física e fatores associados em adultos**. São Paulo, Brasil. Rev. bras. epidemiol. São Paulo, v.13, n.3, 2010.