

Aspectos bioquímicos e laboratoriais dos marcadores do infarto agudo do miocárdio (IAM)

Biochemistry and laboratorial aspects of acute myocardial infarction (AMI)

Lívia Silveira de Moraes Hilario¹, Willyan Franco Hilario²

¹ Farmacêutica-Bioquímica da Empresa Brasileira de Serviços Hospitalares (EBSERH) lotada no Hospital das Clínicas da Universidade Federal de Minas Gerais (HC-UFMG), Mestre em Bioquímica e Farmacologia pela Universidade Federal do Espírito Santo (UFES)

² Farmacêutico da Empresa Brasileira de Serviços Hospitalares (EBSERH) lotado no Hospital das Clínicas da Universidade Federal de Minas Gerais (HC-UFMG), Mestre em Bioquímica e Farmacologia pela Universidade Federal do Espírito Santo (UFES)

Resumo

O infarto agudo do miocárdio (IAM) possui uma mortalidade de 30% e é uma das principais causas de óbito entre homens e mulheres no Brasil e no mundo. O diagnóstico, que deve ser rápido e preciso, se dá pelo quadro clínico do paciente, pelo eletrocardiograma (ECG) e pela análise laboratorial dos marcadores bioquímicos de função cardíaca. No contexto laboratorial, os principais marcadores são a lactato-desidrogenase (LDH), a aspartato aminotransferase (AST), a creatinofosfoquinase (CPK^{total}) e sua fração miocárdica (CKMB), as troponinas (TROs) e a mioglobina (MIO). Esses marcadores possuem importante valor preditivo no contexto investigativo do IAM e podem servir de base para guiar a conduta terapêutica mais adequada no serviço de emergência médica. O objetivo do trabalho é descrever e analisar o significado clínico dos principais marcadores bioquímicos de função cardíaca relacionados ao IAM no contexto de um laboratório de bioquímica clínica de rotina.

Abstract

Acute myocardial infarction (AMI) has about 30% mortality rate and represents one of main causes of death among men and women in Brazil and worldwide. The diagnosis which must be quick and accurate has been based by clinical patient condition, electrocardiogram (ECG) and cardiac function biomarkers. The most used biomarkers are lactate dehydrogenase (LDH), aspartate aminotransferase (AST), creatine phosphokinase (CPK^{total}) as well as its myocardial fraction (CKMB), such as troponins (TROs) and myoglobin (MIO). These biomarkers have an important role for predict and drive the better therapeutic strategy or AMI at emergency medical service. In this brief description aims describes and analyzes the meaning of main cardiac function biomarkers related AMI in routine clinical biochemistry laboratory.



<http://www.seer.ufms.br/index.php/pecibes/index>

*Autor correspondente:
Lívia Silveira de Moraes Hilario
E-mail do autor:
livia.moraes@ebserh.gov.br

Palavras-chave:
Infarto. Miocárdio.
Biomarcadores.
Mioglobina.
Creatinofosfoquinas
e.

Key-
words: *Infarction*
Myocardial.
Biomarker.
Myoglobin.
Creatine
phosphokinase.

1. Introdução

O infarto agudo do miocárdio (IAM) representa uma das principais causas de óbito entre homens e mulheres acima de trinta anos no Brasil e no mundo (MOREIRA e TICLI, 2022). Estudos epidemiológicos, principalmente de coorte retrospectivo, pontuam que a mortalidade relacionada ao IAM é cerca de 30%, sendo que em 50% dos casos o óbito ocorre duas horas após o evento e 14% antes de ocorrer a admissão no serviço de emergência médica (CANTELLE e LANARO, 2011; MOREIRA e TICLI, 2022).

A morte dos cardiomiócitos decorrente da isquemia prolongada numa determinada área do miocárdio é basicamente a definição de IAM (PESARO, SERRANO JR e NICOLAU, 2004). As causas que levam a este quadro de isquemia são, em geral, a trombose, o vasoespasmio sobre uma placa aterosclerótica e, em menor proporção, a erosão propriamente dita da placa aterosclerótica (PESARO, SERRANO JR e NICOLAU, 2004). A formação de trombos, geralmente sobre placas vulneráveis, interrompe o fluxo sanguíneo das artérias coronarianas, assim, a área irrigada por essa artéria não é suprida com o aporte correto de oxigênio e nutrientes e sofre morte por necrose (CANTELLE e LANARO, 2011).

Apesar de cerca de 10% a 15% dos casos de IAM serem assintomáticos, os sintomas precoces se caracterizam por dor precordial à esquerda, a qual pode se irradiar para os membros superiores, mandíbula, ombros e dorso. Além disso, relata-se ansiedade, sudorese, hipotensão arterial, pulso rápido e fraco, dispneia, náuseas, vômitos e comprometimento cognitivo (PESARO, SERRANO JR e NICOLAU, 2004; LOZOVY, PRIESNITZ e SILVA, 2008; CANTELLE e LANARO, 2011).

O diagnóstico definitivo se dá pela manifestação das características clínicas apresentadas pelo paciente, pelo eletrocardiograma (ECG) e pela análise laboratorial do setor de bioquímica clínica (PESARO, SERRANO JR e

NICOLAU, 2004; LOZOVY, PRIESNITZ e SILVA, 2008).

Em relação ao ECG, embora não determinante, um supradesnível do seguimento ST > 1mm em duas ou mais derivações contíguas sugere um possível IAM (LOZOVY, PRIESNITZ e SILVA, 2008, NICOLAU, et al, 2021). Mesmo sendo possível inferir qual artéria ou porção do miocárdio foi lesada, cerca de 59% a 44% dos pacientes apresentam alterações não diagnósticas no ECG como, por exemplo, bloqueio do ramo esquerdo, inversão da onda T, infra-desnivelamento ST e até ECG normal (PESARO, SERRANO JR e NICOLAU, 2004).

Já as análises laboratoriais baseiam-se na dosagem de marcadores bioquímicos os quais se mostram presentes no soro do paciente após o IAM (LOZOVY, PRIESNITZ e SILVA, 2008; MIRANDA e LIMA, 2014). A presença e/ou o aumento sérico desses marcadores é produto do seu extravasamento do meio intracelular para o extracelular em decorrência da lesão e morte dos cardiomiócitos (CANTELLE e LANARO, 2011). Embora muitos desses marcadores não possuam total especificidade, podendo estar alterados em outras patologias, a dosagem e a avaliação do profissional, seja ele, médico laboratorista, bioquímico ou biomédico, é de fundamental importância para estabelecer um diagnóstico mais fidedigno e dirigir a melhor conduta terapêutica frente ao IAM (CANTELLE e LANARO, 2011; MIRANDA e LIMA, 2014).

O objetivo do trabalho é descrever e analisar o significado clínico dos principais marcadores bioquímicos de função cardíaca relacionados ao IAM no contexto de um laboratório de bioquímica clínica de rotina. Adicionalmente, o trabalho visa enriquecer e aperfeiçoar o conhecimento dos profissionais que atuam diretamente nesse âmbito.

2. Material e Métodos

A pesquisa bibliográfica foi realizada nas bases de dados Medline, Scielo e PubMed de estudos clínicos, básicos e de revisão publicados em revistas com reconhecido impacto no meio acadêmico e científico a partir de 2004 até 2022. A

pesquisa restringiu-se a trabalhos publicados com a busca dos seguintes descritores “infarto”, “miocárdio”, “biomarcadores” e “creatinofosfoquinase” e “mioglobina”.

3. Resultados

Inúmeros marcadores bioquímicos têm sido utilizados para auxiliar o diagnóstico do IAM, estratificar o risco e guiar a conduta terapêutica após o evento (MIRANDA e LIMA, 2014). Segundo o significado clínico, tais marcadores podem refletir lesão tecidual como revela a dosagem da lactato-desidrogenase (LDH) e aspartato aminotransferase (AST) e a lesão miocárdica propriamente dita como é evidenciado pela creatinofosfoquinase (CPK^{total}) e sua fração miocárdica (CKMB), pelas troponinas (TROs) e pela mioglobina (MIO). A descrição seguirá a ordem citada acima.

A LDH é uma enzima que catalisa a interconversão de lactato em piruvato na presença da coenzima NAD⁺ (CANTELLE e LANARO, 2011). Possui estrutura tetramétrica composta por duas subunidades H (heart) e duas subunidades M (muscle), que dependendo da combinação entre tais subunidades dá origem a uma de suas cinco isoformas (LDH1 a LDH 5) (LOZOVY, PRIESNITZ e SILVA, 2008). O quadro 1 mostra as cinco isoformas da LDH, composição e localização no organismo.

ISOFORMA	COMPOSIÇÃO (Subunidades)	LOCALIZAÇÃO
LDH1	HHHH	Miocárdio e hemácias
LDH2	HHHM	Miocárdio e hemácias
LDH3	HHMM	Cérebro e rins
LDH4	HMMM	Fígado e músculos esqueléticos
LDH4	MMMM	Fígado e músculos esqueléticos

Quadro 1: Isoenzimas da LDH, composição e localização no organismo (Adaptado de Cantelle e Lanaro, 2011).

Embora a LDH não seja específica para IAM, cerca de 92% a 95% dos pacientes que apresentam o quadro

possuem aumento sérico desta enzima (LOZOVY, PRIESNITZ e SILVA, 2008). A elevação dos níveis de LDH, quando ocorre o infarto, inicia-se por volta de 8 a 12 horas após o evento, com pico máximo entre 24 a 48 horas, permanecendo elevados por 7 a 12 dias (CANTELLE e LANARO, 2011). Por ter ampla distribuição tecidual, os quadros de anemia megaloblástica, doenças hepáticas e renais e o uso de certos medicamentos podem produzir resultados elevados não relacionados ao IAM (CANTELLE e LANARO, 2011).

O método para quantificação da LDH é o espectrofotométrico, o qual se mensura a concentração de NADH da reação piruvato + NADH ↔ lactato + NAD⁺ no comprimento de onda de 340nm (LOZOVY, PRIESNITZ e SILVA, 2008; MOREIRA e TICLI, 2022).

A AST, antigamente denominada transaminase oxaloacética (TGO), catalisa a transferência do grupamento amina do glutamato para o oxaloacetato, formando o α-cetoglutarato e o aspartato (LOZOVY, PRIESNITZ e SILVA, 2008). Assim como a LDH, é amplamente distribuída pelos tecidos cardíaco, hepático, muscular esquelético e pulmonar, por isso, pode se mostrar aumentada em enfermidades relacionadas a estes tecidos (CANTELLE e LANARO, 2011).

Em relação ao IAM, esta enzima eleva-se dentro de 12 a 48 horas após o infarto, retornando para níveis normais em 3 a 8 dias (RAVEL, 1997). Embora cerca de 90% a 95% dos pacientes que sofreram IAM apresentem aumento sérico da ALT, tal marcador tem pouco valor diagnóstico dada sua baixa especificidade (MOREIRA e TICLI, 2022).

A creatinofosfoquinase (CPK) é uma enzima responsável pela regulação e geração de adenosina trifosfato (ATP) em sistemas de contração e ou transporte celular, como mostra a reação abaixo (MIRANDA e LIMA, 2014).



É uma enzima formada por duas subunidades denominadas M (muscle) e B (brain) e amplamente distribuída em tecidos com grande atividade

como o muscular esquelético, em sua isoforma CKMM, cérebro, na isoforma CKBB e miocárdio, representado pela isoforma CKMB (MOREIRA e TICLI, 2022, 2008, CANTELLE e LANARO, 2011, MIRANDA e LIMA, 2014).

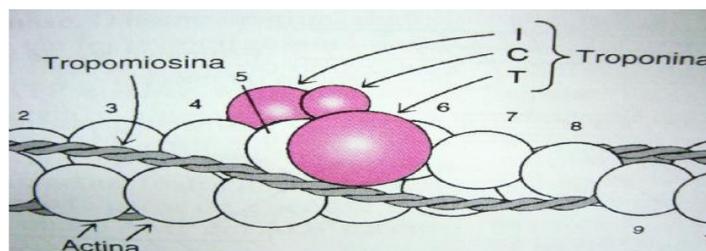
No contexto do IAM, a CPK^{total} é pouco específica, pois representa a concentração sérica das três isoformas podendo representar resultados falso-positivos em casos como hipotireoidismo, hipocalcemia e lesão muscular (LOZOVOY, PRIESNITZ e SILVA, 2008). Contudo, as dosagens seriadas da CPK^{total} apresentam uma sensibilidade de 98% no curso do IAM precoce, tendo um aumento sérico nas primeiras 3 a 6 horas com pico máximo em 24 horas que podem durar até 4 dias (LOZOVOY, PRIESNITZ e SILVA, 2008; MOREIRA e TICLI, 2022).

Já a fração miocárdica da CPK^{total}, a CKMB, a qual se encontra predominantemente no miocárdio é mais específica para o IAM e se mostra aumentada em 98% a 100% dos casos (CANTELLE e LANARO, 2011). A CKMB pode ser determinada pela sua atividade enzimática (CKMB^{atv}) ou por sua concentração propriamente dita (CKMB^{massa}), a determinação pela CKMB^{massa} torna os resultados mais confiáveis pois inclui as enzimas ativas e inativas (MIRANDA e LIMA, 2014). A CKMB^{atv} aumenta dentro de 4 a 6 horas após o infarto, com pico máximo em torno de 18 horas e retorna para valores normais em 48 horas (MIRANDA e LIMA, 2014). O valor de referência, tanto para homens quanto para mulheres, para esta metodologia deve ser < 10 U/L, já para CKMB^{massa} este valor deve ser < 5 ng/mL (CANTELLE e LANARO, 2011, MIRANDA e LIMA, 2014).

As troponinas são proteínas contidas nas células musculares esqueléticas e miocárdicas do aparato miofibrilar do sarcômero as quais regulam a interação entre a actina e miosina no processo de contração muscular (CANTELLE e LANARO, 2011, MIRANDA e LIMA, 2014). O complexo das troponinas (TROs) é formado por três subunidades a troponina T (TROT), ligada diretamente a tropomiosina, troponina I (TROI), que se liga a actina e inibe a interação actina-miosina e troponina C (TROC), que

se liga ao cálcio (LOZOVOY, PRIESNITZ e SILVA, 2008). A figura 1 mostra o complexo troponina.

Figura 1. Ilustração do complexo troponina no sarcômero.



(Adaptado de Cantelle; Lanaro, 2011).

É importante ressaltar que somente a TROT e a TROI são os marcadores cardíacos úteis para o IAM, pois o miocárdio possui sequências de aminoácidos específicas para esta proteína, diferentemente da TROC, que compartilha a mesma sequência de aminoácidos com as células musculares esqueléticas (LOZOVOY, PRIESNITZ e SILVA, 2008, MIRANDA e LIMA, 2014). Os níveis das TROs começam a aumentar dentro de cerca de 4 a 6 horas, após o IAM, atinge valores máximos cerca de 12 horas e retornam 10 a 14 dias para TROT e 4 a 7 dias para TROI (MOREIRA e TICLI, 2022, MIRANDA e LIMA, 2014).

A sensibilidade das TROs varia de 69% a 90% entre 2 a 6 horas após a admissão do paciente e é de 100% entre 6 e 12 horas, por isso, é importante ressaltar que para otimizar a validade dos teste é recomendado as dosagem no momento da apresentação e entre seis e nove horas após o IAM (MIRANDA e LIMA, 2014). O valor de referência, tanto para homens quanto para mulheres, é de até 0,1 ng/mL (CANTELLE e LANARO, 2011).

A mioglobina (MIO) é uma heme-proteína de baixo peso molecular presente no citoplasma de células musculares esqueléticas e miocárdicas, cuja principal função é o fornecimento de oxigênio às mitocôndrias (MIRANDA e LIMA, 2014). Sua elevação ocorre entre 1 a 2 horas depois do início da isquemia gerada pelo IAM, atingindo concentrações máximas em torno de 6 a 9 horas e normalizando-se entre 12 e 24 horas e está relacionada a necrose miocárdica, contudo, pode estar alterada em outras patologias como a insuficiência renal grave e a atrofia

muscular progressiva (CANTELLE e LANARO, 2011, MIRANDA e LIMA, 2014, MOREIRA e TICLI, 2022).

Devido a baixa especificidade da MIO e por ela ser um marcador precoce de lesão, a mioglobina dosada dentro de seu valor de referência, o qual varia de 0 até 72 ng/mL, pode ser útil para excluir o diagnóstico de IAM nas primeiras horas após desconforto no peito pois possui um valor preditivo negativo de até 98% (MOREIRA e TICLI, 2022).

Em 2015 foi demonstrado que a alteração na concentração de determinadas proteínas da saliva pode estar associada ao IAM, uma vez que alterações nos níveis de CPKtotal, proteína C-reativa (PCR), fator tumoral de necrose alfa (TBF- α), CD40 ligante solúvel (sCD40) e outras moléculas ocorrem concomitantemente (RAHIM et al., 2015). Adicionalmente, uma série de estudos tem revelado o potencial de certas estruturas da matriz extracelular, dos ácidos ribonucleicos não codificantes e lipoproteínas como marcadores do IAM (MOREIRA e TICLI, 2022).

4. Conclusão

O IAM representa uma das principais causas de óbito entre homens e mulheres acima de trinta anos no Brasil e no mundo, de acordo com dados epidemiológicos sua mortalidade é de 30%. Portanto, seu reconhecimento e diagnóstico precoce são vitais para guiar os procedimentos no serviço de emergência médica o início e o sucesso do tratamento.

O diagnóstico definitivo se dá pelo quadro clínico do paciente, pelo ECG e pela análise laboratorial dos marcadores bioquímicos de função cardíaca. No âmbito laboratorial, todos os marcadores bioquímicos citados acima, LDH, AST, CPKtotal, CKMB, TROs e MIO, possuem um importante papel relacionado ao valor preditivo, seja negativo ou positivo, num possível caso de infarto.

Adicionalmente, a Sociedade Brasileira de Cardiologia tem preconizado a utilização das troponinas como escolha em pacientes com suspeita de IAM, contudo, a necrose miocárdica por meio da MIO, deve ser mensurada

em todos os pacientes com suspeita de síndromes coronarianas agudas sem supradesnível do segmento ST (SCASSST) dada a possibilidade de IAM sem supradesnível do segmento ST. É importante ressaltar que as dosagens de CKMB^{massa} podem ser utilizadas no caso de indisponibilidade das troponinas, embora não seja consenso.

Neste contexto, o profissional do laboratório de bioquímica clínica, seja ele, médico laboratorista, bioquímico ou biomédico, deve estar apto e atento na identificação das alterações que podem sugerir e até confirmar um caso de IAM.

Declaração

Os autores declaram que não existe conflito de interesse.

5. Referências

- Cantelle, C F, Lanaro, R. Indicadores bioquímicos do infarto agudo do miocárdio. *Revista Ciências em Saúde*, 1, 3,1-12, 2011.
- Lozovoy, M A B, Priesnitz, J C, Silva, S A. Infarto agudo do miocárdio: aspectos clínicos e laboratoriais. *Interbio*, 2, 1, 4-10, 2008.
- Miranda, M R, Lima, L M. Marcadores bioquímicos do infarto agudo do miocárdio. *Revista Médica de Minas Gerais*, 24, 1, 98-105, 2014
- Moreira, V C, Ticli, F K. Biomarcadores do infarto agudo do miocárdio: biomarcadores atuais e perspectivas de novos marcadores. *Revista Saúde em Foco*, 14, 1, 21-30, 2022.
- Nicolau, et al. Diretrizes da Sociedade Brasileira de Cardiologia sobre Angina Instável e Infarto Agudo do Miocárdio sem Supradesnível do Segmento ST. *Arquivos Brasileiros de Cardiologia*, 117, 1, 181-264.
- Pesaro, A E P; Serrano JR, C V, Nicolau, J C. Infarto agudo do miocárdio – Síndrome coronariana aguda com supradesnível do segmento ST. *Revista Associação Médica Brasileira*, 50, 2, 214-220, 2004.
- Ravel, Richard. *Laboratório Clínico – Aplicações dos Dados Laboratoriais 6ª edição*. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 1997.
- Rahim, M A; Rahim, Z H; Ahmad, W A; Hashi, O H. Can Saliva Proteins Be Used to Predict the Onset of Acute Myocardial Infarction among High-Risk Patients? *International Journal of Medical Science*, 12, 4, 329-35, 2015.