

DOENÇAS CARDIOVASCULARES: BIOMARCADORES E ESTRATÉGIAS PARA DETECÇÃO

Jéssica Guimarães Brussasco¹;

Universidade Federal de Uberlândia (UFU), Uberlândia, Minas Gerais.

<http://lattes.cnpq.br/4392774817194240>

Juliana Berger Leite Corvalan²;

Universidade Federal de Uberlândia (UFU), Uberlândia, Minas Gerais.

<http://lattes.cnpq.br/3996538338009413>

Ana Graci Brito Maduro³;

Universidade Federal de Uberlândia (UFU), Uberlândia, Minas Gerais.

<http://lattes.cnpq.br/7296504571151719>

João Marcos Maduro⁴.

Universidade Federal de Uberlândia (UFU), Uberlândia, Minas Gerais.

<http://lattes.cnpq.br/3084687587967112>

RESUMO: As doenças cardiovasculares são a principal causa de mortalidade global e nacional. O Infarto Agudo do Miocárdio (IAM) pode ser causado por esse tipo de doença e decorre da necrose de células musculares cardíacas devido à redução do fluxo sanguíneo coronariano. Sua classificação abrange cinco tipos, variando conforme a origem do evento, que pode ser desde aterosclerose até intervenções médicas. O diagnóstico de IAM se baseia, sobretudo, na detecção de troponinas cardíacas (I e T) no sangue, as quais são proteínas altamente específicas para indicação de danos no músculo cardíaco, identificáveis por imunoenaios e biossensores, que fornecem análises rápidas e precisas. Exames de imagem, como ecocardiografia e tomografia, complementam essa detecção avaliando a função e estrutura cardíaca, enquanto o eletrocardiograma (ECG) é amplamente usado para triagem inicial. Esses métodos, juntos, aprimoram o diagnóstico e o manejo de IAM aumentando as chances de um tratamento adequado e garantindo o prognóstico do paciente.

PALAVRAS-CHAVE: Biossensores. Imunoenaios. Infarto Agudo do Miocárdio

ABSTRACT: Cardiovascular diseases are the leading cause of global and national mortality. Acute Myocardial Infarction (AMI) can be caused by this type of disease and results from the necrosis of cardiac muscle cells due to a reduction in coronary blood flow. It is classified into five types, varying according to the event's origin, which can range from atherosclerosis to medical interventions. AMI diagnosis primarily relies on the detection of cardiac troponins (I and T) in the blood, proteins highly specific to cardiac muscle damage, identifiable through immunoassays and biosensors, which provide quick and accurate analyses. Imaging exams, such as echocardiography and tomography, complement this detection by assessing cardiac function and structure, while electrocardiography (ECG) is widely used for initial screening. Together, these methods enhance AMI diagnosis and management, increasing the chances of appropriate treatment and ensuring patient prognosis.

KEYWORDS: Biosensors. Immunoassays. Acute Myocardial Infarction

FUNDAMENTAÇÃO TEÓRICA

As doenças cardiovasculares são as principais causas de morte no mundo, sendo o Infarto agudo do Miocárdio (IAM) uma das principais razões da mortalidade nacional ^[1,2] relacionada a esse tipo de doença. Segundo uma coleta de dados referente ao período de 2011 até 2021 realizada no site do Departamento de Informática do Sistema Único de Saúde (DATASUS) houve a ocorrência de 992.787 mortes por IAM nesse intervalo ^[3].

O IAM é oriundo de uma lesão e/ou morte celular por necrose dos cardiomiócitos (células musculares cardíacas) causada por uma diminuição do fluxo sanguíneo coronariano. Nesse sentido, alguns dos principais sintomas frequentemente relatados pelos pacientes acometidos por esta doença são: dor precordial (irradiante ou não), sudorese, arritmia cardíaca, náuseas, vômitos e falta de ar ^[4, 5]. Esse tipo de infarto, é subdividido em cinco tipos: tipo 1, relacionado a eventos ateroscleróticos; tipo 2, associado a isquemia dos tecidos cardíacos; tipo 3, atribuído a morte súbita do paciente após a apresentação da sintomatologia clássica; tipo 4, Intervenções cirúrgicas a) derivado de intervenção coronariana percutânea b) relacionado a trombose do *Stent* c) associado a angioplastia; tipo 5, prevalente em pessoas submetidas a cirurgia de revascularização miocárdica ^[6].

A lise dos cardiomiócitos causa a liberação de macromoléculas intracelulares e proteínas estruturais na corrente sanguínea. Nesses materiais liberados, podemos identificar e mensurar, por meio de exames específicos, os biomarcadores cardíacos que são em geral enzimas ou proteínas, tornando o diagnóstico e conduta terapêutica mais eficazes ^[5]. As troponinas cardíacas possuem alta especificidade para lesões no músculo cardíaco, liberação precoce e persistência prolongada na corrente sanguínea, por isso, são mais eficazes para detectar ataques cardíacos ^[4, 5, 6].

A elevação dos níveis basais de troponinas cardíacas associada a observação de sintomas de angina é a base da definição de IAM, segundo a Quarta Definição Universal de Infarto Agudo do Miocárdio [6].

Nesse sentido, as troponinas, um complexo proteico encontrado tanto no músculo cardíaco quanto no músculo esquelético, são subdivididas em três isoformas: troponina C (TnCc), troponina I (TnIc) e troponina T (TnTc). Desse modo, presentes no filamento fino do sarcômero do músculo, as troponinas regulam a interação da tropomiosina com a actina no processo contrátil muscular, além de controlarem as contrações cardíacas na presença ou ausência de cálcio [5, 7].

A TnCc não é utilizada no diagnóstico de IAM, pois a sua isoforma cardíaca é idêntica à sua isoforma esquelética. Logo, a TnIc e a TnTc são utilizadas para tal finalidade com alta eficácia e segurança, possuindo relevâncias clínicas comparáveis [5, 7].

Os níveis basais de TnTc e TnIc elevam-se entre 4-6 horas após o início dos sintomas de IAM havendo um pico entre 12-24 horas, sendo que a TnTc permanece elevada por um período de 7 até 14 dias, enquanto a TnIc é normalizada após um período de 6-8 dias [8]. Quando comparada a cinética de liberação das troponinas cardíacas T e I com outros biomarcadores cardíacos, é possível observar que as troponinas cardíacas são as biomoléculas que apresentam maior tempo de alteração após a incidência de um IAM além de possuírem os picos de maior liberação [9, 10].

A detecção e quantificação laboratorial das troponinas cardíacas usualmente é realizada por meio de imunoenaios, ensaios baseados na interação antígeno-anticorpo, sendo a formação do imunocomplexo analisada pelo comportamento de marcadores específicos adicionados ao sistema. A incorporação de uma espécie radioativa, como iodo 125, gera o radioimunoensaio, ao passo que ensaios de quimioluminescência utilizam espécies cromóforas, enquanto métodos imunoenzimáticos baseiam-se na aplicação de enzimas ao meio. Estas metodologias apresentam elevada eficácia contudo, são dispendiosas, de execução complicada, requerendo equipamentos de alto custo e operadores especializados [11].

Nesse contexto, é importante ressaltar a possibilidade de emprego dos biossensores como ferramenta analítica de diagnóstico precoce de IAM, pois tais dispositivos aliam respostas sensíveis e preciosas em tempo real e análises simplificadas, auxiliando no prognóstico do paciente [12].

A nomenclatura e a classificação de um biossensor são definidas pelo tipo de biomolécula utilizada, por exemplo, os denominados imunossensores utilizam anticorpos (ou antígenos) para detecção, já os genossensores fazem uso de oligonucleotídeos de RNA ou DNA [13].

Assim, os imunossensores podem ser utilizados para identificar a liberação de troponinas decorrente de um IAM baseando-se na interação altamente específica entre

antígeno e anticorpo, formando um imunocomplexo por meio de ligações por forças não-covalentes, como ligações de hidrogênio [14, 15].

Exames de imagem também podem ser utilizados para diagnóstico de doenças cardiovasculares. Nesse sentido, diversos exames de imagem, como ecocardiografia, tomografia computadorizada (TC) e ressonância magnética (RM), podem analisar a estrutura e a função do coração [16, 17].

A ecocardiografia é feita com o auxílio de um equipamento, chamado ecocardiógrafo, que emite ultrassom e recebe seu eco, traduzindo-o em impulsos elétricos e formando, assim, uma imagem no monitor que pode ser analisada para determinar a morfologia e a dinâmica do coração [17].

Para o diagnóstico com TC, podem ser utilizadas diversas técnicas, entre elas, destaca-se a TC Espiral por ter um amplo espectro de detecção de problemas relacionados a doenças cardiovasculares, sendo utilizada para avaliar pericardite, doenças dos grandes vasos e cardiopatias congênitas. Entretanto, por ser necessário o uso de contraste radiopaco, sendo que esse tipo de TC não é recomendado para pacientes com comprometimento renal [16].

Já a RM padrão, é muito utilizada para analisar as áreas em torno do coração, como os grandes vasos, visando estudar problemas como aneurismas, cardiopatias congênitas e estenoses. Por si só, a RM não é tão específica quanto a ecocardiografia e a TC, entretanto, quando sua análise é feita em sincronia com dados obtidos a partir de eletrocardiograma, sua resolução de imagem pode se aproximar a dessas outras técnicas, evidenciando claramente a movimentação e a espessura da parede cardíaca, entre outros aspectos importantes para um diagnóstico cardíaco [16].

Além disso, para a análise do bem estar do coração, o eletrocardiograma (ECG), por ter baixo custo, é um exame utilizado como protocolo em hospitais no atendimento de pacientes que apresentam dor torácica, verificando a saúde cardíaca a partir de sua atividade elétrica [2, 18]. Entretanto, o ECG não é tão sensível e, por isso, nem sempre evidencia a obstrução de algumas artérias causada, por exemplo, pela doença arterial coronariana. Para contornar esse problema outras técnicas podem ser utilizadas como, por exemplo, a cintilografia de perfusão do miocárdio, a qual é útil para diagnóstico preciso do defeito de perfusão miocárdica ocasionado por esse tipo de doença, através da avaliação do fluxo cardíaco durante estresse e em repouso [18].

CONSIDERAÇÕES FINAIS

As doenças cardiovasculares são as principais causas de mortalidade mundial por causarem, por exemplo, Infarto Agudo do Miocárdio. Por isso, o diagnóstico dessas enfermidades é essencial para garantir o prognóstico dos pacientes. Nesse contexto, as troponinas cardíacas são os biomarcadores mais eficazes na detecção de ataques cardíacos em razão da sua alta especificidade para lesões no músculo cardíaco, liberação precoce e persistência prolongada na corrente sanguínea, quando comparadas a outros tipos de biomarcadores. Dentre as diversas técnicas para detecção destes biomarcadores, os biossensores podem ser considerados uma ótima estratégia, apresentando alta sensibilidade e especificidade, além de seu baixo custo para o diagnóstico de IAM, a partir da detecção das troponinas T e I que são liberadas pelos cardiomiócitos em situações isquêmicas. Ademais, o diagnóstico de doenças cardiovasculares pode ser realizado também utilizando eletrocardiograma, o qual não é tão sensível, mas que é empregado em emergências pela facilidade e baixo custo, além de exames de imagem, como ecocardiografia, tomografia computadorizada e ressonância magnética, além de cintilografia do miocárdio, visando análise do fluxo de perfusão miocárdica.

REFERÊNCIAS

- [1] FERNANDES, C. C. B. S.; RODRIGUES, C. C. N.; MACHADO, J. M. L. V.; RICARDO, A. K. Q. de S. **Incidence of acute myocardial infarction in young adult patients in a hospital in Maceió/AL.** *Braz. J. of Health Review*, v. 5, n. 1, p. 495-506, 2022.
- [2] NICOLAU, J. C.; FEITOSA, F.G. S.; PETRIZ, J. L.; FURTADO, R. H. M.; et al. **Diretrizes da Sociedade Brasileira de Cardiologia sobre Angina Instável e Infarto Agudo do Miocárdio sem Supradesnível do Segmento ST.** *Arq. Bras. Cardiol.*, v. 117, n. 1, p. 181-264, 2021.
- [3] DATASUS. Tab Net Win32 3.0: **Óbitos por ocorrência segundo Capítulo CID10 Capítulo CID-10: IX. Doenças do aparelho circulatório Causa - CID-BR-10: ... 068.1 Infarto agudo do miocárdio Período: 2011-2021, Brasil.**
- [4] BYRNE, R. A.; ROSSELLO, X.; COUGHLAN, J.J.; BARBATO E.; et al. **ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes**, *Eur. Heart J.*, p. 3720-3826, 2023.
- [5] POURALI, A.; OMIDI, Y. **Diagnosis of acute myocardial infarction: highlighting cardiac troponins as vital biomarkers.** *Bioimpacts.*, v.13, n. 2, p. 85-88, 2023.
- [6] THYGESEN, K.; ALPERT, J.S.; JAFFE, A. S.; CHAITMAN, B. R.; et al. **Fourth universal definition of myocardial infarction**, *Circulation*, v. 138, n. 20, p. e618-e651, 2018.
- [7] POURALI, A.; RASHIDI, M. R.; REZA M.; BARAR, J.; et al. **Voltammetric biosensors for analytical detection of cardiac troponin biomarkers in acute myocardial infarction**, *Trends Analyt. Chem.*, v.134, n. 9, p. 116123, 2021.

- [8] NAVARRO, E.; BAÑÓN, R.; GINER, S.; DEVESA, MA.; CARBONA, B. **Utilidad de la determinación de la fracción I de la Troponina cardíaca (cTnI), en el diagnóstico de la muerte súbita de origen cardíaco en autopsias forenses.** *Cuad. Med. Forense*, v. 13, n.48-49, 2007.
- [9] FRENCH, J.K.; WHUTE, H.D. **Clinical implications of the new definition of myocardial infarction.** *Heart*. v. 90, n. 1, p. 99-106, 2004.
- [10] NUNES, E. O.; FIGUEIREDO, A. M. **A bioquímica clínica no diagnóstico e prognóstico de pacientes acometidos pelo Infarto Agudo do Miocárdio evidenciando a importância da Troponina T.** *Salusvita*, v. 37, n. 2, p. 437-448, 2018.
- [11] LOPEZ, J. C. A. B.; ASHWOOD, E. R.; BRUNS, D. E. **Tietz Textbook of Clinical Chemistry and Molecular Diagnosis** (fifth edition). *Ind. J. Clin. Biochem.*, n. 28, 2013.
- [12] HALEEM, A.; JAVAID, M.; SINGH, R. P.; SUMAN, R.; RAB, S. **Biosensors applications in medical field: A brief review**, *Sensors Int.*, v. 2, p. 100100, 2021.
- [13] NARESH, V.; LEE, N. A. **A Review on Biosensors and Recent Development of Nanostructured Materials-Enabled Biosensors.** *Sensors Int.*, v. 21, n. 4, p. 1109, 2021.
- [14] MOLLARASOULI, F.; KURBANOGU, S.; OZKAN, S. **The Role of Electrochemical Immunosensors in Clinical Analysis.** *Biosensors*, v. 9, n. 3, p. 86, 2019.
- [15] LOPES, P. D. **Interação Ag-Ac - Testes sorológicos primário e secundário.** Jaboticabal, 2016.
- [16] CASCINO, Thomas; SHEA, Michael J. **Exames de imagem cardíacos.** [S. l.]: *Manual MSD*, 2021.
- [17] KLIMCZAK, Christophe. **Ecocardiografia Clínica.** Rio de Janeiro: *Thieme Revinter*, 2018.
- [18] SOARES, J. P. C.; MACHADO, B. G.; PAULA, D. C. de; ALVES, P. H. F.; PACHECO, L. V. B. **Cintilografia de perfusão do miocárdio: uma ferramenta essencial na avaliação de Síndrome Coronariana.** *Brazilian Journal of Health Review*, [S. l.], v. 7, n. 4, p. 01-14, 2024.