

## **Biomarcadores de necrose miocárdica precoce**

*Luciano Siqueira<sup>1</sup>, Lucas Thomazi Ferron<sup>2</sup>, Gustavo Korssak Gonçalves<sup>3</sup>,  
Guilhermo Rodrigues Souza<sup>4</sup>*

1 Universidade de Passo Fundo (UPF), Passo Fundo, RS, Brasil.

E-mail: luciano@upf.br | ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0415-2226>

2 Universidade de Passo Fundo (UPF), Passo Fundo, RS, Brasil.

E-mail: ltferron@gmail.com | ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2227-7372>

3 Universidade de Passo Fundo (UPF), Passo Fundo, RS, Brasil.

E-mail: korssakgoncalves@gmail.com | ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4904-9716>

4 Universidade de Passo Fundo (UPF), Passo Fundo, RS, Brasil.

E-mail: guilhermo\_r\_souza19@hotmail.com | ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5948-6971>

### **Resumo**

As doenças cardiovasculares, incluindo o infarto agudo do miocárdio, representam um importante problema de saúde pública, apresentando altas taxas de incidência e mortalidade. A definição clínica denota a presença de lesão miocárdica aguda detectada por biomarcadores cardíacos anormais no cenário de evidência isquêmica miocárdica aguda. **Objetivo:** revisar sobre biomarcadores laboratoriais precoces de necrose miocárdica, com enfoque em inflamação e isquemia. **Método:** utilizou-se artigos científicos focando na relação de biomarcadores laboratoriais e sua aplicabilidade na necrose e infarto. **Resultados:** a pesquisa dos diversos tipos de biomarcadores evidenciou que ainda não existe um marcador perfeito para o diagnóstico laboratorial da doença, devido a latência entre o início do evento clínico e a alteração laboratorial. **Conclusão:** o biomarcador ideal seria o que brevemente altera seus valores e especifica o miocárdio como fonte das alterações.

**Descritores:** Biomarcadores; Infarto do Miocárdio; Cardiologia

---

**Como citar este artigo /**

**How to cite item:**

[clique aqui / click here](#)

## Early myocardial necrosis biomarkers

### Abstract

Cardiovascular diseases, including acute myocardial infarction, represent an important public health problem, with high rates of incidence and mortality. The clinical definition denotes the presence of acute myocardial injury detected by abnormal cardiac biomarkers in the setting of acute myocardial ischemic evidence. **Objective:** to review early laboratory biomarkers of myocardial necrosis, focusing on inflammation and ischemia. **Method:** scientific articles were used focusing on the relationship of laboratory biomarkers and their applicability in necrosis and infarction. **Results:** the research of the different types of biomarkers showed that there is still no perfect marker for the laboratory diagnosis of the disease, due to the latency between the onset of the clinical event and the laboratory alteration. **Conclusion:** the ideal biomarker would be the one that briefly changes its values and specifies the myocardium as the source of the changes.

**Descriptors:** Biomarkers; Myocardial Infarction; Cardiology

## Biomarcadores de necrosis miocardial temprana

### Resumen

Las enfermedades cardiovasculares, incluido el infarto agudo de miocardio, representan un importante problema de salud pública, con altas tasas de incidencia y mortalidad. La definición clínica denota la presencia de lesión miocárdica aguda detectada por biomarcadores cardíacos anormales en el contexto de evidencia isquémica miocárdica aguda. **Objetivo:** revisar los biomarcadores tempranos de laboratorio de la necrosis miocárdica, con un enfoque en la inflamación y la isquemia. **Método:** se utilizaron artículos científicos centrados en la relación de los biomarcadores de laboratorio y su aplicabilidad en la necrosis y el infarto. **Resultados:** la investigación de los diferentes tipos de biomarcadores mostró que todavía no existe un marcador perfecto para el diagnóstico de laboratorio de la enfermedad, debido a la latencia entre el inicio del evento clínico y la alteración del laboratorio. **Conclusión:** el biomarcador ideal sería el que cambie brevemente sus valores y especifique el miocardio como la fuente de los cambios.

**Descriptor:** Biomarcadores; Infarto del Miocardio; Cardiología

## Introdução

Embora a lesão do miocárdio seja um pré-requisito para o diagnóstico de infarto do miocárdio (IM), ela também é uma entidade em si. Para estabelecer o diagnóstico, são necessários alguns critérios, além de biomarcadores anormais. A lesão miocárdica não isquêmica pode surgir secundária a muitas condições cardíacas e não cardíacas. A definição clínica de infarto agudo do miocárdio denota a presença de lesão miocárdica aguda detectada por biomarcadores cardíacos anormais na evidência de isquemia miocárdica aguda.<sup>1</sup>

As doenças cardiovasculares são as principais causas de morte em países desenvolvidos e subdesenvolvidos, gerando altos custos aos cofres públicos. Deve-se investir em prevenção, diagnósticos precoces e novas terapêuticas. Logo, esse estudo tem o intuito de revisar atuais biomarcadores precoces de doenças coronarianas, explorando suas indicações, limitações e sugerindo novas futuras frentes de abordagem terapêutica.<sup>2,3</sup>

## Metodologia

Nesta revisão, buscou-se artigos nas bases de dados LILACS, SCIELO, BDNF, MEDLINE, publicados em língua inglesa e portuguesa, entre os anos de 2004 e 2019. A revisão foi restrita sobre a relação de biomarcadores laboratoriais e sua aplicabilidade na cardiologia, relacionando-os principalmente à necrose e ao infarto. Também foi utilizada a Quarta Definição Universal de infarto do Miocárdio.<sup>1</sup>

Os descritores utilizados foram: biomarcadores, infarto agudo do miocárdio, insuficiência cardíaca, doença coronariana isquêmica – isoladamente ou sob a forma combinada –, totalizando 38.484 artigos. Os critérios de inclusão foram o uso de biomarcadores aplicados ao diagnóstico e manejo de doenças cardíacas, tendo enfoque em marcadores de inflamação e isquemia.

Tratando-se de uma revisão de dados da literatura, não foi necessário a aprovação de Comitê de Ética.

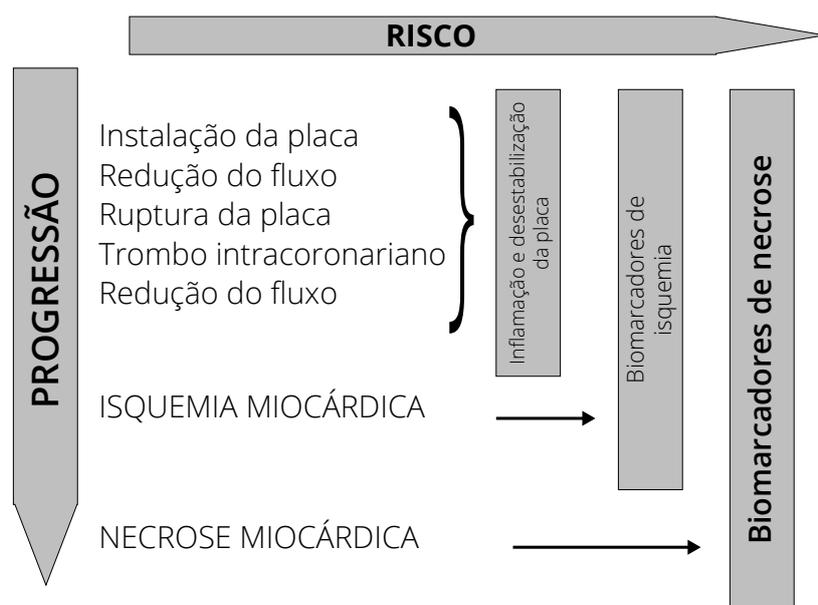
## Resultados e discussão

Foram identificados 38.484 artigos relacionados ao tema. Destes, 2.886 tiveram seus resumos analisados. Dos 2886, 93 foram classificados para a leitura do artigo na íntegra. Partindo dos 93, 36 foram eleitos para redação do presente manuscrito.

Tempo é músculo. Quanto mais tempo demorar para se realizar o diagnóstico, maior a progressão da lesão, evoluindo de inflamação para isquemia e necrose. Portanto, o artigo buscou expor marcadores de inflamação e isquemia, focando na abordagem precoce (Quadro 1).

Devido ao tempo entre o início do evento clínico e a alteração laboratorial, ainda não existe um marcador perfeito para diagnóstico laboratorial de infarto.<sup>4,5</sup>

**Figura 1** - Relação da progressão, risco e biomarcadores do infarto agudo do miocárdio (IAM).



**Quadro 1** - Estratificação dos biomarcadores de infarto agudo do miocárdio (IAM) de acordo com o estadiamento do evento

| <b>Biomarcadores de inflamação e desestabilização da placa</b>  | <b>Biomarcadores de isquemia</b>   | <b>Biomarcadores de necrose</b>   | <b>Biomarcadores de disfunção cardíaca</b>                                  |
|---|--|---|---|
| <ul style="list-style-type: none"> <li>◆D-Dímero</li> <li>◆Fosfolipase A2</li> <li>◆PCR-US</li> <li>◆Interleucina-6</li> <li>◆Mieloperoxidase</li> <li>◆Proteína plasmática A associada a gestação (PAPP-A)</li> <li>◆Ácidos Graxos livres</li> <li>◆Fator de Necrose Tumoral Alfa</li> <li>◆Moléculas de Adesão e Moléculas de Adesão Intracelular-1 (ICAM-1)</li> <li>◆Ligante CD40 Solúvel</li> <li>◆Fator de Crescimento Derivado de Plaquetas</li> </ul> | <ul style="list-style-type: none"> <li>◆Albumina modificada pela isquemia (IMA)</li> </ul> | <ul style="list-style-type: none"> <li>◆Troponina T e I</li> <li>◆Mioglobina</li> <li>◆Creatinoquinase (CK)</li> <li>◆Creatinoquinase fração MB (CK-MB)</li> <li>◆Cardiotrofina</li> <li>◆Copeptina</li> <li>◆Endotelina</li> </ul> | <ul style="list-style-type: none"> <li>◆BNP</li> <li>◆NT-PRO-BNP</li> </ul> |

## Marcadores de inflamação

### D-Dímero

A síndrome coronariana aguda é causada majoritariamente por fenômenos tromboembólicos, nos quais ocorre a formação de um coágulo no lúmen de uma artéria coronária. Após sua formação, este coágulo sofre deterioração por meio do sistema fibrinolítico, formando os produtos da degradação da fibrina: o D-dímero. Esse é um marcador muito bem estabelecido para diagnóstico de tromboembolismo venoso e hipotetizou-se que a presença de concentrações elevadas de D-dímero na corrente sanguínea tenha um importante valor preditivo para síndrome coronariana aguda.<sup>5</sup>

Um estudo<sup>6</sup> realizado com pacientes diagnosticados com infarto agudo do miocárdio sem elevação do segmento ST em uma emergência utilizou alguns critérios para análise sistemática, tais como troponina I maior que 1ng/ml com ausência de elevação ST no eletrocardiograma, e valores considerados positivos para D-dímero foram acima de 500ng/ml. Dos 531 pacientes avaliados, 81 tiveram diagnóstico confirmado de IM, dos quais apenas 47 tiveram D-dímero positivo (>500ng/ml), apresentando uma sensibilidade de 58%. Dos 450 que não se encaixaram no diagnóstico de infarto agudo do miocárdio, apenas 279 tiveram D-dímero negativo, obtendo uma especificidade de 62%.<sup>6</sup>

Conclui-se, portanto, que a medição do D-dímero tanto para confirmação quanto para exclusão diagnóstica de síndrome coronariana aguda apresenta limitações importantes e sua medição não é habitual.

### Fosfolipase A2

A fosfolipase a2 é uma enzima implicada no processo inflamatório responsável por catalisar a hidrólise da posição sn-2 dos fosfolipídios de membrana e por liberar ácido araquidônico, um precursor de eicosanoides como as prostaglandinas e os leucotrienos.<sup>7</sup> É produzida por células inflamatórias como macrófagos, mastócitos e linfócitos T. Esta enzima está envolvida no processo aterogênico e na desestabilização da placa, promovendo a oxidação

do LDL, formando produtos pró-inflamatórios que promovem a disfunção endotelial, a inflamação da placa aterogênica e a formação de um núcleo necrótico em seu centro. Tem uma forte associação com o LDL, e o complexo formado pela junção de ambos se chama fosfolipase a2 associada a lipoproteína (Lp-PLA2).<sup>7</sup>

Recentemente, tem sido considerado um importante marcador prognóstico para doenças cardiovasculares, e sua relação com síndrome coronariana aguda tem sido estudada. Constatou-se que os níveis de fosfolipase a2 associada a lipoproteína plasmáticos têm um aumento importante após um evento isquêmico agudo e reduz dentro de 24 horas, mantendo-se estável.<sup>8,9</sup> Encontra-se aumentado também em pacientes com angina estável, embora com valores médios menores. Percebeu-se que sua concentração também é determinada pelo nível de colesterol LDL circulante, uma vez que as concentrações de ambos costumam modificar conjuntamente.<sup>7</sup>

Além de bom marcador prognóstico, a sua alteração durante um IM sugere que ela possa desempenhar um papel importante na fisiopatologia da doença. Todavia, mais estudos são necessários para esclarecer tal mecanismo.<sup>9</sup>

## **Proteína C Reativa de Alta Sensibilidade**

A Proteína C reativa de alta sensibilidade (PCR-US) é o marcador inflamatório mais estudado e utilizado na prática clínica, se elevando em variadas situações inflamatórias, desde infecções variadas (valores elevados) até em doenças cardiovasculares ateroscleróticas (DCAs). Portanto, a inflamação em curso causa uma maior vulnerabilidade das placas ateroscleróticas, podendo levá-las à erosão e à ruptura, assim desencadeando um evento isquêmico. Este marcador se apresenta como um ótimo mecanismo para avaliar o risco de o paciente vir a ter um evento cardiovascular futuro e assim dar subsídios para o médico criar estratégias robustas para prevenir o quadro.<sup>10</sup>

Além de avaliar o risco futuro para algum evento cardiovascular, ela também pode ser útil para avaliar o prognóstico após o evento, pois como evidenciado em diversas pesquisas, pacientes com elevada concentração de Proteína C reativa de alta sensibilidade após algum evento cardiovascular, como a síndrome coronariana aguda,

apresentavam complicações cardiovasculares mais importantes durante o acompanhamento.<sup>10,11</sup>

O que vem de contraponto ao seu uso é sua elevação em qualquer estado inflamatório. Processos infecciosos tendem a elevá-la mais e, visando diminuir ainda mais essa possível confusão diagnóstica, começou a ser usada a forma ultrasensível (alta sensibilidade), que quantifica menores valores de PCR, tornando seu valor preditivo positivo para doenças ateroscleróticas mais importante e com uma maior praticidade no contexto clínico.<sup>10</sup>

Então, para avaliar o risco cardiovascular, são usados valores da PCR de baixo, médio e alto risco que podem ser definidos como <1, 1 a 3 e > 3 mg/L; esses valores correspondem a tercis aproximados na população geral. No entanto, um valor acima de 10 mg/dL deve iniciar uma busca por uma fonte de infecção ou inflamação. Lembrando que, como quase todos os exames laboratoriais, a Proteína C reativa de alta sensibilidade (PCR-US) deve ser repetida em duas semanas para determinar se a elevação é sustentada.<sup>11</sup>

Como a inflamação tem um papel importantíssimo na desestabilização da placa aterosclerótica, a PCR-US é um ótimo biomarcador para avaliar esse nível de inflamação. O seu uso para avaliação do risco cardiovascular vem como uma ótima estratégia tanto para pacientes sem evento prévio como para pacientes pós-evento, e assim programar mais adequadamente a abordagem do paciente evitando eventos ou minimizando as comorbidades.<sup>10,11</sup>

## Interleucina-6

A interleucina-6 é uma citocina multifuncional e um importante agente e marcador inflamatório tanto nas síndromes ateroscleróticas quanto na insuficiência cardíaca, evidenciando que níveis aumentados desta citocina em pacientes com síndrome coronariana aguda e insuficiência cardíaca estavam estreitamente ligados com o aumento da morbidade.<sup>12</sup> Ela pode servir também como monitorização do tratamento, pois muitas vezes, com o auxílio da terapia ideal da doença de base, acaba tendo seus valores séricos diminuídos. No entanto, quando os valores permanecem altos, as associações com a morbimortalidade também permanecem elevados.<sup>12,13</sup> A interleucina-6 também pode ser usada como um fator de risco de IC e de síndromes

ateroscleróticas tanto em pacientes com quanto sem doença prévia, e parece que a citocina está ligada diretamente a fisiopatologia da lesão endotelial e da isquemia miocárdica, aumentando assim ainda mais o quadro e futuramente podendo ser um alvo de intervenções terapêuticas para prevenir as doenças cardiovasculares nas quais está envolvida. Porém, cabe ressaltar que a interleucina-6 não é específica do miocárdio, e, portanto, afastar outras patologias e processos inflamatórios que alterem os seus valores laboratoriais também é um grande obstáculo pela frente para realmente se conseguir utilizar o marcador.<sup>13</sup>

## Mieloperoxidase

Neutrófilos polimorfonucleares podem modular e sinalizar rotas inflamatórias pela secreção de enzimas que interagem em órgãos-alvo. O papel dos neutrófilos nos locais de lesão tecidual é bastante complexo, mas pode ser sumarizado pela ação de endocitose de material estranho e secreção de enzimas intracelulares, como elastase, endopeptidases e mieloperoxidase (MPO).<sup>14</sup>

A síntese de MPO ocorre durante a diferenciação mielóide na medula óssea e está completa dentro dos granulócitos previamente à sua entrada na circulação. É encontrada predominantemente em neutrófilos, monócitos e alguns subtipos de macrófagos teciduais.<sup>14</sup>

Pela reação com peróxido de hidrogênio, a mieloperoxidase (MPO) forma radicais livres e substâncias oxidantes difusíveis com atividade antimicrobiana, mas também promove dano oxidativo do tecido do hospedeiro, por exercer efeitos pleiotrópicos na vasculatura com potencial impacto no desenvolvimento de aterosclerose, disfunção endotelial, instabilidade de placa e resposta no remodelamento ventricular após injúria isquêmica.<sup>15</sup>

Mesmo não sabendo precisamente qual o papel da mieloperoxidase na síndrome coronariana aguda, ela está intimamente ligada ao aumento do risco de tal evento. Essa enzima leucocitária é secretada durante a inflamação aguda, e promove a oxidação de lipoproteínas, que estão estreitamente ligadas com a doença aterosclerótica.<sup>13</sup> Portanto, ela tem um significativo papel para avaliação do prognóstico nas doenças cardiovasculares, estando elevadas nos piores prognósticos, e como a interleucina-6,

futuramente pode ser um novo alvo terapêutico para prevenir as doenças ateroscleróticas e controlar melhor a insuficiência cardíaca. A grande limitação da mieloperoxidase é sua baixíssima especificidade pois está presente em variadas infecções e processos inflamatórios.<sup>16</sup>

### **Proteína Plasmática A - Associada à gestação (PAPP-A)**

A PAPP-A é uma metaloproteinase de alto peso molecular que pode ter um valor preditivo positivo significativo para eventos cardiovasculares futuros. Por meio de alguns estudos, como os publicados no *Journal of the American College of Cardiology*, percebeu-se a correlação desse marcador com a síndrome coronariana aguda, além de ser encontrado em pacientes com fatores de risco que ainda não vieram a ter o evento.<sup>17,18</sup>

A hipótese principal é de que, além de ser um simples marcador, a Proteína Plasmática A - Associada à gestação (PAPP-A) degrada as proteínas que mantêm a integridade da capa fibrosa protetora das placas ateroscleróticas, estando assim presente apenas em placas instáveis e podendo ser utilizada como uma forma de estratificação de risco e no futuro, eventualmente, até um alvo terapêutico. A PAPP-A têm como limitação não ser específica do sistema cardiovascular, pois ela pode estar elevada em outras situações como na hipertensão arterial e no diabetes mellitus, sendo assim uma limitação ao método, mesmo que esses fatores sejam de risco para as doenças cardiovasculares.<sup>17,18</sup>

### **Ácidos Graxos livres**

Os Ácidos graxos livres (AGL) têm um importante papel no metabolismo do miocárdio, pois a sua oxidação fornece até 70 % do ATP, enquanto que a glicose tem um papel secundário, satisfazendo o resto das necessidades energéticas. No entanto, durante a isquemia, a glicose, por meio do metabolismo anaeróbico, acaba assumindo o metabolismo e, junto com a necrose da célula, acaba por aumentar os níveis de AGL no sangue, podendo assim ser usado como uma forma de avaliar o prognóstico do evento, visto que foi evidenciado em alguns estudos que infartos agudos do miocárdio multiarteriais ou com uma maior extensão de lesão tiveram um aumento sérico

de AGL mais significativos que infartos de vaso único e com menor extensão de lesão.<sup>19</sup>

Os ácidos graxos livres têm uma grande importância tanto na fisiopatologia do IM e de outras doenças cardiovasculares quanto em doenças metabólicas como o Diabetes Mellitus tipo 2 (DM2), e podem ser usados como marcadores de isquemia do tecido cardíaco, auxiliando no diagnóstico e no prognóstico do evento. Além disso, pode ser um alvo terapêutico e de risco, tendo assim um grande potencial para novos estudos e para uma terapêutica mais contundente. Entre suas limitações está o fato de aumentar seus níveis séricos em outras situações como no jejum prolongado e em dietas com baixo teor de carboidratos. No entanto, as lesões miocárdicas aparentemente elevam mais significativamente os níveis séricos dos ácidos graxos, sendo assim uma ferramenta a ser colocada no arsenal diagnóstico. Avaliar se esse aumento em jejuns prolongados ou em dietas restritas de carboidratos realmente pode trazer malefícios para o sistema cardiovascular pode ser um tema de interesse para pesquisas futuras.<sup>19,20</sup>

### **Fator de Necrose Tumoral Alfa (TNF- $\alpha$ )**

Citocina inflamatória secretada em grande quantidade por humanos obesos e por pacientes com resistência insulínica, não somente inicia, mas também propaga a formação da lesão aterosclerótica. A TNF-alfa participa da aceleração da aterogênese por meio da indução da expressão de VCAM-1, de ICAM-1, de MCP-1 e de E-selectina.<sup>21-24</sup>

É responsável por reduzir a biodisponibilidade do óxido nítrico nas células endoteliais e prejudica a vasodilatação do endotélio dependente, promovendo disfunção endotelial. Além disso, provoca a apoptose das células endoteliais, contribuindo para a injúria endotelial.<sup>21-24</sup>

Estudos têm demonstrado relação entre TNF-alfa e síndrome metabólica, predizendo risco para doenças cardiovasculares e para infarto agudo do miocárdio. Em indivíduos com doença cardíaca, seus níveis aumentaram de maneira bem expressiva.<sup>21-24</sup>

## Moléculas de Adesão e Molécula de Adesão Intercelular-1 (ICAM-1)

As moléculas de adesão celular (CAM) são glicoproteínas expressas na superfície celular, mediando o contato entre duas células ou entre células e a matriz extracelular. São responsáveis pelo recrutamento e migração seletiva de células inflamatórias dos vasos sanguíneos até o local da inflamação. As citocinas e outros mediadores inflamatórios influenciam no número e na função das CAM.<sup>21,22,25</sup>

As ICAM-1 são moléculas de adesão constituídas de polipeptídeo transmembrana encontradas no epitélio, nos fibroblastos e em células endoteliais. Atuam favorecendo a migração e a adesão monocitária. A ação pró-inflamatória das ICAM-1 ao permitir migração e adesão monocitária ao endotélio determina seu reconhecido papel na patogênese de variadas doenças vasculares, destacando a aterosclerose. Os receptores CD11c presentes na membrana dos monócitos favorecem a adesão destes às ICAM-1. Indivíduos hipercolesterolêmicos apresentam maior expressão de CD11c e, conseqüentemente, maior risco à lesão endotelial.<sup>21,22,25</sup>

## Ligante CD40 Solúvel

O ligante CD40 é uma proteína transmembrana usualmente encontrada em plaquetas e liberada no plasma após sua agregação, transformando-se, após, em ligante CD40 solúvel. Portanto, é considerado um marcador de atividade plaquetária. Sua interação com o receptor CD40 da membrana endotelial desencadeia uma descarga de citocinas inflamatórias, ativando a cascata de coagulação e aumentando a agregação plaquetária, como um mecanismo de *feedback* positivo.<sup>26</sup>

Uma vez que a síndrome coronariana aguda inicia com ativação plaquetária e formação de trombo, o ligante CD40 solúvel revelou valores consideravelmente maiores em pacientes portadores de infarto agudo do miocárdio com supradesnível do segmento ST (IAMCSST), e valores ainda maiores em pacientes com IAMCSST e que sofreram concomitantemente do fenômeno de não reperfusão, que consiste na perfusão insuficiente e conseqüente isquemia

do miocárdio na ausência de mecanismos obstrutivos visíveis à angiografia. Este fenômeno concede ao IM um prognóstico mais grave e tem grande relevância clínica. O mecanismo fisiopatológico deste fenômeno ainda não é bem compreendido, mas acredita-se que esteja relacionado à agregação plaquetária. Os valores consideravelmente maiores do ligante CD40 solúvel em pacientes de IAMCSST que sofreram deste fenômeno em relação aos que não sustenta tal teoria. Devido às suas características pró-inflamatórias, ele contribui também para a formação de placas ateroscleróticas, mostrando ter um papel importante não apenas no evento isquêmico agudo, mas também como um marcador de risco para lesão endotelial e eventos tromboembólicos futuros.<sup>26</sup>

Apesar de não ser usado para diagnóstico de IM, sua medição não apenas auxiliou na melhor compreensão do fenômeno de não reperfusão como também demonstra papel promissor na sua melhor identificação.<sup>26</sup>

### Fator de Crescimento Derivado de Plaquetas

O Fator de Crescimento derivado das plaquetas (*platelet-derived growth factor*, PDGF) é um polipeptídeo encontrado no soro, nas plaquetas e nos fibroblastos humanos e é um importante mitógeno para células de origem mesenquimal, regulando o crescimento e a divisão celular de células da matriz extracelular, como fibroblastos, osteoblastos, células da musculatura lisa vascular e células tronco mesenquimais. Participa diretamente do processo de regeneração tecidual, cicatrização e neoangiogênese.<sup>27</sup> Sua relação com a aterogênese e com a ruptura de placas ateroscleróticas já foi reportada em animais e estudos então sendo feitos em humanos.<sup>28</sup>

No ano de 2015 foi realizado um estudo<sup>28</sup> que mensurou in vivo os níveis séricos de PDGF e comparou seus valores em pacientes infartados, tanto na artéria coronária afetada como na femoral, com um grupo controle. Os pacientes infartados demonstraram valores consideravelmente maiores em ambas artérias, mas o aumento foi mais significativo na coronária. No grupo controle, não houve diferença significativa nos valores entre ambas.<sup>28</sup>

O estudo ainda sugere que a lesão endotelial seguida pela agregação plaquetária e secreção de PDGF em resposta ao ferimento

desencadeia proliferação de células mesenquimais relacionadas à cicatrização e leva à formação de uma lesão oclusiva. Os níveis séricos de tal marcador tiveram redução importante após 48 horas da intervenção coronariana percutânea, demonstrando ser um biomarcador de fase aguda com boa sensibilidade para IM.<sup>28</sup>

## Marcadores de isquemia

### Albumina modificada pela isquemia

A albumina é a proteína mais abundante do sangue e é fundamental para manter a pressão oncótica do líquido extracelular e para transportar compostos pela corrente sanguínea.<sup>29</sup>

Um processo isquêmico no organismo reduz a capacidade desta proteína de se ligar a metais, tais como cobalto e níquel, modifica a sua estrutura molecular, a qual passa a ser denominada “albumina modificada pela isquemia” (do inglês: *ischemia modified albumin*, IMA), e pode ser detectada num exame laboratorial.<sup>30</sup>

A sensibilidade para isquemia é alta, porém, como este evento pode ocorrer em qualquer tecido, a especificidade para síndrome coronariana aguda é baixa. Diferentemente dos marcadores de necrose, a albumina modificada pela isquemia adquire concentrações anormalmente elevadas no sangue a partir de poucos minutos após o início dos sintomas, e permanece por algumas horas. Esta rápida elevação é considerada a grande vantagem deste teste, podendo ser detectada ainda na fase inicial e reversível da angina. Tem um ótimo fator preditivo negativo, já que a normalidade deste exame torna o diagnóstico de IAM improvável, porém não é útil para confirmação diagnóstica.<sup>29</sup>

## Conclusão

Apesar da existência de diversos biomarcadores de necrose, não há um perfeito para diagnóstico laboratorial de infarto agudo do miocárdio. Dentre as desvantagens dos marcadores, destaca-se o período de latência entre o início do evento clínico e a alteração laboratorial e a especificidade limitada.

O rápido avanço da ciência, especialmente da biologia molecular, enfatiza interesse em abordar marcadores cada vez mais precoces, buscando diagnóstico de IM enquanto ocorre inflamação e isquemia, antes mesmo de necrose.

## Referências

1. Thygesen K, Alpert JS, Jaffe AS, Chaitman BR, Bax JJ, Morrow DA, et al. Universal definition of myocardial infarction Kristian Thygesen, Joseph S. Alpert and Harvey D. White on behalf of the Joint ESC / ACCF / AHA / WHF Task Force for the Redefinition of Myocardial Infarction. 2007;2525-2538. doi: <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehm355>
2. Huguenin FM, Pinheiro RS, Almeida RM, Infantosi AF. Characterization of the variation of health care taking into account the costs of hospital admissions for acute myocardial infarction in Brazilian Unified Health System. Rev Bras Epidemiol. 2016;19(2):229-242. doi: <https://doi.org/10.1590/1980-5497201600020002>
3. Regina S, Médici D. Integralidade da atenção às doenças cardiovasculares e diabetes mellitus : o papel da regionalização do Sistema Único de Saúde no estado de São Paulo \* cardiovascular diseases and diabetes of the Unified Health System in the State of São Paulo. 2009;12(2):158-171.
4. Miranda MR De, Lima LM. Marcadores bioquímicos do infarto agudo do miocárdio. 2014;24(1):98-105. doi: <https://doi.org/10.5935/2238-3182.20140023>
5. Lima LM, Sousa MO, Fernandes AP, Sabino AP, Neto CPF, Garcia JCF, et al. D-Dimer plasma levels in patients with coronary artery disease. Rev Bras Hematol Hemoter. 2007;28(4):280-283. doi: <https://doi.org/10.1590/s1516-84842006000400012>
6. Arcaroli J, Silva E, Q He, Svetkauskaite D, Coldren C, Maloney J, et al. Critical Care Volume 9 Suppl 2, 2005 Third International Symposium on Intensive Care and Emergency Medicine for Latin America. Crit Care. 2005;9(June):22-25. doi: <https://doi.org/10.1186/cc3545>
7. Signaling JBM. JB Minireview-Lipid Phospholipase A2. Pharm Sci. 2002;131(3):285-292.
8. Dong L, Qu X, Hu ZG, Peng X, Wang Y, Miao Q, et al. Lipoprotein-associated Phospholipase A2 is Associated with Angiographic Coronary Artery Disease and Coronary Artery Risk Factors in the Elderly. Int J Gerontol. 2015;9(2):82-86. doi: <https://doi.org/10.1016/j.ijge.2015.05.005>
9. Ostadal P, Vondrakova D, Kruger A, Janotka M, Psotova H, Prucha M. Alteration in lipoprotein-associated phospholipase A2 levels during acute coronary syndrome and its relationship to standard biomarkers. Lipids Health Dis. 2012;11(1):1. doi: <https://doi.org/10.1186/1476-511X-11-153>

10. Filippo Crea, MDDavid A Morrow, MD, MPH - C-reactive protein in cardiovascular disease UP TO DATE - Literature review current through: Jun 2019. | This topic last updated: May 08, 2019.
11. Habib SS, Kurdi MI, Aseri Z Al, Suriya MO. Artigo Original Níveis de PCR são Maiores em Pacientes com Síndrome Coronariana Aguda e Supradesnívelamento do Segmento ST do que em Pacientes sem Supradesnívelamento do Segmento ST. 2011:13-17.
12. Peter WF, Christopher PC, Jane G, MD Brian CD Visão geral dos fatores de risco estabelecidos para doença cardiovascular Revisão de literatura Uptodate 16 de novembro de 2018.
13. Holte E, Kleveland O, Ueland T, Kunszt G, Bratlie M, Broch K, et al. Effect of interleukin-6 inhibition on coronary microvascular and endothelial function in myocardial infarction. 2017:1521-1527. doi: <https://doi.org/10.1136/heartjnl-2016-310875>
14. Roman RM, Wendland AE, Polanczyk CA. Clinical Update Myeloperoxidase and Coronary Arterial Disease: From Research to Clinical Practice. Soc Bras Cardiol. 2007:11-18.
15. Maria O, Costa C, Nicolau JC, Maia LN, Antônio J, Ramires F. Inflammatory Markers of Atherosclerotic Plaque Stabilization after Acute Coronary Event – Temporal Trends. 2006;87(July).
16. Marshall CJ, Nallaratanam M, Mocatta T, Smyth D, Richards M, Elliott JM, et al. Factors Influencing Local and Systemic Levels of Plasma Myeloperoxidase in ST-Segment Elevation Acute Myocardial Infarction. AJC. 2010;106(3):316-322. doi: <https://doi.org/10.1016/j.amjcard.2010.03.028>
17. Kocak S, Ertekin B, Girisgin AS, Dundar ZD, Ergin M, Mehmetoglu I, et al. Lipoprotein-associated phospholipase-A2 activity and its diagnostic potential in patients with acute coronary syndrome and acute ischemic stroke. Turkish J Emerg Med. 2017;17(2):56-60. doi: <https://doi.org/10.1016/j.tjem.2016.10.001>
18. Bonaca MP, Scirica BM, Sabatine MS, Jarolim P, Murphy S, Chamberlin J, et al. Prospective Evaluation of Pregnancy-Associated Plasma Protein-A and Outcomes in Patients With Acute Coronary Syndromes. JAC. 2012;60(4):332-338. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2012.04.023>
19. Gruzdeva O, Uchasova E, Dyleva Y, Belik E, Karetnikova V, Shilov A, et al. Multivessel coronary artery disease, free fatty acids , oxidized LDL and its antibody in myocardial infarction. 2014:1-9.

20. Pankow J, Duncan B, Schimidt MI, Ballantyne CM, Couper DJ, Hoogeveen RC, et al. Fasting Plasma Free Fatty Acids and Risk of Type 2 Diabetes The Atherosclerosis Risk in Communities study. 2004;27(1).
21. Volp ACP, Alfenas R de CG, Costa NMB, Minim VPR, Stringueta PC, Bressan J. Capacidade dos Biomarcadores Inflamatórios em Predizer a Síndrome Metabólica. 2008.
22. Teixeira BC, Lopes AL, Macedo RCO, Correa CS, Ramis TR, Ribeiro JL, et al. Marcadores inflamatórios, função endotelial e riscos cardiovasculares. 2013;13(2):108-115.
23. Mouco OMCC, Nicolau JC, Souza T da R, Maia LN, Ramires JAF. Análise de Marcadores de Estabilização da Placa Aterosclerótica após Evento Coronariano Agudo Inflammatory. 2006;87.
24. Filho WS, Filho EEM, Horta P, Lemos PA, Migueletto BC, Serrano CV, et al. Marcadores Inflamatórios Intracoronarianos após Intervenções Coronarianas Percutâneas. 2005;85:180-185.
25. Neves JA, Neves JA, Oliveira R de CM. Biomarcadores de função endotelial em doenças cardiovasculares : hipertensão. 2016;15(3):224-233.
26. Infarction SEM, Tascanov MB, Tanriverdi Z, Gungoren F, Besli F. Association between the No-Reflow Phenomenon and Soluble CD40 Ligand Level in Patients with Acute. 2019.
27. Hannink M, Donoghue D. Structure and function of platelet-derived growth factor (PDGF) and related proteins. 1989;989.
28. Koizumi T, Komiyama N. In-Vivo Higher Plasma Levels of Platelet-Derived Growth Factor and Matrix Metalloproteinase-9 in Coronary Artery at the Very Onset of Myocardial Infarction with ST-Segment Elevation. 2015;8(4):297-301. doi: <https://doi.org/10.3400/avd.oa.15-00057>
29. Bonorino NF, Lunardelli A, Oliveira JR. Use of ischemia modified albumin for the diagnosis of myocardial infarction. J Bras Patol e Med Lab. 2015;51(6):383-388. doi: <https://doi.org/10.5935/1676-2444.20150060>
30. Wahab MAK. Ischemia modified albumin (IMA) in acute coronary syndrome (ACS) and left bundle branch block (LBBB). Does it make the difference? Egypt Hear J. 2017;69(3):183-190. doi: <https://doi.org/10.1016/j.ehj.2017.01.004>