

Avaliação laboratorial da Síndrome Coronária Aguda

Sérgio Alexandre Farias Pereira*, Carla Isabel Soares Batista

Introdução

A Síndrome Coronária Aguda (SCA) refere-se a um conjunto de sintomas causados pela isquemia miocárdica aguda. A SCA subdivide-se em duas categorias, o enfarte agudo do miocárdio com supradesnivelamento do segmento ST e SCA sem supradesnivelamento do segmento ST. Este último ainda é subdividido em duas novas categorias: o enfarte agudo do miocárdio sem supradesnivelamento do segmento ST e angina instável.

Para a avaliação laboratorial da SCA podemos contar com vários biomarcadores cardíacos, tais como: Troponinas I e T, Mioglobina, Creatina Kinase (CK), CK MB, CKMB massa, *Brain Natriuretic Peptide* (BNP), Albumina Modificada por Isquemia (AMI), *heart-type fatty acid-binding protein* (H-FABP) e Proteína C reactiva de alta sensibilidade (hsPCR).

Troponina I e T

Caracterização:

A Troponina I (Tn I), Troponina T (Tn T) e a Troponina C (Tn C) fazem parte do complexo Troponina, e tem a função de regulação da contração do músculo estriado e cardíaco. A Tn I existe em três isoformas, duas no músculo esquelético e uma no músculo cardíaco (cTn I), das isoformas da Tn T só uma delas esta presente no músculo cardíaco (cTn T).

Na SCA os miócitos lesados libertam a cTn I e a cTn C para o plasma.

Existem casos de falsos positivos da cTn I e cTn T nos doentes em falência renal sem qualquer SCA.

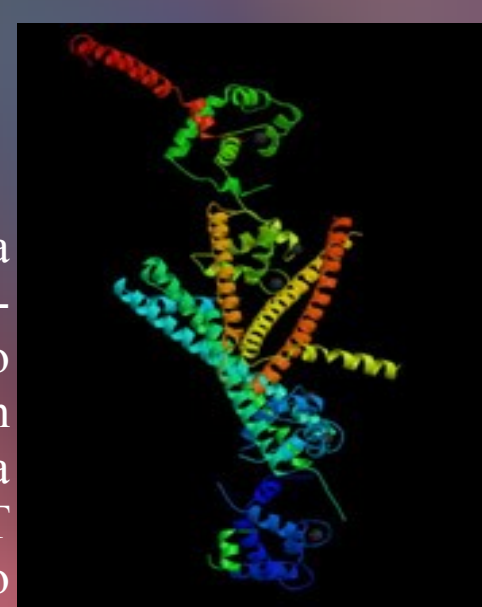


Figura 1: Cristalografia da estrutura do Complexo Troponina

Creatina fosfoquinase (CK), CK MB e CK MB massa

Caracterização:

Existem 3 isoenzimas do CK total, cada isoenzima é composta por 2 monómeros M e B que se agrupam em dímeros para constituir a enzima funcional: CK MM, CK MB e CK BB.

Catalisa uma reacção de fosforilação da creatina pelo ATP.

A creatina fosfoquinase (CK) é uma enzima citoplasmática com distribuição praticamente universal em todos os tecidos. As células do músculo esquelético expressa 98% de CK-MM e 1% de CK-MB. Nos miócitos existe 70% de CK e 25-30% de CK-MB.

Quando existe lesão dos miócitos é libertada a CK e CK-MB para o plasma.

A diferença entre o CK MB e o CK MB massa, é que no CK MB é quantificada a actividade da enzima, enquanto no CK MB massa é quantificada a sua concentração, independentemente da sua actividade. Assim torna-se mais eficaz o determinar o CK MB massa para o diagnóstico da SCA.

O CK e CK-MB é muito inespecífico para a SCA por se encontrar também em células musculares, que não as do miocárdio. Pode-se encontrar elevado em outras patologias.

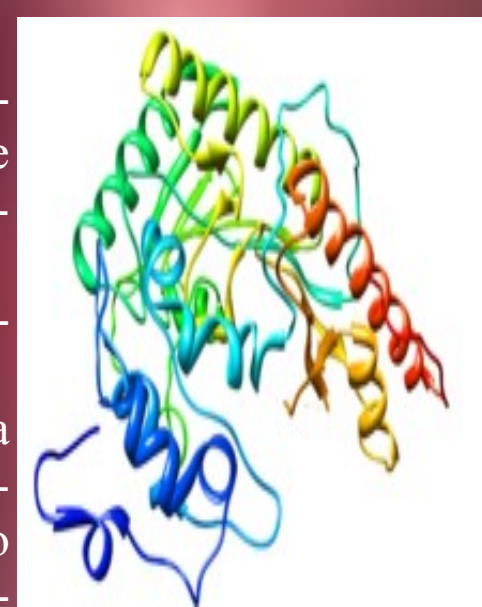


Figura 2: Cristalografia da estrutura da molécula CK

Mioglobina

Caracterização:

A mioglobina é uma hemo proteína, cuja função é de realizar as trocas gasosas no tecido muscular. Esta presente no citoplasma das células do tecido muscular esquelético e cardíaco.

Seu baixo peso molecular e sua localização no citoplasma fazem com que seja libertada na circulação logo após a lesão do miocárdio, sendo possível detectar um aumento na concentração plasmática nas 1 a 3 horas seguintes ao enfarto agudo do miocárdio (EAM).

A especificidade da mioglobina está comprometida, por não existirem diferenças estruturais entre a molécula expressada no miocárdio e o músculo esquelético. A concentração desta proteína no plasma pode aumentar em resposta à lesão do músculo esquelético e na insuficiência renal.

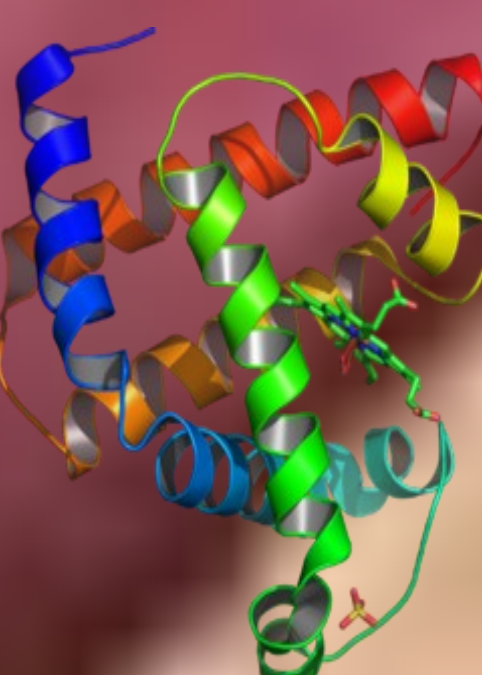


Figura 3: Cristalografia da estrutura da molécula da Mioglobina

Albumina modificada pela isquemia (IMA)

Caracterização:

A albumina é uma proteína sintetizada no fígado e faz parte de 60% da constituição do plasma humano.

Quando a albumina circulante entra em contacto com tecido isquémico, a sua molécula modifica-se, o que acaba por reduzir a afinidade da albumina com metais, tais como o Cobalto.

A AMI no SCA não resulta de necrose mas sim de isquemia miocárdica. Os seus valores séricos sobem alguns minutos após a isquemia e permanecem elevados algumas horas.

A IMA pode estar aumentada na insuficiência renal, doenças hepáticas, neoplasias, em atletas que depois 24-48 horas terem corrido uma maratona.

A produção endógena de lactato pode interferir com a quantificação da AMI.

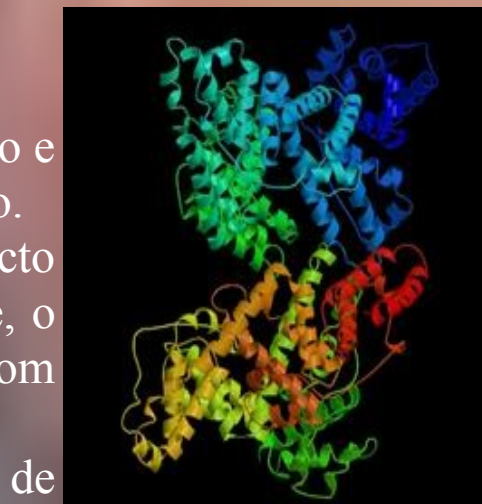
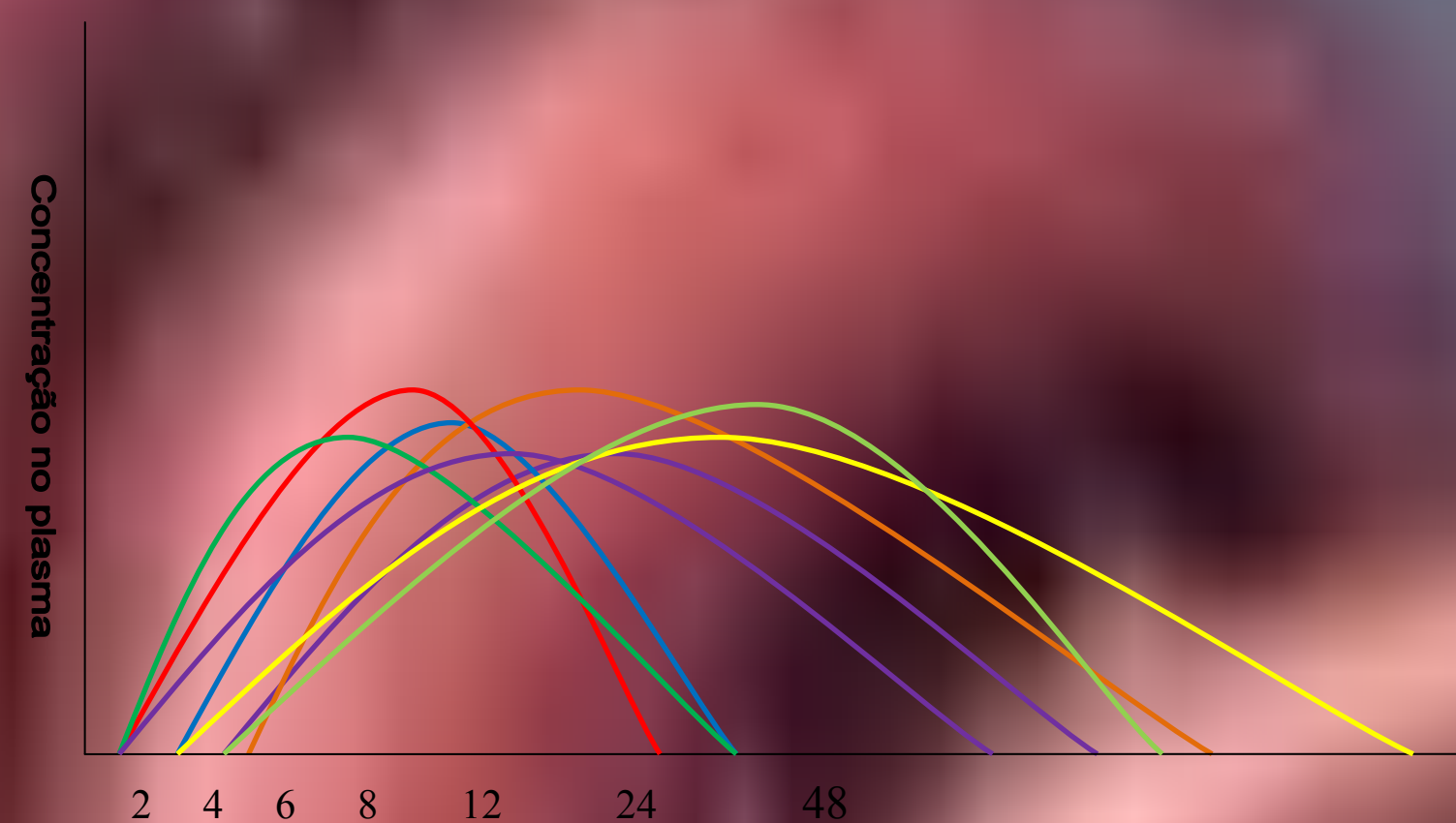


Figura 4: Cristalografia da estrutura da molécula da Albumina

Cinética dos biomarcadores cardíacos no EAM



Biomarcador	Início da Elevação	Pico	Duração Elevação
Mioglobina	1-3h	6-12 h	12-24h
H-FABP	1-3h	8-10 h	18-30h
CK-MB massa	3-4 h	8-12 h	18-30h
CK-MB	4-6h	12-24 h	2-3 dias
CK	4-6h	12-36 h	3-4 dias
cTnI	3-4 h	12-24 h	10-14 dias
cTnT	4-6h	12-24 h	4-7 dias
AMI			
BNP	Imediato	24 h	
hsPCR	6 h (30)	48 h	

Tabela I: Cinética da libertação dos biomarcadores cardíacos

Heart-type fatty acid-binding protein (H-FABP)

Caracterização:

A H-FABP faz parte da família das FABPs (*fatty acid-binding proteins*). A sua função fisiológica é transportar ácidos gordos insaturados a partir da membrana celular para as mitocôndrias. Cerca de 4 a 8% da H-FABP encontra-se no citoplasma dos miócitos.

O H-FABP é uma proteína de baixo peso molecular, uma vez lesado o miocárdio, esta proteína liberta-se no plasma, aumentando sua concentração plasmática 1 a 3 horas após o início da lesão, retornando ao normal em 30 horas.

A estrutura das FABPs presentes no tecido muscular esquelético é similar à H-FABP o que pode causar falsos positivos.

Na insuficiência renal pode ocorrer um aumento da concentração, no plasma, da H-FABP, que também pode dar falsos positivos.

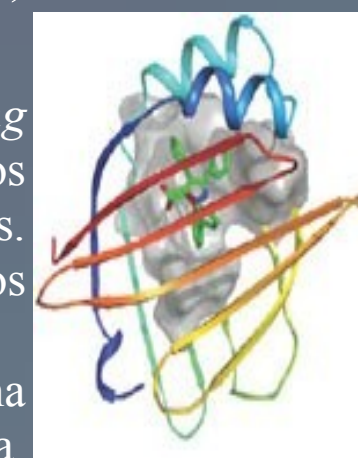


Figura 5: Cristalografia da estrutura da molécula H-FABP

Brain Natriuretic Peptide (BNP)

Caracterização:

O BNP é libertado pelos ventrículos cardíacos em resposta a um aumento da tensão da parede ventricular. É sintetizado na forma de uma pró-hormona inactiva que é clivado em duas partes: uma hormona activa (BNP) e outra inactiva (NT-pro-BNP).

O BNP tem propriedades fisiológicas de inibição da reabsorção do sódio, do aumento do débito urinário, do BNP vasodilatadores e de inibição do sistema renina-angiotensina-aldosterona.

Um aumento de volume de sangue no ventrículo, devido a insuficiência cardíaca causada ou não por lesão do miocárdio, vai provocar um estiramento dos miócitos e em consequência disso o BNP vai ser libertado para o plasma. O BNP através de vários mecanismos vai tentar reduzir a tensão que existe na parede ventricular.

A concentração plasmática de BNP também aumenta nas condições que apresentam disfunção diastólica como miocardiopatia hipertrófica, estenose aórtica e cardiomiopatia restritiva. Assim como nas associadas com insuficiência do ventrículo direito, como hipertensão pulmonar primária e embolia pulmonar.

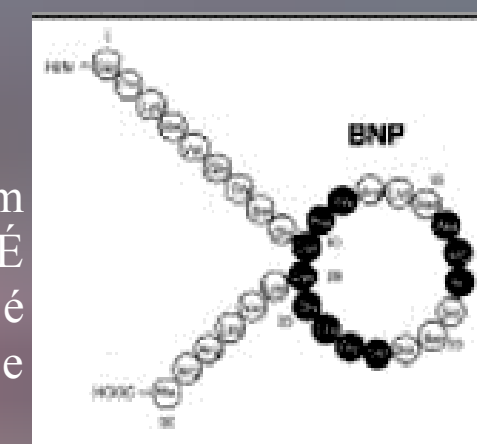


Figura 6: Estrutura do peptídeo BNP

Proteína C-reativa *high-sensitive* (hsPCR)

Caracterização:

A PCR é uma proteína de fase aguda sintetizada no fígado.

Concentrações aumentadas de biomarcadores de inflamação, como a hsPCR, são detectáveis em uma grande proporção de pacientes com SCA, incluindo aqueles sem evidências de necrose. É plausível que a sua elevação durante a SCA seja uma manifestação de intensificação do foco do processo inflamatório, que contribui para a desestabilização da placa vulnerável.

A PCR também foi implicada como um participante directo na aterotrombose. A PCR promove a captação do LDL-c pelos monócitos, induz a produção de factor tecidual, activa o complemento dentro da placa aterosclerótica, estimula a expressão de moléculas de adesão e recruta monócitos via receptor.

Este teste é altamente inespecífico para a SCA. A PCR como proteína de fase aguda pode estar elevada em qualquer inflamação, infecção ou lesão tecidual.

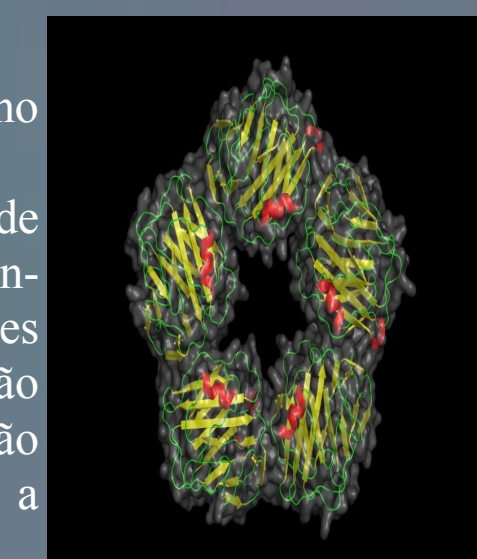


Figura 7: Cristalografia da estrutura da molécula PCR

Biomarcador	Especificidade para EAM	Sensibilidade para EAM	Especificidade para Angina Instável	Sensibilidade para Angina Instável
Mioglobina	Sem	++++	Sem	Sem
H-FABP	+	++++	Sem	Sem
CK-MB massa	+++	++	Sem	Sem
CK-MB	+++	++	Sem	Sem
CK	Sem	++	Sem	Sem
cTnI	++++	+++	Sem	Sem
cTnT	++++	+++	Sem	Sem
AMI	Sem	++++	++++	++++
BNP	Sem	++++	++++	++++
hsPCR	Sem	++++	++++	++++

Tabela II: Análise comparativa especificidade/sensibilidade para EAM e Angina Instável

Referências
Babu L, Jaffe AS. (2005). Troponin: the biomarker of choice for the detection of cardiac injury. CMAJ 173(10) (NOV)
Maynard SJ, Menown IBA, Adgey AAJ. (2000). Troponin T or troponin I as cardiac markers in ischaemic heart disease. Heart 83:371-373
Henriques S, Lélis M, Jesus H, Araújo JN. (2006). Biomarcadores cardíacos nas síndromes coronárias agudas. Revista da Sociedade Portuguesa de Medicina Interna VOL. 13 Nº 2
Mattos SLL. (2006). Marcadores Biomoleculares da Insuficiência Cardíaca e Coronariana. Medicina Perioperatória cap 11
Luecke C, Rademacher M, et al. (2001). Spin-system heterogeneity indicate a selected-fit mechanism in fatty acid binding to heart-type fatty acid-binding protein (H-FABP). Biochemical Society 35: 266
Kilcullen N, Viswanathan K, et al. (2007). Heart-Type Fatty Acid Binding Protein Predicts Long-Term Mortality After Acute Coronary Syndrome and Identifies High-Risk Patients Across a Range of Troponin Values. Journal of the American College of Cardiology Vol. 50 N.º 21
Cavus U, Coskun F, et al. (2006). Heart-Type, Fatty-Acid Binding Protein Can Be a Diagnostic Marker in Acute Coronary Syndrome. JOURNAL OF THE NATIONAL MEDICAL ASSOCIATION VOL. 98 N.º 7 JULY
Apple FS, Wu AHB, et al. (2005). Future Biomarkers for Detection of Ischemia and Risk Stratification in Acute Coronary Syndrome. Clinical Chemistry 51:5 810-824
Bhagavan NV, Lai EM, et al. (2003). Evaluation of Human Serum Albumin Cobalt Binding Assay for the Assessment of Myocardial Ischemia and Myocardial Infarction. Clinical Chemistry 49:4 581-585
Pepps MB, Hirschfield GM. (2003). C-reactive protein: a critical update. The Journal of Clinical Investigation Vol. 111 Nr. 12
Liyun C, Jie Z, Xiaozhou H. (2009). Prognostic Value of Combination of Heart-Type Fatty Acid-Binding Protein and Ischemia-Modified Albumin in Patients With Acute Coronary Syndromes and Normal Troponin T Values. Journal of Clinical Laboratory Analysis 23 : 14-18
Morrow D, Cannon CP, et al. (2007). National Academy of Clinical Biochemistry Laboratory Medicine Practice Guidelines: Characteristics and Utilization of Biochemical Markers in Acute Coronary Syndromes. Clinical Chemistry 53:4 552-574
Kragelund C, Gronning B, et al. (2005). N-Terminal Pro-B-

Conclusão

Dos biomarcadores cardíacos utilizados na avaliação laboratorial da SCA devemos ter conta quais os que se adequam mais para o diagnóstico, prognóstico e estratificação do risco.

Um biomarcador ideal para o diagnóstico do EAM tem de reunir as seguintes características: presente no miocárdio, elevada especificidade cardíaca, levada sensibilidade, precoce e manter-se elevado após lesão. Dos biomarcadores cardíacos referidos os que reúnem estas características são: Mioglobina, H-FABP, Troponinas I e T, CK, CKMB e CKMB massa. Se forem utilizados estes biomarcadores em conjunto obtemos uma maior especificidade/sensibilidade no diagnóstico do EAM.

Vários estudos apontam que para o prognóstico do EAM os biomarcadores que mais se adequam são: Troponinas I e T, BNP, AMI e hs-PCR.

Os biomarcadores BNP, AMI e hs-PCR também se podem encontrar elevados em casos de isquemia sem necrose do miocárdio, o que pode ser importante como factor de risco do EAM. Estes biomarcadores também são de utilidade na estratificação do risco no EAM.