

PRINCIPAIS BIOMARCADORES DA INSUFICIÊNCIA CARDÍACA AGUDA

PIRES, Ivyna Oliveira Silva; ROCHA, Márcia Santos da

ivynagermano@gmail.com

Centro de Pós-Graduação Oswaldo Cruz

Resumo: *As doenças cardiovasculares são responsáveis por 30% total de óbitos de todo o mundo, sendo a Insuficiência Cardíaca (I.C.) a terceira maior causa total e a primeira entre as cardiovasculares em internações pelo Sistema Único de Saúde (SUS). Este artigo apresenta uma revisão bibliográfica dos principais biomarcadores cardíacos disponíveis para a otimização, principalmente do diagnóstico de I.C. Aguda, nos serviços de urgência/emergência. Neste contexto, são abordados os peptídeos natriuréticos BNP e NT-próBNP, troponina, proteína c reativa e novos biomarcadores em potencial como o miR- 423-5p, um microRNA e a citonina GDF 15. O NT-pró-BNP é considerado o melhor marcador em serviços de emergência, com valor preditivo negativo para exclusão do diagnóstico de I.C.. Existe grandes expectativas em relação aos novos e promissores biomarcadores da família dos micro-RNAs e de citocinas, reservando, num futuro próximo, grande evolução no diagnóstico de I.C. Aguda.*

Palavras-Chave: *Insuficiência Cardíaca Aguda, biomarcadores cardíaco.*

Abstract: *Cardiovascular diseases are responsables for 30% of deaths Worldwide, Heart Failure being the third most common worldwide and most common cardiovascular cause of hospitalization for the SUS (Single Health System - Brazil). This article presents a bibliographycal revision of the main cardiac biomarker available for optimizing of diagnosing Acute Heart Faillure in the emergency services. In the text natriuretic peptides BNP and NT-proBNP, reactive protein c troponine, and new potential biomarkers like: miR-423-5p, a microRNA and cytokines GDF15. The biomarker NT-proBNP is considered the best biomarker in an emergency situation, twith predictive negative value to exclude the Heart Failure. There are great hopes towards the new and very promising microRNAs and cytokine, having in store for near future a great evolution in diagnosing Acute Hear Failure.*

Keywords: *Heart Failure, Cardiac Biomarkers, microRNAs.*

1. INTRODUÇÃO

Segundo Almeida (2012, p.918), a insuficiência cardíaca (IC) é considerada uma desordem que se desenvolve gradualmente devido a alguma injúria cardíaca, com prejuízo de massa muscular ou inabilidade do miocárdio de manter sua função contrátil de forma satisfatória, o que resulta num quadro de síndrome complexo.

Cerca de 30% do total de óbitos anuais em todo o mundo são devido às doenças cardiovasculares (PAN AMERICAN HEALTH ORGANIZATION, 2011, p.6), consideradas entre as principais causas de mortalidade no Brasil e no mundo, são prioridades de todos os órgãos de saúde pública. Segundo o *World Health Statistics* (2012, p.34) a previsão é que o número total de óbitos por doenças cardiovasculares aumente de 17 milhões em 2008 para 25 milhões em 2030. A IC é a terceira maior causa total e considerada a primeira entre as doenças cardiovasculares em internações pelo Sistema Único de Saúde - SUS no Brasil, em pacientes acima de 65 anos, respondendo por 78% das internações hospitalares (BATLOUNI; SAVIOLI NETO, 2012, p.1550).

Apesar da investigação etiológica e diagnóstica da IC iniciar-se através da suspeita clínica, após coleta da história clínica, exames físicos do paciente e exames por imagem, o uso de biomarcadores cardíacos são de grande valor na confirmação diagnóstica, principalmente em pacientes obesos com doenças pulmonares ou idosos, diminuindo possíveis diagnósticos falso positivo nestes casos (HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ; 2010, p.20). Assim, neste trabalho serão revisadas de forma mais específicas os principais biomarcadores na IC.

2. DESENVOLVIMENTO

A IC pode ser resultado de qualquer desordem que provoque necrose no tecido cardíaco ou de sobrecarga de pressão ou volume; podendo ser de forma aguda, como um grande infarto do miocárdio ou mais comumente, por quaisquer processos crônicos como na hipertensão (CECIL *et al*, 2004 p. 336).

Conforme Montera (2012, p. 912) a IC aguda, devido às altas pressões de enchimento nas cavidades esquerdas que se dirigem ao leito capilar pulmonar resulta, em 80% dos pacientes, num quadro de congestão pulmonar. Destes, ainda vinculados ao quadro de congestão 20% possuem baixo débito cardíaco e 2% destes, quadro de choque cardiogênico. Desse quadro de congestão derivam dois modelos fisiopatológicos: A Insuficiência cardíaca aguda nova, em caso de pacientes assintomáticos para IC e IC crônica agudizada, presente em pacientes descompensados com IC prévia. Os principais fatores causais podem ser observados no quadro 1. Sendo presente em todos os pacientes o aumento da atividade neuro-humoral com consequências cardíacas diretas como: taquicardias, arritmias e retenção hídrica e sódica. Este, devido principalmente à hipoperfusão renal desencadeada pela IC, através dos efeitos do

sistema renina-angiotensina, dos sistemas peptidérgicos além do sistema nervoso simpático (SILVA; PINHEIRO e SANTOS, 2008, p. 134 - 143).

Quadro 1 Principais fatores causais de IC Aguda e IC Crônica agudizada:

INSUFICIENCIA CARDIACA AGUDA NOVA	INSUFICIENCIA CARDIACA CRÔNICA AGUDIZADA
Isquemia miocárdica	Cardiomiopatias isquêmicas, hipertensivas e inflamatórias
Regurgitação mitral aguda	Doenças valvulares aórticas e mitral
Disfunção miocárdica aguda por miocardite	
Crise hipertensiva	

Fonte: Sociedade Brasileira de Cardiologia, 2012.

Na presença de alguma desordem da função cardíaca ocorrem mecanismos compensatórios como forma de minimizar os prejuízos. Segundo Barretto e Ramires (1998, 635-642) os principais mecanismos adaptativos são o sistema neuro-humoral e mecanismos de Frank-Starling. Sendo o sistema neuro-humoral, decorrente principalmente da interação com barorreceptores através de alterações do padrão hemodinâmico.

2.2 Biomarcadores cardíacos

O conhecimento de biomarcadores específicos são cruciais pois, através da informação destes componentes é possível avaliar desde estados biológicos normais à patológicos, respostas farmacológicas, estratificar estados patológicos, definir diagnósticos e prognósticos, recorrência de doenças e seu monitoramento terapêutico. (DENARDI *et al*, 2008, p. 329).

Os principais biomarcadores cardíacos utilizados para o diagnóstico e prognósticos da IC são: os peptídeos natriuréticos, troponina e proteína C reativa (VILLACORTA, 2012, p. 925 - 926). O uso destes marcadores principalmente nos serviços de emergência é de grande valor, uma vez que os sintomas de IC podem ser inespecíficos, como falta de ar, dificultando o diagnóstico principalmente em grupos como idosos, obesos com doenças respiratórias e outros estados patológicos de edema e fadiga (BRASIL, 2009, p. 6 - 7).

Peptídeos natriuréticos: BNP e NT-pro-BNP

O peptídeo natriurético tipo B, ou cerebral, por ter sido isolado inicialmente de homogenados de cérebro, pode ser encontrado na circulação periférica, mas a sua origem é no tecido miocárdico (SILVA; CLAUSELL, 2004, p. 1). O BNP é considerado um neuro-hormônio que em consequência de sobrecargas ventricular de volume e pressão é liberado pelo miocárdio ventricular (MARINO, 2008, p. 226). Segundo Silva, Pinheiro e Santos (2008, p. 138), os peptídeos natriuréticos atuam no sistema cardiovascular por meios direto e indireto gerando vasodilatação venosa e arterial. O BNP possui ainda ações antagonistas do sistema renina-angiotensina, vasopressina, aldosterona desencadeando efeitos diuréticos e natriuréticos (HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ, 2010 p. 13) além da vasodilatação supra-citado.

Segundo Dutra e Stein (2012, p. 721) o BNP é considerado um preditor de grande acurácia para o diagnóstico de IC descompensada, valores maiores ou igual a 100 pg/ml possui sensibilidade de 90% e especificidade de 76% para triagem da IC; já o NT-próBNP foi considerado o melhor marcador em serviços de emergência, uma vez que valores encontrados abaixo de 300 pg/ml possuem valor 99% preditivo negativo na exclusão do diagnóstico de IC.

Sendo que nos serviços de emergência, pacientes dispneicos com suspeita de IC Aguda, valores de BNP superiores de 500 pg/ml confirma este diagnóstico e valores inferiores a 150 pg/ml descarta a associação entre IC Aguda e dispneia (ALMEIDA, 2012, p. 919).

A dosagem de níveis séricos dos peptídeos natriuréticos podem ser realizados à beira do leito, através de kit de imunofluorescência, otimizando o serviço de emergência e urgência (MARINO, 2008, p. 226).

No entanto, Rohde e Marcondes-Braga (2012, p. 992), ressalta que sua interpretação deve ser cautelosa já que o BNP pode estar alterado devido a fatores como idade, peso corporal e distúrbios renais. A Haute Autorité de Santé (2010, p. 13) lembra ainda que outras patologias como diabetes, isquemia miocárdica, cirrose com ascite, sepsis, síndrome de Cushing, hipertireoidismo, dentre outras podem causar secreção de peptídeos natriuréticos preconizando sempre a interpretação dos resultados com exame clínico e outros exames complementares.

Troponina

As troponinas são um conjunto de proteínas estruturais e reguladoras que através de um complexo proteico ligam-se ao cálcio, participando da função contrátil do tecido muscular

esquelético e cardíaco. São subdivididas em três subunidades: a troponina T, C e I (HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ, 2010, p. 12).

As troponinas T e I são consideradas marcadores prognósticos da IC descompensada e nos casos de pacientes com IC aguda, a troponina deve ser dosada para excluir infarto agudo miocárdico, além do valor prognóstico, já que as troponinas atuam como marcadores lesão miocárdica (VILLACORTA, 2012, p. 926). Del Carlo et al (2009, p. 405) acrescenta que vários estudos associam elevação das troponinas aos piores resultados clínico no prognóstico da IC. Com o desenvolvimento da troponina ultrasensível houve melhor acurácia nos resultados quando comparados à troponina sérica convencional (BOCCHI *et al*, 2012, p. 4).

Segundo o estudo realizado por Oliveira, Álvares e Moreira (2009, p.531) envolvendo 79 pacientes internados por IC descompensada para verificar a associação entre o nível sérico da troponina cardíaca T e pacientes com IC descompensada e seu prognóstico. Foi observado que a troponina, sendo um marcador sensível e específico de lesão miocárdica é também um preditor de prognóstico e de estratificação da IC.

Proteína C Reativa

É sabido que a proteína C Reativa (PCR) é um marcador inflamatório associado a vários estados patológicos. Denardi *et al* (2008, p. 329) afirma porém que a PCR é um forte preditor independente de risco para eventos e mortes cardiovascular. Durante eventos de inflamação aguda, seus níveis aumentam nas primeiras 6 – 8 horas, chegando até 300ng/ dL em 48h, tornando-o um marcador estável, sensível, e com reprodutibilidade. Também são utilizados como marcador prognóstico de patologias coronarianas além de estratificação de risco em prevenção primária (HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ, 2010, p. 926).

Segundo Villacorta (2012, p. 926) a dosagem de PCR em pacientes de IC descompensada, com valores acima de 3,0 mg/dl à admissão, excetuando casos com infecção concomitante, apresentaram maiores mortalidades que pacientes com valores abaixo dessa referência; assim a presença de maiores níveis de inflamação, através da dosagem da PCR na IC descompensada é útil como marcador de mortalidade desta patologia no hospital e mesmo após alta.

Novos biomarcadores cardíacos microRNAs e GDF-15

Através do grande avanço na área da nanotecnologia associados à biologia e genética, muitos estudos recentes demonstraram a possibilidade de desenvolverem biomarcadores cada

vez mais específicos para diagnósticos e prognósticos de diversas patologias. Cientistas do Instituto ETH na Suíça desenvolveram um projeto que, através de um circuito regulatório, detecta níveis de microRNAs expressos em uma determinada célula-alvo. Logo, poderá ser usado para destruir células cancerosas, sem atingir células normais por meio de um circuito à base de moléculas de DNA que operam em células vivas através de biocomputadores (INOVAÇÃO TECNOLÓGICA, 2011, p.1).

Os microRNAs são pequenos fragmentos de RNA fita simples formados por aproximadamente 17 – 25 nucleotídeos não codantes que regulam a expressão gênica; responsáveis pelo destino de células através da regulação de diferenciação celular, padrão de desenvolvimento e morfogênese (MINTZ; *et al*, 2012, p. 1).

Segundo Ricarte Filho e Kimura (2006, p.1103) alterações destas moléculas regulatórias estão associadas à várias patologias humanas. Já que estão relacionadas à várias importantes funções biológicas, tais como: apoptose, hematopoiese, diferenciação, regulação de proliferação entre outras.

De acordo com Oliveira-Carvalho *et al* (2012, p. 363) os microRNAs através de sua complexa e vasta rede regulatória estão associados à IC. Sendo que até o presente momento, existem aproximadamente entre 150 a 200 microRNAs expressos no sistema cardiovascular, atuando na regulação em resposta ao estresse cardíaco agudo, resposta alternativa à lesões crônica e sobrecarga hemodinâmica. Estudos demonstraram a associação entre os miR-1, miR-133 e miR208 à hipertrofia cardíaca, já o miR-423-5p demonstrou evidências e está sendo avaliado como biomarcador no diagnóstico e prognóstico da IC através de seus níveis circulantes.

O Fator de Diferenciação do Crescimento-15 ou GDF-15 é um componente da superfamília de citocinas TGF- β . Dihn *et al* (2011, p. 74) avaliaram 119 pacientes para analisar o valor diagnóstico do GDF-15 na insuficiência cardíaca com fração de ejeção normal (ICFEN). Neste estudo foi observada associação entre os níveis séricos de GDF-15 e ICFEN. Portanto os autores deste estudo consideraram o GDF-15 um novo e promissor biomarcador de ICFEN.

3. CONCLUSÃO

O uso de biomarcadores cardíacos na I.C. é de grande relevância, quando aliada à clínica do paciente e outros exames complementares; principalmente nos serviços de urgência e emergência no qual o tempo no diagnóstico pode estar relacionado diretamente na sobrevida

de pacientes com I.C. aguda ou I.C. agudizada. Estes marcadores apresentam ainda na medicina ambulatorial, grande valor como marcador de prognóstico em casos de pacientes com I.C. descompensada. Dentre os biomarcadores cardíacos para I.C., dos peptídeos natriuréticos BNP e NT-pró-BNP, este foi considerado o melhor marcador nos serviços de emergência, por ter alto valor preditivo negativo, na exclusão de I.C. Já a troponina e PCR possuem maior importância no prognóstico da I.C., já que seus altos valores relacionam-se à piores prognóstico. No entanto, muitos avanços em pesquisas de novos biomarcadores cardíacos da I.C. trazem grandes expectativas em relação aos novos e promissores biomarcadores da família dos microRNAs, o miR-423-5p e de citocinas como o GDF15, reservando num futuro próximo grande evolução no diagnóstico da I.C..

4. REFERÊNCIAS

ALMEIDA, D.R. Avaliação Diagnóstica na Insuficiência Cardíaca aguda. In: PAOLA, A.A.V.; BARBOSA, M.M.; GUIMARÃES, J.I. *Livro-texto da Sociedade Brasileira de Cardiologia*. Barueri, SP: Manole, 2012. Seção 23. Cap. 5. p. 918-920.

BARRETTO, A.C.S.; RAMIRES, J.A.F. Insuficiência Cardíaca. *Arq. Bras. de Cardiol.* Vol. 71, n. 4, p. 635 – 642. 1998. ISSN 0066-782X. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1590/S0066-782X1998001000014>> acessado em: 21/06/2012

BATLOUNI, M.; SAVIOLI NETO, F. Insuficiência Cardíaca no Idoso. In: PAOLA, A.A.V.; BARBOSA, M.M.; GUIMARÃES, J.I. *Livro-texto da Sociedade Brasileira de Cardiologia*. Barueri, SP: Manole, 2012. Seção 36. Cap. 4. p. 1550-1564.

BOCCHIE, E. A. *et al.* Sociedade Brasileira de Cardiologia. Atualização da Diretriz Brasileira de Insuficiência Cardíaca Crônica 2012. *Arq. Bras. Cardiol.*: 98 1(supl.1): 1 – 33. 2012.

BRASIL. Ministério da saúde. Secretaria de Ciências, Tecnologia e Insumos Estratégicos. Parecer Técnico-Científico. *Uso de Peptídeos Natriuréticos para o diagnóstico de Insuficiência em Pacientes com Dispnéia Aguda*. Brasília. 2009.

CECIL, R. S. *et al.* *Tratado de Medicina Interna*. 22. Ed. Rio de Janeiro: Elsevier, 2005. 2 v.

DEL CARLO, C.H. *et al.*; Troponina Cardíaca T para Estratificação de Risco na Insuficiência Cardíaca Crônica Descompensada. *Arq. Bras. Cardiol.* São Paulo. Vol.92, n.5, 2009. p. 404 – 412. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1590/S0066-782X000500012>. Acessado em: 05/07/2012.

DENARDI; *et al.* A proteína C-Reativa na Atualidade. *Rev. SOCERJ*. 21 (5): 329-334, SET/OUT, 2008.

DINH, Wilfried *et al.* . Fator de diferenciação de crescimento 15: um novo biomarcador em pacientes com disfunção diastólica?. *Arq. Bras. Cardiol.*, São Paulo, v. 97, n. 1, July 2011 .

Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1590/S0066-782X2011005000058>>. Acessado em 20/08/2012.

DUTRA, O; STEIN, A. O Coração e o Rim: Síndrome Cardiorrenal. In: PAOLA, A.A.V.; BARBOSA, M.M.; GUIMARÃES, J.I. *Livro-texto da Sociedade Brasileira de Cardiologia*. Barueri, SP: Manole, 2012. Seção 19. Cap.3.p. 719 – 725.

HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ. *Les Marqueurs Cardiaques dans la Maladie Coronarienne et l'Insuffisance Cardiaque en Médecine Ambulatoire – Rapport d'Évaluation Technologique*. France: 2010. Disponível em: <<http://www.has-sante.fr>> Acessado em 08 de Julho de 2012.

INOVAÇÃO TECNOLÓGICA. *Computador Biológico Destroi Células de Câncer*. 02/09/2011. Online. Disponível em www.inovacaotecnologica.com.br/noticias/noticia.php?artigo=computador-biologico. Capturado em 10/07/2012.

MARINO,P.L. *Compêndio de UTI*. 3. ed. Porto Alegre: Artmed, 2008. 864 p.

MINTZ, P.J. et al. MicroRNA – 181a* Targets Nanog in a Subpopulation of CD34 Cells Isolated From Peripheral Blood. *Molecular Therapy – Nucleic Acids*, 2012, 1, e34; doi: 10.1038/mtna.2012.29.© 2012 American Society of Gene & Cell Therapy. Disponível em: <http://www.nature.com/mtna/journal/v1/n8/pdf/mtna201229a.pdf>. Acessado em: 20/08/2012.

MONTERA, M.W. Fisiologia da Insuficiência Cardíaca Descompensada. In: PAOLA, A.A.V.; BARBOSA, M.M.; GUIMARÃES, J.I. *Livro-texto da Sociedade Brasileira de Cardiologia*. Barueri, SP: Manole, 2012. Seção 23. Cap.3. p. 912-915.

OLIVEIRA, M. D. C.; ALVARES, J.; MOREIRA, M. C. V.. Dosagem única de troponina cardíaca T prediz risco adverso na insuficiência cardíaca descompensada. *Arq. Bras. Cardiol.*, São Paulo, v. 94, n. 4, Apr. 2010. p.527 – 534. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1590/S0066-782X2010005000013>>. Acessado em 05/07/2012. Epub Mar 26, 2010.

OLIVEIRA-CARVALHO, Vagner et al . MicroRNAs: um novo paradigma no tratamento e diagnóstico da insuficiência cardíaca?. *Arq. Bras. Cardiol.*, São Paulo, v. 98, n. 4, Apr. 2012. Disponível em: < <http://dx.doi.org/10.1590/S0066-782X2012000400011> >. Acessado em 20/08/2012.

PAN AMERICAN HEALTH. *Regional Consultation: Priorities for Cardiovascular Health in the Americas. Key messages for policymakers*. Washington, DC.: PAHO, © 2011. ISBN: 978-92-75-13226-5. Disponível em: <<http://www.paho.org/priorities/pdf-en/book.pdf>> acessado em: 08 de julho de 2012.

RICARTE FILHO, J. C. M.; KIMURA, E. T. MicroRNAs: Nova Classe de Reguladores Gênicos Envolvidos na Função Endócrina e Câncer. *Arq. Bras. Endocrinol. Metab.*, São Paulo, v. 50, n. 6, Dec. 2006. Disponível em < <http://dx.doi.org/10.1590/S0004-27302006000600018>>. Acessado em 05/07/2012.

ROHDE, L.E.P.; MARCONDES-BRAGA, F.G. Algoritmo de Diagnóstico e Avaliação não Invasiva e Invasiva da Insuficiência Cardíaca. In: PAOLA, A.A.V.; BARBOSA, M.M.; GUIMARÃES, J.I. *Livro-texto da Sociedade Brasileira de Cardiologia*. Barueri, SP: Manole, 2012. Seção 24. Cap.4.p. 719 – 725.

SILVA, A.C.S.; PINHEIRO, S.V.B.; SANTOS, A.R.S. Peptídeos e Interações Coração – Rim. *Rev. Bras. Hipertens.* Vol 15 (3): p. 134-143, 2008.

SILVA, L. B. S. N.; CLAUSELL, N. BNP: do Laboratório à Beira do Leito. *Rev. da Sociedade de Cardiologia do Rio Grande do Sul.* Ano XIII. N. 3. set/out/nov/dez , 2004.

VILLACORTA, H. In: PAOLA, A.A.V.; BARBOSA, M.M.; GUIMARÃES, J.I. *Livro-texto da Sociedade Brasileira de Cardiologia.* Barueri,SP: Manole, 2012. Seção 36. Cap. 8. p. 925 - 927.

WORLD HEALTH ORGANIZATION, *World Health Statistics, 2012.* ISBN: 978 92 4156441. Disponível em: <http://: www.who.int/healthinfo/EN_WHS2012_Full.pdf > acessado em 03/07/2012.