

Biomarcadores no Diagnóstico e Prognóstico do Infarto Agudo do Miocárdio

Biomarkers in Acute Myocardial Infarction Diagnosis and Prognosis

Paula F. Martinez,¹ Silvio A. Oliveira-Junior,¹ Bertha F. Polegato,² Katashi Okoshi,² Marina P. Okoshi²

Instituto Integrado de Saúde, Universidade Federal de Mato Grosso do Sul,¹ Campo Grande, MS – Brasil

Faculdade de Medicina de Botucatu - Departamento de Medicina Interna - Universidade Estadual Paulista (UNESP),² Botucatu, SP – Brasil

Minieditorial referente ao artigo: Níveis de Sirtuína 1, 3 e 6 em Pacientes com Infarto Agudo do Miocárdio

Os biomarcadores se tornaram uma ferramenta útil para os médicos estabelecerem o diagnóstico e o prognóstico das doenças agudas e crônicas com maior precisão. A rápida expansão das pesquisas nesse campo tem sido estimulada pelo desenvolvimento de técnicas de biologia molecular e ômicas.¹

Na doença cardiovascular, a liberação de componentes intracelulares na corrente sanguínea em concentrações mais elevadas que as usuais está relacionada a condições patológicas, como necrose, inflamação, estresse hemodinâmico e trombose, que são considerados potenciais biomarcadores.² Embora um grande número de biomarcadores cardíacos tenha sido descrito, apenas alguns deles foram incorporados na prática clínica. Sua utilidade depende de sua especificidade e sensibilidade para detectar lesões miocárdicas, reprodutibilidade, precisão e limites discriminatórios para distinguir entre níveis patológicos e fisiológicos.²

A troponina cardíaca (cTn) é um biomarcador que foi estabelecido para o diagnóstico e que também fornece informações prognósticas robustas no infarto agudo do miocárdio (IAM).¹ Ela ainda é o biomarcador mais recomendado para detectar lesões miocárdicas, especialmente devido à sua sensibilidade e especificidade, ainda que não indique a etiologia subjacente e o mecanismo fisiopatológico.³ Na Quarta Definição Universal de Infarto do Miocárdio, este é definido quando uma lesão aguda com biomarcadores cardíacos anormais é detectada (um padrão crescente e/ou decrescente de valores de cTn com pelo menos um valor acima do limite de referência superior do percentil 99) associado com evidência de isquemia miocárdica aguda.³

Vários outros biomarcadores representando diferentes eixos fisiopatológicos têm sido considerados uma ferramenta potencial para o diagnóstico e estratificação de risco em pacientes com IAM. Esses biomarcadores emergentes, incluindo a supressão de tumorigenicidade 2 (ST2), galectina-3, copeptina, mieloperoxidase (MPO), proteína C-reativa de

alta sensibilidade (PCR-hs), proteína A plasmática associada à gestação (PAPP-A), fator de diferenciação de crescimento -15 (GDF-15), e outros, foram estudados individualmente ou usando uma estratégia multimarcador.^{4,5} No entanto, mais estudos ainda são necessários para determinar sua utilidade para o diagnóstico e prognóstico do IAM.

Mais recentemente, as sirtuínas têm atraído grande interesse por seus papéis protetores contra a inflamação, câncer, doenças cardiovasculares, envelhecimento vascular e alterações da homeostase da glicose. As sirtuínas foram descobertas pela primeira vez na década de 70; sua principal ação é a remoção de grupos acetilados das proteínas histonas e não histonas na presença de Dinucleótido de Nicotinamida e Adenina (NAD+).⁶ Os membros da família das sirtuínas estão amplamente distribuídos pela natureza; essa família possui sete isoformas no corpo humano (Sirtuin1-7).⁷ Entre as sirtuínas, as isoformas 1, 3 e 6 são as mais bem caracterizadas; eles exercem efeitos importantes no sistema cardiovascular contra a aterosclerose, hipertrofia de miócitos, lesão de isquemia-reperfusão, estresse oxidativo, inflamação e estresse do retículo endoplasmático.⁸⁻¹⁰ Portanto, vários estudos têm se concentrado na modulação de sirtuínas com compostos dietéticos naturais e farmacológicos.⁹

Nessa edição dos Arquivos Brasileiros de Cardiologia, Kiziltunç et al.,¹¹ publicaram um estudo interessante no qual hipotetizaram o uso do nível sérico das sirtuínas 1, 3 e 6 como possíveis biomarcadores do tamanho do infarto do miocárdio e prognóstico em pacientes com IAM. Os níveis temporais das sirtuínas séricas 1, 3 e 6 e sua associação com os marcadores prognósticos do IAM foram examinados. Pacientes com IAM (n = 40) e pacientes com coronárias normais (n = 40) foram incluídos e avaliados quanto à fração de ejeção do ventrículo esquerdo (FEVE), e níveis séricos de pro-BNP, PCR e sirtuínas 1, 3 e 6. O pico de troponina T, o escore GRACE e os níveis de sirtuína no primeiro/segundo dia foram registrados para pacientes com IAM. Os autores verificaram que os níveis das sirtuínas 1, 3 e 6 no IAM eram semelhantes aos dos pacientes com coronárias normais e que não houve alteração temporal nos níveis de sirtuínas durante o curso do infarto. Além disso, não houve correlação significativa entre os níveis de sirtuínas e os marcadores tradicionais de tamanho do infarto, como pro-BNP, pico de troponina T ou FEVE. Entretanto, os níveis basais das sirtuínas 1 e 6 foram positivamente correlacionados com a duração da reperfusão, e a sirtuína 3 basal foi negativamente correlacionada com o escore GRACE. Como salientado pelos autores, a correlação negativa entre a sirtuína 3 e o escore GRACE sugere um possível papel da sirtuína 3 na avaliação de risco em pacientes com IAM.

Palavras-chave

Doenças Cardiovasculares; Diagnóstico; Prognóstico; Mortalidade; Biomarcadores; Sirtuínas; Infarto do Miocárdio; Biologia Molecular.

Correspondência: Marina P. Okoshi •

Departamento de Clínica Médica, Faculdade de Medicina de Botucatu, UNESP, Rubião Junior, S/N. CEP 18618-687 Botucatu, SP – Brasil
E-mail: marina.okoshi@unesp.br

DOI: 10.5935/abc.20190131

Neste estudo, deve-se salientar que 95% dos pacientes com IAM foram classificados como classe funcional Killip I. Portanto, embora os autores tenham observado níveis semelhantes de sirtuínas em pacientes com infarto agudo do miocárdio e pacientes com coronárias normais, é necessária uma investigação mais aprofundada para esclarecer se os níveis séricos de sirtuínas apresentam modificações em pacientes com IAM e pior função cardíaca.¹²

Na literatura, infarto mediado por oclusão arterial experimental foi combinado com a diminuição da expressão de sirtuína 3 em ratos.¹³ Além disso, o *knockout* da sirtuína 3 induziu disfunção microvascular coronária e comprometimento

da remodelação cardíaca, enquanto a upregulação da sirtuína 3 melhorou a função cardíaca em camundongos pós-infarto.⁸ Por outro lado, a deficiência de sirtuína 3 não alterou o tamanho do infarto ou a função cardíaca.¹⁴ Assim, estudos adicionais são necessários para esclarecer o papel das sirtuínas na fisiopatologia do infarto do miocárdio.

Agradecimentos

Ao Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico (CNPq), processo número 310876/2018-4 and 153424/2018-4).

Referências

1. Jaffe AS, Babuin L, Apple FS. Biomarkers in acute cardiac disease: The present and the future. *J Am Coll Cardiol.* 2006;48(1):1-11.
2. Thygesen K, Mair J, Katus H, Plebani M, Venge P, Collinson P, et al. Study Group on Biomarkers in Cardiology of the ESC Working Group on Acute Cardiac Care. Recommendations for the use of cardiac troponin measurement in acute cardiac care. *Eur Heart J.* 2010;31(18):2197-204.
3. Thygesen K, Alpert JS, Jaffe AS, Chaitman BR, Bax JJ, Morrow DA, et al. ESC Scientific Document Group. Fourth universal definition of myocardial infarction (2018). *Eur Heart J.* 2019;40(3):237-69.
4. O'Donoghue ML, Morrow DA, Cannon CP, Jarolim P, Desai NR, Sherwood MW, et al. Multimarker risk stratification in patients with acute myocardial infarction. *J Am Heart Assoc.* 2016;5(5):e002586.
5. Wang YP, Wang JH, Wang XL, Liu JY, Jiang FY, Huang XL, et al. Roles of ST2, IL-33 and BNP in predicting major adverse cardiovascular events in acute myocardial infarction after percutaneous coronary intervention. *J Cell Mol Med.* 2017;21(11):2677-84.
6. Tang X, Chen XF, Wang NY, Wang XM, Liang ST, Zheng W, et al. SIRT2 acts as a cardioprotective deacetylase in pathological cardiac hypertrophy. *Circulation.* 2017;136(21):2051-67.
7. Wang Y, He J, Liao M, Hu M, Li W, Ouyang H, et al. An overview of sirtuins as potential therapeutic target: Structure, function and modulators. *Eur J Med Chem.* 2019;161:48-77.
8. Mihanfar A, Nejabati HR, Fattahi A, Latifi Z, Faridvand Y, Pezeshkian M, et al. SIRT3-mediated cardiac remodeling/repair following myocardial infarction. *Biomed Pharmacother.* 2018;108:367-73.
9. D'Onofrio N, Servillo L, Balestrieri ML. SIRT1 and SIRT6 signaling pathways in cardiovascular disease protection. *Antioxid Redox Signal.* 2018;28(8):711-32.
10. Zhang X, Ji R, Liao X, Castellero E, Kennel PJ, Brunjes DL, et al. MicroRNA-195 regulates metabolism in failing myocardium via alterations in sirtuin 3 expression and mitochondrial protein acetylation. *Circulation.* 2018;137(19):2052-67.
11. Kiziltunç E, Ozkan C. Serum Sirtuin 1,3 and 6 levels in acute myocardial infarction. *Arq Bras Cardiol.* 2019; 113(1):33-39.
12. Wu H, Cao G, Wang Y, Tian H, Du R. Increased serum CA125 and brain-derived neurotrophic factor (BDNF) levels on acute myocardial infarction: A predictor for acute heart failure. *Med Sci Monit.* 2019;25:913-9.
13. Klishadi MS, Zarei F, Hejazian SH, Moradi A, Hemati M, Safari F. Losartan protects the heart against ischemia reperfusion injury: Sirtuin3 involvement. *J Pharm Pharm Sci.* 2015;18(1):112-23.
14. Koentges C, Pfeil K, Meyer-Steenbuck M, Lothar A, Hoffmann MM, Odening KE, et al. Preserved recovery of cardiac function following ischemia-reperfusion in mice lacking SIRT3. *Can J Physiol Pharmacol.* 2016;94(1):72-80.

