



BIOSENSORES NANOESTRUTURADOS PARA DIAGNÓSTICO RÁPIDO DO INFARTO AGUDO DO MIOCÁRDIO COM A QUANTIFICAÇÃO DO H-FABP

VINÍCIUS PANTOJA DE SOUZA; ISABELLA MACHADO DIAS; NAYARA DA SILVA MELO; JOSÉ MATHEUS VILELA FONSECA; ROSA AMALIA FIREMAN DUTRA

RESUMO

INTRODUÇÃO: As doenças cardiovasculares, incluindo o infarto agudo do miocárdio (IAM), representam um dos problemas de saúde mais prevalentes, sendo as principais causas de morte em todo o mundo. A testagem point-of-care (POCT), ou seja, exames executados no local de atendimento, como farmácias e clínicas volantes, tornaram-se excelentes estratégias para minimizar as complicações do IAM por possibilitarem um diagnóstico rápido, agilizando o acesso ao tratamento e, por consequência, aumentando as chances de sobrevivência dos pacientes. Recentemente, em consonância com os avanços nas tecnologias voltadas ao POCT, a proteína de ligação a ácidos graxos do tipo cardíaco (H-FABP) foi considerada um biomarcador de rápida resposta ao IAM precedendo às troponinas cardíacas. Em caso de lesão coronária, a concentração do H-FABP é aumentada na corrente sanguínea dentro de 20 a 30 minutos e está diretamente relacionada com a extensão das lesões provocadas pelo IAM, tornando-se um biomarcador específico para ensaios em emergências. Biossensores point-of-care são dispositivos analíticos que detectam e quantificam o analito alvo valendo-se de biomoléculas acopladas a transdutores que interagem de forma específica com o analito. Eles surgiram como excelentes estratégias para auxiliar no diagnóstico de IAM, por possuírem resposta rápida e quantitativa. **OBJETIVOS:** Revisar a literatura científica quanto a utilização de biossensores para quantificação do H-FABP, analisando o impacto dos nanomateriais em sua performance analítica. **MÉTODO:** Utilizou-se o banco de dados do *Google Scholar* com datas de publicação a partir de 2019, focando nos dados de Limite de Detecção, Faixa de Linearidade, classe de método analítico e os materiais utilizados dos biossensores obtidos pelas palavras chaves: Biossensor H-FABP. **RESULTADOS:** Utilização de nanomateriais em 94.1% dos trabalhos, nanopartícula de ouro em 41.2%, quantificação multiplexada em 23.4% e transdução óptica em 75% dos biossensores para quantificação de H-FABP. **CONCLUSÃO:** Os biossensores possuem um grande potencial analítico graças a utilização da nanotecnologia e são uma ferramenta vantajosa frente à outras tecnologias *point-of-care*, unido capacidade analítica e detecção multiplexada adequadas para o diagnóstico do IAM.

Palavras-chave: Biossensor, Infarto Agudo do Miocárdio, Nanotecnologia, H-FABP

1 INTRODUÇÃO

O Infarto Agudo do Miocárdio (IAM) é um grave problema de saúde e representa a principal causa de morte em todo o mundo, com aproximadamente 17,9 milhões de óbitos anuais e, só no Brasil, é responsável por 31% de todos os óbitos em território nacional, com a maioria das mortes ocorrendo nas primeiras horas após o início dos sintomas (SANTOS et al., 2018; WHO, 2021). Para a emergência, um dos grandes desafios é diferenciar a dor torácica aguda provocada por IAM ou decorrente de outras condições, tendo em vista que, nos últimos anos, a utilização do Eletrocardiograma (ECG) tem sido o principal método para estabelecer o

diagnóstico e apenas 57% dos pacientes acometidos apresentam alterações, tornando as avaliações clínicas combinadas com seu uso insuficientes para o diagnóstico na maioria dos pacientes com síndrome coronariana aguda (SCA) (TWERENBOLD; BOEDDINGHAUS; MUELLER, 2018; BOEDDINGHAUS et al, 2020).

Por essa razão, é recomendado pela Organização mundial da saúde, a avaliação de três principais fatores para o diagnóstico de IAM: dor torácica, alterações no ECG e aumento da concentração de biomarcadores sanguíneos relacionados com IAM (IBANEZ et al., 2018). Os biomarcadores mais utilizados atualmente são as troponinas cardíacas, Creatina Quinase (CK-MB) e Mioglobina. Todavia, a proteína ligadora de ácidos graxos cardíaca (H-FABP) vem se destacando frente aos demais biomarcadores para diagnóstico de IAM por haverem alterações significativas em por volta de 30 minutos após o início dos sintomas e 85% das lesões teciduais causadas ocorrem nas primeiras duas horas (REYES-RETANA; DUQUE-OSSA, 2021).

O H-FABP é uma molécula de baixo peso molecular, por essa razão, seu conteúdo nas células cardíacas é liberado rapidamente nas fases iniciais do IAM. O nível sérico do biomarcador fisiológica é usualmente bastante baixo, em que concentrações de por volta de 5-10 ng/ml já podem indicar um risco elevado para IAM. Tal aspecto evidencia a necessidade de tecnologias analíticas que possuam alta sensibilidade para sua quantificação (JAISWAL et al., 2020).

Dessa forma, é imperativo pesquisas focadas em analisar alterações de biomarcadores que proporcionem o diagnóstico precoce, como p H-FABP, bem como o aprimoramento dos métodos de dosagem, aumentando a sensibilidade analítica e proporcionando testes mais acessíveis, portáteis e de fácil utilização. As tecnologias utilizadas atualmente com a proposta point-of-care são majoritariamente imunoensaios de fluxo lateral, biossensores e demais imunoensaios, como os já largamente utilizados imunoensaio enzimático (ELISA) de acordo com o relatório “*Point of Care Testing Market Report, 2024-2032*” publicado pelo Global Market Insights Inc.. Os imunoensaios de fluxo lateral frequentemente apenas proporcionam a detecção e os ELISAs necessitam de um protocolo complexo, necessitando de uma estrutura laboratorial robusta, demonstrando a necessidade de novos dispositivos que consigam ser de simples utilização e quantitativos.

Nesse contexto, os biossensores vêm sendo cada vez mais visados devido a sua capacidade de quantificação do analito e versatilidade, podendo ser desenvolvidos valendo-se dos mais diversos tipos de nanomateriais para melhorar sua capacidade analítica, chegando a Limites de Detecção (LODs) na ordem de ng/ml até fg/ml (ZHANG, Zixuan et al., 2023; LI, Fang et al., 2022). Além disso, demonstram grande potencial de miniaturização e utilização de um baixo volume de amostra biológica, promovendo portabilidade que é explorada para o desenvolvimento de testagem point-of-care, ou seja, testes de fácil utilização que podem ser utilizados em farmácias, postos de saúde, clínicas volantes, sem que seja necessária uma estrutura elaborada, promovendo o diagnóstico descentralizado (SAMUEL; RAO, 2022). Outra vantagem possível é a possibilidades da quantificação multiplexada, ou seja, de mais de um analito simultaneamente, melhorando a sensibilidade e especificidade diagnóstica, indispensável para uma abordagem otimizada para o diagnóstico rápido do IAM (HU et al., 2020; LI et al., 2020; LI, Fang et al., 2020).

2 MATERIAIS E MÉTODOS

O trabalho utilizou abordagem qualitativa e quantitativa, analisando Limite de Detecção e Limite de Quantificação ou Faixa de Linearidade, bem como as classificações dos biossensores quanto às metodologias analíticas utilizadas, objetivando reunir os trabalhos publicados sobre o assunto e seu desempenho analítico, além de analisar os diversos nanomateriais utilizados nos trabalhos. A busca da literatura foi realizada no Google Scholar.

Foram selecionados os trabalhos experimentais publicados a partir de 2019.

3 RESULTADOS E DISCUSSÃO

Foram encontrados na pesquisa 17 artigos que visam detectar o H-FABP, destes trabalhos, 94.1% utilizam algum tipo de nanomaterial na plataforma biossensora e as clássicas nanopartículas de ouro participam significativamente na área, em aproximadamente 41.2% dos artigos em contraponto com os nanomateriais carbonáceos em apenas 11.7%.

Cabe salientar que parte dessas plataformas biossensoras se mostraram também eficientes para a detecção de outros biomarcadores cardíacos, com 23.4% dos trabalhos, demonstrando esforços para o desenvolvimento de plataformas multiplexadas, com detecção simultânea de mais de um biomarcador.

Vê-se também que as metodologias que se valem de transdução eletroquímica foram bastante minoritárias frente às de transdução óptica com 70.5%, excetuando dessas duas metodologias, apenas um artigo com uma transdução inovadora, valendo-se de transdução térmica. Dos ópticos, destacaram-se os ensaios fotoeletroquímicos e os quimiolumnescentes, cada um com 33.3% da produção, podendo ainda salientar que 25% dos biossensores ópticos são para detecção de mais de um biomarcador cardíaco, demonstrando uma boa adequabilidade dessas tecnologias à detecção multiplexada.

Método Analítico	Materiais	Linearidade	LOD	Amostra	Trabalho
Fotoeletroquímico	complexo de nanoesferas (Fe3O4@Carbon@MnO2)	50 fg/mL até 100 ng/mL	0.013 pg/mL	Soro Humano	ZHU, Lihang et al., 2023
Eletroquímico	nano/microilhas de ouro (NMIs) e polímeros molecularmente impressos (MIPs)	10 pg/mL até 100 ng/mL	4.86 pg/ml	Soro humano enriquecido	SANATI, A. et al., 2021
Fotoeletroquímico	Heterojunção de Nanofolhas ZnInS (ZIS NSs) com SnS2 e ZIS NSs/SnS2 e óxido de estanho dopado com flúor (FTO)	0.1 pg/mL até 1000 pg/mL	55 fg/mL	Soro humano enriquecido	GAO, Yuan et al. 2022
Baseado em SERS	Au@Ag (nanopartícula de ouro revestida de prata)	0.01ng/mL até 100 ng/mL	0.6396 ng/mL	Soro humano	HU, Cunming et al., 2020
Fotoeletroquímico	ITO/BiOI e CsPbBr3@COF-V (nanoesferas)	0.0005 ng/mL até 150 ng/mL	0.19 pg/mL.	Soro humano enriquecido	LENG, Dongquan et al.,

				do	2023
Eletroquímico	Azul de metileno (MB), nanotubos de carbono (CNT) e filme polimérico de politionina (PTh)	3.0 to 25.0 ng·mL ⁻¹	1.47 ng·mL ⁻¹	Soro humano	PRADO, Cecília Maciel et al., 2023
Eletroquímico	nanodendritos de ouro / ferroceno acoplado a quitosana (Au NDs / Chit-g-Fc) e nanocristais AuPt absorvidos por tionina / polidopamina / esferas ocas de carbono de poros abertos (Thi / AuPt / PDA / OHCSs)	0.001–200.0 ng mL ⁻¹	0.53 pg mL ⁻¹	Soro humano	FENG, Yi-Ge et al., 2021
Eletroquímio-luminescente	Ni-TCPP (Fe)-PEI-Lum e poli(ácido indol-5-carboxílico) (PICA)	00 fg mL ⁻¹ to 100 ng mL ⁻¹	44.5 fg mL ⁻¹	Soro humano	GAN, Xiufeng et al., 2021
Eletroquímico	Ni-TCPP(Fe)@PSS-Gr and Ag@Au/Pt	ng/mL to 100 ng/mL	5.75 fg/mL	Soro humano	ZHANG, Zixuan et al., 2023
Fotoeletro-químico	Au NPs-alkaline phosphatase (ALP)	1×10^{-13} g/mL to 1×10^{-8} g/mL (correção por logaritmo)	3.23×10^{-14} g/mL	Soro Humano e em tampão PBS	SHI, Zhuonan et al. 2022
Químio-luminescente	Co(II)-Ab2-luminol-GNPs	pg/mL to 1 µg/mL	0.06 pg/mL	Soro humano	LI, Fang et al., 2020
Químio-luminescente	Magnosphere™ MS300/Tosyl beads (microesferas magnéticas)	0.01–128 µg/L	0.01 µg/L	Soro Humano	ZHENG, Jiao et al., 2023
Químio-luminescente	quitosana (CS), Co ²⁺ , luminol e nanopartículas de ouro (AuNPs) (CS-Co ²⁺ -Lu-Au), e outra composta por CS, Co ²⁺ , luminol, fluoresceína e AuNPs (CS-Co ²⁺ -Lu-FL-Au)	1.0×10^{-11} g/mL até 1.0×10^{-5} g/mL	1.61 pg/mL	Soro Humano	LI, Fang et al., 2022
Eletroquímio-luminescente	nanopartículas de sílica mesoporosa carregadas com Ru (bpy) ₃ ²⁺	1 ng/mL até 100 ng/mL	0.72 ng/mL	Soro Humano	ZHU, Lihang et al., 2023

Detecção Térmica	Prova de conceito				
SERS	Au-4MBA@Ag,	0.0-200.0 ng/mL	1.4490	Matriz	MA, Li et
	anopartícula de ouro revestida de prata)		ng/mL	pura de soros de bezerro	al., 2020
Químio-luminescente	Compósito de carbono magnético funcionalizado com Co ²⁺ /N-(aminobutil)-N-(etilisoluminol) (ABEI) (Co ²⁺ -ABEI-Fe ₃ O ₄ @vazio@C) e quitosana (CS) em conjunto com nanopartículas de ouro	1 – 1000 pg/mL (correção por logaritmo)	0.32 pg/mL	Soro Humano	YANG, Rui et al., 2019

4 CONCLUSÃO

Foi observada a vasta utilização de nanomateriais, evidenciando a íntima relação entre os biossensores e a nanotecnologia. Os biossensores ópticos com o propósito de detecção de biomarcadores cardíacos apresentados para H-FABP demonstraram grande potencial para detecção multiplexada. Foram obtidos LODs bastante sensíveis, e faixas de linearidades bem amplas, evidenciando uma capacidade analítica proeminente e sua aplicação adequada para o diagnóstico do IAM.

REFERÊNCIAS

BOEDDINGHAUS, Jasper et al. **Early diagnosis of myocardial infarction with point-of-care high-sensitivity cardiac troponin I**. Journal of the American college of cardiology, v. 75, n. 10, p. 1111-1124, 2020.

CRAPNELL, R. et al. **Thermal detection of cardiac biomarkers h-fabp and st2 using a molecularly imprinted nanoparticle-based multiplex sensor platform**. ACS sensors, v. 4, p. 2838-2845, 2019.

FENG, Yi-Ge et al. **AuPt nanocrystals/polydopamine supported on open-pored hollow carbon nanospheres for a dual-signaling electrochemical ratiometric immunosensor towards h-FABP detection**. Sensors and Actuators B: Chemical, v. 346, p. 130501, 2021.

GAN, Xiufeng et al. **A highly sensitive electrochemiluminescence immunosensor for h-FABP determination based on self-enhanced luminophore coupled with ultrathin 2D nickel metal-organic framework nanosheets**. Biosensors and Bioelectronics, v. 171, p. 112735, 2021.

GAO, Yuan et al. **Liposome-mediated in situ formation of type-I heterojunction for amplified photoelectrochemical immunoassay**. Analytical Chemistry, v. 94, n. 11, p. 4859-4865, 2022.

Global Market Insights Inc. **Point of Care Testing Market Report, 2024-2032**. Acesso em 3 de março de 2024. Disponível em: <https://www.gminsights.com/industry-analysis/point-of-care-testing-market>

HU, Cunming et al. **SERS-based magnetic immunoassay for simultaneous detection of cTnI and H-FABP using core-shell nanotags**. *Analytical Methods*, v. 12, n. 45, p. 5442-5449, 2020.

IBANEZ, B. et al. **Guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation**. *European Heart Journal*, v. 39, n. 2, p. 119–177, 2018.

JAISWAL, Anoop et al. **H-FABP as a diagnostic marker for early detection of young myocardial infarction among Indians**. *Bioinformation*, v. 18, n. 6, p. 506, 2022.

LENG, Dongquan et al. **A self-powered photoelectrochemical biosensing platform for H-FABP monitoring mediated by CsPbBr₃@ COF-V**. *Biosensors and Bioelectronics*, v. 241, p. 115710, 2023.

LI, Fang et al. **Multifunctionalized hydrogel beads for label-free chemiluminescence imaging immunoassay of acute myocardial infarction biomarkers**. *Analytical Chemistry*, v. 94, n. 5, p. 2665-2675, 2022.

LI, Fang et al. **Multiplexed chemiluminescence determination of three acute myocardial infarction biomarkers based on microfluidic paper-based immunodevice dual amplified by multifunctionalized gold nanoparticles**. *Talanta*, v. 207, p. 120346, 2020.

MA, Li et al. **Detection of H-FABPA by novel SERS combined with magnetic reaction**. *Nanotechnology*, v. 31, n. 9, p. 095103, 2019.

PRADO, Cecília Maciel et al. **A Methylene Blue-Enhanced Nanostructured Electrochemical Immunosensor for H-FABP Myocardial Injury Biomarker**. *Biosensors*, v. 13, n. 9, p. 873, 2023.

REYES-RETANA, J. A.; DUQUE-OSSA, L. C. **Acute myocardial infarction biosensor: a review from bottom up**. *Current problems in cardiology*, v. 46, n. 3, p. 100739, 2021.

SAMUEL, Vimala Rani; RAO, K. Jagajjanani. **A review on label free biosensors**. *Biosensors and Bioelectronics*: X, p. 100216, 2022.

SANATI, A. et al. **Detection of heart-fatty acid binding protein in human serum using gold nano/micro-islands and molecularly imprinted polymers**. In: 2021 IEEE 21st International Conference on Nanotechnology (NANO). IEEE, 2021. p. 397-399.

SANTOS, J. dos. et al. **Mortalidade por infarto agudo do miocárdio no Brasil e suas regiões geográficas: análise do efeito da idade-período-coorte**. *Ciência & Saúde Coletiva*, v. 23, n. 5, p. 1621–1634, 2018.

SHI, Zhuonan et al. **Ascorbic acid-mediated organic photoelectrochemical transistor sensing strategy for highly sensitive detection of heart-type fatty acid binding protein**. *Biosensors and Bioelectronics*, v. 201, p. 113958, 2022.

TWERENBOLD, Raphael et al. **Optimising the early rule-out and rule-in of myocardial**

infarction using biomarkers. Cardiovascular Medicine, v. 22, n. 01, 2019.
TWERENBOLD, Raphael; BOEDDINGHAUS, Jasper; MUELLER, Christian. **Update on high-sensitivity cardiac troponin in patients with suspected myocardial infarction.** European Heart Journal Supplements, v. 20, n. suppl_G, p. G2-G10, 2018.

WHO. **The top 10 causes of death.** Disponível em:
<<http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs310/en/>>.

YANG, Rui et al. **Chemiluminescence immunoassays for simultaneous detection of three heart disease biomarkers using magnetic carbon composites and three-dimensional microfluidic paper-based device.** Analytical chemistry, v. 91, n. 20, p. 13006-13013, 2019.

ZHANG, Zixuan et al. **A novel electrochemical immunosensor based on ritter-like Ni-TCPP (Fe) nanosheets and PSS-functionalized graphene for ultrasensitive detection of H-FABP.** Journal of Solid State Electrochemistry, p. 1-10, 2023.

ZHENG, Jiao et al. **Magnetic particle-based chemiluminescence immunoassay for serum human heart-type fatty acid binding protein measurement.** Biotechnology Letters, v. 45, n. 11, p. 1431-1440, 2023.

ZHU, Lihang et al. **An integrated microfluidic electrochemiluminescence device for point-of-care testing of acute myocardial infarction.** Talanta, v. 262, p. 124626, 2023.

ZHU, Lihang et al. **An integrated microfluidic electrochemiluminescence device for point-of-care testing of acute myocardial infarction.** Talanta, v. 262, p. 124626, 2023.