

## Biomarcadores cardíacos nas síndromes coronárias agudas

### *Cardiac biomarkers in acute coronary syndromes*

Sílvia Henriques\*, Manuela Lélis\*\*, Herberto Jesus\*\*\*, Jorge Nóbrega Araújo§

#### Resumo

A triagem de doentes com dor torácica é um desafio difícil, lançado diariamente aos médicos em Serviço de Urgência. A admissão hospitalar de casos com baixa probabilidade de Síndrome Coronária Aguda pode tornar-se inoportuna, financeira e logisticamente; do outro lado desta delicada balança está o risco de se dar alta a doentes com enfarte agudo do miocárdio.

Os biomarcadores cardíacos são, para além da clínica e do electrocardiograma, o terceiro elemento fundamental para a abordagem diagnóstica das síndromes coronárias agudas. A avaliação clínica é frequentemente limitada por sintomas atípicos e, não raras vezes, o electrocardiograma inicial não permite o diagnóstico. É nestes doentes com um quadro clínico pouco claro que o doseamento dos biomarcadores cardíacos assume particular importância. O conhecimento do padrão de subida destas substâncias no sangue periférico, das técnicas usadas para a sua medição, dos valores de referência e das suas vantagens e desvantagens é fundamental para uma utilização adequada em determinado contexto clínico. Para além da sua utilidade no diagnóstico ou na exclusão de enfarte agudo do miocárdio, os biomarcadores cardíacos fornecem informação prognóstica (estratificação de risco) e são utilizados para orientação terapêutica.

Neste artigo é feita uma revisão dos biomarcadores cardíacos actualmente disponíveis na prática clínica hospitalar.

Palavras chave: Síndromes coronárias agudas. Biomarcadores cardíacos. Marcadores de necrose miocárdica. Troponina. Mioglobina. Creatina fosfoquinase.

#### Abstract

*Proper evaluation of the patient with acute chest pain is a difficult challenge faced daily by Emergency Room physicians. Admitting patients with low probability of having an Acute Coronary Syndrome may become unaffordable both financially and logistically; on the other side of this delicate balance is the risk of misdiagnosis.*

*Cardiac biomarkers are the third essential element in the diagnostic approach of Acute Coronary Syndromes, in addition to clinical symptoms and the results of the electrocardiogram. The clinical evaluation is often limited by atypical symptoms and not infrequently the initial electrocardiogram is nondiagnostic. In these patients with atypical presentations of Acute Coronary Syndromes the quantification of cardiac biomarkers is particularly important.*

*The knowledge of the release kinetics of these substances, the techniques used to quantify them, their reference values and their advantages and disadvantages is fundamental in order to use them adequately in a specific clinical context.*

*In addition to their utility in the diagnosis or exclusion of acute myocardial infarction, cardiac biomarkers provide prognostic information (risk stratification) and are helpful in indicating therapeutic strategies for Acute Coronary Syndromes.*

*This article reviews cardiac biomarkers now available in the hospital practice.*

*Key words: Acute Coronary Syndromes, cardiac biomarkers, markers of myocardial necrosis, troponin, myoglobin, creatine kinase.*

#### Introdução

O papel dos marcadores cardíacos no diagnóstico e tratamento dos doentes com dor torácica e suspeita de síndrome coronária aguda (SCA) evoluiu consideravelmente. Até muito recentemente, o diagnóstico de enfarte agudo do miocárdio (EAM) era baseado na existência de, pelo menos, dois dos três critérios estabelecidos pela Organização Mundial de Saúde em 1971: 1) Clínica sugestiva; 2) Alterações electrocardiográficas típicas, nomeadamente o desenvolvimento

\*Interna Geral de 1º ano, no âmbito da valência de Medicina Interna; Serviço de Medicina 1, Hospital Central do Funchal

\*\*Assistente Graduada de Medicina Interna, Serviço de Medicina 1, Hospital Central do Funchal

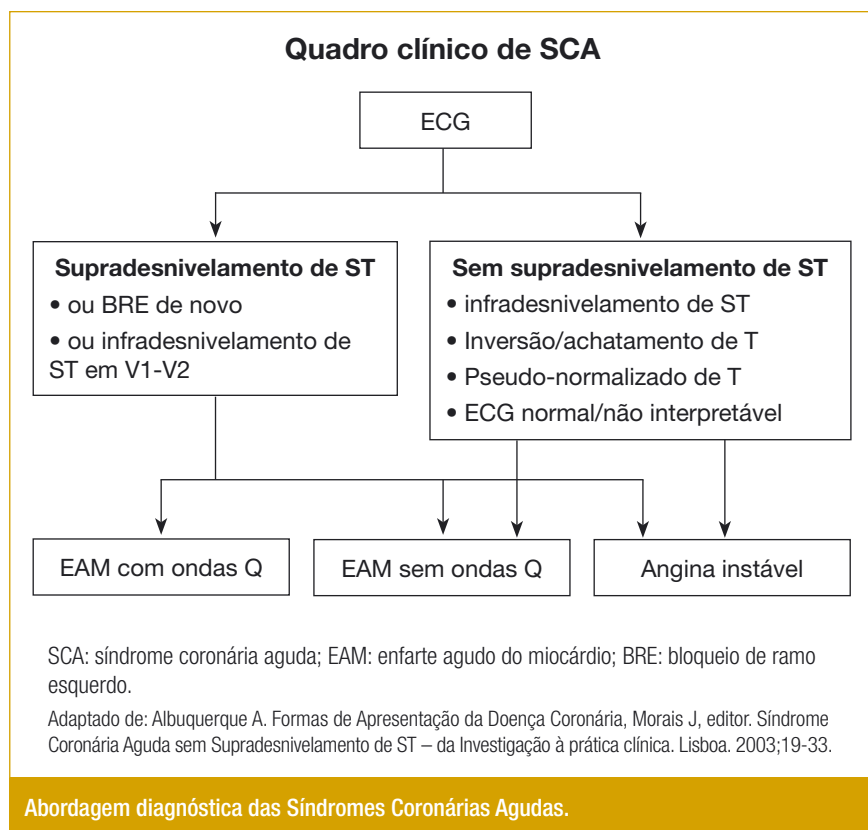
\*\*\*Assistente Hospitalar da Unidade de Reumatologia, Hospital Central do Funchal

§Director do Serviço de Medicina 1, Hospital Central do Funchal

Serviço de Medicina 1, Hospital Central do Funchal

Recebido para publicação a 12.09.05

Aceite para publicação a 28.02.06



Abordagem diagnóstica das Síndromes Coronárias Agudas.

FIG. 1

de ondas Q patológicas; 3) Um padrão típico de subida e descida de enzimas cardíacos no sangue circulante.<sup>1,2</sup> “No entanto, uma proporção significativa de doentes com EAM apresenta uma sintomatologia atípica, ou até não apresentam sintomas sugestivos de isquemia miocárdica”.<sup>3</sup> Por outro lado, embora seja indiscutível a utilidade do electrocardiograma (ECG) no diagnóstico dos SCA, há doentes com EAM que apresentam traçados electrocardiográficos normais, alterações não específicas do ECG ou traçados dificilmente interpretáveis, o que dificulta o seu diagnóstico.<sup>4</sup> Por este motivo, a determinação dos marcadores biológicos de necrose miocárdica foi e continua a ser essencial para o diagnóstico de EAM.<sup>5</sup>

O aparecimento de novos biomarcadores serológicos com maior sensibilidade e especificidade para o diagnóstico de necrose miocárdica, como as troponinas, foi determinante para a elaboração da proposta conjunta da *European Society of Cardiology* e do *American College of Cardiology* para a redefinição do EAM, em 2000.<sup>6</sup> Os critérios então propostos são os aceites actualmente e são apresentados no Quadro I.

O espectro das SCA abrange a angina instável (AI), o EAM com ou sem ondas Q e a morte súbita.<sup>2</sup> É hoje aceite que a AI e o enfarte do miocárdio (EM) são apresentações clínicas diferentes que resultam de um mecanismo fisiopatológico comum, nomeadamente ruptura ou erosão de uma placa aterosclerótica “vulnerável”, com formação de um trombo mais ou menos rico em fibrina ou plaquetas, condicionando obstrução total ou parcial do fluxo arterial coronário, e embolização distal.<sup>2,7</sup>

A abordagem diagnóstica das SCA começa na altura do contacto inicial com o doente (Fig. 1). A suspeita do diagnóstico baseia-se na semiologia, nomeadamente na dor torácica, e na história prévia do doente; o exame físico é irrelevante na maioria dos casos.

### Abordagem diagnóstica das SCA

Perante um quadro clínico sugestivo de SCA é prioritária a realização e interpretação de um ECG nos primeiros cinco minutos após a admissão hospitalar.<sup>8</sup>

O ECG permite subdividir rapidamente os doentes com SCA em dois grandes grupos, o que implica diferentes abordagens:

1) *Doentes com supradesnivelamento de ST*, que reflecte, geralmente, uma oclusão coronária total aguda. Englobam-se também neste grupo os doentes com *bloqueio de ramo esquerdo de novo*, e com *infradesnivelamento do segmento ST em V1-V2* (sugestivo de enfarte inferior). Neste grupo inicia-se a terapêutica o mais rapidamente possível, sem esperar pelo resultado do doseamento dos biomarcadores cardíacos. O objectivo é uma “recanalização rápida, completa e mantida, através de tratamento fibrinolítico (se não estiver contra-indicado) ou angioplastia primária (se tecnicamente realizável)”.<sup>7</sup>

2) *Doentes sem supradesnivelamento de ST*, que incluem os doentes com: *infradesnivelamento de ST* ou *inversão da onda T*, *achatamento de ondas T*, *alterações electrocardiográficas inespecíficas* ou *ECG*

## QUADRO I

## Definição de EAM\*

**Critérios para enfarte do miocárdio (EM) agudo, em evolução ou recente**

Qualquer um dos seguintes critérios satisfaz o diagnóstico de EM agudo, em evolução ou recente:

(1) Subida típica e descida gradual (troponina) ou subida e descida mais rápidas (CK-MB) dos marcadores bioquímicos de necrose miocárdica com pelo menos um dos seguintes critérios:

- (a) sintomas de isquemia do miocárdio;
- (b) aparecimento de ondas Q patológicas no ECG
- (c) alterações isquémicas no ECG (supra ou infradesnivelamento do segmento ST); ou
- (d) intervenção coronária (p.e. angioplastia coronária).

(2) Alterações histopatológicas de enfarte.

**Critérios de EM estabelecido**

Qualquer um dos seguintes critérios define o diagnóstico de EM pré-estabelecido:

(1) Aparecimento de novas ondas Q patológicas em ECG's seriados. O doente poderá recordar-se ou não de ter tido sintomas. Os marcadores bioquímicos de necrose miocárdica podem ter normalizado, dependendo do tempo decorrido desde o início do enfarte.

(2) Alterações histopatológicas de enfarte cicatrizado ou em cicatrização.

Fonte: Alpert JS, Thygesen K, Apple F, Armstrong PW, Bassand JP, de Luna AB et al. Myocardial infarction redefined – A consensus document of the Joint European Society of Cardiology / American College of Cardiology Committee for the Redefinition of Myocardial Infarction. Eur Heart J. 2000; 21, 1502-13.

\*Proposta conjunta da *European Society of Cardiology* e do *American College of Cardiology* para redefinição do EAM.

normal. Podem ser incluídos nesta categoria doentes com alterações electrocardiográficas isquémicas mas sem sintomas (isquemia silenciosa). A estratégia neste grupo consiste em “minimizar a isquemia e os sintomas, observar o doente com ECG's seriados, repetir os doseamentos de marcadores de necrose miocárdica (preferencialmente troponina, ou CK-MB), e iniciar terapêutica apropriada se o diagnóstico for confirmado”.<sup>7</sup>

É neste segundo grupo, mais numeroso e heterogéneo, que assume particular importância a utilização dos biomarcadores cardíacos, para diagnóstico ou exclusão de EM.

O diagnóstico final será, então, o de EAM com ondas Q, EAM sem ondas Q ou Angina Instável.

**Biomarcadores cardíacos**

Os biomarcadores são macromoléculas intracelulares dos miócitos cardíacos, que incluem enzimas, proteínas contrácteis e mioglobina. Quando há lesão do miocárdio, a perda da integridade da membrana dos miócitos permite a libertação dessas substâncias para a corrente sanguínea.<sup>9</sup>

É importante notar que estes marcadores reflectem um dano do miocárdio mas não indicam o seu mecanismo. O médico deve estar alerta perante o aparecimento de níveis elevados destas substâncias quando não existe evidência clínica de isquemia – pode tratar-se de um falso positivo, nomeadamente de um processo infeccioso (miocardite) ou cardiotóxico (adriamicina).<sup>5,6</sup>

Os biomarcadores disponíveis actualmente na prática clínica incluem marcadores de:

1) necrose miocárdica:

- a) creatina fosfoquinase (CK);
- b) creatina fosfoquinase MB (CK-MB);
- c) troponinas T e I (TnT, TnI);
- d) mioglobina.

2) activação neuro-humoral:

- a) peptídeo natriurético cerebral (BNP — *Brain Natriuretic Peptide*);
- b) Fração terminal N do proBNP (NT-proBNP).

3) Inflamação:

- a) Proteína C reactiva (PCR).

A desidrogenase láctica (LDH) e a transaminase glutamo-oxaloacética (TGO), que começaram a ser usadas no anos 50 para avaliação da necrose miocárdica,<sup>5</sup> são marcadores muito pouco específicos para o diagnóstico de enfarte do miocárdio, por existirem em muitos tecidos. Apresentam um pico sérico tardio.<sup>8</sup> A sua utilização para diagnóstico das SCA é desaconselhada.<sup>6,10</sup>

**Creatina fosfoquinase**

A creatina fosfoquinase (CK) é um enzima citoplasmático com distribuição praticamente universal em todos os tecidos, pois catalisa uma reacção clássica de transferência de energia: a fosforilação da creatina pelo ATP.<sup>5</sup> Trata-se de uma molécula constituída por dois monómeros, sendo os seus isoenzimas formados pela associação de: 1) dois monómeros M (CK-MM), que predominam no músculo estriado; 2) dois monómeros BB (CK-BB), que predominam no cérebro

e vísceras (intestinos, pulmões, rins, bexiga, útero, fígado, tireóide e placenta); ou 3) dois monómeros, um M e um B (CK-MB), que predominam no miocárdio.<sup>11</sup>

Este enzima localiza-se, preferencialmente no músculo estriado, o que contribui para a sua escassa cardioespecificidade. Pela mesma razão os seus valores dependem da massa muscular, logo existe uma grande variabilidade dos valores de referência: 1) com o sexo (é mais elevada nos homens); 2) com a idade (decrece com a idade); 3) com a raça (aumenta na raça negra); 4) com a actividade física (aumenta com a actividade física, sendo proporcional à sua duração e intensidade e inversamente proporcional ao nível de treino prévio).<sup>5</sup>

A CK pode elevar-se também numa grande variedade de situações patológicas sem que exista necrose miocárdica.<sup>1</sup> Isto acontece, por exemplo: 1) miopatias, por exemplo a distrofia muscular de Duchène; 2) rhabdomiólise; e 3) em doenças do sistema nervoso central como a Síndrome de Reyes, onde um aumento de 70 vezes na actividade da CK é indicador da gravidade da encefalopatia.<sup>5</sup>

Quando ocorre necrose do miocárdio, a CK pode ser detectada acima do limite superior de referência a partir das 4 a 6 horas de evolução.<sup>12</sup>

Pelas razões apresentadas, só é aconselhado o uso isolado da CK se não houver possibilidade de dosear as troponinas nem o CK-MB. Além disso, deve apenas ser valorizado como sinal de necrose um resultado duas vezes acima do limite superior do normal (*Quadro II*).<sup>6</sup> A sua utilização é mesmo desaconselhada (classe III nas recomendações da ACC/AHA para tratamento de doentes com AI e EM sem supradesnívelamento de ST, 2002).<sup>10</sup>

A CK total deve ser combinada com um biomarcador mais sensível (troponina ou CK-MB) para um diagnóstico mais preciso do EM.<sup>6</sup>

### Creatina fosfoquinase MB

A Creatina fosfoquinase MB (CK-MB), isoenzima da CK, encontra-se no músculo estriado, preferencialmente no miocárdio, tendo, por isso, uma especificidade superior à CK.<sup>11</sup>

O doseamento da CK-MB pode ser feito por espectrofotometria (valores em U/L). Este teste mede a actividade da CK-MB (*CK-MB actividade*). Outro método de doseamento, o *CK-MB massa*, superior ao *CK-MB actividade* em sensibilidade e especificidade,

## QUADRO II

### Indicadores bioquímicos para detecção de necrose miocárdica

#### • Troponinas:

- Concentração máxima de troponina T ou I que exceda o limite de decisão (percentil 99 de um grupo de controlo de referência) em pelo menos uma ocasião durante as primeiras 24 horas após o aparecimento dos sintomas.

#### • CK-MB:

- Valor máximo de CK-MB (preferencialmente CK-MB massa) que exceda o percentil 99 dos valores de um grupo controlo de referência em duas medições sucessivas,
- ou valor máximo que exceda duas vezes o limite superior do normal naquela instituição específica numa medição durante as primeiras horas depois do aparecimento dos sintomas.
- Os valores de CK-MB devem subir e descer; valores que permanecem elevados sem alterações quase nunca são devidos a EM.

#### • CK total:

- Na ausência de disponibilidade de testes de troponina ou CK-MB, podem ser utilizados a CK total (valor duas vezes superior ao limite superior de referência) ou a fracções B do CK, mas estes dois marcadores são consideravelmente menos satisfatórios que o CK-MB.

Adaptado de Alpert JS, Thygesen K et al. Myocardial infarction redefined – A consensus document of the Joint European Society of Cardiology / American College of Cardiology Committee for the Redefinition of Myocardial Infarction. Eur Heart J 2000; 21: 1502-1513.

baseia-se em métodos imuno-histoquímicos com recurso a anticorpos mono e policlonais, e tem sido mais recomendado que o CK-MB actividade.<sup>9</sup>

Os critérios utilizados para valorizar o CK-MB como indicador de necrose miocárdica estão descritos no *Quadro II*. Para aumentar a cardioespecificidade do *CK-MB actividade* pode-se recorrer à relação CK-MB/CK total: um aumento de CK-MB que aponte para EM tem de exceder pelo menos 5% da actividade total (5% é a proporção de CK-MB no músculo esquelético em relação à CK total, logo um valor que ultrapasse os 5% pode ser considerado como indicador de libertação do isoenzima a partir do miocárdio).<sup>5</sup> No entanto, se a CK estiver aumentada vinte a trinta vezes, a causa do aumento é provavelmente lesão do músculo esquelético.<sup>11</sup>

## QUADRO III

## Biomarcadores cardíacos para avaliação de doentes com suspeita de SCA.

Marcadores	Vantagens	Desvantagens	Comentários	Recomendações
<b>CK-MB</b>	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Testes rápidos, com boa relação custo-benefício, e precisos.</li> <li>2. Capacidade para detecção de re-enfarte precoce.</li> </ol>	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Perda da especificidade no contexto de doença ou lesão do músculo esquelético, incluindo cirurgia.</li> <li>2. Baixa sensibilidade no EM muito recente (&lt; 6h após o início dos sintomas) ou tardiamente após o início dos sintomas (&gt; 36h) e para lesões mínimas do miocárdio (detectáveis com as troponinas).</li> </ol>	Familiar para a maioria dos clínicos.	Antigo teste padrão, ainda aceitável na maioria das circunstâncias.
<b>Troponinas cardíacas</b>	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Importantes para estratificação de risco.</li> <li>2. Maior sensibilidade e especificidade que o CK-MB.</li> <li>3. Detecção de enfarte recente nas últimas duas semanas.</li> <li>4. Úteis na selecção da terapêutica.</li> <li>5. Detecção de reperfusão.</li> </ol>	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Baixa sensibilidade nas primeiras 6 horas após o EM.</li> <li>2. Baixa capacidade de detecção de pequenos re-enfartes numa fase tardia.</li> </ol>	Importantes para diagnóstico e estratificação prognóstica dos SCA.	<p>Úteis como teste único para diagnosticar de forma eficiente EM sem supra de ST (incluindo lesão miocárdica minor), com doseamentos seriados.</p> <p>Os clínicos devem estar familiarizados com os cutoffs dos testes usados nos seus centros.</p>
<b>Mioglobina</b>	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Elevada sensibilidade.</li> <li>2. Útil na detecção precoce de EM.</li> <li>3. Detecção de reperfusão.</li> <li>4. Maior utilidade para exclusão de EM.</li> </ol>	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Especificidade muito baixa no contexto de lesão ou doença do músculo esquelético.</li> <li>2. Normaliza rapidamente, o que limita a sua sensibilidade nas apresentações tardias.</li> </ol>	Mais conveniente para o diagnóstico precoce de EM devido à sua maior disponibilidade que as isoformas da CK-MB.	Não deve ser usada como único marcador diagnóstico dada a falta de cardioespecificidade.

Adaptado de: Braunwald E, Antman EM, Beasley JW, Califf RM, Cheitlin MD, Hochman JS et al. ACC/AHA 2002 guideline update for the management of patients with unstable angina and non-ST-segment elevation myocardial infarction: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Committee on the Management of Patients With Unstable Angina). 2002.

O nível sérico da CK-MB começa a aumentar 4 a 6 horas após a instalação do EAM, atinge o pico por volta das 18h (entre as 14 e as 36 horas) e regressa aos níveis basais entre as 42 e as 72 horas<sup>9,11</sup> (Fig. 2). A utilização da CK-MB é vantajosa pela rapidez, disponibilidade analítica e baixo custo (Quadro III).

Além disso, tem utilidade para diagnóstico precoce de reenfarte, o que é muito frequente nos 7 a 14 dias após o EM. Neste intervalo de tempo as troponinas ainda se encontram elevadas, colocando problemas de diagnóstico diferencial. A CK-MB é também doseada, juntamente com a CK, troponina e mioglobina, para



detecção de reperfusão após terapêutica fibrinolítica.<sup>11</sup> Neste caso, é de esperar que haja um aumento do nível sérico destes marcadores, o qual foi atribuído a um mecanismo de “washout” das proteínas das células miocárdicas lesadas aquando da restauração do fluxo sanguíneo.<sup>13,14</sup>

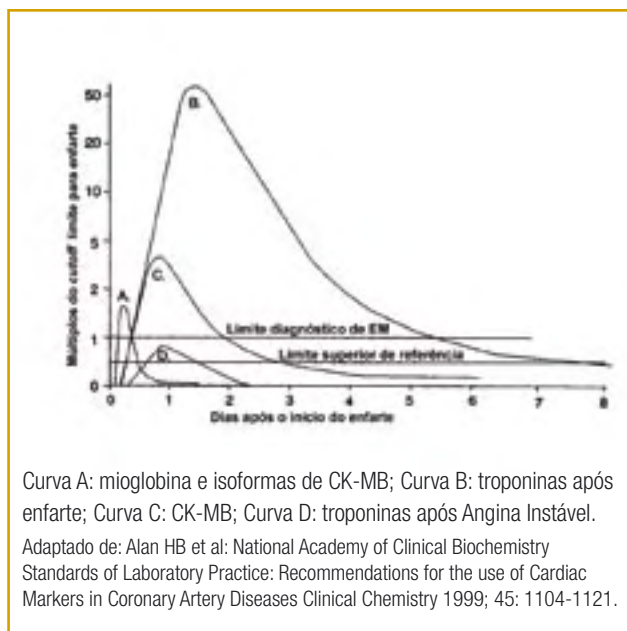
As desvantagens da CK-MB como biomarcador devem-se, por um lado, à sua reduzida cardioespecificidade (embora esta seja superior à da CK); este biomarcador pode estar elevado em situações fisiológicas (exercício físico intenso, como nos maratonistas), patológicas (miopatias genéticas ou adquiridas), em determinadas doenças não musculares como certas neoplasias, e noutras situações como queimaduras, traumatismos, processos inflamatórios e injeções intramusculares;<sup>5,9</sup> por outro lado, a CK-MB tem uma baixa sensibilidade nas primeiras 6 horas após o EM, a partir das 36 horas, e em pequenos enfartes.<sup>9</sup>

## Troponinas

A troponina é uma proteína estrutural, localizada no filamento fino do aparelho contráctil do músculo esquelético e cardíaco, que regula a interacção calcio-dependente entre a actina e a miosina. É constituída por três fracções: 1) *troponina C* (TnC), que se une ao cálcio; 2) *troponina I* (TnI), molécula inibitória, que previne a contracção na ausência do cálcio; 3) *troponina T* (TnT), que se liga à tropomiosina. Só a TnI e a TnT têm interesse na prática clínica porque têm isoformas cardioespecíficas, distinguíveis das do músculo esquelético por métodos imuno-histoquímicos (anticorpos monoclonais).<sup>5,7</sup>

As troponinas cardíacas não são geralmente detectadas no sangue periférico de pessoas saudáveis, pelo que o *cutoff* considerado está ligeiramente acima da capacidade de detecção do teste utilizado.<sup>10</sup> O limite de decisão de EAM para as troponinas é definido pelo percentil 99 de uma população normal, com um coeficiente de variação não superior a 10% daquele valor de decisão. Qualquer elevação das troponinas acima desse valor no contexto de isquemia do miocárdio (clínica, alterações electrocardiográficas sugestivas) deve ser considerada como EM,<sup>6</sup> independentemente do resultado de outros biomarcadores. De facto, em doentes com SCA e troponinas elevadas mas com CK-MB normais, alguns estudos mostraram evidência histológica de necrose focal de miócitos (microenfarte ou lesão miocárdica *minor*).<sup>15</sup>

Nos doentes com EAM há uma subida inicial das



Curva A: mioglobina e isoformas de CK-MB; Curva B: troponinas após enfarte; Curva C: CK-MB; Curva D: troponinas após Angina Instável.

Adaptado de: Alan HB et al: National Academy of Clinical Biochemistry Standards of Laboratory Practice: Recommendations for the use of Cardiac Markers in Coronary Artery Diseases Clinical Chemistry 1999; 45: 1104-1121.

Curvas de aparecimento dos biomarcadores cardíacos no sangue em relação ao tempo após o início dos sintomas.

FIG. 2

troponinas no sangue periférico entre as 4 e as 6 horas de evolução, provavelmente devido a libertação da fracção livre destas proteínas no citoplasma. Por esta razão, as troponinas são pouco sensíveis para diagnóstico de EAM nas primeiras 6 horas. A proteólise progressiva do aparelho contráctil dos miócitos determina a continuação da libertação das troponinas, que atinge um pico às 12-48 horas (no caso da TnT) ou às 12 horas (TnI) e que é detectável no sangue até 7-21 dias (TnT) ou 7-14 dias (TnI)<sup>5,16</sup> (Fig. 1). O padrão de libertação das troponinas permite a detecção de EM recente até às duas semanas de evolução,<sup>10</sup> embora em relação à troponina T a rapidez da normalização dos seus níveis séricos dependa da extensão do enfarte (num enfarte pouco extenso a normalização pode ocorrer aos 7 dias).<sup>17</sup> O facto de estes marcadores permanecerem elevados durante tanto tempo pode dificultar a detecção de re-enfartes em doentes que tiveram um EM recentemente. Neste caso, os marcadores preferidos são a CK-MB e a mioglobina em doseamento seriados.<sup>7</sup>

É indiferente a utilização na clínica da TnT ou da TnI.<sup>7</sup> Com os testes disponíveis actualmente, a TnT e a TnI têm igual sensibilidade e especificidade na detecção de EM.<sup>18</sup> Os testes de primeira geração para doseamento da TnT apresentaram alguns falsos

positivos nos doentes com insuficiência renal crónica (IRC), situação que foi ultrapassada com os de segunda geração que têm especificidade idêntica aos testes de TnI.<sup>9</sup> Estudos efectuados mostraram uma maior mortalidade de causa cardíaca nos doentes com IRC com testes de TnT positivos, comparativamente aos que tinham testes negativos, sugerindo uma relação da subida das troponinas com a necrose miocárdica.<sup>8,18-22</sup> Em suma, os dados disponíveis actualmente permitem afirmar que um aumento dos níveis de TnT em doentes com IRC terminal é sugestivo de dano do miocárdio, e que esse dano acarreta um pior prognóstico em termos de futuros eventos cardiovasculares, embora os mecanismos causadores ainda não estejam determinados.<sup>16,17</sup>

A TnI apresenta algumas limitações, nomeadamente a falta de padronização dos testes de diversos laboratórios, cada qual com o seu *cutoff*, os falsos positivos causados pela interferência com a fibrina e anticorpos heterofílicos, e pelo reconhecimento diferencial de epitópos da TnI em alguns testes (devido à degradação da molécula).<sup>17</sup>

As troponinas são actualmente os melhores marcadores para o diagnóstico de EM, por serem mais específicas e sensíveis neste contexto do que os enzimas cardíacos tradicionais como a CK e a CK-MB.<sup>7</sup> Este aumento da sensibilidade diagnóstica da necrose miocárdica permitiu o diagnóstico de enfartes sem supradesnivelamento de ST que antes eram considerados AI. Segundo alguns estudos, estima-se que 25-30% de doentes com dor torácica em repouso sugestiva de isquemia, diagnosticados anteriormente como AI pela negatividade da CK-MB, podem ser reclassificados como EM sem supradesnivelamento de ST devido ao doseamento da troponina.<sup>10</sup>

É importante sublinhar que existe também elevação das troponinas cardíacas relacionada com lesão miocárdica não isquémica, o que indica que são marcadores de lesão celular, independentemente do mecanismo que as produziu. Esta elevação pode ocorrer em situações de: miocardite, tromboembolismo pulmonar, aneurisma dissecante da aorta, traumatismo torácico, insuficiência cardíaca congestiva grave, arritmias, choque séptico, cardiotoxicidade medicamentosa (adriamicina, 5-fluouracilo), angioplastia coronária, ablações electrofisiológicas e cardioversões.<sup>2,7,12</sup>

No serviço de urgência é necessário estar alerta principalmente para o tromboembolismo pulmonar,

a miocardite e o aneurisma dissecante da aorta, situações que se apresentam com dor torácica e que podem cursar com elevação das troponinas, e que devem ser sempre consideradas no diagnóstico diferencial de SCA.<sup>7</sup> No tromboembolismo pulmonar em fase aguda, o aumento das troponinas pode dever-se a sobrecarga aguda do coração direito. A libertação tem uma duração mais curta do que na angina instável, e o pico sérico está relacionado com o prognóstico.<sup>23</sup> Em relação à miocardite, as troponinas estão normalmente elevadas nos doentes com diagnóstico confirmado histologicamente, embora seja mais provável esse aumento na doença difusa do que na focal.<sup>24</sup> A relação com o prognóstico nestes doentes ainda não está bem estabelecida.<sup>12</sup>

Nos doentes submetidos a angioplastia ou a cirurgia cardíaca, provavelmente haverá libertação de troponinas cardíacas como resultado do procedimento terapêutico. Em relação à cirurgia cardíaca, nenhum marcador é capaz de distinguir inequivocamente entre a lesão induzida pelo procedimento cirúrgico e uma lesão devida a um EAM perioperatório.<sup>5</sup>

Não é suficiente proceder ao doseamento das troponinas apenas na admissão do doente, uma vez que em 10-15% dos casos podem ser detectadas alterações destes marcadores nas horas seguintes. Mesmo perante a normalidade dos seus valores séricos, deve ser feito um novo doseamento 6-12 horas depois, para confirmar ou excluir EM. Se o último episódio de dor ocorreu mais de 12 horas antes da primeira determinação das troponinas, pode não ser necessário um segundo doseamento na ausência de suspeita clínica.<sup>7</sup>

### Mioglobina

A mioglobina é uma proteína citoplasmática do músculo esquelético e cardíaco, não tendo, por isso, especificidade cardíaca. Por ter um baixo peso molecular, é libertada mais rapidamente do miocárdio enfartado do que a CK-MB e as troponinas. Pode ser detectada 2 horas após a necrose miocárdica, atinge um pico sérico entre as 6 e as 12 horas e regressa a níveis normais nas primeiras 24 horas devido a uma rápida eliminação renal.<sup>10</sup> O padrão de libertação rápida da mioglobina para a corrente sanguínea é vantajoso pela utilidade no diagnóstico precoce de EAM e para detecção de reenfarte ou extensão de enfarte quando as troponinas ainda se encontram elevadas no sangue. Por outro lado, tem a desvantagem

gem de limitar a sensibilidade deste biomarcador no diagnóstico tardio de EM.<sup>2</sup>

Inicialmente, os testes para doseamento da mioglobina utilizavam métodos de radioimunoensaio os quais não forneciam resultados suficientemente rápidos para o diagnóstico de emergência do EAM. Actualmente a mioglobina pode ser medida em minutos por imunoensaios não radioactivos com anticorpos monoclonais.<sup>17</sup>

A mioglobina pode estar elevada no contexto de lesão mínima do músculo esquelético, daí a sua baixa especificidade. Este biomarcador também pode encontrar-se elevado nos doentes com insuficiência renal devido a eliminação renal deficitária, o que limita a sua utilidade diagnóstica nestes doentes com elevado risco cardiovascular.<sup>17</sup> A eficiência diagnóstica deste biomarcador é limitada também por razões metodológicas, já que não existe uma única concentração que indique, consensualmente, a existência de necrose miocárdica, e esta varia de acordo com o método utilizado.<sup>5</sup>

Uma elevação da mioglobina nas primeiras 4-8 horas após o aparecimento de dor precordial em doentes com ECG não diagnóstico não deve ser utilizada isoladamente para diagnóstico de EAM. Deve ser antes complementada com um marcador mais cardioespecífico, como a CK-MB ou as troponinas. No entanto, dada a sua elevada sensibilidade, um valor normal nas primeiras 4-8 horas após o início dos sintomas reduz significativamente a probabilidade de haver necrose miocárdica.<sup>10</sup>

### Outros biomarcadores

As isoformas da CK-MB (CK-MB1 e CK-MB2) resultam de alterações pós-transcricionais da CK-MB, mantêm a sua actividade catalítica, mas têm massa molecular distinta e diferentes propriedades físicas e químicas. Durante um EAM, o miocárdio liberta grandes quantidades de CK-MB2 que, depois, são convertidas, mas não completamente, em CK-MB1 no plasma. Assim, uma razão CK-MB1/CK-MB2  $\geq 1,5$  tem uma sensibilidade diagnóstica elevada para necrose miocárdica. O valor de CK-MB2  $> 1$  U/L também é de valorizar. A utilização destes valores melhorou a sensibilidade diagnóstica de EAM nas primeiras 6 horas (têm um padrão de libertação para a corrente sanguínea idêntico ao da mioglobina – Fig. 1), mas tem a mesma cardioespecificidade que a medição da CK-MB. O doseamento das isoformas da CK-MB tem

sido usado apenas em centros de investigação.<sup>9,17</sup>

A albumina humana tem capacidade para ligar-se a metais, nomeadamente ao cobalto (fracção terminal N). Quando a albumina circulante entra em contacto com tecido isquémico, a sua molécula modifica-se, perdendo essa capacidade e resultando na *Albumina Modificada pela Isquemia (AMI)*. Esta molécula pode ser medida pelo *Albumin Cobalt Binding test (ACB)*.<sup>25</sup> Os seus valores séricos sobem alguns minutos após a isquemia e permanecem elevados algumas horas. A AMI não resulta de necrose mas sim de isquemia miocárdica. Assim, este biomarcador pode ser utilizado na Urgência em doentes com dor torácica, ECG não diagnóstico e troponinas negativas, pois tem uma sensibilidade de 90% para diagnóstico de angina instável.<sup>26</sup>

### Integração da história clínica com os biomarcadores

Uma vez que os biomarcadores cardíacos apresentam diferentes perfis de libertação para a corrente sanguínea, é importante que o médico tenha em atenção o *tempo decorrido desde o início dos sintomas* para interpretar os resultados dos doseamentos destas substâncias.

O marcador mais precoce é a mioglobina, muito sensível mas com reduzida cardioespecificidade. Deve ser doseada nos doentes que se apresentam antes das 6 horas de evolução. Um valor positivo só deve ser valorizado se complementado com os valores de outros marcadores mais cardioespecíficos, como a CK-MB e a troponina. Perante um valor negativo, a probabilidade de existir necrose miocárdica é reduzida devido à elevada sensibilidade deste biomarcador.

A CK-MB e as troponinas são ideais para o período intermediário das 6 às 24 horas. A normalidade dos valores da CK-MB não exclui a possibilidade de necrose miocárdica, pois pode tratar-se de uma “lesão miocárdica *minor*”, apenas detectável pela positividade das troponinas.

As troponinas são os marcadores mais cardioespecíficos, mas têm reduzida sensibilidade nas primeiras 6 horas após o início dos sintomas. Se estes marcadores estiverem negativos durante esse período, deve-se pedir novo doseamento 6-12 horas depois. Devido à sua lenta normalização, as troponinas são recomendadas para a avaliação dos doentes que se apresentam depois das 24 horas de evolução. Pela mesma razão, se um doente que teve um EM alguns dias antes se



apresenta com novo episódio de dor precordial, uma pequena elevação das troponinas num doseamento isolado pode significar dano miocárdico antigo ou agudo. Nesta situação, a CK-MB e a mioglobina podem ser úteis. Um valor negativo da última sugere que o aumento das troponinas deveu-se a enfarte recente (< 10-14 dias), mas não agudo.<sup>1,10</sup>

### Valor prognóstico dos biomarcadores

As SCA compreendem um grupo heterogêneo de doentes que apresentam diferenças na sua apresentação clínica, na extensão e na gravidade da aterosclerose coronária subjacente, e diferentes graus de risco de progressão para eventos coronários a curto prazo. Por outro lado, os avanços terapêuticos recentes puseram à disposição dos clínicos várias opções terapêuticas, colocando o problema da decisão quanto à melhor estratégia para cada caso clínico. Assim, torna-se necessário determinar o risco de cada doente para seleccionar a terapêutica adequada e, por outro lado, evitar efeitos secundários nos doentes com bom prognóstico. A estratificação do risco cardiovascular, ou seja, a determinação da probabilidade de um doente com SCA vir a ter complicações cardiovasculares graves (morte ou EM não fatal), é uma abordagem multifactorial que depende de vários factores como a idade, antecedentes de doença coronária, apresentação clínica, ECG e biomarcadores cardíacos.<sup>17</sup>

Os níveis elevados de biomarcadores têm informação prognóstica que é complementar e independente das características clínicas ou alterações electrocardiográficas. Num estudo de *follow up* de 6 meses, do *Diagnostic Marker Cooperative Study*, foram comparados marcadores de dano cardíaco (troponinas T e I, mioglobina, CK-MB massa e CK-MB actividade) relativamente à utilidade para estratificação de risco. Demonstrou-se que todos têm elevado valor preditivo de eventos adversos e mortalidade aos 6 meses de seguimento.<sup>27</sup>

Em doentes previamente diagnosticados com AI (sem critérios para EM pelo ECG ou pelos níveis de CK-MB), pequenas elevações da TnT e da TnI foram associadas a risco elevado de morte e eventos isquémicos recorrentes<sup>28</sup> e estão relacionadas com lesões vasculares com morfologia de alto risco e com uma elevada probabilidade de embolização distal.<sup>29</sup> Isto explica a capacidade destes marcadores para identificar os doentes que mais beneficiarão de terapêuticas antiplaquetárias e antitrombóticas.<sup>28</sup> De

facto, vários estudos confirmaram o papel importante das troponinas na selecção dos doentes com SCA sem supradesnívelamento de ST que obterão maior benefício com os inibidores da glicoproteína IIb/IIIa,<sup>30</sup> heparinas de baixo peso molecular<sup>31</sup> e com estratégias de intervenção coronária precoce.<sup>32</sup> Nos doentes com troponinas elevadas, cada uma destas terapêuticas reduz a ocorrência de futuros eventos cardiovasculares em mais de 50%. Por outro lado, não foi observado qualquer benefício nos doentes com troponinas negativas.<sup>30-32</sup>

Recentemente, foi demonstrado que o peptídeo natriurético cerebral (BNP) e a sua fracção terminal N (NT-proBNP) têm um papel prognóstico importante nos doentes com SCA. O BNP é sintetizado e libertado pelos ventrículos cardíacos em resposta a uma tensão aumentada da parede. Os seus níveis séricos estão elevados em doentes com insuficiência cardíaca (IC) e aumentam de acordo com o nível de disfunção ventricular. Após o EM e na AI também há elevação destes marcadores.

Para além da sua utilidade na abordagem diagnóstica, prognóstica e de monitorização do sucesso da terapêutica da IC, foi recentemente demonstrado que os níveis de BNP e NT-proBNP obtidos nos primeiros dias depois de uma SCA fornecem informação prognóstica distinta e complementar à de outros biomarcadores relativamente à mortalidade a curto e a longo prazo.<sup>33</sup> A combinação destes marcadores com outros, como as troponinas e a PCR, permite uma melhor estratificação de risco no que diz respeito à mortalidade dos doentes com SCA.<sup>34,35</sup>

Dado o interesse crescente na hipótese de a ruptura da placa aterosclerótica estar relacionada com processos inflamatórios, têm sido estudados alguns reagentes de fase aguda como marcadores de risco nas SCA, nomeadamente a Proteína C Reactiva (PCR), Interleucina-6, substância amilóide A sérica e a P-selectina.<sup>36</sup> Como protótipo dos reagentes de fase aguda, a PCR tem sido focada em grande parte da investigação nesta área.<sup>37-39</sup> Níveis elevados de PCR em doentes sem evidência de necrose miocárdica indiciam um pior prognóstico. Foi demonstrado que níveis elevados de Interleucina-6 e proteína amilóide sérica têm um valor preditivo de pior prognóstico semelhante ao da PCR.

Níveis elevados de fibrinopeptidases e de fibrinogénio (marcadores da actividade da cascata da coagulação) são indicadores de maior risco nas SCA.<sup>40-42</sup>

As moléculas solúveis de adesão circulantes, como a E-selectina, a molécula-1 de adesão intracelular e a molécula-1 de adesão de células vasculares, em doentes com AI, estão em investigação como marcadores de risco aumentado.<sup>43</sup>

## Conclusão

Os marcadores de necrose miocárdica disponíveis actualmente na prática clínica incluem a CK, CK-MB, troponinas T e I e mioglobina.

A sua utilidade na abordagem diagnóstica das SCA exige o conhecimento das suas principais características (padrão de libertação para a corrente sanguínea, testes utilizados e valores de referência, vantagens e desvantagens) de forma a obter uma óptima utilização.

No Serviço de Urgência, perante um doente que se apresenta com sintomatologia compatível com uma SCA é importante averiguar, em primeiro lugar, as características dos sintomas (nomeadamente a dor torácica), o tempo decorrido desde a instalação do quadro e os factores de risco cardiovascular.

Perante um quadro clínico que levante a suspeita de SCA, é prioritária a realização de um ECG nos primeiros 5 minutos da admissão, o que vai permitir identificar rapidamente os doentes com supradesnivelamento de ST, elegíveis para tratamento de reperfusão imediato, e determinar o risco inicial dos doentes sem supradesnivelamento de ST.

O terceiro elemento essencial para o diagnóstico é o doseamento dos marcadores bioquímicos de necrose miocárdica, que vai estabelecer o diagnóstico final de Angina Instável, EM sem supradesnivelamento de ST ou EM com supradesnivelamento de ST. Deve ser feito um primeiro doseamento, em regra de CK-MB e troponina, aquando da admissão do doente; geralmente é feito um segundo doseamento 6 a 12 horas depois. O doseamento de mioglobina tem utilidade diagnóstica nas primeiras 6h de evolução do quadro (em que um valor negativo é útil para exclusão de EM) e numa situação de reenfarte precoce, onde poderá ajudar a discriminar a origem (aguda ou não) da elevação dos valores da troponina.

A troponina, CK-MB e mioglobina podem também ser utilizadas para detecção de reperfusão do miocárdio após terapêutica fibrinolítica.

A estratificação do risco cardiovascular do doente é importante, quer para prever a probabilidade de ocorrência de complicações cardiovasculares a

curto e longo prazo, quer para orientar a escolha da terapêutica mais adequada no sentido de melhorar o prognóstico. Os marcadores de necrose miocárdica e outros como o BNP, pro-BNP, PCR e fibrinogénio, associados a critérios clínicos e electrocardiográficos, desempenham um papel ímpar no diagnóstico das SCA. ■

## Bibliografia

1. Sheiber, Donald. Use of Cardiac Markers in the Emergency Department. [monograph on the Internet] Nebraska: emedicine; February 12, 2002. [cited 2004 April 4]. Available from: <http://www.emedicine.com/emerg/byname/use-of-cardiac-markers-in-the-emergency-department.htm>
2. Albuquerque A. Formas de Apresentação da Doença Coronária, Morais J, Editor. Síndrome Coronária Aguda sem Supradesnivelamento de ST – da Investigação à prática clínica. Lisboa. 2003; 19-33.
3. Pope JH, Aufderheide TP, Ruthazer R, Worland RH, Feldman JA, Berhansky JR et al. Missed diagnoses of acute cardiac ischemia in the emergency department. *N Engl J Med* 2000;342:1163-1170.
4. Savinotto S, Ardissino D, Granger CB, Morando G, Prando MD, Mafrini A et al. Prognostic value of the admission electrocardiogram in acute coronary syndromes. [Abstract] *JAMA* 1999;281:707-713.
5. Llanos JO, Bel MS. Nuevos marcadores de necrosis miocárdica – redefinición del infarto agudo de miocardio, 1st ed. Barcelona. Roche Diagnostics S.L., 2002.
6. Alpert JS, Thygesen K, Apple F, Armstrong PW, Bassand JP, de Luna AB et al. Myocardial infarction redefined – A consensus document of the joint European Society of Cardiology / American College of Cardiology Committee for the Redefinition of Myocardial Infarction. *Eur Heart J* [serial on the Internet]. 2000 [cited 2004 April 4]; 21, 1502-1513. Available from: [http://escardio.org/knowledge/statements/Myocardial\\_Infarction\\_Redefined.pdf](http://escardio.org/knowledge/statements/Myocardial_Infarction_Redefined.pdf)
7. Bertrand ME, Simoons ME, Fox KA, Wallentin AC, Hamm CW, McFadden E et al. The task force on the management of acute coronary syndromes of the European Society of Cardiology. Management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation. *Eur Heart J* [serial on the Internet]; 2002 [cited 2004 April 4]; 23, 1809-1840. Available from: [http://www.escardio.org/knowledge/guidelines/Management\\_ACS\\_Without\\_persistent\\_ST-segment\\_elevation.htm](http://www.escardio.org/knowledge/guidelines/Management_ACS_Without_persistent_ST-segment_elevation.htm)
8. Erhardt L, Herlitz J, Bossaert J, Halinen M, Keltai M, Koster R et al. Task force on the management of chest pain. *Eur Heart J* [serial on the Internet] 2002 [cited 2004 March 28]; 23: 1153-1176. Available from: [http://www.escardio.org/NR/rdonlyres/1B03E8E4-6317-46ED-BA4C-92AD2EC32E98/0/TF\\_mgmt\\_chestpain02.pdf](http://www.escardio.org/NR/rdonlyres/1B03E8E4-6317-46ED-BA4C-92AD2EC32E98/0/TF_mgmt_chestpain02.pdf)
9. Mimoso J. Marcadores biológicos de risco. Morais J, Editor. Síndrome Coronária Aguda sem Supradesnivelamento de ST – da Investigação à prática clínica. Lisboa. 2003;37-48.
10. Braunwald E, Antman EM, Beasley JW, Califf RM, Cheitlin MD, Hochman JS, et al. ACC/AHA 2002 guideline update for the management of patients with unstable angina and non-ST-segment elevation myocardial infarction: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Committee on the Management of Patients With Unstable Angina). 2002. [cited 2004 April 13] Available from: <http://www.acc.org/clinical/guidelines/unstable/unstable.pdf>.
11. Fuster V, Wayne AR, Rourke RA, editors. Hurst's - The Heart. 10th edition. New York: McGrawHill; 2001.
12. Hamm CW, Giannitsis E, Katus HA. Cardiac Troponin Elevations in Patients Without Acute Coronary Syndrome [Editorial]. *Circulation*. 2002;106:2871-2899.
13. Morrow DA, Newby LK, Jesse RL, Ravkilde J, Storrow AB, Christenson RH. Clinical: Acute Coronary Syndromes. NACB Laboratory Medicine Practice Guidelines: Characteristics & Utilization of Biochemical Markers in ACS and Heart Failure – Chapter 1 [monograph on the Internet]. Washington DC: The National Academy of Clinical Biochemistry; 2004 [cited 2004 April 16]. Avai-

lable from: [http://www.nacb.org/Impg/biomark/card\\_biomarkers\\_chp1.pdf](http://www.nacb.org/Impg/biomark/card_biomarkers_chp1.pdf).

14. Tanasijevic MJ, Cannon CP, Antman EM, Wibenga DR, Fisher GA, Grudzien C, et al. Myoglobin, creatine-kinase-MB and cardiac troponin-I 60-minute ratios predict infarct-related artery patency after thrombolysis for acute myocardial infarction: results from the Thrombolysis in Myocardial Infarction study (TIMI) 10B [Abstract]. *J Am Coll Cardiol*. 1999; 34:739-747.
15. Wu AH, Apple FS, Gibler WB, Jesse RL, Warshaw MM, Valdes RJ. National Academy of Clinical Biochemistry Standards of Laboratory Practice recommendations for the use of cardiac markers in coronary artery diseases. *Clin Chem [serial on the Internet]* 1999 Jul [cited 2004 April 5]; 45(7):1104-21. Available from: <http://www.clinchem.org/cgi/reprint/45/7/1104>.
16. Collinson PO, Boa FG, Gaze DC. Measurement of cardiac troponins. *Ann Clin Biochem [serial on the Internet]* 2001 [cited 2004 June 11]; 38: 423-49. Available from: <http://www.acb.org.uk/AnnClinBiochem/>
17. Bel MS, Soldevila JG, Llanos JO. Biological Markers of Myocardial Necrosis. *Rev Esp Cardiol [serial on the Internet]* 2003 [cited 2004 May 31]; 56(7):703-20. Available from: <http://db2.doyma.es/pdf/255/255v56n07a13049677pdf001.pdf>
18. Jernberg T, Venge P, Lindahl B. Comparison between second and third generation troponin T assay in patients with symptoms suggestive of an acute coronary syndrome but without ST segment elevation. *Cardiology [Abstract]*. 2003; 100(1):29-35.
19. Freda BJ, Tang WH, Van Lente F, Peacock WF, Francis GS. Cardiac troponins in renal insufficiency: review and clinical implications [Abstract]. *J Am Coll Cardiol* 2002 ;40(12):2065-2071.
20. Choy JB, Armstrong PW, Ulan RA, Campbell PM, Gourishankar S, Prosser CI et al. Do cardiac troponins provide prognostic insight in hemodialysis patients? [Abstract]. *Can J Cardiol* 2003;19(8):907-911.
21. Iliou MC, Fumeron C, Benoit MO, Tuppin P, Calonge VM, Moatti N et al. Prognostic value of cardiac markers in ESRD: Chronic Hemodialysis and New Cardiac Markers Evaluation (CHANCE) study [Abstract]. *Am J Kidney Dis* 2003;42(3):513-523.
22. Lamb EJ, Webb MC, Abbas NA. The significance of serum troponin T in patients with kidney disease: a review of the literature [Abstract]. *Ann Clin Biochem*. 2004;41(Pt 1):1-9.
23. Giannitsis E, Müller-Bardorff M, Kurowski V, Weidtmann B, Wiegand U, Kampmann M et al. Independent prognostic value of cardiac troponin T in patients with confirmed pulmonary embolism. *Circulation [serial on the Internet]*; 2000 [cited 2004 June 4]; 102: 211–217. Available from: <http://circ.ahajournals.org/cgi/content/full/102/2/211>.
24. Smith SC, Ladenson JH, Mason JW, Jaffe AS. Elevations of cardiac troponin I associated with myocarditis: experimental and clinical correlates. *Circulation [serial on the Internet]*. 1997 [cited 2004 June 12]; 95: 163–68. Available from: <http://circ.ahajournals.org/cgi/content/full/95/1/163>.
25. Wu AH, Morris DL, Fletcher DR, Apple FS, Christenson RH, Painter PC. Analysis of the Albumin Cobalt Binding (ACB) test as an adjunct to cardiac troponin I for the early detection of acute myocardial infarction [Abstract]. *Cardiovasc Toxicol* 2001;1(2):147-151.
26. Aslan D, Apple F. Ischemia Modified Albumin Measured by the Albumin Cobalt Binding Test – A Clinical and Analytical Review. *Laboratory Medicine [monograph on the Internet]*. Chicago: American Society for Clinical Pathology; Feb 18, 2004 [cited 2004 June 12]. Available from: [http://labmedicine.com/2004/Issue\\_01/1000932.pdf](http://labmedicine.com/2004/Issue_01/1000932.pdf)
27. Roberts R, Fromm RE. Management of acute coronary syndromes based on risk stratification by biochemical markers: an idea whose time has come [Editorial]. *Circulation* 1998;98:1831-1833.
28. Antman E, Tanasijevic M, Thompson B, Schatman M, McCabe CH, Cannon CP et al. Cardiac-specific troponin T levels to predict the risk of mortality in patients with acute coronary syndromes. *N Engl J Med*. 1996; 335(18):1342–1349.
29. Wong GC, Morrow DA, Murphy S, Kraimer N, Pai R, James D et al. Elevations in troponin T and I are associated with abnormal tissue level perfusion: a TACTICS-TIMI 18 substudy. *Treat Angina with Aggrastat and Determine Cost of Therapy with an Invasive or Conservative Strategy-Thrombolysis in Myocardial Infarction*. *Circulation [serial on the Internet]*; 2002 [cited 2004 June 4];106:202–7. Available from: <http://circ.ahajournals.org/cgi/content/abstract/106/2/202>
30. Hamm CW, Heeschen C, Goldmann B, Vahanian A, Adgey J, Miguel CM et al; CAPTURE Study Investigators. Benefit of abciximab in patients with refractory unstable angina in relation to serum troponin T levels. *N Engl J Med*. 1999;340(21):623–629.
31. Morrow DA, Antman EM, Tanasijevic M, Rifai N, de Lemos JA, McCabe CH, et al. Cardiac troponin I for stratification of early outcomes and the efficacy of enoxaparin in unstable angina: a TIMI-11B substudy [Abstract]. *J Am Coll Cardiol* 2000;36:1812–1817.
32. Morrow DA, Cannon CP, Rifai N, Frey MJ, Vicari R, Lakkis N et al. Ability of minor elevations of troponins I and T to predict benefit from an early invasive strategy in patients with unstable angina and non-ST elevation myocardial infarction: results from a randomized trial [Abstract]. *JAMA* 2001; 286: 2405–2412.
33. de Lemos JA, Morrow DA, Bentley JH, Omland T, Sabatine MS, McCabe CH et al. The prognostic value of B-type natriuretic peptide in patients with acute coronary syndromes. *N Engl J Med* 2001; 345(14):1014-1021.
34. James SK, Lindahl B, Siegbahn A, Stridsberg M, Venge P, Armstrong P et al. N-Terminal Pro-Brain Natriuretic Peptide and Other Risk Markers for the Separate Prediction of Mortality and Subsequent Myocardial Infarction in Patients With Unstable Coronary Artery Disease. A GUSTO-IV Substudy. *Circulation [serial on the Internet]*. 2003 [cited 2004 June 12]; 108:275-81. Available from: <http://circ.ahajournals.org/cgi/reprint/108/3/275>
35. de Lemos JA, Morrow DA. Combining Natriuretic Peptides and Necrosis Markers in the Assessment of Acute Coronary Syndromes. *Reviews in Cardiovascular Medicine [serial on the Internet]*, 2003 [cited 2004 April 26] Vol. 4 Suppl. 4: S37-46. Available from: [http://www.medreviews.com/pdfs/articles/RICM\\_Suppl\\_4\\_S20.pdf](http://www.medreviews.com/pdfs/articles/RICM_Suppl_4_S20.pdf)
36. Blake GJ, Ridker PM. C-reactive protein and other inflammatory risk markers in acute coronary syndromes [Abstract]. *J Am Coll Cardiol* 2003;41:375-425.
37. Liuzzo G, Biasucci LM, Gallimore JR, Grillo RL, Rebuzzi AG, Pepys MB et al. The prognostic value of C-reactive protein and serum amyloid A protein in severe unstable angina. *N Engl J Med* 1994; 331(7):417-424.
38. Lindahl B, Toss H, Siegbahn A, Venge P, Wallentin L; FRISC Study Group. Markers of Myocardial Damage and Inflammation in Relation to Long-term Mortality in Unstable Coronary Artery Disease. *N Engl J Med* 2000; 343(16):1139-1147.
39. Morrow DA, Rifai N, Antman EM, Weiner DL, McCabe CH, Cannon CP et al. C-reactive protein is a potent predictor of mortality independently of and in combination with troponin T in acute coronary syndromes: a TIMI 11A substudy. *Thrombolysis In Myocardial Infarction [Abstract]*. *J Am Coll Cardiol* 1998;31:1460-1465.
40. Ardissino D, Merlini PA, Gamba G, Barberis P, Demicheli G, Testa S et al. Thrombin activity and early outcome in unstable angina pectoris. *Circulation [serial on the Internet]* 1996 [cited 2004 May 12]; 93:1634-9. Available from: <http://circ.ahajournals.org/cgi/content/abstract/93/9/1634>
41. Becker RC, Cannon CP, Bovill EG, Tracy RP, Thompson B, Knatterud GL et al. Prognostic value of plasma fibrinogen concentration in patients with unstable angina and non-Q-wave myocardial infarction (TIMI IIIB trial) [Abstract]. *Am J Cardiol* 1996;78:142-147.
42. Toss H, Lindahl B, Siegbahn A, Wallentin L; FRISC Study Group. Prognostic Influence of Increased Fibrinogen and C-Reactive Protein Levels in Unstable Coronary Artery Disease. *Circulation [serial on the Internet]*. 1997 [cited 2004 May 14]; 96:4204-10. Available from: <http://circ.ahajournals.org/cgi/content/full/96/12/4204>.
43. Ghaisas NK, Shahi CN, Foley B, Goggins M, Crean P, Kelly A et al. Elevated levels of circulating soluble adhesion molecules in peripheral blood of patients with unstable angina [Abstract]. *Am J Cardiol* 1997;80:617-619.