Uso de novos biomarcadores cardíacos no diagnóstico de infarto agudo do miocárdio

Use of new cardiac biomarkers in the diagnosis of acute myocardial infarction

Andressa Carvalho de Oliveira[1], Camila Gonçalves dos Santos[1], Elias Hoffmann[2]

[1]*Acadêmicas do curso de Biomedicina no Centro Universitário da Serra Gaúcha*
[2]*Professor Mestre no Centro Universitário da Serra Gaúcha, do curso de graduação em Biomedicina*

Autor correspondente: Camila Gonçalves dos Santos
Endereço: Rua Professor Gilberto Piazza, 548. Santiago - Caxias do Sul - RS – CEP 95110-646
E-mail: camigs@icloud.com

RESUMO

O infarto do miocárdio (IM) é uma das principais causas de morte no mundo desenvolvido e devido ao crescimento da sua prevalência, se torna uma das questões de saúde pública mais importantes na atualidade. Seu diagnóstico baseia-se na presença de dois de três fatores: clínica típica, eletrocardiograma (ECG) alterado e elevação na dosagem sérica de enzimas cardíacas que são utilizadas como marcadores bioquímicos cardíacos. Os biomarcadores são fundamentais para o diagnóstico e prognóstico de pacientes com sinais de infarto agudo do miocárdio (IAM), sendo que, atualmente, as troponinas cardíacas são os marcadores preferidos para isto, porém existem diversos outros biomarcadores relevantes que são utilizados e ainda avanços em estudos que prometem uma melhora nos resultados relacionados ao IAM. Esta revisão tem por objetivo abordar a utilização dos novos biomarcadores cardíacos no diagnóstico do infarto agudo do miocárdio, compará-los e apresentar novos conhecimentos adquiridos a partir de estudos já existentes.

Palavras-chave: infarto do miocárdio, biomarcadores, troponina, creatina quinase.

ABSTRACT

The myocardial infarction (MI) is one of the leading causes of death in the developed world and due to growth in their prevalence, becomes one of public health issues more important

today. His diagnosis is based in the presence of two of three factors: typical clinic, electrocardiogram (ECG) altered and elevation in the serum dosage of cardiac enzymes that are used like cardiac biochemical markers. The biomarkers are basic for the diagnosis and prediction of patients with signs of acute myocardial infarction (AMI), being that, at present, the cardiac troponins are the markers preferred for this, however there are several other relevant biomarkers that are still used and advancements in studies that promise an improvement in the results made a list to the AMI. This revision has since objective boards the use of the new cardiac biomarkers in the diagnosis of the sharp heart attack of the myocardium, compare them and to present new knowledges acquired from already existent studies.

Key-words: myocardial infarction, biomarkers, troponin, creatine kinase.

INTRODUÇÃO

As doenças cardiovasculares são a maior causa de mortalidade mundial atualmente, estimando-se 17,7 milhões de óbitos resultantes destas em 2015 segundo a Organização Mundial da Saúde (OMS), representando 31% de todas as mortes em nível global. Destas mortes, cerca de 7,4 milhões ocorrem devido às doenças coronarianas.[1] No Brasil, as doenças cardiovasculares foram responsáveis por 29,4% dos óbitos no ano de 2011, ou seja, mais de 308 mil pessoas faleceram no país devido a esta causa.[2]

As síndromes coronarianas agudas (SCA) representam uma gama de doenças cardíacas isquêmicas que variam desde angina instável sem lesão cardíaca irreversível até infarto do miocárdio com grandes áreas de necrose. Embora as SCA sejam a principal causa da necrose cardíaca, é importante lembrar que existem várias outras etiologias que também causam isquemia miocárdica levando ao infarto do miocárdio (IM).[3,4]

A definição clínica convencional de infarto do miocárdio inclui a existência de pelo menos dois dos três critérios: dor precordial prolongada, alterações eletrocardiográficas e elevação de valores de enzimas cardíacas utilizadas como biomarcadores cardíacos.[5] Contudo, devido à dificuldade de detecção do infarto agudo do miocárdio (IAM) através das variadas manifestações sintomáticas, que são muitas vezes inespecíficas ou ausentes, os marcadores bioquímicos cardíacos são considerados essenciais para o diagnóstico do infarto agudo do miocárdio. Além disso, o eletrocardiograma (ECG) não detecta cerca de 50% dos casos quando realizado apenas uma vez, o que representa um risco alto de realizar-se um diagnóstico incorreto.[3,6]

Desde a descoberta da possibilidade do uso de marcadores bioquímicos para o diagnóstico de lesão miocárdica, em 1970, busca-se cada vez biomarcadores mais específicos e mais sensíveis, que auxiliem no diagnóstico, na avaliação de risco e na decisão terapêutica para o infarto do miocárdio.[3,4] Mesmo que tenha acontecido uma evolução significativa neste aspecto até os dias de hoje e uma mudança considerável na forma como o IAM é diagnosticado e monitorado ainda procura-se um biomarcador cardíaco ideal, com isso, há o surgimento de marcadores cada vez melhores que começam a substituir os mais antigos, que por sua vez, caem em desuso.[3,6] Neste contexto, a presente revisão objetivou abordar a utilização de novos biomarcadores cardíacos no diagnóstico do infarto agudo do miocárdio, compará-los e apresentar novos conhecimentos adquiridos a cerca deste assunto, a partir de estudos já existentes.

METODOLOGIA

Foi realizada uma revisão bibliográfica, com maior parte das fontes utilizadas provindas da internet, sendo elas: artigos científicos de livre acesso, teses, dissertações, revistas e livros online. Se utilizando das palavras-chave: infarto do miocárdio; marcadores bioquímicos; troponina; creatina quinase. As fontes priorizadas foram as escritas em língua portuguesa e língua inglesa, entre os anos 2003 a 2017, preferindo que fossem as mais recentes possível, e que possuíssem relação direta com o assunto. Dentre as referências pesquisadas foram selecionadas 26 como base para a dissertação deste artigo.

INFARTO AGUDO DO MIOCÁRDIO E DIAGNÓSTICO

O infarto do miocárdio (IM) é a morte irreversível (necrose) do músculo cardíaco devido à falta prolongada de oxigênio (isquemia). Os sintomas apresentados por pacientes com IM típico podem iniciar dias ou até semanas antes do evento, normalmente sendo fadiga, desconforto no peito (dor precordial) e mal-estar.[5,7] O diagnóstico do IM reúne a clínica do paciente com o eletrocardiograma e a avaliação de níveis de enzimas cardíacas/ biomarcadores, além da possibilidade de que para indivíduos com infarto agudo do miocárdio altamente provável ou confirmado, seja feita a angiografia coronária para diagnosticar ou descartar definitivamente a SCA.[5]

Este processo se inicia com o desenvolvimento da placa de ateroma, ao longo de anos, que ocasiona o evento agudo, que comumente ocorre pela formação de um trombo no local da

placa de ateroma que se rompe ou ulcera-se. A isquemia aguda pode ser resultado de uma diminuição do aporte de oxigênio, devido à redução do diâmetro do luminal coronariano por fatores como trombo ou hipotensão; ou pode resultar de um aumento da demanda do miocárdio por oxigênio, devido a taquicardia ou hipertensão, por exemplo.[8]

É conhecida a importância do uso de marcadores cardíacos nas SCA, mas esse uso continua sendo investigado, devido a necessidade atual do uso de biomarcadores em conjunto com outros achados clínicos ou ECG para a confirmação de IAM. Com isso, atualmente realiza-se uma gama de estudos relacionados ao uso de marcadores bioquímicos cardíacos já conhecidos, como troponinas cardíacas e creatina quinase fração MB (CK-MB), visando o aumento de especificidade e sensibilidade e ao possível uso de outras substâncias do organismo humano, normalmente enzimas, como biomarcadores no futuro.[9]

TROPONINAS CARDÍACAS VS. CK-MB

As troponinas cardíacas (cTn) são marcadores bioquímicos para a lesão no tecido miocárdico que têm constituído poderosos preditores de mortalidade e eventos isquêmicos recorrentes, além de serem indicadas para diagnosticar IM perioperatório.[3,13,16] As TnTc e TnIc evoluíram através de várias revisões de ensaios e, atualmente, as versões sensíveis e de alta sensibilidade desses ensaios são os melhores testes disponíveis para uso clínico no diagnóstico de IAM, sendo consideradas os biomarcadores padrão ouro, cumprindo a maioria dos requisitos de um marcador ideal.[3,4,13] As elevações de troponina podem não estar associadas à SCA, aparecendo em uma variedade de situações clínicas, como hipovolemia, insuficiência cardíaca congestiva, miocardite e contusões miocárdicas, isto demonstra que as troponinas são específicas para lesão miocárdica, porém elas não são específicas quanto a etiologia. Os níveis séricos elevados de troponina são detectáveis dentro de 4 a 8 horas após o início da dor precordial, atingindo a concentração máxima entre 12 e 24 horas e permanecendo elevada durante 3 a 10 dias após o IAM, conferindo-lhe uma ampla janela de diagnóstico. No CK-MB, a primeira elevação é entre 4 a 6 horas após o início dos sintomas, no entanto, para maior sensibilidade e especificidade, são recomendadas medições em série durante um período de 8-12 h são aconselhadas. Seus níveis permanecem elevados até 24-36 horas após o início dos sintomas e devido a isso o uso do CK-MB é vantajoso quando usado para detectar reinfarto. O CK-MB já foi considerado o marcador "padrão-ouro" para IM, porém possui menor de especificidade para o tecido cardíaco do que as troponinas, que o

substituíram. Contudo, CK-MB ainda é amplamente utilizado, principalmente na ausência de troponinas.[3]

Então, as principais diferenças entre as troponinas e o CK-MB, são que os níveis de troponina permanecem elevados por um período mais longo após o infarto, a troponina tem maior especificidade para lesão miocárdica (a CK-MB pode ser encontrada em tecidos não cardíacos), e habilidade em detectar pequenas quantidades de lesão miocárdicas, onde a troponina tem maior sensibilidade do que o CK-MB, havendo detecção de até mesmo um IM pequeno ou uma necrose mínima.[13,16] Mas apesar das limitações, o CK-MB tem um papel crucial no diagnóstico, especialmente na ausência de troponinas, e em casos de reinfarto.[3]

BIOMARCADOR CARDÍACO IDEAL

Um marcador cardíaco ideal deve ter diversas características que o tornem confiável o suficiente para que, sem auxílio de outros métodos, ofereça um diagnóstico correto. A alta especificidade é muito importante para que a presença de outras condições e/ou patologias não interfiram no resultado, devido a isto as concentrações mais elevadas do marcador devem estar presentes no miocárdio. A sensibilidade também deve ser alta, pois dessa forma qualquer quantidade do biomarcador, mesmo que baixa, deve ser detectada e possuir significância. A velocidade com que o marcador é liberado do miocárdio lesionado deve ser a mínima possível, pois o aparecimento na corrente sanguínea logo após a lesão pode facilitar o diagnóstico precoce. Elevação prolongada também pode ser benéfica para diagnosticar pacientes que apresentam demora no atendimento, porém, caso seja assim, há a desvantagem de não poder ser usado para detecção de reinfarto. Nessas situações, marcadores com um curso de tempo mais curto, são mais úteis. Atualmente a troponina é o biomarcador que mais se aproxima do que se busca como ideal, porém há diversos outros marcadores sendo estudados para o aprimoramento do diagnóstico de IAM.[3]

NOVOS BIOMARCADORES CARDÍACOS

Constantemente são realizados estudos à cerca de novos biomarcadores cardíacos que possam auxiliar no diagnóstico de IAM, por ser uma das questões de saúde pública mais importantes nos dias de hoje. Com isso, surgem marcadores que precisam de mais estudos sobre eles para que seja comprovada a sua alta ou baixa eficiência.[3] Alguns biomarcadores que vêm apresentando relevância principalmente no que se refere ao diagnóstico, prognóstico

e estratificação de risco dos pacientes com doenças cardiovasculares isquêmicas são: peptídeos natriuréticos, com destaque para o tipo B; proteína de ligação de ácidos graxos-cardíaca; mieloperoxidase e albumina modificada por isquemia.[9,14,17,18] Outros que constituem os novos marcadores estudados no momento são: Fator de crescimento 15; stress oxidativo; osteoprotegerina, galectina-3, cistatina-3, cromogranina A, adipocetina, leptina, resistina e biomarcadores de matriz extracelular como a metaloproteinase.[19]

PEPTÍDEOS NATRIURÉTICOS

Existem vários peptídeos natriuréticos estruturalmente semelhantes, deles, os que estão relacionados ao tecido miocárdio são o peptídeo natriurético de tipo B (BNP) e o peptídeo natriurético atrial (ANP) que são transcritos e produzidos principalmente nos miócitos dos ventrículos e átrios, respectivamente, sendo que ambos são produzidos em resposta ao estiramento do miocárdico devido à sobrecarga de pressão ou volume. As funções biológicas do BNP e ANP incluem vários mecanismos compensatórios como natriurese, diurese e vasodilatação na insuficiência cardíaca congestiva, desempenhando um papel importante na regulação de pressão e volume sanguíneo. [6,15,20]

O Pro-BNP que é o pro-hormônio do BPN é dividido em duas partes: C terminal ativo e N- terminal inativo, e vem sendo aderido como fator de prognóstico para IAM.[18] O Pro-BNP N terminal é o mais visado como biomarcador cardíaco para IAM, pois sua eliminação é através da função renal, que juntamente com o BNP está associada a inexistência de uma aterosclerose coronariana ou a defeitos estruturais e também a atividade cardíaca.[20,21] Estes marcadores são utilizados para o diagnóstico e prognóstico de insuficiência cardíaca, mas, é possível que haja alguma interferência devido à idade, função renal, e a variação ao passar do tempo.[15]

Os primeiros métodos utilizados para realizar a dosagem de BNP eram dificultosos e demorados, o que acabava sendo um problema em situações emergenciais. Por razão disto, foram criados testes rápidos como o point of care. No Brasil também há testes de dosagem rápida para BNP, mas se faz o uso de um sistema diferente do point of care. A técnica de dosagem desse peptídeo é feita por imunoflurescência, no qual, é coletado 5ml de sangue em tubo com o anticoagulante EDTA, em seguida se é colocada uma gota na tira e inserida no aparelho, tendo o resultado em apenas 15 minutos.[22]

O peptídeo natriurético atrial exerce importante papel no diagnóstico e prognóstico da insuficiência cardíaca. O MR-proANP, um peptídeo mais estável que o ANP, é pelo menos

igual ao pro-BNP N terminal como preditor de morte e insuficiência cardíaca, e considerado importante para análise de efeitos adversos decorrente IAM.[15]

PROTEÍNA DE LIGAÇÃO DE ÁCIDOS GRAXOS–CARDÍACA (H-FABP)

A proteína de ligação de ácidos graxos-cardíaca (H-FABP) tem função de transportar ácidos graxos da membrana celular para as mitocôndrias, estando presente em alta concentração em miócitos cardíacos e em menor concentração em outros tecidos, como músculo esquelético, rim, partes específicas do cérebro, glândulas mamárias em lactação e placenta.[21,] Os níveis médios de H-FABP são significativamente maiores em pacientes com IAM em comparação com aqueles sem IAM, sendo que no infarto agudo do miocárdio a H-FABP aparece no plasma após cerca de duas horas do seu início, isso devido ao seu baixo peso molecular, que faz com que seja liberada no sangue no momento em que surge uma lesão miocárdica. Ela atinge o pico de concentração após 4-6 horas, apresentando uma janela diagnóstica entre 20 minutos e 24 horas, o que viabiliza seu uso para diagnóstico precoce. A H-FABP pode ser um bom marcador para estimar o tamanho do IAM e também como forma de avaliar a reperfusão miocárdica e a insuficiência cardíaca.[15,21,23]

A sua sensibilidade é alta, principalmente em pacientes com até 4h do início dos sintomas, tornando-a superior à cTnT para diagnóstico precoce de IAM. Já nos pacientes com 4 a 12h de início de sintoma, não há diferença significativa entre as sensibilidades de H-FABP e cTnT, mas a combinação da elevação de ambos marcadores proporciona uma melhora significativa na sensibilidade, além de melhorar o valor preditivo negativo, a relação de verossimilhança negativa e a relação de risco, indicando a relevância da H-FABP no descarte de IAM em pacientes com dor torácica aguda.[23]

A medição de H-FABP, em combinação com cTnT pode ser uma opção para melhorar a detecção precoce de IAM em pacientes com dor torácica isquêmica aguda, pois ambos marcadores em conjunto tem um ótimo desempenho, porém a H-FABP sozinha não tem a especificidade esperada para um biomarcador ideal. A especificidade da H-FABP é significativamente menor do que cTnT, isso devido à elevação da H-FABP em outras condições, além do alto nível das FABPs na musculatura esquelética, que estruturalmente é igual à cardíaca, podendo resultar em valores alterados deste marcador. Em pacientes com insuficiência renal, por exemplo, o nível de H-FABP pode ser marcadamente aumentado, dificultando a interpretação.[15,23]

A ALBUMINA MODIFICADA COM ISQUEMIA

A albumina modificada por isquemia (IMA) é um novo marcador de isquemia, produzido quando a albumina sérica circulante entra em contato com os tecidos cardíacos isquêmicos. O IMA pode ser medido pelo teste de ligação cobalto-albumina (ACB) que se baseia na incapacidade do IMA de se ligar ao cobalto no soro humano. O teste ACB possui sensibilidade e especificidade de cerca de 70% e 80%, respectivamente.[9,24]

Os níveis de IMA aumentam em minutos de isquemia transitória, atingem o pico dentro de 6 horas e podem permanecer elevados durante 12 horas. Em conjunto com outros métodos de diagnóstico para infarto agudo do miocárdio, a IMA apresenta alta sensibilidade. No entanto, os níveis de IMA também são elevados em pacientes com doença renal terminal, doença hepática, isquemia cerebral, certas infecções e câncer avançado, o que reduz a sua especificidade.[9,24]

O auxílio deste biomarcador aos pacientes com resultados negativos de ECG e troponinas cardíacas, porém com um resultado IMA positivo, ainda não é conhecido. Se o resultado de albumina modificada por isquemia for positivo em pacientes que não possuem IAM isso pode estar associado a outras condições clínicas significativas, portanto, pode haver a necessidade de um exame mais detalhado, fazendo com que a IMA sozinha não seja um biomarcador ideal. Contudo, o maior benefício do teste ainda seria descartar SCA em condições de presença de resultados de marcadores de necrose negativa e um ECG negativo, porém ele parece ter especificidade limitada, com muitos falsos positivos. Sugere-se atualmente que a IMA não deve ser utilizada isoladamente como diagnóstico de infarto agudo do miocárdio, porém informações adicionais são necessárias para a confirmação da presença ou ausência de eficiência na mesma.[24]

CONCLUSÃO

Considerando que as doenças cardiovasculares são as principais causas de mortalidade no Brasil e no mundo, e que a sua prevalência tende a aumentar, é fundamental que haja mais estudos relacionados a estas patologias.[10] Atualmente não existe um marcador bioquímico ideal para aplicações relacionadas ao infarto agudo do miocárdio, ou seja, um marcador que, sem a necessidade de formar um conjunto com a sintomatologia clínica do paciente e/ou com o eletrocardiograma, tenha capacidade de apresentar um diagnóstico confiável.[3] Porém, a troponina cardíaca tem características que a tornam melhor que os demais marcadores,

fazendo com que seja o biomarcador cardíaco preferido para o diagnóstico e manejo de pacientes com suspeita de infarto do miocárdio.[4,9] Estas características incluem alta especificidade, sensibilidade, janela de diagnóstico que permite um diagnóstico rápido e precoce, bem como melhora da detecção de lesão miocárdica em pacientes tardiamente. O CK-MB também tem suas vantagens, estabelecendo a preferência por seu uso em determinadas situações, sendo o mais vantajoso na detecção de reinfarto, embora tenha limitações em termos de diagnóstico precoce. Ainda devem ser realizados estudos acerca deste assunto, buscando novos biomarcadores cardíacos que sejam melhores do que os que são usados nos dias de hoje e/ou aperfeiçoando o diagnóstico com o uso de marcadores bioquímicos cardíacos já existentes.[3]

Referências Bibliográficas

1. World Health Organization (WHO). **Cardiovascular diseases.** Disponível em: < http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs317/en/>. Acesso em: 08nov. 2017.

2. Ministério da Saúde. **Doenças cardiovasculares causam quase 30% das mortes no País.** <http://www.brasil.gov.br/saude/2011/09/doencas-cardiovasculares-causam-quase-30-das-mortes-no-pais>. Acesso em: 08nov. 2017

3. Peela JR, Jarari AM, Hai A, Rawal AK, Kolla SD, Sreekumar S, Khurana L, Sidhanathi NR, Cardiac Biomarkers: The Troponins and CK- MB, **Ibnosina Journal of Medicine and Biomedical Sciences**, 2, 190-197, 2010.

4. Christenson E, Christenson RH. The Role of Cardiac Biomarkers in the Diagnosis and Management of Patients Presenting with Suspected Acute Coronary Syndrome. **Ann Lab Med**, 33(5):309-318, 2013.

5. Zafari AM, Abdou M H. Myocardial Infarction. **Medscape**, 2017.

6. Gaggin HK, Januzzi Jr JL. Biomarkers and diagnostics in heart failure. **Biochim Biophys** Acta, 1832, p. 2442-2450, 2013.

7. Anderson JL, Morrow DA. Acute Myocardial Infarction. **N Engl J Med**, 376:2053-2064, 2017.

8. Periotto ACM, Salles DM., Albuquerque DC. Síndrome Coronariana Aguda sem Elevação do Segmento ST - Angina Instável e Infarto Agudo sem Supradesnível de ST. **Revista Hospital Universitário Pedro Ernesto**. 8(2):19-27, 2009.

9. Schreiber D, Miller SM. Cardiac Markers. **Medscape**, 2017.

10. Lozovoy MAB, Priesmitz JC, Silva SA. Infarto agudo do miocárdio: aspectos clínicos e laboratoriais. **Interbio**. 2008; 2(1):4-10.

11. Jarros IC., Junior GZ. Avaliação de risco cardíaco e o diagnóstico do infarto agudo do miocárdio no laboratório de análises clínicas, **Revista Uningá**, v. 19, n.3, p.05-13, 2014.

12. Silva SH, Moresco RN. Biomarcadores cardíacos na avaliação da síndrome coronariana aguda Cardiac biomarkers for assessment of acute coronary syndrome. **Scientia Medica**, Porto Alegre, 2011.

13.Cantelle CF, Lanaro R. Indicadores Bioquímicos do Infarto Agudo do Miocárdio/ Biochemical Indicators of Acute Myocardial Infarction. Revista Ciências Em Saúde, v. 1, n. 3, p. 65-76, 2011.

14. Martins C.S. 2009. Troponina: estrutura, fisiopatologia e importância clínica para além da isquemia miocárdica. **Arq. Med.** 23(6):221-240, 2009.

15. Miranda MR, Lima, LM. Marcadores bioquímicos do infarto agudo do miocárdio**. Revista Médica de Minas Gerais**, 24, 98-105, 2014.

16. Landesberg G, Shatz V, Akopnik I, et al. Association of cardiac troponin, CK-MB, and postoperative myocardial ischemia with long-term survival after major vascular surgery. **J Am Coll Cardiol,** 42:1547-1554, 2003.

17. Roman RM, Wendland AE, Polanczyk CA. Mieloperoxidase e doença arterial coronariana: da pesquisa à prática clínica. **Arq. Bras. Cardiol.**, São Paulo, v. 91, n. 1, p. e12-e19, 2008.

18. Biomarcadores em Cardiologia - Parte 2: Na Doença Coronária, Doença Valvar e Situações Especiais. **Arq. Bras. Cardiol.**, São Paulo, v. 104, n. 5, p. 337-346, 2015.

19. Phitthan E. **Valor diagnóstico e prognóstico do peptídeo natrurético tipo B em uma coorte de idosos com suspeita de insuficiência cardíaca na emergência de hospital terciário.** Dissertação de pós-graduação em Medicina: Cardiologia e Ciências da Saúde, Porto Alegre, 2010.

20. Flato UAP, Slhessarenko JR, Guimarães HP, Gomes RS , Lopes RD. Peptídeo natriurético na emergência: quando usar? **Rev. Soc. Bras. Clín. Méd,** 7(6)nov.-dez. 2009.

21. Mattos S. L. L. Marcadores Biomoleculares da Insuficiência Cardíaca e Coronariana. In: Cavalcanti I. et al. **Medicina Perioperatória. Sociedade de Anestesiologia do Estado do Rio de Janeiro**. Rio de Janeiro, 2006, cap. 2, p. 63-69.

22. Villacorta Júnior H, Mesquita ET. Aplicações clínicas do peptídeo natriurético do tipo B. **Arq. Bras. Cardiol**., São Paulo, v. 86, n. 4, p. 251-255, 2006.

23. McCann CJ, Glover BM, Menown IB, Moore MJ, McEneny J, Owens CG, et al. Novel biomarkers in early diagnosis of acute myocardial infarction compared with cardiac troponin T. **Eur Heart J.** 2008; 29 : 2843-2850.

24. Apple FS, Wu AH, Mair J, et al. Future biomarkers for detection of ischemia and risk stratification in acute coronary syndrome. **Clin Chem**, 51(5):810-24, 2005.

25. Brennan ML, Penn MS, Van Lente F, Nambi V, Shishehbor MH, Aviles RJ, et ai. Prognostic value of myeloperoxidase in patients with chest pain. **N Engl J Med.** 2003; 349 : 1595-1604.

26. Loria V, Dato I, Graziani F, Biasucci LM. “Myeloperoxidase: A New Biomarker of Inflammation in Ischemic Heart Disease and Acute Coronary Syndromes,” Mediators of Inflammation, vol. 2008, Article ID 135625, 4 pages, 2008.