

MARCADORES BIOQUÍMICOS NO INFARTO AGUDO DO MIOCÁRDIO

Roseni Ribeiro Viana¹, Mario René Sibut Mares de Souza²

Resumo

Este trabalho apresenta, de forma breve, o infarto agudo do miocárdio (IAM), os métodos diagnósticos laboratoriais e o uso dos biomarcadores que indicam lesão. O infarto agudo do miocárdio é uma das patologias de maior destaque mundial. Sendo uma das principais causas de mortalidade em diversos países. As mortes por IAM acometem principalmente pacientes com idade igual ou superior a 65 anos. Usados em conjunto a anamnese e ao eletrocardiograma e os parâmetros laboratoriais são os principais indicadores de uma possível lesão ao tecido cardíaco. Atualmente os marcadores mais utilizados são a creatinoquinase fração MB, troponina I cardíaca e a mioglobina, outros marcadores como o AST, DHL, BNP, fibrinogênio e D-dímero são marcados não específicos, porém que auxiliam no diagnóstico há novos marcadores que estão sendo estudados, espera-se descobrir outros indicadores mais específicos e com mais sensibilidade a uma lesão cardíaca. A CK-MB é o padrão ouro para o diagnóstico do IAM, o uso da troponina é imprescindível para determinar o tamanho do infarto. Os marcadores nos casos onde os resultados do eletrocardiograma são inconclusivos, também usados para acompanhar a evolução dos pacientes que já estão diagnosticados com IAM, para determinar o prognóstico e salvar vidas.

Palavras-chave: CK-MB massa. CTNI. Lesão miocárdica. Marcadores cardíacos.

Abstract

This paper presents, in brief, acute myocardial infarction (AMI), laboratory diagnostic methods and the use of biomarkers that indicate injury. Acute myocardial infarction is one of the most prominent pathologies in the world. It is one of the main causes of mortality in several countries. Deaths from AMI mainly affect patients aged 65 or over. Used together the anamnesis and the electrocardiogram and the laboratory parameters are the main indicators of a possible injury to the cardiac tissue. Currently the most commonly used markers are creatine kinase MB fraction, cardiac troponin I and myoglobin, other markers such as AST, DHL, BNP, fibrinogen and d-dimer are non-specific labeled, but which aid in the diagnosis there are new markers that are being studied, it is hoped to find other indicators that are more specific and more sensitive to cardiac injury. CK-MB is the gold standard for the diagnosis of AMI, the use of troponin is essential to determine the size of the infarction. Markers in cases where electrocardiogram results are inconclusive, also used to track the progression of patients who are already diagnosed with AMI, to determine the prognostic and to save lives.

Keywords: CK-MB mass. CTNI. Myocardial injury. Cardiac markers.

Introdução

O Infarto Agudo do Miocárdio (IAM) também conhecido como ataque cardíaco consiste na morte do músculo cardíaco consequente uma diminuição do suprimento sanguíneo, uma isquemia, causando uma hipóxia. Nos atendimentos de urgência feitos a um paciente com suspeita de síndrome coronariana aguda (SCA), alguns dos sintomas físicos podem aparecer como a dor torácica, o médico realiza o exame físico, exames complementares de imagem e laboratorial, para

¹ Acadêmica do curso de bacharelado de Biomedicina na Universidade Tuiuti do Paraná, Curitiba, PR. Endereço eletrônico para correspondência: Roseni R. Viana: roseribeiro.1106@gmail.com

² Professor Biólogo Mestre em ciências farmacêuticas da Universidade Tuiuti do Paraná, Curitiba, PR. Endereço eletrônico para correspondência: Mario R.S.M. de souza: mario.rene@utp.br

que possa ser feito o diagnóstico e início do tratamento de forma adequada e rápida (MIRANDA & LIMA, 2012).

O infarto agudo do miocárdio (IAM) é uma das principais patologias cardiovasculares, sendo causada por vários fatores como o tabagismo, sedentarismo, hipertensão arterial, obesidade, predisposição genética e histórico familiar (CANTELLE & LANARO, 2011).

O IAM significa basicamente a morte de cardiomiócitos causada por uma isquemia não tratada sendo sinalizando a morte de células do músculo cardíaco, causada por uma trombose ou vasoespasmos através de uma placa aterosclerótica, causada por ruptura repentina e formação de trombos sobre placas vulneráveis, havendo a formação da placa de ateroma (PESARO, SERRANO Jr. & NICOLAU, 2004).

O diagnóstico é feito através do quadro clínico, alterações no ECG (Eletrocardiograma), exames de imagem e na alteração dos marcadores bioquímicos. Os sintomas variam e a elevação dos marcadores começa após seis horas do início da dor (PESARO, SERRANO Jr. & NICOLAU, 2004).

Este trabalho tem por objetivo apresentar uma revisão bibliográfica sobre os marcadores bioquímicos que estão relacionados ao infarto agudo do miocárdio, apresentar a importância dos exames bioquímicos, possibilitando ao paciente uma ampla vantagem, através da detecção precoce do infarto possibilitando um tratamento adequado e rápida recuperação.

Metodologia

O presente trabalho é uma revisão de literatura comparando os métodos de tratamentos convencionais e alternativos, onde as bases de dados consultadas foram: Scielo, Bireme, Science Direct, Pubmed, bibliotecas, COMUT. Para selecionar os artigos e textos foram utilizados os seguintes descritores: infarto de miocárdio, troponina, creatina quinase, cpk, BNP e D-dímero. O período da pesquisa bibliográfica foi realizado entre julho de 2017 a novembro de 2017 e a revisão contou com trabalhos dos últimos quinze anos.

Discussão

Marcadores Bioquímicos

Os marcadores bioquímicos também chamados de biomarcadores cardíacos formando um conjunto de elementos para diagnóstico de diversas doenças cardíacas, entre elas o IAM. Encontram-se nos miocárdios, consideradas macromoléculas, apresentando-se como proteínas ou enzimas. O aumento dos níveis desses marcadores indica que houve uma lesão cardíaca, em seguida onde há liberação desses marcadores, porém não é possível especificar o tipo de lesão e o tamanho dela, nem o motivo da lesão das células, sendo necessária uma investigação por parte da equipe médica, para identificar a causa da elevação dos níveis desses indicadores (HENRIQUES *et al.*, 2006).

Os elementos liberados pelos miócitos cardíacos no IAM, devido a um processo isquêmico, auxiliam na identificação, diagnóstico e a qual tratamento será mais adequado (SILVA, 2012). O tempo de resposta dos níveis elevados dos marcadores depende da localização intracelular do marcador, peso molecular, fluxo sanguíneo na área infartada drenagem linfática (HENRIQUES *et al.*, 2006).

A dosagem dessas enzimas e proteínas apontam o estágio do infarto agudo do miocárdio e também utilizado como exame confirmatório, os marcadores cardíacos para diagnóstico do IAM são de extrema importância tanto para o diagnóstico quanto para acompanhamento da patologia, principalmente para que o médico possa diagnosticar o infarto. O avanço dos estudos das doenças e técnicas laboratoriais tornou possível realizar testes bioquímicos e dar um resultado de 2 a 72 horas após o paciente sofrer IAM. Os marcadores cardíacos são a expressão bioquímica da lesão das fibras cardíacas, que podem ser detectadas pelas enzimas AST, Mioglobulina, CKMB e total, DHL, Troponinas T, BNP, fibrinogênio e D-dímero (CANTELLE & LANARO, 2011).

Troponinas

As troponinas são proteínas musculares que regulam a interação entre a actina e miosina, elas são utilizadas para regulação dos processos de contração de músculos estriados e cardíacos e são constituídas de três proteínas localizadas nas fibras musculares estriadas. (SILVA & MORESCO, 2011).

A obtenção de amostras seriadas coletadas subsequentes, de três em três horas ajuda na determinação dos valores aumentados e diminuídos esses valores ajudam no contexto e análise clínica podendo assim ajudar a dar clareza para determinação se houve IAM (JAFEEA & LLANOS, 2013).

Os três polipeptídeos de troponina, os quais se ligam à tropomiosina (TnT), à actina (TnI) e ao cálcio (TnC) (DAUBERT & JEREMIAS, 2010). A TnT e a TnI são considerados biomarcadores para IAM por sua especificidade cardíaca. Após a lesão do músculo cardíaco, a baixa porcentagem de troponina no citoplasma é solta na circulação, começando um aumento gradual de troponina ligada a complexos. A concentração de troponina no sistema pode variar de acordo com a circulação colateral, obstruindo a artéria coronária intermitente, amplitude da lesão e sensibilidade dos cardiomiócitos (MIRANDA & LIMA, 2012).

O processo responsável pela destruição do aparelho contrátil na progressão da IAM, sendo responsável pela liberação das troponinas, a elevação da pré- carga e a diminuição do tempo de perfusão diastólica facilita a degradação da troponina I, podendo estar relacionados com a isquemia das camadas mais internas da parede do miocárdio. Também essa elevação pode ter relação com algum processo inflamatório crônico na cardiopatia chagásica, gerando a lesão miocárdica liberando as troponinas (CARLO *et al.*, 2009).

Creatinoquinase (CK e CK-MB)

A creatinoquinase (CK) Total é uma enzima reguladora da produção e da utilização do fosfato. É uma molécula dimérica composta por duas subunidades (M e B), formando assim três isoenzimas BB (CK-BB) e creatinoquinase isoenzima MB (CK-MB), (SILVA & MORESCO, 2011).

A CK-total não é específica de lesão miocárdica, pois apresenta resultados elevados por outros motivos como o uso de alguns medicamentos, drogas ilícitas, lesão muscular aguda ou crônica ou doenças que baixam a depuração de proteínas (AVEZUM et al., 2004).

A CK possui sensibilidade de até 98% para o IAM, porém a CK apresenta, em comparação com outros marcadores, um nível menor de especificidade cardíaca. O nível de CK na corrente sanguínea pode variar pelos seguintes fatores: sexo apresenta-se mais elevada em homens; atividade física relacionada à intensidade e duração, idade, e etnia, observou-se valores mais elevados em pacientes negros. Pessoas que praticam exercícios aeróbios, com maior frequência e intensidade constante, apresentam quantidades séricas de CK total inferiores a outras pessoas que não praticam (RAJAPPA, 2005).

A CK é composta por subunidades B e M que se combinam formando a CK-MM (muscular), CK-BB (cerebral) e CK-MB (miocárdica). A CK-MB é encontrada predominantemente no músculo cardíaco. Na dosagem de CK-MB determina-se a atividade enzimática, o teste detecta sua concentração, incluindo enzimas ativas e inativas, o que torna o teste de CK-MB massa mais sensível e confiável (PESARO, SERRANO Jr. & NICOLAU, 2004).

A CK-MB atividade aumenta dentro de 4-6 horas após o infarto, com pico em torno de 18 horas e retornando ao normal após 48 horas. Possui uma sensibilidade diagnóstica de 93 a 100% após 12 horas do início dos sintomas. Recomenda-se, que seja feitas rotas, coletas de CK-MB a cada três para confirmar ou afastar o diagnóstico de IAM nos pacientes suspeitos. A CK-MB também tem sido útil na avaliação da lesão miocárdica após intervenção coronariana, quando leve aumento de sua concentração pode associar-se à maior mortalidade (MIRANDA & LIMA, 2012).

A CK-MB vem sendo útil como fator para avaliação de lesão miocárdica após intervenção coronariana, quando há um aumento em sua concentração pode correlacionar a uma maior mortalidade. O IAM pós-cirurgia de revascularização do miocárdio é definido pelo aumento da CK-MB, nas primeiras 72 horas, apresentando alterações eletrocardiográficas e sendo confirmado pelo exame angiográfico (PIEGAS *et al.* , 2009).

Mioglobulina

A mioglobina é uma hemoproteína citoplasmática de baixo peso molecular presente nos músculos esqueléticos, transportadora de oxigênio sua elevação ocorre 1-2 horas depois do início da isquemia, atingindo o seu máximo em torno de 6-9 horas e normalizando-se entre 12 e 24 horas. Devido à sua baixa especificidade pode ser útil para excluir o diagnóstico de IAM nas primeiras horas após desconforto no peito (NICOLAU, PIEGAS, MARIN & ROSSI, 2007).

A mioglobulina foi a primeira proteína não enzimática utilizada no diagnóstico do IAM. A mioglobina é a primeira proteína que se altera após um episódio de IAM, apesar de ter uma sensibilidade boa, não é específica para o diagnóstico do IAM, pois estar presente no músculo cardíaco e no músculo esquelético também. A dosagem de mioglobina é mais útil quando associada com outros marcadores cardíacos, gerando resultado em uma rápida determinação do IAM, ainda mais em pacientes com dor torácica inespecífica ou alterações eletrocardiográficas, utilizando-as principalmente em serviços de emergências (SILVA & MORESCO 2011).

O método consiste na determinação sérica da mioglobina através de técnicas imunológicas, como ELISA. Sendo utilizado como teste complementar de técnicas como do doseamento de CK-MB, Tnl ou TnT, pois não possui a uma especificidade cardíaca. Pode apresentar resultado falso-positivo, nos casos de lesões musculares e em pacientes com insuficiência renal aguda (LOZOVY, PRIESMITZ & SILVA, 2008).

A mioglobulina é excretada pela urina através da filtração glomerular renal, sendo assim uma lesão renal pode acabar interferindo nos resultados, aumentando assim os níveis séricos, levando então a um resultado falso-positivo, em relação ao diagnóstico do IAM. O método mais simples para detectar mioglobina é pelo teste urinário com o uso de uma fita-reagente para hemoglobina, que também reage com a mioglobina urinária (ALDOUS, 2013).

DHL

A desidrogenase láctica é uma enzima que catalisa a interconversão reversível entre lactato e piruvato, em presença da coenzima NAD⁺. É uma enzima constituída de dois tipos de subunidades: H (de heart, “coração”) e M (de músculo). Seu pico de elevação de 8h a 12h e fica elevada por até 7 dias chegando até 10 vezes o valor de referência. Alterações podem aparecer em algumas patologias como na anemia megaloblástica, doenças renais, hepáticas, nas neoplasias e infarto pulmonar e pode se elevar com o uso de alguns medicamentos como o ácido ascórbico, barbitúricos, carbonato de lítio, lorazepam e a morfina entre outros medicamentos o uso de esteroides pode falsamente reduzir esses valores (CANTELLE & LANARO, 2011).

Por ser distribuída em vários tecidos, acredita-se que o LDH-Total não seja o melhor para o diagnóstico do IAM, por não ser específico para doenças cardíacas, mas quando usado em conjunto com outros testes, ou até mesmo suas isoformas, torna-se eficiente para o diagnóstico (NIGAM, 2007).

A avaliação do LDH é feita rapidamente e tem baixo custo, na rotina demonstra parâmetros satisfatórios na confirmação do diagnóstico, monitoramento e avaliação do tamanho da lesão cardíaca (LEWANDROWSKI, 2014).

AST – (Aspartato Aminotransferase)

A aspartato aminotransferase é uma enzima a qual pode ser encontrada no músculo cardíaco,

no esquelético, e em alguns órgãos como o fígado, pâncreas, baço, cérebro, rins e pâncreas. Se houver qualquer tipo de lesão aguda nos tecidos onde pode ser encontrada, a AST é liberada das células lesionadas (ALDOUS, 2013).

O nível sérico de AST pode aparecer aumentado quando há prática de exercícios físicos, injeções intramusculares, medicamentos como os anticoncepcionais orais, metildopa, opiáceos e salicilatos dentre outras. O AST vem sendo utilizados como testes de monitoração de terapias que utilizam esses medicamentos que são consideradas hepatotóxicas. Aumentam também em necrose hepática, anemias hemolíticas, pancreatite aguda, cirrose, hepatites, queimaduras severas (NIGAM, 2007).

Tem sua concentração aumentada de 6 a 8 horas após o infarto, atingindo o pico em 18-24 horas, retornando aos níveis normais em 4 ou 5 dias. Os valores do pico máximo são de 5 a 10 vezes maiores que o limite superior de referência, atualmente não é tão utilizado para diagnóstico de IAM, porém é bastante utilizado como exame de apoio (CANTELLE & LANARO, 2011).

BNP - (Peptídeo natriurético cerebral)

Os níveis do peptídeo natriurético cerebral (BNP) são usados para o diagnóstico e prognóstico da insuficiência cardíaca, para medir riscos após uma síndrome coronariana aguda e para prevenir eventos posteriores associados à angina em pessoas aparentemente saudáveis. Sendo considerado um dos melhores marcadores do estresse mecânico (BLANKENBERG *et al.*, 2006).

A dosagem do BNP associado aos exames de imagem cardíaca permitindo uma avaliação da disfunção ventricular sistólica esquerda. Como esse processo envolve síntese e degradação de colágeno. Na insuficiência cardíaca crônica o BNP é um marcador com um grande aliado no prognóstico, podendo sofrer influência da idade e função renal, podendo variar naturalmente ao longo do tempo (VOORS *et al.*, 2009).

D-dímero

O D-dímero é um marcador de degradação da fibrina, formado pela ação que se dá em sequência de três enzimas: trombina, fator XIIIa e plasmina. A trombina se junta ao fibrinogênio, produzindo assim monômeros de fibrina que se polimerizam e servindo de modelo para a formação de fator XIIIa e plasmina. Após, a trombina ativar o fator XIII plasmático e liga-se aos polímeros de fibrina para gerar o fator XIIIa, o mesmo catalisa a formação de ligações covalentes entre os domínios D na fibrina polimerizada. A plasmina degrada o retículo de fibrina excreta produtos da degradação da fibrina, apresentando então o D-dímero. A utilização do D-dímero foi estabelecida para eliminar risco de trombose venosa (ADAM, KEY, & 2009).

Há evidências de que elevados níveis de D-dímero está associado ao aumento no risco de IAM até mesmo para indivíduos saudáveis, também a indícios do D-dímero usado como um marcador

precoce de diagnóstico na isquemia coronariana em pacientes com dor torácica. Observou-se uma elevação nos níveis de D-dímero em pacientes com IAM, porém não há correlação de seus níveis com a cTnT, o que aponta que não há uma relação direta entre o nível da ativação do sistema fibrinolítico e a extensão do dano no miocárdio (MORESCO, VARGAS & JUNIOR, 2005).

Fibrinogênio

O fibrinogênio é uma glicoproteína sintetizada pelo fígado, sendo a principal fonte dos fatores de coagulação. Ao final do processo de coagulação há a conversão do fibrinogênio em fibrina, sofrendo influência da trombina, além disso, o fibrinogênio é parte dos fatores de risco para doenças cardíacas e até mesmo acidente vascular cerebral, o seu aumento é mais frequente em respostas agudas do organismo a traumatismos e a inícios de patologias graves. No IAM observou-se que houve uma elevação dessa proteína, porém este exame não é solicitado rotineiramente para o IAM sendo mais um exame de apoio. O efeito do fibrinogênio na aterosclerose está diretamente ligada aos mecanismos como na formação de coágulo, induz a quimiotaxia dos monócitos e macrófagos para as células, estudos vêm mostrando a relação entre as altas taxas de concentrações de fibrinogênio e as doenças coronarianas (DIAS, SILVA, WOHLFAHRT & BRUCKER, 2007).

Considerações Finais

Sabemos que as doenças cardíacas uma das principais causas de mortalidade no Brasil e no mundo, sua incidência está aumentando, sendo assim faz-se necessário aprofundar o estudo e pesquisas em relação aos biomarcadores laboratoriais, no sentido de usar o maior número de exames, diminuindo o tempo da realização dos exames, e a espera do paciente proporcionando ao mesmo uma chance maior de sobrevivência. Os marcadores mais usados pelos médicos para pacientes que sofrem um infarto agudo do miocárdio ou a suspeita são as troponinas, isoenzima CK-MB, o critério de escolha para a utilização desses marcadores são sua alta especificidade para a patologia, porém utilizando-as em conjunto com outras enzimas como a mioglobulina, BNP, D-dímero, fibrinogênio, AST e o DHL, os quais também associados a exames clínicos, eletrocardiograma e exames de imagem, para que se tenha um diagnóstico preciso, seguro e rápido.

Os métodos utilizados para estes biomarcadores são específicos e ultrasensíveis, ainda assim exigem um tempo de execução razoavelmente longo, 10 a 20 minutos, sendo necessário que novos métodos mais rápidos sejam desenvolvidos. Novos biomarcadores são estudados para determinar o dano ao tecido cardíaco, como a proteína ligadora de ácidos graxos (FABP), anorexina V, albumina modificada por IMA. Tudo indica que em pouco tempo, marcadores mais específicos e mais sensíveis, possibilitaram que o diagnóstico laboratorial do IAM seja realizado de forma mais rápida.

Referências

- ADAM S.S; KEY N.S; GREENBERG C.S; D-dimer antigen: current concepts and future prospects. *Blood*. Nº 113, p. 2878-87, 2009.
- ALDOUS S.J; Cardiac biomarkers in acute myocardial infarction. *International Journal of Cardiology*. V. 164: p.282-94, 2013.
- AVEZUM A; PIEGAS L.S; PEREIRA J.C.R; Fatores de Risco Associados com Infarto Agudo do Miocárdio na Região Metropolitana de São Paulo. Uma Região Desenvolvida em um País em Desenvolvimento. *Arquivos Brasileiros de Cardiologia* Vº 84, Nº 3, p.206-13, 2005.
- BLANKENBERG S; MCQUEEN M. J; SMIEJA M; POGUE J; BALION C; LONN E; Comparative impact of multiple biomarkers and N-Terminal pro-brain natriuretic peptide in the context of conventional risk factors for the prediction of recurrent cardiovascular events in the Heart Outcomes Prevention Evaluation (HOPE) Study. *Circulation*. Nº114 V.3 p.201-8,2006.
- CANTELE C.F; LANARO R; Indicadores Bioquímicos do Infarto Agudo do Miocárdio; *Revista Ciências em Saúde* v.1, nº3 p-1-10, 2011.CARLO C.H.D; BARRETO A. C. P; STRUNZ C.M.C; LATORRE M.R.D.O; OLIVEIRA jr M.T; RAMIRES J.A.F; Troponina Cardíaca T para Estratificação de Risco na Insuficiência Cardíaca Crônica Descompensada. *Arq Bras Cardiol*; V.92 Nº5 p.404-412, 2009.
- DAUBERT MA, JEREMIAS A. The utility of troponin measurement to detect myocardial infarction: review of the current findings. *Vasc Health Risk Manag*; V. 6 P.691-9, 2010
- DIAS M.L; SILVA J. E. P; WOHLFAHRT A.B; BRUCKER N; Avaliação de fibrinogênio, tempo de tromboplastina parcial e tempo de protrombina em pacientes com infarto agudo do miocárdio *J Bras Patol Med Lab*, v. 43, nº 2, p. 87-94, 2007.
- HENRIQUES, S; Biomarcadores cardíacos nas síndromes coronárias agudas. *Revista da Sociedade Portuguesa de Medicina Interna, Portugal*, v. 13, n. 2, p. 113-125, abr/jun. 2006.
- JAFFEA A.S; LLANOS J.O; High-sensitivity Cardiac Troponin: From Theory to Clinical. *Practice Rev Esp Cardiol*. V.66 Nº9, p. 687-691,2013.
- LEWANDROWSKI K.B; Cardiac markers of myocardial necrosis: a history and discussion of milestones and emerging new trends. *Clin Lab Med*. V. 34 Nº1 p. 31-41, 2014.
- LOZOVY M.A.B; PRIESMITZ J.C; SILVA S.A; Infarto agudo do miocárdio: aspectos clínicos e laboratoriais. *Interbio.*; Nº.2 Vº1, p. 4-10, 2008.
- MIRANDA M.R; LIMA L.M; Marcadores bioquímicos do infarto agudo do miocárdio *Rev Med Minas Gerais*; v. 24 nº1 p. 98-105,2014.
- MORESCO R.N; VARGAS L.C; JUNIOR R.H; Lack of association between cardiac troponin T and D-dimer in the evaluation of myocardial damage. *J Clin Lab Anal*. Nº19 p. 282-4, 2005.
- NICOLAU J.C.T.A; PIEGAS L.S, MARIN NETO J.A; ROSSI A. Diretrizes da Sociedade Brasileira de Cardiologia sobre Angina Instável e Infarto Agudo do Miocárdio sem Supradesnível do Segmento ST. *Arq Bras Cardiol*. V. 89 Nº 4,supl.1 p 92-p 131, 2007.
- NIGAM P.K; Biochemical markers of myocardial injury. *Indian J Clin Biochem*. V. 22 Nº1 p. 10-17, 2007.
- PIEGAS L.S.A.T; FEITOSA G; ROSSI NETO J.M; NICOLAU J.C; MATTOS L.A; Diretriz da Sociedade Brasileira de Cardiologia sobre Tratamento do Infarto agudo do Miocárdio com Supradesnível do Segmento ST. *Arq Bras Cardiol*. V.93 Nº6 Supl 2 p.179-264, 2009.
- RAJAPPA, M; SHARMA, A. Biomarkers of Cardiac Injury: An Update. *Angiology. New Delhi*, v. 56, n. 6, p. 677-688, 2005.
- SILVA S.H; MORESCO R.N; Biomarcadores cardíacos na avaliação da síndrome coronariana aguda. *Scientia Medica*. p.132-42, 2011.
- VOORS A.A; VON HAEHLING S; ANKER S.D; HILLEGE H.L; STRUCK J; HARTMANN O; C-terminal provasopressin (copeptin) is a strong prognostic marker in patients with heart failure after an acute myocardial infarction: results from the OPTIMAAL study. *Eur Heart J*. Nº 30 V.10 p. 1187-94,2009.