



CENTRO UNIVERSITÁRIO DE BRASÍLIA
FACULDADE DE CIÊNCIAS DA EDUCAÇÃO E SAÚDE
GRADUAÇÃO EM BIOMEDICINA

JOSHUA FERREIRA SABINO

**EFETIVIDADE DA TROPONINA, MIOGLOBINA E CREATINOQUINASE COMO
MARCADORES PARA DIAGNÓSTICO DE INFARTO AGUDO DO MIOCÁRDIO**

Trabalho de conclusão de curso, apresentado no formato de artigo científico ao UniCEUB como requisito parcial para a conclusão do curso de bacharelado em biomedicina, sob orientação da Prof^a.Dr^a. Luciana Ramalho de Farias.

BRASÍLIA
2017

Efetividade da Troponina, Mioglobina e Creatinoquinase Como Marcadores Para Diagnóstico de Infarto Agudo do Miocárdio

JOSHUA FERREIRA SABINO¹

LUCIANA RAMALHO DE FARIAS²

Resumo

O Infarto Agudo do Miocárdio (IAM) é uma patologia de grande importância no cenário da saúde mundial. A cada ano, o número de novos casos de IAM registrados é preocupante, o que também gera uma atenção especial ao número de óbitos ocasionados pela doença. A maioria dos óbitos por IAM ocorrem nas primeiras 24 horas após o aparecimento dos sintomas. Desta forma, o diagnóstico é importante para que exista um prognóstico favorável. Atualmente, o melhor meio de detecção de IAM é através da mensuração de marcadores biológicos (ou biomarcadores). Dentre os diversos marcadores existentes, a troponina, a mioglobina e a creatinoquinase fazem parte do grupo seletivo utilizado para verificar a presença de lesões cardíacas. O objetivo deste trabalho foi apresentar e descrever a efetividade da troponina, mioglobina e creatinoquinase como marcadores biológicos de lesão cardíaca.

Palavras-chave: Infarto Agudo do Miocárdio, biomarcadores de lesão cardíaca, diagnóstico de infarto agudo do miocárdio, dano cardíaco, procedimento padrão para diagnóstico de infarto agudo do miocárdio.

Effectivity of Troponin, Myoglobin and Creatine Kinase as Biomarkers Used For Acute Myocardial Infarction Diagnosis

Abstract

Acute Myocardial Infarction (AMI) is an important pathology in the world's healthcare scenario. Every year, the number of new AMI cases is alarming, which brings an additional concern to the number of deaths caused by the disease. Most deaths by AMI occur within the first 24 hours since the start of the symptoms. Because of this, the diagnosis is crucial for a good prognosis. Currently, the best way to detect AMI is through the measurement of biological markers (or biomarkers). Among the biomarkers, troponin, myoglobin and creatine kinase are the main members of an essential group of biomarkers that can check the presence of cardiac damage. This essay's objective was to introduce and describe the effectivity of troponin, myoglobin and creatine kinase as cardiac lesion biomarkers.

Keywords: Acute Myocardial Infarction, biomarkers of cardiac lesion, acute myocardial infarction diagnosis, cardiac damage, standard procedure for acute myocardial infarction diagnosis.

¹Graduando de Biomedicina do Centro Universitário de Brasília – UniCEUB.

²Doutora em Biologia Molecular, professora do Centro Universitário de Brasília – UniCEUB.

1 Introdução

O infarto agudo do miocárdio (IAM) é um processo patológico caracterizado pela diminuição prolongada de oxigênio no tecido cardíaco, ocasionada pela obstrução das vias cardíacas, acarretando em isquemia e necrose tissular (GUARDIA-ESPINOZA et al., 2015). Na maior parte dos casos, o IAM é causado por complicações vindas da aterosclerose, que é o estreitamento das paredes arteriais devido ao acúmulo de lipídeos. Em um caso típico, o processo de IAM se inicia com uma alteração morfológica súbita em uma placa aterosclerótica, que é contestada pelo organismo com a formação de trombos no local. Estes trombos, acabam se sobrepondo e interrompem o fluxo da artéria já prejudicada pelo acúmulo lipídico (SIERVULI et al., 2014).

Doenças cardiovasculares são a principal causa de morte em todo o mundo. Entre as doenças que costumam afetar a população mundial, o IAM é o quadro mais comum. Este cenário é preocupante, já que a taxa de mortalidade e o número de internações ocasionadas pelo IAM apresentam uma situação cada vez mais delicada para autoridades de saúde pública e para a sociedade (BASTOS et al., 2012).

Dados epidemiológicos mostram que, em 2011, 20 milhões de pessoas sofreram com algum tipo de doença cardiovascular no mundo, e dentro destes, 12 milhões de óbitos ocasionados por IAM. No Brasil, a situação é semelhante ao que está ocorrendo mundialmente, tendo as doenças cardiovasculares como a principal causa de morte. Este cenário possui um enorme impacto na sociedade brasileira, elevando cada vez mais o valor gasto com internações e problemas com a atividade econômica do país (HUGUENIN et al., 2016).

O quadro de óbitos por IAM mostra que mais da metade dos óbitos registrados ocorrem dentro de 24 horas após o início dos sintomas. É possível concluir que a maioria dos óbitos ocorrem fora do hospital e sem o atendimento de um profissional de saúde. Sendo assim, o atendimento pré-hospitalar, o diagnóstico e a estratificação de risco apresentam um peso importantíssimo para o tratamento e a sobrevivência do paciente acometido por IAM. O período pré-hospitalar compreende o início dos sintomas até a chegada ao hospital. Após a chegada do paciente, é indispensável a realização do seu diagnóstico e, em seguida, a avaliação dos riscos do paciente. Antes de ser iniciado qualquer tipo de tratamento ou cirurgia, é preciso saber se o paciente que está no hospital possui realmente um quadro de infarto. Apesar dos sinais e sintomas do paciente ajudarem na investigação, não é possível diagnosticar sem a

realização de exames confirmatórios. No IAM, a principal forma de diagnóstico é através da mensuração de marcadores bioquímicos (PIEGAS et al., 2015).

Os marcadores biológicos (ou biomarcadores) são substâncias que são encontrados no corpo e que podem ser utilizados como prova confirmatória para possibilidades diagnósticas ou revisão do estado de saúde de pacientes. Basicamente, os biomarcadores são substâncias quantificáveis no corpo humano e que são encontrados em processos biológicos (STRIMBU; TRAVEL, 2010).

Um marcador biológico deve ser mensurado através do uso de diversas amostras corporais, como sangue ou urina. O tipo de amostra que será utilizada para a realização dos exames depende do marcador que será usado no processo. A escolha do marcador que será dosado pelo profissional de saúde é importante, já que cada marcador possui determinada relevância no processo de diagnóstico ou controle. Esta escolha envolve diversas características (quadro 1), que estão distribuídas de formas variadas entre os marcadores.

Quadro 1: Características desejadas para um marcador biológico

1. Aceitabilidade por parte do paciente
2. Estabilidade “in vivo” e “in vitro”
3. Sensibilidade analítica e funcional adequada
4. Reprodutibilidade e exatidão adequada
5. Laboriosidade mínima, idealmente automatizado
6. Padronização internacional
7. Baixa variação biológica
8. Valores de referência para idade, gênero e etnia
9. Exatidão diagnóstica e valor prognóstico
10. Boa relação entre custo e benefício

Fonte: Adaptada de Guzmán e Quiroga (2010).

Não existe atualmente o “marcador perfeito”; cada um dos marcadores biológicos padronizados não possuem todas as características desejadas. Sendo assim, existe várias linhas de marcadores que são utilizados para cobrir a maior parte das necessidades diagnósticas e prognósticas. (GUZMÁN; QUIROGA, 2010).

Os principais biomarcadores para IAM atualmente são: troponina, mioglobina e a creatinoquinase. Estas substâncias apresentam relações importantes com o tecido

muscular em geral, e a sua presença na circulação sanguínea é indicativo de lesão muscular. Desta forma, é possível identificar a presença de lesão, o tempo percorrido desde o início do processo danoso e a gravidade do processo através da mensuração destas substâncias. Cada um destes marcadores mencionados possuem uma vantagem distinta e um ponto crucial na estratégia de diagnóstico (PIEGAS et al., 2015).

Este trabalho é justificado pela presença constante de doenças cardíacas no cenário mundial, o que torna a rapidez do processo de diagnóstico destas doenças muito relevante para um prognóstico favorável. Nesse contexto, o objetivo deste trabalho é apresentar e descrever a efetividade da troponina, mioglobina e creatinoquinase como marcadores biológicos de lesão cardíaca, assim como suas limitações diagnósticas e o impacto de cada um destes marcadores na área clínica.

2 Metodologia

Este trabalho foi realizado sob a forma de revisão bibliográfica no formato narrativa. A revisão narrativa é um processo de análise e avaliação de trabalhos sobre determinado tema, visando descrever e discutir a evolução do assunto escolhido. A escolha e a interpretação dos trabalhos dependem do pesquisador que irá realizar o processo de revisão, sendo basicamente uma análise da literatura que será baseada na crítica pessoal do pesquisador (ROTHER, 2007). Para compor a bibliografia utilizada foram selecionados apenas artigos e teses científicas. A pesquisa pelo material bibliográfico foi feita nas bases de dados digitais SciELO, PubMed, Google Acadêmico e Medline. A procura e seleção de imagens para este trabalho foram limitadas para imagens encontradas em artigos ou páginas de laboratórios, órgãos de saúde, hospitais e universidades.

As buscas foram feitas utilizando as palavras-chave “Infarto Agudo do Miocárdio”, “diagnóstico de infarto”, “biomarcadores cardíacos”, “troponina”, “mioglobina” e “creatinoquinase”. Os critérios de seleção dos artigos e imagens foram baseados no idioma do material encontrado, ano de publicação e a relação com o trabalho. As buscas foram limitadas para textos em português, inglês e espanhol, sem restrição quanto ao país de origem. Foi priorizada a seleção de artigos publicados entre os anos de 2006 e 2016, mas não foi descartado por completo artigos mais antigos, desde que existisse ligação com o tema. Artigos com pouco conteúdo ou detalhes que não tinham correlação direta ao objetivo do trabalho foram descartados.

3 Desenvolvimento

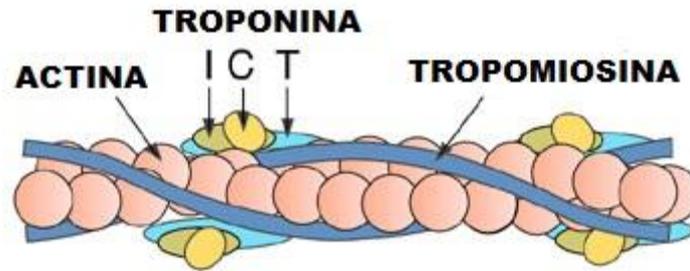
Considerando a gravidade das doenças cardíacas, principalmente do infarto, é necessária uma atenção especial no atendimento de pacientes com suspeita de algum tipo de enfermidade cardíaca. Existe atualmente uma série de procedimentos que podem diagnosticar o tipo de doença cardíaca, além de estratificar o risco do paciente. No cenário onde se encontra um paciente no hospital com sintomas característicos de IAM, existe um protocolo de atendimento que visa determinar o melhor curso de ação, tendo como objetivo a manutenção da vida do paciente. Este protocolo apresenta uma série de exames clínicos, eletrocardiográficos (ECGs) e, principalmente, dados de biomarcadores de lesão cardíaca. Inicialmente, é feito um ECG para analisar rapidamente o estado do coração do paciente. Após a realização do exame e da avaliação do resultado por um médico, é dado ao paciente, caso seja necessário e não seja constatado risco imediato, uma série de medicamentos para estabilizar seu quadro, além da realização de exames complementares. Entre estes exames, está a dosagem de biomarcadores de lesão cardíaca. (CARVALHO; MACHADO; MAIA, 2005).

Marcadores biológicos protagonizam o processo de investigação de IAM. Isto ocorre devido a liberação destes marcadores na presença de lesão nas células cardíacas. Vários marcadores podem ser dosados a partir da lesão, mas apenas 3 estão classificadas atualmente como os principais indicadores de infarto: troponina, mioglobina e creatinoquinase (PIEGAS et al., 2015).

3.1 Troponina

A troponina é um complexo de proteínas que regular a intensidade e a rapidez da contração muscular. A troponina é formada por 3 unidades: a troponina T (TnT), troponina C (TnC) e troponina I (TnI). A troponina T é responsável pela fixação do complexo na tropomiosina; a troponina C controla a contração muscular através da ligação mediada por cálcio entre a actina e miosina; e a troponina I atua na inibição da contração muscular (figura 1). Apesar de estar presente tanto nos músculos cardíacos quanto nos músculos esqueléticos, existem diferenças nos genes codificadores das troponinas T e I cardíacas (cTnT e cTnI respectivamente) e esqueléticas, o que permite a pesquisa específica para lesão cardíaca.

Figura 1: Estrutura da troponina em um filamento fino



Fonte: Adaptação de Medcorp (2017).

Por mais que seu descobrimento tenha ocorrido no ano de 1963 por Setsuro Ebashi, a primeira dosagem (radioimunoensaio) de sua isoforma cardíaca para identificar IAM ocorreu apenas em 1987. A especificidade de suas isoformas com o tecido cardíaco e a grande quantidade de trabalhos de pesquisa voltados para o seu uso como marcador biológico tornaram a troponina bastante popular (SOUTO; CARVALHO, 2008).

Apesar da relação direta entre cTnT e cTnI e o tecido do coração, é importante ressaltar que não existe um marcador perfeitamente preciso para identificar dano cardíaco. Há descrições de valores alterados de troponina cardíaca (cTn), principalmente cTnT, em pacientes com insuficiência renal crônica, embolia pulmonar ou que realizaram cirurgia cardíaca recentemente (JUNIOR et al., 2008, PIEGAS et al., 2015)

Quando ocorre lesão nos cardiomiócitos, parte da troponina presente no citoplasma da célula cai na corrente sanguínea. Este evento não ocorre rapidamente após a presença da lesão, levando um certo tempo para atingir o seu pico. A quantidade de troponina na circulação aumenta consideravelmente por volta de 6 horas após o início da danificação do tecido cardíaco, tendo seu pico por volta de 12 horas, permanecendo elevada no sistema entre 4 e 10 dias. Por conta do tempo necessário até o seu pico, a troponina não é um bom marcador precoce para diagnóstico de IAM, e o tempo de permanência no organismo não é favorável para casos de infarto recorrente, já que seu longo período de retenção prejudica o diagnóstico (MIRANDA; LIMA, 2014).

3.1.1 Troponina sensível

Com a evolução dos exames clínicos ao longo do tempo, os testes se tornaram cada vez mais sensíveis. No caso de exames com alta sensibilidade para a troponina, é possível detectar sua presença na circulação, mesmo com valores ínfimos. A junção da sensibilidade com a afinidade cardíaca da troponina construíram a sua ascensão como o melhor marcador para identificar lesões no coração atualmente (MARTINS; JUNIOR; PEACOCK, 2013).

Mesmo com a premissa de ser o marcador padrão ouro para diagnóstico de IAM, existe ainda obstáculos com relação aos testes sensíveis para troponina. Primeiramente, há uma dificuldade em estabelecer um valor de referência para os testes de troponina com sensibilidade aumentada. Um dos problemas é o consenso para os critérios de decisão dos valores de referência, levando em consideração a população de referência (DANIELS, 2013). Devido à alta sensibilidade, é possível detectar a presença de troponina em uma parcela de indivíduos que não possuem problemas cardíacos. Uma resposta para este problema é aumentar o rigor da seleção da população de referência, mas isto induz cada vez mais a diminuição do valor de referência, o que atrai o aumento da probabilidade de resultados falsamente positivos. Outro problema é o estudo do impacto de diferentes variáveis no valor final. Variáveis como idade, gênero e massa muscular ainda precisam ser elucidadas, para ajudar ainda mais na interpretação do resultado (MARTINS; JUNIOR; PEACOCK, 2013).

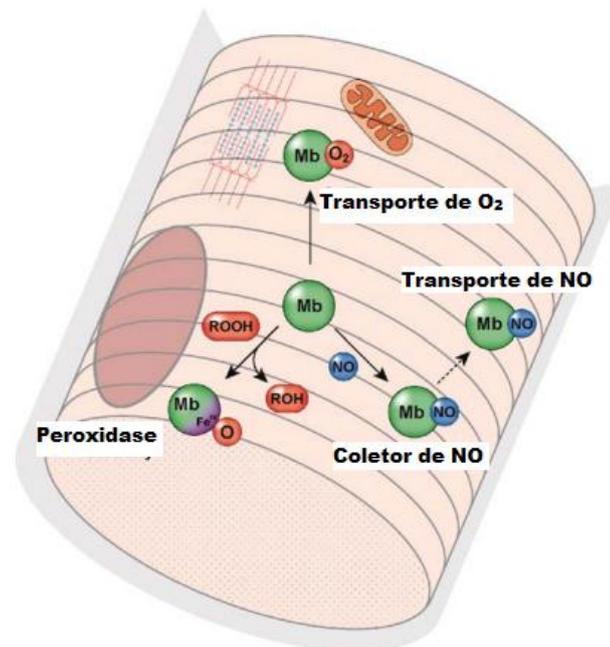
Sendo assim, ainda que a dosagem da troponina seja a base fundamental do diagnóstico de IAM, ela não é suficientemente precisa e específica para substituir por completo a presença de outros marcadores e a análise clínica de um profissional médico. É necessária a atenção especial dos profissionais de saúde, considerando que a troponina indica lesão cardíaca, mas não consegue afirmar sozinha a presença de IAM, já que vários processos patológicos que ocorrem no coração e em outros órgãos também podem levar ao seu aumento na circulação. É importante usar o quadro clínico do paciente como uma possível contraprova para o resultado dos exames, principalmente com exames de sensibilidade, visto que IAM é apenas uma das conclusões que podem ser encontradas em exames positivos (DANIELS, 2013).

3.2 Mioglobina

A Mioglobina é uma proteína presente nos músculos esqueléticos e cardíacos, e que faz parte da família das globinas. As globinas são um grupo de proteínas que participam na manutenção de espécies reativas de oxigênio e, especialmente, na

preservação da cadeia de respiração da mitocôndria (figura 2). Sua função neste processo de respiração é a captação e o fornecimento de oxigênio para mitocôndria, que será usado para a manutenção do processo vital de produção aeróbia de adenosina trifosfato (ATP). Esta família está largamente distribuída entre vários seres vivos, e a nomenclatura das proteínas é baseada no local de ação, no organismo em que se encontra e distribuição no organismo (BARRIOS; RAMÍREZ, 2011).

Figura 2: Funções fisiológica da mioglobina dentro de um miócito.



Fonte: Adaptada de Kanatous e Garry (2008).

Entre os três principais marcadores, a mioglobina é a que aumenta na circulação mais rapidamente, tendo a sua elevação entre 1-2 horas após o início da lesão. Desta forma, a mioglobina é um excelente marcador precoce, capaz de excluir a hipótese de cardiopatia logo nas primeiras horas depois do aparecimento dos sintomas. Apresenta o seu pico entre 6-9 horas e permanece detectável no organismo por até 24 horas. Além de ser o marcador que pode ser encontrado mais rapidamente, é também o marcador menos específico dos três. A mioglobina é encontrada em vários músculos do corpo, e não apresenta isoformas como a troponina, portanto, não apresenta especificidade com o tecido cardíaco (MIRANDA; LIMA, 2014).

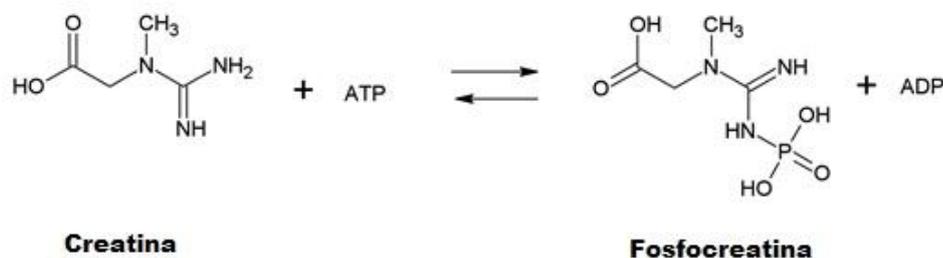
A utilização de exames rápidos, como o fluoroimunoensaio e imunoensaio de aglutinação, na mensuração de mioglobina em combinação com a dosagem de cTn

ou creatinoquinase tem sido a forma mais comum para exclusão de IAM (LOUGHREY; YOUNG, 2016). Desta forma, sua função no processo de diagnóstico de IAM está na possibilidade de descartar a presença de qualquer tipo de dano muscular (PIEGAS et al., 2015).

3.3 Creatinoquinase

A creatinoquinase (creatina-quinase ou CK) é uma enzima que pertence à classe das transferases. A CK participa do processo de catalisação da fosforilação da creatina pelo ATP, culminando na formação de fosfocreatina (figura 3). Esta reação armazena a energia do ATP eficientemente sob a forma de fosfocreatina nos tecidos cerebral e muscular, mantendo a concentração de ATP constante durante os momentos iniciais de exercícios (FRANÇA et al., 2006).

Figura 3: Catalisação do processo de fosforilação da creatina



Fonte: Adaptação de Aalto Scientific (2017).

A CK é formada por duas subunidades: B (*brain* ou cérebro) e M (*muscle* ou músculo). Desta forma, podem formar três isoenzimas diferentes: CK-BB (CK1), CK-MB (CK2) e CK-MM (CK3). Estas três isoenzimas estão distribuídas pelo corpo, e cada uma delas é encontrada predominantemente em algum local: a CK1 na região cerebral, CK2 no miocárdio e CK3 no tecido muscular. Consequentemente, a CK2 é a isoenzima escolhida para auxiliar no diagnóstico de IAM (GINES et al., 2006).

Antes da ascensão da troponina como o principal marcador para IAM, a CK-MB era a principal escolha para o diagnóstico, e ainda é muito utilizado na prática. A CK-MB começa a ser identificada entre 4-6 horas após o início do quadro de lesão cardíaca, tendo o seu pico após 18 horas e retorna ao normal no organismo depois de 48 horas (MIRANDA; LIMA, 2014).

A dosagem de CK-MB pode ser considerada como uma opção para detectar precocemente a presença de lesão cardíaca, visto que pode ser encontrada na circulação antes da troponina. Também é uma ótima opção para pessoas que sofrem com IAM recorrente, pois também retorna aos níveis normais mais rapidamente que a troponina (RODRÍGUEZ; JAVIER, 2014). O método mais sensível para mensuração direta de CK-MB (massa) é através da detecção imunológica utilizando anticorpos (LOUGHREY; YOUNG, 2016).

Contudo, assim como os outros marcadores, a CK apresenta pontos negativos. Apesar de ser encontrada no miocárdio, a CK-MB não é exclusiva deste tecido, o que diminui sua especificidade. Além disso, é possível encontrar valores alterados de CK-MB em pacientes que realizam hemodiálise ou possuem problemas renais, pacientes com miopatias diversas ou alguma lesão muscular esquelética e pacientes que fazem terapias medicamentosas através de injeções musculares (JUNIOR et al., 2008). Também é descrito este aumento em pacientes que realizaram recentemente atividades de grande esforço físico (SIQUEIRA et al., 2009).

3.4 Escolha e impacto dos marcadores

Após a admissão do paciente e o prosseguimento da linha de tratamento e diagnóstico para determinação do IAM, é fundamental que equipe médica responsável consiga enxergar as todas as possibilidades. Primeiramente, é essencial lembrar que existem cardiopatias diferentes, e não é possível afirmar que todas elas levam ao processo de infarto agudo do miocárdio. Uma das funções dos biomarcadores é justamente confirmar ou excluir esta possibilidade. Em segundo lugar, é importante escolher os marcadores corretos para cada paciente, e nunca dosar um único marcador. Dependendo do histórico do paciente e do tempo percorrido desde o início dos sintomas, algum marcador selecionado poderá ter sua viabilidade prejudicada, tornando o conhecimento das propriedades de cada marcador um fator crítico (quadro 2) (PIEGAS et al., 2015; MARTINS; JUNIOR; PEACOCK, 2013).

Quadro 2 – Características dos principais marcadores para diagnóstico de IAM

MARCADOR	TEMPO DE DETECÇÃO (HORAS)	PICO (HORAS)	SOBREVIDA (HORAS/DIAS)	VANTAGENS	DESVANTAGENS	PRINCIPAIS MÉTODOS DE DOSAGEM
<i>Troponina</i>	6 horas (PIEGAS et al., 2015)	12 horas (PIEGAS et al., 2015)	4-10 dias (PIEGAS et al., 2015)	Isoformas específicas para o tecido cardíaco (PIEGAS et al., 2015)	Incapacidade de detectar infartos recorrentes (PIEGAS et al., 2015)	ELISA (LOUGHREY; YOUNG, 2016)
				Alta sensibilidade (PIEGAS et al., 2015)	Tempo de detecção (MIRANDA; LIMA, 2014).	
<i>Mioglobina</i>	1-2 horas (MIRANDA; LIMA, 2014)	6-9 horas (MIRANDA; LIMA, 2014)	24 horas (PIEGAS et al., 2015)	Valor preditivo negativo (PIEGAS et al., 2015)	Não possui especificidade com o tecido cardíaco (MIRANDA; LIMA, 2014)	Imunoensaio de aglutinação, fluoroimunoensaio (LOUGHREY; YOUNG, 2016)
				Tempo de detecção (PIEGAS et al., 2015)		
<i>Creatinoquinase (CK-MB)</i>	4-6 horas (MIRANDA; LIMA, 2014)	18 horas (PIEGAS et al., 2015)	48 horas (PIEGAS et al., 2015)	Predominante em tecido cardíaco (PIEGAS et al., 2015)	Alterações podem ocorrer diante de diferentes tipos de lesão (JUNIOR et al., 2008)	Massa - detecção imunológica (LOUGHREY; YOUNG, 2016)
				Detecção de IAM recorrentes (RODRÍGUEZ; JAVIER, 2014)		

Por último, é importante que o médico responsável consiga interpretar o quadro clínico e os resultados dos exames, pois em cenários que envolvem doenças cardíacas, existem fatores prejudiciais que surgem após um processo de diagnóstico deficiente: óbito do paciente, custo desnecessário de despesas com internação e medicamentos, deterioração do estado geral do paciente e a ocupação dispensável de profissionais que poderiam estar auxiliando em outras funções (HUGUENIN et al., 2016; MARTINS; JUNIOR; PEACOCK, 2013).

4 Considerações finais

De acordo com as informações apresentadas, apesar do núcleo do processo de diagnóstico de infarto agudo do miocárdio estar presente na dosagem dos marcadores biológicos, ainda não é possível confiar apenas nos resultados destes exames, pois não há um marcador perfeito. É imprescindível que a equipe médica consiga trabalhar em torno do procedimento padrão para o diagnóstico e tratamento de pessoas que sofrem ou sofreram com IAM. Sem a sinergia da clínica com o laboratório, é certa a rápida degeneração da saúde do paciente. Exatidão, rapidez e atenção serão os melhores aliados na luta dos tempos modernos entre a área da saúde e as temíveis doenças cardiovasculares.

REFERÊNCIA BIBLIOGRÁFICA

AALTO SCIENTIFIC. EC 2.7.3.2. **Creatine Kinase, MM Form (CKMM/CPK-MM/CK3)**, Georgia, Disponível em: <<http://www.aaltoscientific.com/product/creatine-kinase-mm/>>. Acesso em: 26 jan. 2017.

BARRIOS, M. F.; RAMÍREZ, P. H. Neuroglobina: nuevo miembro de la familia de las globinas. **Revista Cubana de Hematología, Inmunología y Hemoterapia**. Havana, v. 27, n. 3, p. 291-296, set. 2011.

BASTOS, A. S. et al. Tempo de chegada do paciente com infarto agudo do miocárdio em unidade de emergência. **Revista Brasileira de Cirurgia Cardiovascular**, São José do Rio Preto, v. 27, n. 3, p. 411-418, set. 2012.

CARVALHO, G.; MACHADO, M. N.; MAIA, L. N. Infarto agudo do miocárdio e morte súbita documentada. **Arquivos Brasileiros de Cardiologia**, São Paulo, v. 84, n. 1, p. 51-54, jan. 2005.

DANIELS, L. B. Uso da troponina de alta sensibilidade para diagnosticar infarto agudo do miocárdio. **Revista Brasileira de Cardiologia**, Rio de Janeiro, v. 26, n. 5, p. 324, set./out. 2013.

FRANÇA, S. C. A. et al. Resposta divergente da testosterona e do cortisol séricos em atletas masculinos após uma corrida de maratona. **Arquivos Brasileiros de Endocrinologia & Metabologia**, São Paulo, v. 50, n. 6, p. 1082-1087, dez. 2006.

GINES, M. A. R. et al. Macro-creatincinasa: marcador de enfermedad. Guía práctica para su manejo. **Anales de Medicina Interna**, Madrid, v. 23, n. 6, p. 272-275, jun. 2006.

GUARDIA-ESPINOZA, E. et al. Efecto protector de Helianthus annuus (girasol) sobre el infarto de miocardio en conejos Nueva Zelanda. **Revista Peruana Medicina Experimental y Salud Publica**, Lima, v. 32, n. 1, p. 80-86, jan. 2015.

GUZMÁN, A. M. D.; QUIROGA, T. G. Troponina en el diagnóstico de infarto al miocardio: Consideraciones desde el laboratorio clínico. **Revista Médica de Chile**, Santiago, v. 138, n. 3, p. 379-382, mar. 2010.

HUGUENIN, F. M. et al. Caracterização dos padrões de variação dos cuidados de saúde a partir dos gastos com internações por infarto agudo do miocárdio no Sistema Único de Saúde. **Revista Brasileira de Epidemiologia**, São Paulo, v. 19, n. 2, p. 229-242, jun. 2016.

JUNIOR, C. V. S. et al. Doença coronária aguda e insuficiência renal crônica. **Revista Brasileira de Hipertensão**, Rio de Janeiro, v.15, n. 3, p. 147-151, ago./set. 2008.

KANATOUS, S. B.; GARRY, D. J. Gene deletional strategies reveal novel physiological roles for myoglobin in striated muscle. **Respiratory Physiology & Neurobiology**, Amsterdã, v. 151, n. 2-3, p. 151-158, abr. 2008.

LOUGHREY, C. M.; YOUNG, I. S. Bioquímica clínica do Sistema cardiovascular. In: MARSHALL W. J. et al. **Bioquímica Clínica: Aspectos Clínicos e Metabólicos**. 3. ed. Rio de Janeiro: Elsevier, 2016. p. 758-788.

MARTINS, W. A.; JUNIOR, H. V.; PEACOCK, W. V. “Troponinemia” e a epidemia do pseudoinfarto. **Revista Brasileira de Cardiologia**, Rio de Janeiro, v. 26, n. 5, p. 321-323, set./out. 2013.

MEDCORP. Troponinas cardíacas (cTnI e cTnT). **Marcadores cardíacos**. Brasília. Disponível em: <http://www.medcorp.com.br/medcorp/upload/textos/marcadores_Troponinas.html>. Acesso em: 17 jan. 2017.

MIRANDA, M. R.; LIMA, L. M. Marcadores bioquímicos do infarto agudo do miocárdio. **Revista Médica de Minas Gerais**, Belo Horizonte, v. 24, n. 1, p. 98-105, jan./mar. 2014.

PIEGAS, L. S. et al. V Diretriz da Sociedade Brasileira de Cardiologia sobre Tratamento do Infarto Agudo do Miocárdio com Supradesnível do Segmento ST. **Arquivos Brasileiros de Cardiologia**, São Paulo, v. 105, n. 2, p. 1-105, ago. 2015.

RODRÍGUEZ, G. V.; JAVIER, M. P. Percepción y uso de pruebas de diagnóstico in vitro por el cardiólogo peruano. **Revista Peruana de Cardiologia**, Lima, v. 40, n. 1, p. 7-11, jan./abr. 2014.

ROTHER, E. T. Revisão Sistemática X Revisão Narrativa. **Acta Paulista de Enfermagem**, São Paulo, v. 20, n. 2, p. 5-6, jun. 2007.

SIERVULI, M. T. F. et al. Infarto do Miocárdio: Alterações Morfológicas e Breve Abordagem da Influência do Exercício Físico. **Revista Brasileira de Cardiologia**, Rio de Janeiro, v. 27, n. 5, p. 349-355, set./out. 2014.

SIQUEIRA, L. O. et al. Análise de parâmetros bioquímicos séricos e urinários em atletas de meia maratona. **Arquivos Brasileiros de Endocrinologia & Metabologia**, São Paulo, v. 53, n. 7, p. 844-852, out. 2009.

SOUTO, A. C. A.; CARVALHO, W. B. Avaliação dos valores séricos de troponina I cardíaca em crianças menores de 1 ano de idade. **Revista Brasileira de Cirurgia Cardiovascular**, São José do Rio Preto, v. 23, n. 3, p. 378-382, set. 2008.

STRIMBU K.; TAVEL J. A. What are Biomarkers?. **Current opinion in HIV and AIDS**, Hagerstown, v. 5, n. 6, p. 463-466, nov. 2010.