

# Biomarcadores cardíacos na avaliação da síndrome coronariana aguda

## *Cardiac biomarkers for assessment of acute coronary syndrome*

Sandra Huber da Silva<sup>1</sup>, Rafael Noal Moresco<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Farmacêutica-Bioquímica. Mestre em Ciências Farmacêuticas pela Universidade Federal de Santa Maria (UFSM). Farmacêutica-Bioquímica do Laboratório de Análises Clínicas do Hospital Universitário de Santa Maria.

<sup>2</sup> Farmacêutico-Bioquímico. Doutor em Ciências Médicas pela Universidade Federal do Rio Grande do Sul. Professor Adjunto do Departamento de Análises Clínicas e Toxicológicas, do Programa de Pós-Graduação em Ciências Farmacêuticas, e do Programa de Pós-Graduação em Farmacologia da Universidade Federal de Santa Maria.

### RESUMO

**Objetivos:** abordar o uso dos biomarcadores cardíacos associados à necrose, inflamação, desestabilização da placa, isquemia e disfunção cardíaca na avaliação da síndrome coronariana aguda a fim de propiciar a melhor compreensão sobre as vantagens e desvantagens do uso clínico desses biomarcadores laboratoriais.

**Fonte de dados:** artigos científicos originais e de revisão indexados nas bases de dados PubMed e SciELO.

**Síntese dos dados:** as doenças cardiovasculares, especialmente a síndrome coronariana aguda, representam a principal causa de mortalidade no Brasil e no mundo, sendo que seu contínuo crescimento representa uma das questões de saúde pública mais relevantes da atualidade. Nesse sentido, os biomarcadores cardíacos constituem elementos fundamentais para o diagnóstico da síndrome coronariana aguda, sendo que as troponinas cardíacas continuam sendo consideradas o padrão ouro para o diagnóstico. Com o desenvolvimento dos recentes métodos ultrasensíveis para mensuração das troponinas cardíacas, tem sido possível detectar a lesão cardíaca dentro de duas horas, melhorando substancialmente o diagnóstico precoce do infarto agudo do miocárdio. Outros biomarcadores vêm apresentando relevância, especialmente em relação ao prognóstico e estratificação de risco dos pacientes com cardiopatia isquêmica.

**Conclusões:** vários marcadores têm apresentado eficácia na detecção da necrose, isquemia, inflamação, desestabilização da placa e disfunção cardíaca. No entanto, as troponinas cardíacas continuam sendo consideradas o padrão ouro para o diagnóstico do infarto agudo do miocárdio.

**DESCRIPTORES:** SÍNDROME CORONARIANA AGUDA/diagnóstico; DOENÇA CARDÍACA CORONÁRIA; NECROSE; INFLAMAÇÃO; ISQUEMIA MIOCÁRDICA/diagnóstico; CARDIOPATIA ISQUÊMICA/diagnóstico; ATEROSCLEROSE; INFARTO DO MIOCÁRDIO; MARCADORES BIOLÓGICOS.

### ABSTRACT

**Aims:** To address the use of cardiac biomarkers associated with necrosis, inflammation, plaque destabilization, and cardiac ischemia in the evaluation of acute coronary syndrome in order to provide a better understanding of the advantages and disadvantages of the clinical use of these biomarkers.

**Source of data:** Scientific original and review articles from the PubMed and SciELO databases.

**Summary of findings:** Cardiovascular diseases, especially acute coronary syndrome, are the leading cause of mortality in Brazil and worldwide, and its continued growth is one of public health issues most relevant today. In this sense, the cardiac biomarkers are key to the diagnosis of acute coronary syndrome, and the cardiac troponins are still considered the gold standard for its diagnosis. With the recent development of ultra-sensitive methods for measuring cardiac troponins, it has been possible to detect heart damage within two hours, substantially improving the early diagnosis of acute myocardial infarction. Other biomarkers have been showing relevance, especially in relation to prognosis and risk stratification of patients with ischemic heart disease.

**Conclusions:** Several biomarkers have shown efficacy in the detection of necrosis, ischemia, inflammation, plaque destabilization and cardiac dysfunction. However, cardiac troponins are still considered the gold standard for diagnosis of acute myocardial infarction.

**KEY WORDS:** ACUTE CORONARY SYNDROME/diagnosis; CORONARY DISEASE; NECROSIS; INFLAMMATION; MYOCARDIAL ISCHEMIA/diagnosis; ATHEROSCLEROSIS; MYOCARDIAL INFARCTION; BIOLOGICAL MARKERS.

Recebido: dezembro de 2010; aceito: agosto de 2011.

#### Endereço para correspondência/Corresponding Author:

RAFAEL NOAL MORESCO  
Universidade Federal de Santa Maria, Centro de Ciências da Saúde,  
Departamento de Análises Clínicas e Toxicológicas  
Av. Roraima 1000, Prédio 26, Sala 1216  
CEP 97105-900, Santa Maria, RS, Brasil  
Tel.: (55)3220-8941 – Fax: (55)3220-8018  
E-mail: rnmoresco@yahoo.com.br

## INTRODUÇÃO

A síndrome coronariana aguda (SCA) compreende um termo operacional que define uma gama de sintomas clínicos compatíveis com isquemia miocárdica aguda. No Brasil, segundo o Ministério da Saúde, as doenças isquêmicas cardíacas foram responsáveis por 90.644 óbitos no ano de 2006, sendo que o Rio Grande do Sul é o estado da Federação que possui a maior taxa de mortalidade específica por doenças isquêmicas do coração, perfazendo 70,2 óbitos por 100.000 habitantes.<sup>1</sup> No mundo, a doença cardíaca isquêmica é a principal causa de mortalidade, perfazendo um total de 7,2 milhões de óbitos a cada ano.<sup>2</sup> A síndrome isquêmica compreende o infarto agudo do miocárdio com elevação do segmento ST (IAM-SST), sem elevação do segmento ST (IAM-SSST) e angina instável (AI).<sup>3,4</sup>

No atendimento de emergência, a realização de um eletrocardiograma (ECG) é essencial para a distinção de pacientes com ou sem elevação do segmento ST, pois a necessidade mais urgente é identificar precocemente o IAM-SST, uma vez que os pacientes necessitam de terapia de reperfusão imediata (fibrinólise ou intervenção coronariana percutânea).<sup>3</sup> No entanto, o ECG, por si só, é muitas vezes insuficiente para diagnosticar isquemia do miocárdio ou infarto, pois desvios no segmento ST podem ser observados em outras condições, tais como pericardite aguda, bloqueio do ramo esquerdo, hipertrofia do ventrículo esquerdo e síndrome de Brugada.<sup>5</sup>

A definição de IAM passou por uma série de importantes modificações desde a recomendação da Organização Mundial da Saúde, em 1971. De acordo com a IV Diretriz da Sociedade Brasileira de Cardiologia sobre o tratamento do IAM-SST (2009), uma revisão universal dessa definição foi sugerida em 2007, baseada na detecção das troponinas cardíacas.<sup>4</sup> Segundo o consenso da *European Society of Cardiology*, do *American College of Cardiology Foundation*, da *American Heart Association*, e da *World Heart Federation* (2007), as troponinas cardíacas (cTn) I e T são, atualmente, os biomarcadores padrão ouro para o diagnóstico de necrose miocárdica, apresentando elevada especificidade tecidual miocárdica e alta sensibilidade clínica, refletindo, portanto, zonas microscópicas de necrose miocárdica. De acordo com as Diretrizes da Sociedade Brasileira de Cardiologia sobre AI e IAM-SSST (II Edição, 2007), há necessidade de verificação das concentrações (aumento ou queda) de cTn para distinguir níveis de cTn já elevados antes do evento – como nos pacientes com insuficiência renal crônica ou embolia pulmonar – daqueles elevados devido ao IAM.<sup>6</sup>

O IAM-SSST e a AI são entidades relacionadas, porém com diferentes graus de intensidade da isquemia. No IAM-SSST, a isquemia é grave e produz lesão miocárdica, com liberação para a corrente sanguínea dos marcadores bioquímicos de necrose miocárdica. Caso não seja demonstrada a elevação dos níveis dos marcadores bioquímicos, será estabelecido o diagnóstico de AI. Também, no IAM-SSST, podem ser observadas alterações persistentes no ECG (infradesnível do segmento ST, inversão da onda T), enquanto que na AI estas alterações eletrocardiográficas de isquemia podem estar ausentes ou serem transitórias.<sup>7</sup>

Anteriormente, acreditava-se que a questão principal na SCA era o grau de estenose de um angiograma, e que sintomas e sinais de isquemia indicando perfusão diminuída dos tecidos seria a ferramenta essencial para avaliar a aterosclerose. No entanto, estudos recentes têm revelado que complicações trombóticas que culminam, por exemplo, em IAM, não necessariamente resultam de uma estenose crítica do vaso sanguíneo, mas sim de um conjunto de fatores que auxiliam na ruptura da placa aterosclerótica. Esta mudança na compreensão da doença reforça a necessidade de novas estratégias de estratificação de risco da população como um todo.<sup>8</sup> Portanto, a SCA inicia-se, na maioria das vezes, com a ruptura de uma placa aterosclerótica ou com a erosão superficial do endotélio em uma artéria coronária, estimulando a agregação plaquetária. Se o grau de agregação é suficiente para causar oclusão vascular, poderá ocorrer dano nos cardiomiócitos. O trombo, que oclui parcial ou totalmente a artéria, causa uma redução/interrupção da perfusão sanguínea, ocasionando desequilíbrio entre o suprimento e a demanda de oxigênio para os cardiomiócitos, podendo levar à isquemia ou à necrose de uma área do miocárdio.<sup>9</sup>

Após a isquemia, hipóxia e reperfusão miocárdica, são produzidas espécies reativas de oxigênio (ERO), que podem gerar produtos da peroxidação lipídica e proteica. A isquemia e reperfusão também causam acidose, rompimento das bombas dos íons sódio e cálcio e liberação de íons ferro e cobre, causando danos nas células cardíacas. Isso demonstra que os danos isquêmicos não são decorrentes unicamente do processo necrótico, mas de um conjunto de condições bioquímicas resultantes da sequência de fatos ocorridos.<sup>10-12</sup>

Os novos biomarcadores capazes de refletir a inflamação ou a ativação do sistema hemostático ocorrida após a ruptura da placa podem estar elevados antes do início da lesão irreversível; porém, muitos destes requerem técnicas de ensaio mais sofisticadas, sendo que a falta de especificidade de alguns ensaios, aliada aos altos custos, impossibilita a inclusão dos

mesmos em modelos de probabilidade para avaliação do risco individual.<sup>13</sup> Os marcadores empregados para detecção da isquemia miocárdica na fase pré-infarto são potencialmente os mais interessantes, mas também são os mais desafiantes, uma vez que ainda não existem dados consistentes que venham a suportar o uso clínico de alguns desses marcadores.<sup>14</sup> Neste contexto, a presente revisão visou abordar o uso dos biomarcadores cardíacos associados à necrose, inflamação, desestabilização da placa, isquemia e disfunção cardíaca na avaliação da SCA, a partir de estudos previamente conduzidos, a fim de propiciar melhor compreensão sobre as vantagens e desvantagens do uso clínico desses biomarcadores laboratoriais.

## MÉTODOS

Para a revisão da literatura foram consultadas as bases PubMed e SciELO, com a utilização dos seguintes termos: *acute coronary syndrome/síndrome coronariana aguda*, *cardiovascular diseases/doenças cardiovasculares*, *atherosclerosis/aterosclerose* e *cardiac biomarkers/biomarcadores cardíacos*. Os artigos foram restringidos apenas pelo idioma (inglês e português), sendo os mesmos selecionados de acordo com o grau de relevância para a proposta desta revisão.

## BIOMARCADORES DE NECROSE

### Mioglobina

A mioglobina é uma proteína globular, com baixo peso molecular (17,8 kDa), que possui um grupo prostético heme. É encontrada em todas as fibras musculares estriadas, sendo responsável por cerca de 2% da massa dos músculos esquelético e cardíaco. Seu pequeno peso molecular permite que ela seja liberada rapidamente na corrente sanguínea, tanto após uma lesão do músculo esquelético quanto na necrose cardíaca.<sup>15</sup> A mioglobina tipicamente eleva-se de 1 a 3 horas após a morte da célula miocárdica, atinge o pico entre 6 e 12 horas e normaliza-se dentro de 12 a 24 horas.<sup>4</sup>

Durante a década de 1970, a mioglobina foi a primeira proteína não enzimática usada para o diagnóstico de IAM. Por causa de sua liberação rápida na circulação, sua alta sensibilidade e seu alto valor preditivo negativo, a mioglobina é considerada excelente para descartar o diagnóstico de IAM, apesar de sua baixa especificidade, pois é encontrada também nas fibras musculares esqueléticas. Está elevada no quadro de choque grave, trauma no músculo

esquelético, estágio final da doença renal, exercício vigoroso, distrofia muscular, entre outras situações.<sup>16</sup> Portanto, a mioglobina pode ser mais útil quando usada em conjunto com outros marcadores cardíacos para a rápida determinação do IAM, especialmente em pacientes com dor torácica atípica ou alterações eletrocardiográficas inespecíficas e que chegam ao serviço de emergência antes de quatro horas do início dos sintomas.<sup>4, 15</sup>

### Creatinoquinase isoenzima MB

A creatinoquinase (CK) total é uma importante enzima reguladora da produção e da utilização do fosfato de alta energia nos tecidos contráteis. É uma molécula dimérica composta por duas subunidades (M e B), formando assim três isoenzimas, nomeadas creatinoquinase isoenzima MM (CK-MM), creatinoquinase isoenzima BB (CK-BB) e creatinoquinase isoenzima MB (CK-MB).<sup>17</sup> Sua fração MB tem sido utilizada para o auxílio do diagnóstico do IAM, entretanto pode ser encontrada levemente alterada no sangue de pessoas saudáveis e, em níveis mais elevados, em dano do músculo esquelético.<sup>4</sup> Por ter peso molecular maior do que o da mioglobina, a CK-MB é liberada na corrente sanguínea mais lentamente após o dano das células cardíacas. No entanto, é mais específica que a mioglobina, pois é encontrada em menor proporção nas células musculares esqueléticas do que nas células cardíacas. A CK-MB constitui 1 a 3% da CK total do músculo esquelético, e está presente em menor quantidade no intestino, diafragma, útero e próstata.<sup>18</sup> Como podem ocorrer elevações de CK-MB não provindas do miocárdio, pode ser usado um índice relativo (CK-MB [massa] / CK total x 100) para ajudar na diferenciação de elevações falso-positivas provindas do músculo esquelético (como na distrofia muscular ou na lesão por esmagamento) e da insuficiência renal.<sup>15</sup> Mas este índice é útil somente quando ambos os níveis dos testes (CK total e CK-MB) estão aumentados. Uma razão menor que três é consistente com fonte muscular esquelética. Razões maiores que cinco são indicativas de fonte cardíaca. Entre três e cinco, representam uma zona cinzenta. Assim, nenhum diagnóstico definitivo pode ser estabelecido sem dosagens seriadas para detectar o seu aumento.<sup>15</sup> A CK-MB massa eleva-se entre 3-6 horas após o início dos sintomas, com pico entre 16-24 horas, normalizando-se entre 48-72 horas. Apresenta sensibilidade diagnóstica de 50% após três horas do início dos sintomas e de 80% em seis horas de evolução. É a melhor técnica disponível para dosagem de CK-MB.<sup>19</sup> Em virtude dessa cinética, o aumento temporal de CK-MB não permite detecção de necrose

precocemente (1-3 horas) e não suporta a sensibilidade máxima desse marcador até seis horas ou mais após o aparecimento do IAM.<sup>18</sup>

## Troponinas cardíacas T e I

As troponinas (Tn) constituem um complexo de três proteínas formadas por finos filamentos localizados nas fibras musculares estriadas. São essenciais para a regulação dos processos de contração dos músculos estriado e cardíaco.<sup>6</sup> Constituem três isoformas tecido-específicas denominadas I, T e C. A TnC está distribuída somente nos músculos de contração lenta e não tem especificidade cardíaca, portanto, não é utilizada em testes diagnósticos de lesão cardíaca.<sup>20</sup> Além disso, os genes que codificam as isoformas cardíaca e esquelética da TnC são idênticos, não existindo nenhuma diferenciação estrutural entre elas. Diferentemente, as isoformas esquelética e cardíaca da TnI e da TnT são distintas, tendo sido concebidos imunoenaios para diferenciá-las sem reações cruzadas.<sup>15</sup>

Em 1989 foi descrita uma avaliação preliminar em que os pesquisadores observaram a alta eficácia de cTnT na detecção do IAM.<sup>21</sup> Subsequentemente, houve a descrição da avaliação da cTnI, através de enzimaímunoensaio, onde os achados também foram promissores a respeito da maior cardioespecificidade deste marcador em relação aos marcadores usados até então.<sup>22</sup> Atualmente, devido à sua alta especificidade e sensibilidade para detectar necrose miocárdica, as cTnT e cTnI são consideradas os biomarcadores padrão ouro para o diagnóstico e avaliação de risco em pacientes com SCA.<sup>5</sup> Além disso, as troponinas têm constituído poderosos preditores de mortalidade e eventos isquêmicos recorrentes.<sup>23</sup>

Após o dano miocárdico, as cTn surgem na corrente sanguínea e persistem aí devido à lenta liberação e degradação do seu conjunto estrutural, uma vez que sua meia vida é de cerca de duas horas. Seu pico ocorre entre 18 e 24 horas após o início dos sintomas. A prolongada janela durante a qual os níveis de cTn estão elevados aumenta a detecção clínica de eventos cardíacos e, assim, funcionalmente, aumenta sua sensibilidade clínica.<sup>5,24</sup>

Recentemente pesquisadores desenvolveram um teste de cTn mais sensível do que os testes até então utilizados, reduzindo o seu limite e o tempo de detecção na circulação. Esse teste, chamado cTn ultrasensível, pode detectar a lesão cardíaca dentro de duas horas, melhorando substancialmente o diagnóstico precoce do IAM, particularmente em pacientes com dor torácica recente. Um estudo multicêntrico realizado por Reichlin et al. examinou o desempenho diagnóstico

de quatro ensaios comerciais de cTn ultrasensíveis comparados a um ensaio padrão. Seus resultados demonstraram uma maior habilidade desses testes, em relação ao teste padrão, no que se refere à inclusão e à exclusão do IAM. Além disso, a exatidão dos quatro ensaios também foi maior quando comparado ao ensaio padrão, corroborando com a hipótese de que a cTn com sensibilidade aumentada pode melhorar o diagnóstico precoce de IAM.<sup>25</sup>

## BIOMARCADORES INFLAMATÓRIOS E DE DESESTABILIZAÇÃO DA PLACA

### Proteína C-reativa

A Proteína C-reativa (PCR) é uma proteína de fase aguda e um marcador inflamatório. É sintetizada principalmente nos hepatócitos e possui uma meia vida plasmática em torno de 19 horas. É regulada pela interleucina-6 (IL-6), interleucina-1 (IL-1) e outras citocinas.<sup>26</sup> Inicialmente acreditava-se que a PCR seria somente um marcador de inflamação vascular, mas estudos indicam que ela também desempenha um papel ativo na doença aterosclerótica.<sup>27</sup> Através do desenvolvimento de técnicas com sensibilidade aumentada, surgiu o ensaio de PCR ultrasensível que detecta níveis de PCR muito baixos, demonstrando servir como um forte preditor de eventos cardíacos futuros, mesmo em pacientes com resultados negativos de cTn.<sup>26,28</sup> A inflamação desempenha um importante papel na aterotrombose, acelerando a aterosclerose e precipitando a ruptura da placa.<sup>29</sup> Vários estudos clínicos prospectivos demonstraram que a PCR está associada ao risco de mortalidade a curto e longo prazo não só em pacientes com doença isquêmica cardíaca aguda e crônica, mas também naqueles com risco de aterosclerose.<sup>30</sup> As estimativas de que mais de 30% dos pacientes com AI grave não apresentam níveis elevados de PCR ultrasensível, juntamente com a sua natureza inespecífica, representam uma limitação ao seu uso.<sup>15</sup>

### Interleucina-6

A Interleucina (IL) 6 é uma citocina pró-inflamatória e um mediador intracelular. É produzida por uma variedade de células do organismo e sua concentração plasmática reflete tanto a vulnerabilidade da placa ateromatosa quanto sua ruptura. Regula a expressão de outras citocinas inflamatórias, como a IL-1 e o fator de necrose tumoral  $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ). Está envolvida na patogênese da SCA e demonstra os seguintes efeitos: estimulação da produção linear de

fibrinogênio e PCR, estimulação dos macrófagos para produzir fator tecidual e metaloproteinases da matriz (MMP), agregação plaquetária, moléculas de adesão, fator de necrose tumoral e a proliferação das células musculares lisas vasculares.<sup>31</sup> Estudos comprovam que a IL-6 participa da instabilidade coronariana e que a mesma está envolvida na ruptura ou erosão da placa de aterosclerose.<sup>32,33</sup>

### **Mieloperoxidase**

A Mieloperoxidase (MPO) é uma hemoproteína secretada na circulação pelos granulócitos neutrófilos ativadas, que possui poderosas propriedades pró-oxidativas e pró-inflamatórias, além de desempenhar um papel importante na patogênese da desestabilização da doença arterial coronariana. Tem sido implicada como participante na aterosclerose através de mecanismos relacionados com seu papel na inflamação, oxidação das lipoproteínas de baixa densidade e consumo de óxido nítrico derivado do endotélio, reduzindo a sua biodisponibilidade e prejudicando suas propriedades vasodilatadoras e anti-inflamatórias.<sup>34</sup> Assim, a MPO desempenha um papel na degradação da capa fibrosa da placa, tornando-se, além de um marcador de inflamação (por ativação dos neutrófilos e macrófagos), também um marcador de instabilidade da placa (que precede a SCA).<sup>15</sup>

Pesquisas demonstram o papel da MPO na estratificação de risco, pois seus níveis na apresentação podem prever com sucesso o risco dos principais eventos adversos cardíacos (como IAM ou morte) no prazo entre 30 dias e seis meses após, mesmo para pacientes com resultados negativos para cTnT.<sup>35</sup> Apesar de a MPO participar do processo inflamatório da SCA, a ativação dos neutrófilos não é aparentemente induzida pela isquemia. Aumentos na MPO provavelmente não são específicos para doenças cardíacas, sendo que a ativação de neutrófilos e macrófagos pode ocorrer em outros processos, como doenças infecciosas, inflamatórias ou infiltrativas.<sup>36</sup> São necessários estudos adicionais sobre a sua validação, determinando sua sensibilidade, especificidade e valor preditivo para ser empregada no diagnóstico dos pacientes que se apresentam nos serviços de emergência com dor torácica sugestiva de SCA.<sup>15</sup>

### **Metaloproteinases da matriz**

Metaloproteinases da matriz (MMP) são endoproteases zinco dependentes, com atividade colagenase e/ou gelatinase, que estão envolvidas na patogênese de um amplo espectro de desordens

cardiovasculares.<sup>37</sup> São sub-agrupadas, com base na especificidade do substrato e na sua estrutura, em: MMP-1 (colagenases), MMP-2 e MMP-9 (gelatinases).<sup>38</sup>

A placa aterosclerótica vulnerável à ruptura demonstra intensa inflamação com infiltração de macrófagos, linfócitos e mastócitos. Nesse meio inflamatório, os macrófagos secretam MMP que progressivamente degradam os componentes colagenosos da cápsula fibrosa. A degradação das fibras de colágeno compromete a estabilidade da placa e a integridade da membrana basal do endotélio, predispondo à ruptura de ateromas avançados.<sup>29</sup>

Em pacientes com SCA os níveis de MMP-2 e MMP-9, na admissão hospitalar, apresentam-se duas a três vezes mais elevados quando comparados aos dos pacientes com angina estável.<sup>15</sup> Estudos indicaram que MMP-9 é outro fator de risco para avaliar a severidade da doença arterial coronariana em pacientes com IAM-SST.<sup>39</sup> Entretanto, existem poucos dados sobre a associação entre níveis de MMP e desfechos cardiovasculares. A lenta elevação dos níveis de MMP após SCA e a falta de resultados clínicos atualmente não fazem dela um biomarcador útil para decisão terapêutica ou estratificação de risco. No entanto, essas endoproteases continuam sendo motivo de contínuas investigações, com possibilidade de futuramente constituírem ferramentas de maior utilidade na detecção de SCA.<sup>40</sup>

### **Proteína plasmática A associada à gestação**

A proteína plasmática A associada à gestação (PAPP-A) foi originalmente descrita como um peptídeo especificamente elevado em gestantes, sendo frequentemente usada como ferramenta de triagem para anormalidades cromossômicas no primeiro trimestre da gravidez. Está presente em outros tecidos além do placentário, como nos fibroblastos, células musculares lisas vasculares, em tecidos reprodutivos masculino e feminino, entre outros. É uma metaloproteinase de alto peso molecular vinculada ao zinco e uma molécula potencialmente pró-aterosclerótica que ativa indiretamente o fator de crescimento semelhante à insulina (IGF-1), um mediador para a aterosclerose.<sup>41,42</sup>

A PAPP-A é histologicamente abundante em placas com erosão e com ruptura, mas não é expressa em placas estáveis. Seus níveis estão elevados na SCA, podendo refletir a instabilidade da placa aterosclerótica. A correlação entre PAPP-A com cTnI e CK-MB parece ser fraca, indicando que um aumento na PAPP-A não deve ser atribuído à necrose miocárdica.<sup>42</sup> Também foi

demonstrado que uma elevação em seus níveis pode prever eventos cardíacos isquêmicos, bem como a necessidade de intervenção percutânea coronariana ou revascularização cirúrgica do miocárdio com enxerto.<sup>43</sup> Esta capacidade de detecção precoce do risco faz da PAPP-A um promissor biomarcador, com potencial aplicação no risco de doença arterial coronariana.<sup>15</sup> Estudos sugerem que a PAPP-A em SCA é diferente da PAPP-A isolada em soro de gestantes. Existem três diferentes métodos para a determinação da PAPP-A, porém nenhum foi desenvolvido especificamente para a dosagem de PAPP-A como marcador cardíaco. As metodologias utilizadas por alguns autores para investigação clínica são obscuras, necessitando de investigações adicionais para a aceitação desse peptídeo como um biomarcador independente em pacientes com SCA.<sup>36</sup>

### Ligante solúvel do CD40

O sistema CD40 é expresso em uma ampla variedade de tipos celulares da placa aterosclerótica, incluindo plaquetas ativadas, células endoteliais vasculares, células musculares lisas vasculares, monócitos e macrófagos. Após sua expressão na superfície celular consequente ao meio inflamatório dos vasos, o ligante do CD40 (CD40L) é parcialmente clivado por proteases e liberado na circulação como ligante solúvel do CD40 (sCD40L), que pode ser detectado no soro e no plasma. As plaquetas são a principal fonte de sCD40L na circulação.<sup>44</sup> Pacientes com AI apresentam maiores concentrações de sCD40L do que pacientes com angina estável ou voluntários saudáveis, possivelmente como resultado da liberação das plaquetas ativadas. Demonstrou-se maior expressão plaquetária de CD40L em pacientes com SCA. Em um estudo, o aumento de sCD40L foi preditor de maior risco de eventos cardiovasculares em mulheres aparentemente saudáveis.<sup>45</sup> Uma vez expresso, o CD40L pode manter os efeitos inflamatórios através da promoção de agregados plaquetas-monócitos e produção de ERO.<sup>37</sup>

Um estudo prospectivo mostrou que pacientes com dor torácica diagnosticados com SCA e com elevados valores de sCD40L apresentavam maior risco de eventos cardíacos adversos em relação a pacientes com SCA sem elevações nos níveis de sCD40L.<sup>46</sup> Apple et al. demonstraram que concentrações de sCD40L podem identificar pacientes com risco aumentado de trombose, podendo também ser um útil identificador da instabilidade da placa na SCA em adição aos marcadores de isquemia cardíaca.<sup>36</sup>

O sCD40L tem sido também encontrado em níveis elevados em pessoas com hipercolesterolemia, diabetes,

anemia falciforme<sup>47</sup>, lúpus eritematoso sistêmico<sup>48</sup>, artrite reumatóide e em alguns tipos de hipertensão arterial pulmonar e câncer<sup>49,50</sup>, fazendo com que sua especificidade para SCA seja baixa para justificar o seu uso na rotina laboratorial. Nenhum ensaio comercial foi aprovado pela *Food and Drug Administration* (FDA) até esta data, sendo necessários mais estudos envolvendo um maior número de pacientes para validar o uso clínico do sCD40L, sozinho ou combinado com outros biomarcadores, na predição de eventos cardiovasculares após a SCA.<sup>15</sup>

### Fator de crescimento placentário

O fator de crescimento placentário (PIGF) é um membro da família dos fatores de crescimento do endotélio vascular. Ele recruta macrófagos para a lesão aterosclerótica, regula a produção do fator de necrose tumoral-alfa (TNF- $\alpha$ ) e da proteína quimiotática de monócitos-1 (MCP-1) pelos macrófagos, além de estimular a angiogênese patológica.<sup>15</sup> Sua função biológica não está totalmente compreendida, mas parece estar envolvido no início do processo inflamatório.<sup>36</sup> Heeschen et al. demonstraram que níveis elevados de PIGF não somente identificam pacientes com dor torácica que desenvolveram SCA, mas também aqueles pacientes com risco aumentado de instabilidade recorrente após a alta hospitalar. Além disso, uma única medida inicial de PIGF parece melhorar a informação preditiva e prognóstica adquirida com os tradicionais marcadores inflamatórios. Assim, o PIGF demonstra ser um iniciador do processo inflamatório e um promissor biomarcador na formação e ruptura da placa.<sup>51</sup> Além de ser um útil preditor de reações adversas em pacientes com SCA a curto prazo, também parece ser um forte preditor a longo prazo dessas mesmas reações.<sup>52</sup>

Muitos tipos de células produzem PIGF, incluindo células endoteliais, células musculares lisas, células inflamatórias, células hematopoiéticas, queratinócitos, células da medula óssea e neurônios, especialmente quando as mesmas são ativadas. Além disso, o PIGF parece estar envolvido na patogênese da doença renal isquêmica e doenças isquêmicas da retina,<sup>53</sup> sendo que sua importância clínica ainda precisa ser comprovada em estudos que avaliem seus aspectos laboratoriais e clínicos.<sup>15</sup>

### Fator de necrose tumoral-alfa

O fator de necrose tumoral-alfa (TNF- $\alpha$ ) interage com receptores de células endoteliais vasculares, o que leva a um aumento na permeabilidade vascular. Ele é secretado por macrófagos, linfócitos e monócitos, sendo

seu principal efeito fisiológico promover a resposta imune e inflamatória. Após sua expressão, o TNF- $\alpha$  irá ligar-se a receptores específicos transmembrânicos, muitos dos quais são do tipo I e III e, assim, diferentes cascatas de sinalização são ativadas, o que estimula múltiplas respostas biológicas.<sup>54</sup> O TNF- $\alpha$  está associado à placa aterosclerótica, com deposição e ativação de elementos celulares na parede dos vasos e, possivelmente, à progressão da aterosclerose. Também é expresso em resposta à isquemia transitória do miocárdio e à reperfusão,<sup>55</sup> além de estar envolvido na associação de hipertensão e dislipidemia com obesidade e resistência à insulina.<sup>56</sup> No tecido adiposo, ele inibe a produção de adiponectina e estimula a produção de IL-6, o que também contribui para essa resistência.<sup>57</sup> Estudos demonstram que pacientes obesos apresentam níveis de TNF- $\alpha$  maiores quando comparados ao grupo controle, sugerindo que a obesidade está associada ao aumento dos níveis plasmáticos dessa citocina.<sup>58</sup>

O TNF- $\alpha$  está presente no sangue de pacientes com doença isquêmica cardíaca crônica e na SCA. Em pacientes com IAM-SST, os níveis de TNF- $\alpha$  são significativamente mais elevados 48 horas após o início dos sintomas, em conjunto com altas concentrações de PCR na admissão, sendo assim um preditor independente de eventos cardiovasculares.<sup>59</sup> Portanto, na atualidade, o TNF- $\alpha$  é reconhecido como uma importante citocina pró-inflamatória com largo espectro de ação, podendo ser avaliado na SCA e em outras condições clínicas.

### Moléculas de adesão

As células endoteliais em contato com o fluxo sanguíneo normalmente resistem à adesão de leucócitos. Por estímulos pró-inflamatórios, que incluem uma dieta rica em ácidos graxos saturados, hipercolesterolemia, obesidade, hiperglicemia, resistência à insulina, hipertensão e tabagismo, desencadeia-se a expressão endotelial de várias moléculas de adesão. No contexto de recrutamento dos leucócitos, a molécula de adesão de células vasculares-1 (VCAM-1), a molécula de adesão intercelular (ICAM-1) e a E-selectina parecem ter um papel importante na aderência dos leucócitos presentes no ateroma nascente. Com a adesão dos leucócitos à camada endotelial ativada, ocorre a transmigração dos mesmos, por diapedese, entre as células intactas, iniciando-se o processo aterosclerótico.<sup>29,60</sup> Moléculas solúveis de adesão são detectáveis em níveis baixos no soro de indivíduos saudáveis, mas estão aumentadas em pacientes com doenças de etiologia inflamatória ou vascular. Formas solúveis dessas moléculas são consideradas marcadores celulares das

suas expressões.<sup>60</sup> Vários estudos têm demonstrado a expressão dessas moléculas na superfície do endotélio onde ocorrem as placas fibrosas contendo lipídeos. Essa expressão aumenta vastamente após a injúria vascular. Dados desses estudos sugerem que as moléculas de adesão são fundamentais para o recrutamento dos monócitos e, portanto, para o início e progressão da doença aterosclerótica.<sup>61</sup> A análise das moléculas de adesão possui muitas limitações metodológicas. Elas são bastante instáveis e pouco se sabe sobre a sua depuração,<sup>62,63</sup> sendo necessárias evidências adicionais para que esses marcadores sejam adotados na prática clínica.

### D-Dímero

O D-dímero é um marcador exclusivo de degradação da fibrina, formado pela ação sequencial de três enzimas: trombina, fator XIIIa e plasmina. Primeiro, a trombina cliva o fibrinogênio, produzindo monômeros de fibrina que polimerizam e servem como um modelo para a formação de fator XIIIa e plasmina. Após, a trombina ativa o fator XIII plasmático a ligar-se a polímeros de fibrina para produzir o fator XIIIa. O fator XIIIa catalisa a formação de ligações covalentes entre os domínios D na fibrina polimerizada. A plasmina degrada o retículo de fibrina e libera produtos da degradação da fibrina, expondo o D-dímero. A utilidade clínica da mensuração do D-dímero foi estabelecida em algumas situações clínicas, mais notadamente para exclusão de trombose venosa.<sup>64</sup> Um estudo evidenciou que elevados níveis de D-dímero estão associados a elevações no risco de futuros IAM entre indivíduos saudáveis, sugerindo que a ativação do sistema fibrinolítico pode ocorrer anos antes da oclusão arterial coronariana.<sup>65</sup> Outro estudo indicou o D-dímero como um marcador precoce de diagnóstico na isquemia coronariana em pacientes com dor torácica.<sup>66</sup> Também foi observado um aumento nos níveis de D-dímero em pacientes com IAM, porém não houve correlação de seus níveis com a cTnT, o que indica que não há uma associação direta entre a intensidade da ativação do sistema fibrinolítico e a extensão do dano no miocárdio.<sup>67</sup>

## BIOMARCADORES DE ISQUEMIA

### Ácidos graxos livres

Em condições aeróbicas, os ácidos graxos livres (FFA) de cadeia longa não esterificada representam a principal fonte metabólica para a contratilidade do miocárdio, respondendo por quase dois terços do ATP gerado, sendo que o metabolismo da glicose gera o terço

restante da demanda de oxigênio para o miocárdio.<sup>68</sup> Os mecanismos de captação dos FFA pelos miócitos não estão totalmente elucidados, mas envolvem difusão ativa e/ou passiva mediada por carreador.<sup>69</sup> Durante hipóxia e isquemia, os FFA não esterificados causam efeitos prejudiciais ao tecido cardíaco e estão associados com um aumento na incidência de arritmia ventricular e morte em pacientes com IAM.<sup>70</sup>

A maioria dos ácidos graxos está ligada à albumina, sendo que apenas uma pequena quantidade do total presente na circulação está na forma solúvel livre (FFAu). Com base em achados preliminares, concentrações de FFAu, ao invés de FFA, podem fornecer dados mais seguros na avaliação da fisiopatologia da doença coronariana. Os mecanismos que provocam a elevação dos níveis de FFAu na circulação ainda não estão bem claros, mas acredita-se que suas concentrações resultem do aumento das catecolaminas sanguíneas, que estimulam a liberação de FFA através da lipólise dos adipócitos. Desta forma, ocorrendo isquemia miocárdica, há uma redução da utilização de FFA pelos miócitos.<sup>36</sup> As concentrações de FFAu são determinadas a partir da relação entre FFA sérico e a albumina. Numerosos estudos sugerem que o aumento das concentrações de FFAu podem ser um indicador precoce de isquemia miocárdica no IAM.<sup>71</sup> Entretanto, são necessários estudos adicionais para avaliar o potencial desse marcador em pacientes admitidos com dor torácica no serviço de emergência.

### Albumina modificada pela isquemia

Devido à alteração conformacional em seu N-terminal provocada pela isquemia, a albumina perde a capacidade de se ligar a metais de transição, como cobre, níquel e cobalto.<sup>11,72</sup> Essa alteração da albumina ocorre muito rapidamente após a isquemia, com um pico em seis horas, e permanece assim até 12 horas após o evento isquêmico, permitindo detectar uma isquemia antes do desenvolvimento da necrose miocárdica.<sup>73-75</sup> O decréscimo da capacidade de ligação da albumina aos metais de transição pode ser medido através da adição de uma quantidade específica de cobalto ao soro do paciente, seguida por uma medida colorimétrica que determina a quantidade de cobalto livre, sendo dosada indiretamente a albumina modificada pela isquemia (IMA).<sup>12</sup> Recentemente foi demonstrado que o tipo de metal utilizado no ensaio laboratorial influencia nas características diagnósticas do teste, sendo que o níquel foi discretamente superior ao cobalto na detecção da isquemia do miocárdio.<sup>76</sup> Muitas pesquisas vem sendo realizadas, com alguns resultados promissores que demonstram o papel da IMA como um biomarcador

sensível para identificação de SCA.<sup>77</sup> No entanto, os níveis de IMA podem aumentar em outras situações não necessariamente associadas à isquemia cardíaca, como na doença renal crônica associada à anemia,<sup>78</sup> no diabetes *mellitus* tipo 2<sup>79</sup> e na síndrome metabólica.<sup>80</sup> A proposta de que ERO tais como o superóxido e os radicais hidroxila gerados durante a isquemia/reperfusão modificam o N-terminal da albumina, formando a IMA, levou Roy et al.<sup>81</sup> a conduzirem estudos para o desenvolvimento de um modelo de formação de IMA *in vitro*. Essa investigação mostrou que a formação de IMA está diretamente relacionada à geração de ERO. Os dados suportam a hipótese de que ERO, especificamente o radical estudado hidroxila, podem modificar quimicamente a albumina *in vivo*, resultando na formação de IMA.<sup>81</sup>

Uma metanálise incluindo oito estudos, com mais de 1800 pacientes com suspeita de isquemia miocárdica, mostrou que a combinação de ECG, troponina e IMA teve 94,4% de sensibilidade e 97,1% de valor preditivo negativo para a exclusão diagnóstica de SCA na emergência hospitalar.<sup>82</sup> Entretanto, algumas perguntas permanecem sem resposta em relação à IMA e ao seu método de dosagem. O método parece ter limitada especificidade, com muitos resultados falso positivos. Também parece haver considerável sobreposição entre os resultados obtidos em indivíduos normais e isquêmicos, fazendo com que alguns autores não recomendem o uso da IMA como um marcador útil para o diagnóstico da SCA.<sup>83</sup>

## BIOMARCADOR DE DISFUNÇÃO CARDÍACA

### Peptídeo natriurético tipo B

O peptídeo natriurético tipo B (BNP) é um neuro-hormônio sintetizado predominantemente no ventrículo miocárdico e liberado na circulação em resposta à dilatação ventricular e sobrecarga de pressão na parede miocárdica, na ausência de necrose, precedendo a angina e as alterações no segmento ST.<sup>84,85</sup> O pró-BNP é sintetizado como um pró-hormônio pelos miócitos cardíacos e sofre clivagem enzimática para produzir o N-terminal pró-BNP (NT-proBNP) e BNP.<sup>86</sup>

Há uma forte evidência de que dosagem de BNP/NT-proBNP é um dos melhores preditores de mortalidade.<sup>15</sup> Em um estudo, o NT-proBNP foi significativamente mais elevado na fase aguda precoce no grupo com SCA sem elevação do segmento ST do que no grupo com elevação do segmento ST e SCA, apesar de valores de cTnT e CK-MB serem mais baixos neste grupo. Com isso, foi possível concluir que o

NT-proBNP é também um sensível marcador de isquemia cardíaca, elevando-se precocemente se comparado aos marcadores convencionais de dano miocárdico.<sup>86</sup>

Altas concentrações de BNP/NT-proBNP estão associadas a um alto risco de morte ou insuficiência cardíaca, independentemente de outras variáveis prognósticas.<sup>87</sup> No entanto, elevações dos peptídeos natriuréticos são apenas indicativos de estresse hemodinâmico e estado de sobrecarga de fluidos, não sendo específicos para doença cardíaca. Seus níveis podem estar elevados na presença de arritmia arterial, embolia pulmonar, insuficiência renal, doenças hepáticas e hipertensão pulmonar. Também se elevam em situações onde há um desencadeamento do sistema renina-angiotensina.<sup>15,88</sup>

De acordo com os trabalhos publicados recentemente, a maior utilidade do BNP não é no campo diagnóstico e sim no prognóstico. Em todos os cenários em que o BNP foi estudado, ele aparece como um dos principais preditores independentes de eventos cardiovasculares. Assim, além da insuficiência cardíaca descompensada ou ambulatorial, observa-se valor prognóstico nas síndromes isquêmicas agudas, embolia pulmonar, insuficiência renal e, até mesmo, na população geral sem cardiopatia.<sup>87,89</sup>

## CONCLUSÕES

Considerando que a doença isquêmica cardíaca é a principal causa de mortalidade no Brasil e no mundo, e que a sua prevalência está aumentando, é importante aprofundar o estudo acerca dos biomarcadores laboratoriais úteis na avaliação diagnóstica e na estratificação de risco da SCA. Neste sentido, vários marcadores têm apresentado eficácia na detecção da necrose, isquemia, inflamação, desestabilização da placa e disfunção cardíaca. No entanto, as troponinas cardíacas continuam sendo consideradas o padrão ouro para o diagnóstico do IAM. Além disso, com o desenvolvimento dos recentes métodos ultrasensíveis para mensuração das troponinas cardíacas, tem sido possível detectar a lesão cardíaca dentro de duas horas, melhorando substancialmente o diagnóstico precoce do IAM, particularmente em pacientes com dor torácica recente. Outros biomarcadores vêm apresentando relevância especialmente em relação ao prognóstico e estratificação de risco dos pacientes com cardiopatia isquêmica, com destaque para o BNP.

## REFERÊNCIAS

1. Ministério da Saúde [homepage na Internet]. Datasus [citado 2010 abr 09]. Indicadores e dados básicos 2008. Taxa de Mortalidade Específica por Doenças do Aparelho

2. Lopez AD, Mathers CD. Measuring the global burden of disease and epidemiological transitions: 2002-2030. *Ann Trop Med Parasitol.* 2006;100:481-99.
3. Anderson JL, Adams CD, Antman EM, et al. ACC/AHA 2007 Guidelines for the management of patients with unstable angina/ non-ST-elevation myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol.* 2007;50:e1-e157.
4. Piegas LS, Feitosa G, Mattos LA, et al. Sociedade Brasileira de Cardiologia. Diretriz da Sociedade Brasileira de Cardiologia sobre tratamento do infarto agudo do miocárdio com supradesnível do segmento ST. *Arq Bras Cardiol.* 2009;93: e179-e264.
5. Thygesen K, Alpert JS, White HD. Universal definition of myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol.* 2007;50:2173-95.
6. Nicolau JC, Timerman A, Piegas LS, et al. Diretrizes da Sociedade Brasileira de Cardiologia sobre angina instável e infarto agudo do miocárdio sem supradesnível do segmento ST (II edição, 2007). *Arq Bras Cardiol.* 2007;89:e89-e131.
7. Bassand JP, Hamm CW, Ardissino D, et al. Guidelines for the diagnosis and treatment of non-ST-segment elevation acute coronary syndromes. *Eur Heart J.* 2007;28:1598-660.
8. Packard RR, Libby P. Inflammation in atherosclerosis: from vascular biology to biomarker discovery and risk prediction. *Clin Chem.* 2008; 54:24-38.
9. Davies MJ, Thomas AC, Knapman PA, et al. Intramyocardial platelet aggregation in patients with unstable angina suffering sudden ischemic cardiac death. *Circulation.* 1986; 73:418-27.
10. Berenshtein, E, Mayer B, Goldberg C, et al. Patterns of mobilization of copper and iron following myocardial ischemia: possible predictive criteria for tissue injury. *J Mol Cell Cardiol.* 1997;29:3025-34.
11. Mccord JM. Oxygen-derived free radicals in postischemic tissue injury. *N Engl J Med.* 1985;312:159-63.
12. Bar-Or D, Lau E, Winkler JV. A novel assay for cobalt-albumin binding and its potential as a marker for myocardial ischemia: a preliminary report. *J Emerg Med.* 2000;19:311-5.
13. Lippi G, Montagnana M, Salvagno GL, et al. Potential value for new diagnostic markers in the early recognition of acute coronary syndromes. *CJEM.* 2006;8:27-31.
14. Collinson PO, GAZE DC. Biomarkers of cardiovascular damage and dysfunction-an overview. *Heart Lung Circ.* 2007;16, supl. 3:S71-S82.
15. Singh V, Martinezclark P, Pascual M, et al. Cardiac biomarkers- the old and the new: a review. *Coron Artery Dis.* 2010;21:244-56.
16. Brogan Jr GX, Friedman S, McCuskey C, et al. Evaluation of a new rapid quantitative immunoassay for serum myoglobin versus CK-MB for ruling out acute myocardial infarction in the emergency department. *Ann Emerg Med.* 1994;24:665-71.
17. Britton CV, Hernandez A, Roberts R. Plasma creatine kinase isoenzyme determinations in infants and children – Characterization in normal patients and after cardiac catheterization and surgery. *Chest.* 1980;77:758-60.
18. Morrow DA, Cannon CP, Jesse RL, et al. National Academy of Clinical Biochemistry Laboratory Medicine Practice Guidelines: Clinical characteristics and utilization of biochemical markers in acute coronary syndromes. *Clin Chem.* 2007;53:552-74.
19. Panteghini M. Diagnostic application of CK-MB mass determination. *Clin Chim Acta.* 1998;272:23-31.

20. Schreier T, Kedes L, Gahlmann R. Cloning, structural analysis, and expression of the human slow twitch skeletal muscle/cardiac troponin C gene. *J Biol Chem.* 1990;265:21247-53.
21. Katus HA, Remppis A, Looser S, et al. Enzyme linked immuno assay of cardiac troponin T for the detection of acute myocardial infarction in patients. *J Mol Cell Cardiol.* 1989;21:1349-53.
22. Bodor GS, Porter S, Landt Y, et al. Development of monoclonal antibodies for an assay of cardiac troponin-I and preliminary results in suspected cases of myocardial infarction. *Clin Chem.* 1992;38:2203-14.
23. O'Donoghue M, Morrow DA. The future of biomarkers in the management of patients with acute coronary syndromes. *Curr Opin Cardiol.* 2008;23:309-14.
24. Babuin L, Jaffe AS. Troponin: the biomarker of choice for the detection of cardiac injury. *CMAJ.* 2005;173:1191-202.
25. Reichlin T, Hochholzer W, Bassetti S, et al. Early diagnosis of myocardial infarction with sensitive cardiac troponin assays. *N Engl J Med.* 2009;361:858-67.
26. De Ferranti S, Rifai N. C-reactive protein and cardiovascular disease: a review of risk prediction and interventions. *Clin Chim Acta.* 2002;317:1-15.
27. Tracy RP. Inflammation in cardiovascular disease: cart, horse, or both? *Circulation.* 1998;97:2000-2.
28. Clearfield MB. C-reactive protein: a new risk assessment tool for cardiovascular disease. *J Am Osteopath Assoc.* 2005;105:409-16.
29. Libby P. Inflammation in atherosclerosis. *Nature.* 2002;420:868-74.
30. Scirica BM, Morrow DA, Cannon CP, et al. Clinical application of C-reactive protein across the spectrum of acute coronary syndromes. *Clin Chem.* 2007;53:1800-7.
31. Futterman LG, Lemberg L. Novel markers in the acute coronary syndrome: BNP, IL-6, PAPP-A. *Am J Crit Care.* 2002;11:168-72.
32. Ramos AM, Pellanda LC, Gus I et al. Marcadores inflamatórios da doença cardiovascular em idosos. *Arq Bras Cardiol.* 2008;92:233-40.
33. Souza JRM, Oliveira RT, Blotta MHSL, et al. Níveis séricos de interleucina-6 (IL-6), interleucina-18 (IL-18) e proteína C reativa (PCR) na síndrome coronariana aguda sem supradesnívelamento do ST em pacientes com diabetes tipo 2. *Arq Bras Cardiol.* 2008;90:294-99.
34. Zhang R, Brennan ML, Fu X, et al. Association between myeloperoxidase levels and risk of coronary artery disease. *JAMA.* 2001;286:2136-42.
35. Baldus S, Heeschen C, Meinertz T, et al. Myeloperoxidase serum levels predict risk in patients with acute coronary syndromes. *Circulation.* 2003;108:1440-5.
36. Apple FS, Wu AH, Mair J, et al. Future biomarkers for detection of ischemia and risk stratification in acute coronary syndrome. *Clin Chem.* 2005;51:810-24.
37. Armstrong EJ, Morrow DA, Sabatine MS. Inflammatory biomarkers in acute coronary syndromes: Part IV: Matrix metalloproteinases and biomarkers of platelet activation. *Circulation.* 2006;113:e382-5.
38. Creemers EE, Cleutjens JP, Smits JF, et al. Matrix metalloproteinase inhibition after myocardial Infarction: A new approach to prevent heart failure? *Circ Res.* 2001;89:201-10.
39. Squire IB, Evans J, Ng LL, et al. Plasma MMP-9 and MMP-2 following acute myocardial infarction in man: correlation with echocardiographic and neurohumoral parameters of left ventricular dysfunction. *J Card Fail.* 2004;10:328-33.
40. Celik T, Iyisoy A, Kardesoglu E, et al. Matrix metalloproteinases in acute coronary syndromes: a new therapeutic target? *Int J Cardiol.* 2009;134:402-4.
41. Lawrence JB, Oxvig C, Overgaard MT, et al. The insulin-like growth factor (IGF)-dependent IGF binding protein-4 protease secreted by human fibroblasts is pregnancy-associated plasma protein-A. *Proc Natl Acad Sci USA.* 1999;96:3149-53.
42. Bayes-Genis A, Conover CA, Overgaard MT, et al. Pregnancy-associated plasma protein A as a marker of acute coronary syndromes. *N Engl J Med.* 2001;345:1022-9.
43. Lund J, Qin QP, Ilva T, et al. Circulating pregnancy-associated plasma protein A predicts outcome in patients with acute coronary syndrome but no troponin I elevation. *Circulation.* 2003;108:1924-6.
44. Moresco RN, Bem AF, Paz da Silva JE. Circulating CD40 ligand in peripheral arterial disease. *Thromb Res.* 2007;120:781-2.
45. Schönbeck U, Varo N, Libby P, et al. Soluble CD40L and cardiovascular risk in women. *Circulation.* 2001;104:2266-8.
46. Heeschen C, Dimmeler S, Hamm CW, et al. Soluble CD40 ligand in acute coronary syndromes. *N Engl J Med.* 2003;348:1104-11.
47. Lee SP, Ataga KI, Orringer EP, et al. Biologically active CD40 ligand is elevated in sickle cell Anemia. Potential role for platelet-mediated inflammation. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2006;26:1626-31.
48. Kato K, Santana-Sahagún E, Rassenti LZ, et al. The soluble CD40 ligand sCD154 in systemic lupus erythematosus. *J Clin Invest.* 1999;104:947-55.
49. Damas JK, Otterdal K, Yndestad A, et al. Soluble CD40 ligand in pulmonary arterial hypertension. Possible pathogenic role of the interaction between platelets and endothelial cells. *Circulation.* 2004;110: 999-1005.
50. Roselli M, Mineo TC, Basili S, et al. Soluble CD40 ligand plasma levels in lung cancer. *Clin Cancer Res.* 2004;10:610-4.
51. Heeschen C, Dimmeler S, Fichtlscherer S, et al. Prognostic value of placental growth factor in patients with acute chest pain. *JAMA.* 2004;291:435-41.
52. Lenderink T, Heeschen C, Fichtlscherer S, et al. Elevated placental growth factor levels are associated with adverse outcomes at four-year follow-up in patients with acute coronary syndromes. *J Am Coll Cardiol.* 2006;47:307-11.
53. Green CJ, Lichtlen P, Huynh NT, et al. Placenta growth factor gene expression is induced by hypoxia in fibroblasts: a central role for metal transcription factor-1. *Cancer Res.* 2001;61:2696-703.
54. Martín-Ventura JL, Blanco-Colio LM, Tuñón J, et al. Biomarkers in cardiovascular medicine. *Rev Esp Cardiol.* 2009;62:677-88.
55. Ridker PM, Rifai N, Pfeffer M, et al. Elevation of tumor necrosis factor-alpha and increase risk of recurrent coronary events after myocardial infarction. *Circulation.* 2000;101:2149-53.
56. Recasens M, Ricart W, Fernández-Real JM. Obesity and inflammation. *Rev Med Univ Navarra.* 2004;48:49-54.
57. Laimer M, Ebenbichler CF, Kaser S, et al. Markers of chronic inflammation and obesity: a prospective study on the reversibility of this association in middle-aged women

- undergoing weight loss by surgical intervention. *Int J Obesity*. 2002;26:659-62.
58. Solá E, Jover A, López-Ruiz A, et al. Parameters of inflammation in morbid obesity: lack of effect of moderate weight loss. *Obes Surg*. 2009;19:571-6.
  59. González M, Ruiz-Ros JA, Pérez-Paredes M, et al. Prognostic value of tumor necrosis factor- $\alpha$  in patients with ST-segment elevation acute myocardial infarction. *Rev Esp Cardiol*. 2007;60:1233-41.
  60. Turhan H, Erbay AR, Yasar AS, et al. Plasma soluble adhesion molecules; intercellular adhesion molecule-1, vascular cell adhesion molecule-1 and E-selectin levels in patients with isolated coronary artery ectasia. *Coron Artery Dis*. 2005;16:45-50.
  61. Huo Y, Ley K. Adhesion molecules and atherogenesis. *Acta Physiol Scand*. 2001;173:35-43.
  62. Blann AD, Lip GYH. Cell adhesion molecules in cardiovascular disease – what can soluble levels tell us? *J Clin Endocr Metab*. 2000;85:1745-7.
  63. Gearing AJ, Newmann W. Circulating adhesion molecules in disease. *Immunol Today*. 1993;14:506-12.
  64. Adam SS, Key NS, Greenberg CS. D-dimer antigen: current concepts and future prospects. *Blood*. 2009;113:2878-87.
  65. Ridker PM, Hennekens CH, Cerskus A, et al. Plasma concentration of cross-linked fibrin degradation product (D-dimer) and the risk of future myocardial infarction among apparently healthy men. *Circulation*. 1994;90:2236-40.
  66. Bayes-Genis A, Mateo J, Santaló M, et al. D-Dimer is an early diagnostic marker of coronary ischemia in patients with chest pain. *Am Heart J*. 2000;140:379-84.
  67. Moresco RN, Vargas LC, Júnior RH, et al. Lack of association between cardiac troponin T and D-dimer in the evaluation of myocardial damage. *J Clin Lab Anal*. 2005;19:282-4.
  68. Liedtke AJ. Alterations of carbohydrate and lipid metabolism in the acutely ischemic heart. *Prog Cardiovasc Dis*. 1981;23:321-36.
  69. Van der Vusse GJ, Van Bilsen M, Glatz JF, et al. Critical steps in cellular fatty acid uptake and utilization. *Mol Cell Biochem*. 2002;239:9-15.
  70. Azzazy HM, Pelsers MM, Christenson RH. Unbound free fatty acids and heart-type fatty acid-binding protein: diagnostic assays and clinical applications. *Clin Chem*. 2006;52:19-29.
  71. Kleinfeld AM, Prothro D, Brown DL, et al. Increases in serum unbound free fatty acid levels following coronary angioplasty. *Am J Cardiol*. 1996;78:1350-4.
  72. Sadler PJ, Tucker A, Viles JH. Involvement of a lysine residue in the N-terminal Ni<sup>2+</sup> and Cu<sup>2+</sup> binding site of serum albumins. Comparison with Co<sup>2+</sup>, Cd<sup>2+</sup> and Al<sup>3+</sup>. *Eur J Biochem*. 1994;220:193-200.
  73. Bar-Or D, Curtis G, Rao N, et al. Characterization of the Co<sup>+2</sup> and Ni<sup>+2</sup> binding amino-acid residues of the N-terminus of human albumin: an insight into the mechanism of a new assay for myocardial ischemia. *Eur J Biochem*. 2001;268:42-7.
  74. Christenson RH, Duh SH, Sanhai WR, et al. Characteristics of an albumin cobalt binding test for assessment of acute coronary syndrome patients: a multicenter study. *Clin Chem*. 2001;47:464-70.
  75. Immanuel S, Sanjaya AI. Albumin cobalt binding (ACB) test: its role a novel marker of acute coronary syndrome. *Acta Med Indones*. 2006;38:92-6.
  76. Da Silva SH, Hausen BS, Silva DB, et al. Characteristics of a nickel-albumin binding assay for assessment of myocardial ischaemia. *Biomarkers* 2010;15:353-7.
  77. Sinha MK, Roy D, Gaze DC, et al. Role of “Ischemia modified albumin”, a new biochemical marker of myocardial ischaemia, in the early diagnosis of acute coronary syndromes. *Emerg Med J*. 2004;21:29-34.
  78. Cichota LC, Moresco RN, Duarte MM, et al. Evaluation of ischemia-modified albumin in anemia associated to chronic kidney disease. *J Clin Lab Anal*. 2008;22:1-5.
  79. Kaefer M, Piva SJ, De Carvalho JA, et al. Association between ischemia modified albumin, inflammation and hyperglycemia in type 2 diabetes mellitus. *Clin Biochem*. 2010;43:450-4.
  80. Gottlieb MG, Da Cruz IBM, Duarte MMF, et al. Associations among metabolic syndrome, ischemia, inflammatory, oxidatives, and lipids biomarkers. *J Clin Endocrinol Metab*. 2010;95:586-91.
  81. Roy D, Quiles J, Aldama G, et al. Ischemia Modified Albumin for the assessment of patients presenting to the emergency department with acute chest pain but normal or non-diagnostic 12-lead electrocardiograms and negative cardiac troponin T. *Int J Cardiol*. 2004;97:297-301.
  82. Peacock F, Morris DL, Anwaruddin S, et al. Meta-analysis of ischemia-modified albumin to rule out acute coronary syndromes in the emergency department. *Am Heart J*. 2006;152:253-62.
  83. Keating L, Bengler JR, Beetham R, et al. The PRIMA study: presentation ischaemia-modified albumin in the emergency department. *Emerg Med J*. 2006;23:764-8.
  84. de Lemos JA, Morrow DA, et al. The prognostic value of B-type natriuretic peptide in patients with acute coronary syndromes. *N Engl J Med*. 2001;345:1014-21.
  85. de Lemos JA, McGuire DK, Drazner MH. B-type natriuretic peptide in cardiovascular disease. *Lancet*. 2003;362:316-22.
  86. Ogawa A, Seino Y, Yamashita T, et al. Difference in elevation of N-terminal pro-BNP and conventional cardiac markers between patients with ST elevation vs non-ST elevation acute coronary syndrome. *Circ J*. 2006;70:1372-8.
  87. Wang TJ, Larson MG, Levy D, et al. Plasma natriuretic peptide levels and risk of cardiovascular events and death. *N Engl J Med*. 2004;350:655-63.
  88. Januzzi JL Jr, Camargo CA, Anwaruddin S, et al. The N-terminal pro-BNP investigation of dyspnea in the emergency department. *Am J Cardiol*. 2005;95:948-54.
  89. Daniels LB, Maisel AS. Natriuretic peptides. *J Am Coll Cardiol*. 2007;50:2357-68.