

Artigo Original

A IMPORTÂNCIA DA IMPLANTAÇÃO DO TESTE DE TROPONINA DE ALTA SENSIBILIDADE COMO MARCADOR CARDÍACO EM HOSPITAIS DA AERONÁUTICA DE SEGUNDO ESCALÃO REFORÇADO*THE IMPORTANCE OF THE IMPLANTATION OF THE HIGH SENSITIVITY TROPONIN TEST AS A CARDIAC MARKER IN THE SECOND REINFORCED AIR FORCE HOSPITAL*Luiz Carlos Mendes Bonoto¹Luiz Gustavo de Oliveira²**RESUMO**

OBJETIVO: Avaliar a importância da implantação da dosagem de troponina de alta sensibilidade em Hospitais da Força Aérea de 2º Escalão Reforçado. **MÉTODOS:** Trabalho de revisão e levantamento bibliográfico com coleta de dados em fontes secundárias. A busca foi realizada durante os meses de agosto de 2018 a março de 2019. **RESULTADOS:** As troponinas têm recebido crescente atenção como marcadores altamente específicos e sensíveis de injúria celular cardíaca. Em pacientes com Infarto Agudo do Miocárdio (IAM), a elevação da atividade da creatinofosfoquinase é detectada entre 4 a 6 horas após o início da dor, sendo que a troponina I e a troponina T de alta sensibilidade tornam-se mensuráveis entre 3 a 4 horas após o início do IAM. **CONCLUSÃO:** Verificou-se, por meio de diferentes estudos, que a utilização da dosagem de Troponina, devido à alta especificidade e sensibilidade, pode diagnosticar precocemente o IAM, proporcionando rapidez no tratamento e redução da mortalidade.

Palavras-chave: Infarto Agudo do Miocárdio. Troponina de alta sensibilidade. Marcadores cardíacos.

ABSTRACT

AIMS: Evaluated the importance of the implantation of high-sensitivity troponin in the second reinforced Air Force Hospital. **METHODS:** Bibliographical review, based on a bibliographical review with data collection performed in secondary bases. The search was performed during the months of August 2018 to March 2019. **RESULTS:** Troponins have received increasing attention as highly specific and sensitive markers of cardiac cell injury. In patients with Acute Myocardial Infarction (AMI), increased

creatine phosphokinase activity, is rarely detected 4 to 6 hours after pain onset, with high-sensitivity troponin I and troponin T becoming measurable 3 to 4 hours after AMI. **CONCLUSION:** It was verified through different studies that the use of Troponin dosage, due to high specificity and sensitivity, can diagnose early AMI, providing rapid treatment and reduction of mortality.

Keywords: Acute myocardial infarction. High-sensitivity troponin. Markers of cardiac cells.

INTRODUÇÃO

As doenças crônicas degenerativas estão entre as patologias que mais causam mortes no mundo, com destaque para as cardiovasculares. No Brasil, são a maior causa de morte não violenta, sendo maior nos homens que nas mulheres¹.

As doenças do coração e circulatórias, por possuírem alta taxa de morbimortalidade, requerem o diagnóstico precoce de lesão do miocárdio, possibilitando intervenções que possam aumentar a sobrevida do paciente. Dessa forma, o uso de marcadores cardíacos é fundamental, principalmente os específicos e de alta sensibilidade. Uma vez que a utilização de marcadores bioquímicos, para detectar e quantificar a presença de lesão miocárdica, fornecerá ao corpo clínico melhor compreensão dos processos fisiopatológicos e a escolha de estratégias terapêuticas mais efetivas para cada caso².

Vários biomarcadores têm sido utilizado para auxiliar no diagnóstico de Infarto Agudo do Miocárdio (IAM), para estratificação de risco, escolha do tratamento adequado e predição de eventos após a Síndrome Coronariana Aguda (SCA)³. Os marcadores mais comuns para se avaliar lesão miocárdica devido a suas elevações sistêmicas são: troponina⁴, creatinoquinase fração MB (CK-MB)⁵, mioglobina e proteína de ligação de

1 - Tenente-Coronel Farmacêutico Bioquímico - ESBQ; Email: luizcbonoto@gmail.com

2 - 2º Tenente Farmacêutico Bioquímico - ESBQ

Contato: Esquadrão de Saúde de Barbacena- ESBQ. R. Santos Dumont, 149, Barbacena, MG - CEP:36.205-058.

ácidos graxos tipo cardíaca (H-FABP)⁶, sendo que alguns são amplamente usados na prática clínica e outros ainda não possuem evidências científicas para seu uso clínico. Esses testes possuem grande variabilidade analítica, de sensibilidade e especificidade, de metodologias empregadas e também de custo financeiro⁷.

A CK-total é a enzima reguladora da produção e uso do fosfato de alta energia nos tecidos contráteis. É composta de subunidades B (*brain*) e M (*muscle*) que se combinam formando a CK-MM (muscular), CK-BB (cerebral) e CK-MB (miocárdica)⁵.

A especificidade da CK-total é baixa para lesões do músculo cardíaco, diferente da CK-MB, que é encontrada predominantemente no músculo cardíaco. Enquanto na dosagem de CK-MB determina-se a atividade enzimática, o teste de CK-MB massa detecta sua concentração, independentemente de sua atividade, incluindo enzimas ativas e inativas, o que torna o teste de CK-MB massa mais sensível e confiável que os testes de CK-MB atividade⁸.

Avanços recentes trouxeram maior acurácia para alguns desses testes. As chamadas troponinas de alta sensibilidade, pois possuem a capacidade de serem detectadas em pequenas concentrações com maior precisão, inclusive em indivíduos aparentemente livres de doença cardiovascular⁹. Recentemente, ensaios de alta sensibilidade foram desenvolvidos com imprecisão menor que 10%, abaixo do percentil 99 de uma população normal de referência¹⁰. Quanto maior a sensibilidade, melhor a capacidade de detectar pequenas quantidades de necrose miocárdica¹¹.

As troponinas cardíacas (Tnc) são biomarcadores considerados altamente sensíveis e específicos para a detecção de necrose miocárdica. São um complemento essencial aos critérios clínicos e eletrocardiográficos para o diagnóstico de Infarto Agudo do Miocárdio (IAM), de acordo com diretriz desenvolvida pela *European Society of Cardiology* (ESC), *American College of Chest Physicians* (ACCF), *American Heart Association* (AHA) e *World Heart Federation* (WHF)¹². Na comparação com os ensaios de primeira geração, como CK-MB e troponina, esses métodos mostraram maior sensibilidade na detecção de IAM com suspeita de SCA¹³, além de mostrarem bons preditores de doença arterial coronariana e hipertrofia ventricular esquerda nestes pacientes¹⁴. Mesmo em pacientes com SCA, que tiveram dosagem indetectável de troponina com ensaios de primeira geração, os novos métodos de alta sensibilidade conseguiram discriminar subgrupos de maior mortalidade¹⁵.

A troponina é uma proteína muscular que, juntamente com a tropomiosina, regula a interação entre a actina e a miosina no processo de contração muscular. Há três polipeptídeos de

troponina, os quais se ligam à tropomiosina (TnT), à actina (TnI) e ao cálcio (TnC)⁴. A TnT e a TnI foram descritas como biomarcadores para IAM pela sua especificidade cardíaca, diferente da TnC, que possui sequência de aminoácidos compartilhada com sua isoforma esquelética, responsável pela ausência de valor diagnóstico para lesões miocárdicas⁷.

As troponinas cardíacas são consideradas os mais específicos marcadores de injúria miocárdica, demonstrando superioridade no diagnóstico de Infarto Agudo do Miocárdio (IAM)¹⁶. Desde 1992, seu valor prognóstico foi convincentemente demonstrado¹⁷, sendo de grande valia para prever eventos cardiovasculares adversos, como morte ou infarto do miocárdio. São essenciais para estratificação de risco de pacientes com Síndrome Coronariana Aguda (SCA) sem supradesnivelamento do segmento ST (SST). Entretanto, não devem ser analisadas isoladamente para esse objetivo, porque pacientes sem elevação de troponina cardíaca podem ter um substancial risco de eventos adversos¹⁸.

As Troponinas cardíacas de alta sensibilidade trouxeram não somente agilidade na confirmação diagnóstica, mas também ofereceram grande utilidade para a escolha de diferentes estratégias terapêuticas¹⁹ e para a identificação de pacientes com maior risco para futuros eventos cardiovasculares²⁰.

Exemplo disso se verifica no estudo realizado por Missov e cols.²¹ das troponinas nos pacientes com Insuficiência Cardíaca (IC) avançada, que tem atraído o interesse dos médicos com o propósito de avaliação prognóstica. Muitos indicadores prognósticos têm sido descritos nos pacientes com IC compensada e descompensada²², e vários estudos têm focado a relação entre a elevação das troponinas e o prognóstico na IC, os quais mostraram associação com piores resultados clínicos²³. Além disso, a utilização das troponinas para estratificação de risco na IC descompensada pode melhorar os cuidados do paciente pela identificação daqueles com pior prognóstico, com o propósito de evitar problemas futuros, bem como reduzir os gastos, uma vez que pode evitar o agravamento da doença.

MÉTODOS

O presente trabalho foi desenvolvido através de revisão bibliográfica do tipo exploratória descritiva, baseada em pesquisa de livros e artigos científicos, nas bases de dados Pubmed, Scielo e Lilacs.

Para selecionar os artigos, foram utilizados como descritores: infarto agudo do miocárdio, troponina de alta sensibilidade, creatinoquinase, creatinoquinase fração MB.

A busca pelos trabalhos científicos foi realizada durante os meses de agosto de 2018 a março de 2019.

RESULTADOS

As troponinas têm recebido crescente atenção como marcadores altamente específicos de injúria celular. As troponinas formam um complexo que regula a interação cálcio-dependente da miosina com a actina. São constituídas de três diferentes proteínas (troponina I, C e T) existentes tanto no músculo esquelético quanto cardíaco e codificadas por diferentes genes. A troponina C é idêntica tanto no músculo esquelético como cardíaco, mas os genes codificadores das troponinas I e T, cardíaca e esquelética são diferentes, o que permitiu que anticorpos monoclonais de reatividade cruzada extremamente baixa pudessem ser desenvolvidos, facilitando o diagnóstico do IAM. Em pacientes com IAM, a elevação da atividade da creatinofosfoquinase acima dos valores normais é raramente encontrada de 4 a 6h após o início da dor, fazendo com que o diagnóstico precoce tenha que depender fortemente de alterações eletrocardiográficas típicas. Isso se torna um problema pelo fato de que o eletrocardiograma (ECG) é inconclusivo em até 40% dos pacientes²⁴.

A troponina I cardíaca não se expressa no músculo esquelético humano durante o desenvolvimento fetal, após trauma do músculo esquelético ou durante a regeneração desse tipo de músculo. Ao contrário da CK-MB, a troponina I cardíaca é altamente específica para o tecido miocárdico, não é detectável no sangue de pessoas saudáveis, mostra um aumento proporcionalmente bem maior acima dos valores limite, nos casos de IM, e pode permanecer elevada por sete a 10 dias após o episódio agudo^{25,26}.

Esse fato foi valorizado por Fonarow²⁶ ao implementar um ensaio com a troponina I na avaliação de dor precordial em pacientes que procuravam o serviço de urgência do *UCLA Medical Center*. Por meio do auxílio desse teste, foi possível excluir, com grande segurança, a existência de IM em menos da metade do tempo que com a abordagem tradicional, utilizando a CK-MB. A troponina I e a troponina T tornam-se mensuráveis entre três e quatro horas após o início do IM.

Para tanto acompanharam 773 pacientes que haviam apresentado dor precordial com menos de doze horas, mas sem elevação do segmento ST ao ECG. Verificaram que a troponina T foi positiva em 123 (16%) pacientes e a troponina I em 171 (22%). Entre os 47 pacientes que evoluíram para IM, a troponina T foi positiva em 44 (94%) e a troponina I foi positiva em todos os 47. Entre os 315 pacientes com angina instável, a positividade das troponinas T e I foi respectivamente de 22% e 36%. Ambas as

troponinas provaram ser, de forma independente, fortes preditores de eventos cardíacos²⁶.

A taxa de eventos, morte ou infarto não fatal, nos pacientes com testes negativos foi extremamente baixa (1,1 e 0,3 para troponinas T e I, respectivamente). Mair e col.²⁷ demonstraram que o primeiro sinal de elevação das concentrações de troponina em pacientes com IM ocorria já com três horas e meia de evolução, em 50% dos casos, sendo necessárias, em média, para se obter a mesma taxa de comprometimento com a CK-MB, quatro horas e quarenta e cinco minutos. Com sete horas de evolução, 95% dos pacientes apresentavam alteração da troponina, fato só igualado com a CK-MB após doze horas de início dos sintomas.

Uma das grandes vantagens da dosagem de troponina ao invés de CK-MB é que aquela atinge valores pico de até mais de 40 vezes o limite de detecção, enquanto esta se restringe a seis a nove vezes. Sabe-se também que tanto a troponina I quanto a troponina T apresentam sensibilidade equivalente para o diagnóstico de injúria celular miocárdica. Antman e col.²⁵ estudaram o valor prognóstico dos níveis de troponina I em 1404 pacientes com angina instável ou infarto não-Q. A mortalidade aos 42 dias foi significativamente maior nos 573 pacientes com níveis de troponina I de pelo menos 0,4 ng/mL (21 mortes ou 3,7%) que nos 831 pacientes com troponina I abaixo de 0,4 ng/mL (oito mortes ou 1,0%; p<0,001).

A fração MB da creatinofosfoquinase (CK-MB), por muito tempo, tem sido considerada um marcador para o diagnóstico de IAM, porém é menos sensível e específica, em comparação com as troponinas cardíacas¹⁸. Em torno de 30% dos pacientes, com desconforto torácico em repouso e que não apresentam elevação da CK-MB, terão um diagnóstico de IAM quando avaliados pela dosagem das troponinas cardíacas¹⁸. Além disso, baixos níveis de CK-MB podem ser encontrados no sangue de pessoas saudáveis, assim como níveis elevados ocorrem com lesão do músculo esquelético²⁸.

Em um estudo realizado com 1027 pacientes que foram divididos em quatro grupos de combinação entre a cTnI e a CK-MB massa, observou-se que o diagnóstico de IAM, baseado no critério da Organização Mundial de Saúde²⁹, fora realizado, em parte, sob base nas medidas da CK-MB. Posteriormente, estudos demonstraram que as troponinas cardíacas são indicadores prognósticos mais sensíveis e específicos em pacientes com SCA³⁰.

Em 2000, a Sociedade Europeia de Cardiologia e o Colégio Americano de Cardiologia publicaram a nova definição de infarto baseada na elevação seja da troponina ou da CK-MB, como um desses critérios³¹. Na atualidade, pelo fato das troponinas cardíacas serem consideradas

importantes preditores de resultados adversos em pacientes com SCA, as recentes diretrizes^{18,32} têm priorizado o uso desses biomarcadores na avaliação precoce.

Há fortes evidências de que pacientes com SCA e troponina elevada apresentam um risco aumentado para infarto do miocárdio ou morte em 30 dias³³.

Em estudo observacional prospectivo de 3.138 pacientes com SCA com ou sem SST, os investigadores analisaram as medidas de CK ou CK-MB e troponina cardíaca nas primeiras 24 horas de hospitalização³⁴. Os biomarcadores foram interpretados de forma dicotômica (normal *versus* elevado). Em pacientes com CK ou CK-MB normal, a taxa de mortalidade em um ano foi de 6,5% para pacientes com troponina normal *versus* 12,5% para aqueles com troponina elevada (OR não ajustado de 2,06; IC 95% 1,37-3,11; $p = 0,001$). Da mesma forma, entre pacientes com CK ou CK-MB elevada, troponina elevada foi associada com mais alta proporção de óbito em um ano (6,8% *versus* 11,7%; OR não ajustado de 1,83; IC 95% 1,14-2,93; $p = 0,01$). Para pacientes com troponina normal, a taxa de mortalidade em um ano foi semelhante, independente do *status* da CK ou CK-MB (6,5% *versus* 6,8%; $p = 0,86$).

Em modelo de regressão logística multivariado, os investigadores concluem que a dosagem elevada da troponina foi independentemente associada com mais alta mortalidade em seguimento de um ano, enquanto que a CK ou CK-MB não conferiu nenhum valor prognóstico ($p = 0,44$). Os dados deste estudo suportam apenas o uso da troponina cardíaca como biomarcador para o diagnóstico de infarto do miocárdio, assim como para a estratificação de risco em população não selecionada de pacientes com SCA³⁴.

Kontos et al.³⁵ avaliando a mortalidade, em 30 dias, de 2181 pacientes consecutivos sem elevação do segmento ST admitidos na unidade coronariana, observaram que a mortalidade foi mais elevada para pacientes com critério diagnóstico de infarto com base na elevação da CK-MB massa e da cTnI, sendo mais baixa naqueles sem elevação de ambos os biomarcadores e intermediária para pacientes que tinham diagnóstico de infarto apenas pelo critério de elevação da cTnI, mas não de CK-MB massa.

Estudos previamente citados nesta discussão, o poder inerente da cTnI “mascara” o significado prognóstico da CK-MB massa. Esse fato é demonstrado claramente e estatisticamente quando na análise não incluímos a cTnI, mas apenas a CK-MB massa como biomarcador de necrose. A CK-MB massa emerge como variável prognóstica independente para o evento de morte ou infarto (reinfarto) em 30 dias. A não permanência da CK-MB massa como variável prognóstica, quando na análise também é incluída a cTnI, pode ser

explicada pelo problema de colinearidade entre esses dois biomarcadores. Isso deve refletir a maior especificidade inerente às troponinas cardíacas na detecção de injúria miocárdica que, adversamente, implica em resultados adversos^{20,36}. Sendo assim, o significado prognóstico da CK-MB massa seria subestimado quando na análise é incluída a cTnI.

Em estudo prospectivo avaliando 401 pacientes consecutivos com dor torácica de origem cardíaca, os investigadores analisaram o valor prognóstico independente da cTnT e da CK-MB massa com ajuste para variáveis clínicas e eletrocardiográficas. Por meio de análise de regressão logística múltipla, verificou-se que, quando apenas a CK-MB massa (sem a inclusão da cTnT) foi incluída no modelo, ela surge como marcador independente ($p = 0,002$) para eventos cardiovasculares maiores em seguimento de 6 meses. Porém, quando a cTnT é adicionada na análise, a CK-MB massa perde esse valor prognóstico independente ($p = 0,83$), onde a cTnT $> 0,1 \mu\text{g/l}$ ($p = 0,0004$), depressão do segmento ST $> 1 \text{ mm}$ ($p = 0,003$) e a presença de insuficiência cardíaca ($p = 0,016$) emergem como variáveis prognósticas. Portanto, a CK-MB massa parece rastrear a habilidade prognóstica da cTnT, demonstrando não ser variável independente quando a cTnT é analisada em conjunto³⁷.

Marcadores bioquímicos são fundamentais para auxiliar tanto no diagnóstico quanto no prognóstico de pacientes com Síndrome Coronária Aguda (SCA). Tradicionalmente, eram mensuradas as enzimas Creatinoquinase (CK) total e Desidrogenase Láctica (LDH). No entanto, atualmente, outros marcadores bioquímicos, constituintes proteicos da célula muscular e sem função enzimática, têm sido utilizados para esse propósito, denominados de marcadores bioquímicos de lesão miocárdica³⁸.

Embora as troponinas sejam importantes fatores prognósticos de risco, elas não devem ser utilizadas isoladamente para definir o risco de pacientes com SCA. A maior parte dos pacientes que desenvolvem complicações apresenta troponinas normais. Nenhum marcador bioquímico é perfeitamente acurado para determinar dano miocárdico³⁹.

Por outro lado, níveis anormais de marcadores bioquímicos, incluindo as troponinas, não traduzem obrigatoriamente diagnóstico de IAM, nem o mecanismo de lesão miocárdica⁴⁰. Qualquer dano agudo ou crônico ao cardiomiócito pode levar a aumento de troponinas. Se a apresentação clínica não é típica de SCA, devem ser buscadas outras causas de lesão cardíaca relacionadas com aumento de troponinas, como insuficiência cardíaca, embolia pulmonar, insuficiência renal crônica ou sepse. As troponinas também têm valor na avaliação de pacientes com alterações isquêmicas no ECG ou com clínica sugestiva de dor anginosa. Pacientes com troponinas elevadas

apresentam risco aumentado de eventos cardíacos nos primeiros dias de internação, havendo, aparentemente, benefício de manejo específico nessa população⁴⁰.

CONCLUSÃO

Este estudo mostra a importância e a necessidade de implantação e disponibilização deste exame aos dependentes e militares usuários de Hospitais da Força Aérea de 2º Escalão Reforçado, uma vez que não está prevista a prestação deste serviço pelo Laboratório de Análises Clínicas nestes Hospitais, segundo Ordem Técnica N°002.DIRSA/2010. Vários estudos demonstram a importância do teste não só em sua especificidade e sensibilidade na detecção de Infarto Agudo do Miocárdio comparados aos testes de primeira geração, como também no prognóstico e classificação de risco de pacientes acometidos por doenças cardiovasculares, facilitando ao corpo clínico a escolha da melhor conduta para cada paciente, a fim de prevenir problemas futuros e reduzir custos para o Sistema de Saúde da Aeronáutica (SISAU).

REFERÊNCIAS

1. De Padua Mansur A, De Fátima M, Souza M, Timermann A, Antonio J, Ramires F, et al. Tendência do Risco de Morte por Doenças Circulatórias, Cerebrovasculares e Isquêmicas do Coração em 11 Capitais do Brasil de 1980 a 1998. *Arq Bras Cardiol*, 2002; 79.
2. Kehl DW, Iqbal N, Fard A, Kipper BA, De La Parra Landa A, Maisel AS. Biomarkers in acute myocardial injury. *Transl Res*, 2012; 159(4):252–64.
3. Kumar A, Cannon CP. Acute Coronary Syndromes: Diagnosis and Management, Part II. *Mayo Clin Proc*, 2009; 84(11):1021–36.
4. Daubert MA, Jeremias A. The utility of troponin measurement to detect myocardial infarction: review of the current findings. *Vasc Health Risk Manag*, 2010; 6:691–9.
5. Brancaccio P, Lippi G, Maffulli N. Biochemical markers of muscular damage. *Clin Chem Lab Med*, 2010 ; 48(6):757–67.
6. Hendgen-Cotta UB, Merx MW, Shiva S, Schmitz J, Becher S, Klare JP, et al. Nitrite reductase activity of myoglobin regulates respiration and cellular viability in myocardial ischemia-reperfusion injury. *Proc Natl Acad Sci*, 2008; 105(29):10256–61.
7. Miranda MR de, Lima LM. Biochemical markers of acute myocardial infarction. *Rev Médica Minas Gerais*, 2014; 24(1):98–105.
8. Piegas L, Timerman A, Feitosa G, Nicolau J, Mattos L, Andrade M, et al. V Diretriz Da Sociedade Brasileira De Cardiologia Sobre Tratamento Do Infarto Agudo Do Miocárdio Com Supradesnível Do Segmento ST. *Arq Bras Cardiol*, 2015; 105(2):1– 121.
9. Thygesen K, Mair J, Katus H, Plebani M, Venge P, Collinson P, et al. Recommendations for the use of cardiac troponin measurement in acute cardiac care. *Eur Heart J*, 2010; 31(18):2197–204.
10. Christenson RH, Phillips D. Sensitive and high sensitivity next generation cardiac troponin assays: more than just a name. *Pathology*, 2011; 43(3):213–9.
11. Correia LCL, Sodr  FL, Lima JCC, Sabino M, Brito M, Garcia G, et al. Valor prognóstico da troponina I de alta sensibilidade versus troponina T nas síndromes coronarianas agudas. *Arq Bras Cardiol*, 2012; 98(5):406–12.
12. Thygesen K, Alpert JS, Jaffe AS, Simoons ML, Chaitman BR, White HD, et al. Third Universal Definition of Myocardial Infarction. *J Am Coll Cardiol*, 2012; 60(16):1581– 98.
13. Mueller C, Twerenbold R, Reichlin T. Early Diagnosis of Myocardial Infarction with Sensitive Cardiac Troponin Assays. *Clin Chem*, 2019; 65(3):490–1.
14. Januzzi JL, Bamberg F, Lee H, Truong QA, Nichols JH, Karakas M, et al. High-Sensitivity Troponin T Concentrations in Acute Chest Pain Patients Evaluated With Cardiac Computed Tomography. *Circulation*, 2010; 121(10):1227–34.
15. Ndrepepa G, Braun S, Mehilli J, Birkmeier KA, Byrne RA, Ott I, et al. Prognostic value of sensitive troponin T in patients with stable and unstable angina and undetected conventional troponin. *Am Heart J*, 2011; 161(1):68–75.
16. Newby LK, Goldmann BU, Ohman EM. Troponin: an important prognostic marker and risk-stratification tool in non-ST-segment elevation acute coronary syndromes. *J Am Coll Cardiol*, 2003; 41(4 Suppl s):31S-36S.

17. Hamm CW, Ravkilde J, Gerhardt W, Jørgensen P, Peheim E, Ljungdahl L, et al. The Prognostic Value of Serum Troponin T in Unstable Angina. *N Engl J Med*, 1992;327 (3):146–50.
18. Anderson JL, Adams CD, Antman EM, Bridges CR, Califf RM, Casey DE, 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(7):e1 – 157.
19. Venge P, Lagerqvist B o, Diderholm E, Lindahl B, Wallentin L. Clinical performance of three cardiac troponin assays in patients with unstable coronary artery disease (a FRISC II substudy). *Am J Cardiol*, 2002; 89 (9):1035–41.
20. Twerenbold R, Jaffe A, Reichlin T, Reiter M, Mueller C. High-sensitive troponin T measurements: what do we gain and what are the challenges? *Eur Heart J*, 2012 ; 33 (5):579–86.
21. Missov E, Calzolari C, Pau B. Circulating cardiac troponin I in severe congestive Heart failure. *Circulation*, 1997; 96(9):2953–8.
22. Kearney MT, Fox KAA, Lee AJ, Prescott RJ, Shah AM, Batin PD, et al. Predicting death due to progressive heart failure in patients with mild-to-moderate chronic heart failure. *J Am Coll Cardiol*, 2002; 40(10):1801–8.
23. Perna ER, Macín SM, Cimbaro Canella JP, Alvarenga PM, Ríos NG, Pantich R, et al. Minor myocardial damage detected by troponin T is a powerful predictor of long-term prognosis in patients with acute decompensated heart failure. *Int J Cardiol*, 2005; 99(2):253–61.
24. Godoy MF de, Braile DM, Purini Neto J. A troponina como marcador de injúria celular miocárdica. *Arq Bras Cardiol*, 1998; 71 (4):629–33.
25. Antman EM, Tanasijevic MJ, Thompson B, Schactman M, McCabe CH, Cannon CP, et al. Cardiac-Specific Troponin I Levels to Predict the Risk of Mortality in Patients with Acute Coronary Syndromes. *N Engl J Med*, 1996; 335 (18):1342–9.
26. Fonarow G. UCLA Clinical Practice Guideline – Cardiac Troponin I Assay Diagnostic Module, 1996.
27. Mair J, Wagner I, Jakob G, Lechleitner P, Dienstl F, Puschendorf B, et al. Different time courses of cardiac contractile proteins after acute myocardial infarction. *Clin Chim Acta*, 1994;231 (1):47–60.
28. Tsung SH. Several conditions causing elevation of serum CK-MB and CK-BB. *Am J Clin Pathol*, 1981;75(5):711–5.
29. Nomenclature and criteria for diagnosis of ischemic heart disease. Report of the Joint International Society and Federation of Cardiology/ World Health Organization task force on standardization of clinical nomenclature. *Circulation*, 1979; 59 (3):607–9.
30. Yee KC, Mukherjee D, Smith DE, Kline- Rogers EM, Fang J, Mehta RH, et al. Prognostic significance of an elevated creatine kinase in the absence of an elevated troponin I during an acute coronary syndrome. *Am J Cardiol*, 2003;92(12):1442–4.
31. Alpert JS, Thygesen K, Antman E, Bassand JP. Myocardial infarction redefined--a consensus document of The Joint European Society of Cardiology/ American College of Cardiology Committee for the redefinition of myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol*, 2000;36(3):959–69.
32. Bassand J-P, Hamm CW, Ardissino D, Boersma E, Budaj A, Fernandez-Aviles F, et al. Guidelines for the diagnosis and treatment of non-ST-segment elevation acute coronary syndromes: The Task Force for the Diagnosis and Treatment of Non-ST- Segment Elevation Acute Coronary Syndromes of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J*, 2007;28 (13):1598–660.
33. James S, Armstrong P, Califf R, Simoons ML, Venge P, Wallentin L, et al. Troponin t levels and risk of 30-day outcomes in patients with the acute coronary syndrome: prospective verification in the gusto-iv trial. *Am J Med*, 2003; 115(3):178–84.
34. Yan A, Yan R, Tan M, Chow C, Fitchett D, Stanton E, et al. Troponin is more useful than creatine kinase in predicting one-year mortality among acute coronary syndrome patients. *Eur Heart J*, 2004; 25(22):2006–12.

35. Kontos MC, Fritz LM, Anderson FP, Tatum JL, Ornato JP, Jesse RL. Impact of the troponin standard on the prevalence of acute myocardial infarction. *Am Heart J*, 2003;146(3):446–52.
36. Jaffe AS, Ravkilde J, Roberts R, Naslund U, Apple FS, Galvani M, et al. It's time for a change to a troponin standard. *Circulation*, 2000;102(11):1216–20.
37. Santos ES dos, Baltar VT, Pereira MP, Minuzzo L, Timerman A, Avezum Á. Comparação entre troponina I cardíaca e CK-MB massa em síndrome coronariana aguda sem supra de ST. *Arq Bras Cardiol*; 96(3):179–87.
38. Apple FS. Tissue specificity of cardiac troponin I, cardiac troponin T and creatine kinase-MB. *Clin Chim Acta* (2):151–9.
39. Hoeller R, Rubini Giménez M, Reichlin T, Twerenbold R, Zellweger C, Moehring B, et al. Normal presenting levels of high-sensitivity troponin and myocardial infarction. *Heart* (21):1567–72.
40. Giannitsis E, Katus HA. Cardiac troponin level elevations not related to acute coronary syndromes. *Nat Rev Cardiol*;10(11): 623–34.