

Troponinas I Sensíveis em Pacientes com Dor Torácica – Associação com Lesões Coronarianas Significativas e Variação em Insuficiência Renal Crônica

Sensitive Troponin I Assay in Patients with Chest Pain – Association with Significant Coronary Lesions with or Without Renal Failure

Alexandre de Matos Soeiro, Danielle Menosi Gualandro, Aline Siqueira Bossa, Cindel Nogueira Zullino, Bruno Biselli, Maria Carolina Feres de Almeida Soeiro, Tatiana de Carvalho Andreucci Torres Leal, Carlos Vicente Serrano Jr., Mucio Tavares de Oliveira Junior

Unidade Clínica de Emergência - InCor – HCFMUSP, São Paulo, SP – Brasil

Resumo

Fundamento: Apesar de apresentar maior sensibilidade em comparação às troponinas convencionais, as troponinas sensíveis apresentam menor especificidade, principalmente em pacientes com insuficiência renal.

Objetivo: Avaliar os valores de troponina I sensível em pacientes com dor torácica, relacionando-os à presença de lesões coronarianas significativas.

Métodos: Estudo retrospectivo, unicêntrico e observacional. Foram incluídos 991 pacientes, divididos em dois grupos: com (N = 681) ou sem lesão coronariana (N = 310). Para análise posterior, os pacientes foram separados em outros dois grupos: com (N = 184) ou sem insuficiência renal (N = 807). A troponina utilizada pertence ao kit comercial ADVIA Centaur® TnI-Ultra (Siemens Healthcare Diagnostics). A análise foi feita por curva ROC para identificar a sensibilidade e a especificidade do melhor ponto de corte da troponina como discriminador de probabilidade de lesão coronariana. As associações foram consideradas significativas quando $p < 0,05$.

Resultados: Cerca de 52% dos pacientes eram do sexo masculino e a idade mediana da amostra foi de 63 anos. A área sob a curva ROC entre os valores de troponina e lesões coronarianas significativas foi de 0,685 (IC 95%: 0,65 - 0,72). Em pacientes sem e com insuficiência renal, as áreas sob a curva foram 0,703 (IC 95%: 0,66 - 0,74) e 0,608 (IC 95%: 0,52 - 0,70), respectivamente. Os melhores pontos de corte para discriminar a presença de lesão coronária significativa foram: 0,605 ng/dL (sensibilidade de 63,4%, especificidade de 67%) no grupo geral, 0,605 ng/dL (sensibilidade de 62,7% e especificidade de 71%) em pacientes sem insuficiência renal e 0,515 ng/dL (sensibilidade de 80,6% e especificidade de 42%) no grupo com insuficiência renal crônica.

Conclusão: Na população avaliada de pacientes com dor torácica, a troponina I sensível apresentou boa correlação com lesões coronarianas significativas quando acima de 0,605 ng/dL. Em pacientes com insuficiência renal crônica, observamos uma queda importante de especificidade na correlação dos valores com lesões coronarianas graves. (Arq Bras Cardiol. 2018; 110(1):68-73)

Palavras-chave: Troponina I; Dor no Peito; Doença da Artéria Coronariana; Insuficiência Renal Crônica Biomarcadores.

Abstract

Introduction: Despite having higher sensitivity as compared to conventional troponins, sensitive troponins have lower specificity, mainly in patients with renal failure.

Objective: Study aimed at assessing the sensitive troponin I levels in patients with chest pain, and relating them to the existence of significant coronary lesions.

Methods: Retrospective, single-center, observational. This study included 991 patients divided into two groups: with (N = 681) and without (N = 310) significant coronary lesion. For posterior analysis, the patients were divided into two other groups: with (N = 184) and without (N = 807) chronic renal failure. The commercial ADVIA Centaur® TnI-Ultra assay (Siemens Healthcare Diagnostics) was used. The ROC curve analysis was performed to identify the sensitivity and specificity of the best cutoff point of troponin as a discriminator of the probability of significant coronary lesion. The associations were considered significant when $p < 0.05$.

Results: The median age was 63 years, and 52% of the patients were of the male sex. The area under the ROC curve between the troponin levels and significant coronary lesions was 0.685 (95% CI: 0.65 – 0.72). In patients with or without renal failure, the areas under the ROC curve were 0.703 (95% CI: 0.66 – 0.74) and 0.608 (95% CI: 0.52 – 0.70), respectively. The best cutoff points to discriminate the presence of significant coronary lesion were: in the general population, 0.605 ng/dL (sensitivity, 63.4%; specificity, 67%); in patients without renal failure, 0.605 ng/dL (sensitivity, 62.7%; specificity, 71%); and in patients with chronic renal failure, 0.515 ng/dL (sensitivity, 80.6%; specificity, 42%).

Conclusion: In patients with chest pain, sensitive troponin I showed a good correlation with significant coronary lesions when its level was greater than 0.605 ng/dL. In patients with chronic renal failure, a significant decrease in specificity was observed in the correlation of troponin levels and severe coronary lesions. (Arq Bras Cardiol. 2018; 110(1):68-73)

Keywords: Troponin I; Chest Pain; Coronary Artery Disease; Renal Insufficiency, Chronic; Biomarkers.

Full texts in English - <http://www.arquivosonline.com.br>

Correspondência: Alexandre de Matos Soeiro •
Rua João Moura, 870, apto 192b. CEP 05412-002, Pinheiros, São Paulo, SP – Brasil
E-mail: alexandre.soeiro@bol.com.br
Artigo recebido em 05/01/2017, revisado em 25/07/2017, aceito em 27/07/2017

Introdução

Nos últimos anos, a cardiologia tem presenciado o desenvolvimento constante de inúmeros biomarcadores. Dentre eles, destacam-se as troponinas contemporâneas sensíveis e as troponinas ultrasensíveis (tropo-US), atualmente em grande expansão no Brasil e na Europa.¹

No entanto, apesar do enorme ganho em sensibilidade, permitindo detectar precocemente e com mínimo limiar a presença de lesão miocárdica em pacientes com dor torácica na unidade de emergência, houve uma redução da especificidade, fazendo com que diversos pacientes com problemas não cardiológicos ou não coronarianos sejam submetidos à terapia antitrombótica e, por vezes, estratificação coronária invasiva, de forma desnecessária e até mesmo prejudicial.²⁻⁵ O valor adequado de troponina a ser considerado para correta interpretação do quadro clínico depende das características do doente e do kit de troponina utilizado, devendo idealmente ser individualizado para cada serviço.^{2-4,6}

Dessa forma, desenvolvemos este estudo com o objetivo de avaliar os valores de troponina I sensível contemporânea em pacientes com dor torácica, relacionando-os à presença de lesões coronarianas significativas, na presença ou não de insuficiência renal crônica na amostra selecionada.

Métodos

População do estudo

Trata-se de estudo retrospectivo, unicêntrico e observacional. Incluíram-se 991 pacientes com dor torácica admitidos entre maio de 2013 e maio de 2015 no setor de emergência em um centro terciário de cardiologia de alta complexidade.

Foram incluídos todos os pacientes com dor torácica submetidos à cineangiografiografia (suspeita de angina instável ou infarto agudo do miocárdio sem supradesnivelamento de ST). Presença de supradesnivelamento do segmento ST foi o único critério de exclusão utilizado. Lesão coronária significativa foi considerada quando $\geq 70\%$ na cineangiografiografia. Insuficiência renal crônica foi estabelecida quando creatinina $> 1,5$ mg/dl.

Os pacientes foram divididos em dois grupos: com ($N = 681$) ou sem lesão coronariana significativa ($N = 310$). Para análise posterior de curva *Receiver Operating Characteristic* (ROC), os pacientes foram separados em outros dois grupos: com insuficiência renal ($N = 184$) ou sem insuficiência renal crônica ($N = 807$).

A troponina sensível contemporânea utilizada pertence ao kit comercial ADVIA Centaur® TnI-Ultra (Siemens Healthcare Diagnostics, Tarrytown, NY, EUA) com valor de percentil 99 de 0,04 ng/ml. O fluxograma de atendimento de todos os pacientes com dor torácica preencheu os critérios estabelecidos pela última diretriz da *American Heart Association*.⁷⁻⁹ Síndrome coronariana aguda sem supradesnivelamento de ST foi definida como presença de dor torácica associada às alterações eletrocardiográficas ou elevação/queda de troponina na internação ou,

na ausência desses, quadro clínico e fatores de risco compatíveis com angina instável (dor torácica ao repouso ou aos mínimos esforços, severa ou ocorrendo em padrão em crescendo). O valor de troponina considerado foi o mais elevado durante a internação, antes da realização da cineangiografiografia, seguindo o protocolo de coleta de 6 em 6 horas do marcador da instituição.

Os seguintes dados foram obtidos: idade, sexo, presença de diabetes mellitus, hipertensão arterial sistêmica, tabagismo, dislipidemia, história familiar para doença coronária precoce, doença arterial coronária crônica, infarto agudo do miocárdio prévio, creatinina, infradesnivelamento do segmento ST ou inversão de onda T ao eletrocardiograma.

O trabalho foi submetido ao comitê de ética e pesquisa e aprovado por ele. O termo de consentimento livre e esclarecido foi preenchido por todos os pacientes incluídos no estudo.

Análise estatística

A análise foi feita por curva ROC para identificar a sensibilidade e a especificidade do melhor ponto de corte da troponina como discriminador de probabilidade de lesão coronariana significativa. Foi utilizado intervalo de confiança (IC) de 95%. Tal análise foi realizada para a população geral e separadamente para pacientes com ou sem insuficiência renal crônica.

Análise descritiva das variáveis categóricas foi realizada através de porcentagens. As variáveis contínuas de distribuição não normal foram descritas através de medianas e intervalos interquartis, ao passo que as de distribuição normal, através de médias e desvios-padrão. A comparação entre grupos foi realizada através de qui-quadrado para as variáveis categóricas. Para as variáveis contínuas, quando o teste de normalidade Kolmogorov-Smirnov mostrava distribuição normal, as variáveis eram calculadas utilizando teste T não-pareado. Caso a distribuição não seguisse o padrão de normalidade, utilizamos o teste Mann-Whitney U. Foram incluídas na análise univariada ambos os cortes de troponina analisados (percentil 99 do método e melhor ponto de corte encontrado no estudo). A comparação foi realizada entre pacientes com *versus* sem lesão coronariana significativa.

A análise multivariada foi realizada por regressão logística, sendo considerado significativo $p < 0,05$. Foram consideradas como variáveis na análise todas as características basais apresentadas na Tabela 1 que apresentaram significância estatística na análise univariada regressiva. A avaliação multivariada foi efetuada separadamente para ambos os cortes de troponina analisados (percentil 99 do método e melhor ponto de corte encontrado no estudo).

Todos os cálculos foram realizados utilizando o programa SPSS v. 10.0.

Resultados

A mediana de idade foi de 63 anos e cerca de 52% eram do sexo masculino. A área sob a curva ROC entre os valores de troponina e lesões coronarianas significativas foi de 0,685 (IC 95%: 0,65 - 0,72). Em pacientes sem e com insuficiência renal, as áreas sob a curva foram, respectivamente, de 0,703

(IC 95%: 0,66 - 0,74) e 0,608 (IC 95%: 0,52 - 0,70). Os melhores pontos de corte para discriminar a presença de lesão coronária significativa foram: no grupo geral, 0,605 ng/dL (sensibilidade de 63,4%, especificidade de 67%, valor preditivo positivo de 65,9%, valor preditivo negativo de 64,7%, acurácia de 65,3% e razão de verossimilhança de 1,9); em pacientes sem insuficiência renal, 0,605 ng/dL (sensibilidade de 62,7%, especificidade de 71%, acurácia de 66,9% e razão de verossimilhança de 2,2); e no grupo com insuficiência renal crônica, 0,515 ng/dL (sensibilidade de 80,6%, especificidade de 42%, acurácia de 61,3% e razão de verossimilhança de 1,4) (Figura 1). Na população geral, o valor de 0,05 ng/dL (imediatamente superior ao percentil 99) apresentou sensibilidade de 93,7% e especificidade de 23%. Em pacientes com insuficiência renal crônica para alcance de especificidade de 67% (idem grupo geral), foi necessária elevação do valor de troponina para 1,58 ng/dL.

Em 143 pacientes, a troponina encontrava-se negativa e, em 40,6% desse grupo, foram observadas lesões significativas à coronariografia. Ainda em pacientes com troponina negativa, em 10,5% houve infradesnivelamento de ST/inversão de onda T ao eletrocardiograma. Utilizando o cateterismo como padrão-ouro, o diagnóstico de síndrome coronariana aguda foi confirmado pelo cateterismo cardíaco em 68,7% dos casos de pacientes admitidos por dor torácica. Em 9,1% dos pacientes sem lesões significativas na coronariografia e com troponina positiva, o diagnóstico de síndrome coronariana aguda foi confirmado por ressonância cardíaca. As características basais da população estudada e a análise univariada entre os grupos encontram-se na Tabela 1.

Na análise multivariada, considerando-se o percentil 99 do método, observaram-se diferenças significativas entre os grupos com e sem lesão coronariana em relação a tabagismo (OR = 1,58, $p = 0,002$), infradesnivelamento de ST/inversão de onda T (OR = 2,05, $p < 0,0001$) e positividade da troponina (OR = 3,39, $p < 0,0001$), respectivamente. Já considerando o melhor ponto de corte da troponina encontrado no estudo, observaram-se diferenças significativas entre os grupos com e sem lesão coronariana em relação a sexo masculino (OR = 1,35, $p = 0,039$), tabagismo (OR = 1,64,

$p = 0,001$), infradesnivelamento de ST/inversão de onda T (OR = 2,22, $p < 0,0001$) e positividade da troponina (OR = 3,39, $p < 0,0001$), respectivamente. Os resultados da análise multivariada são apresentados na Tabela 2.

Discussão

O estudo apresentado mostrou dados importantes reproduzidos na população brasileira que condizem com os resultados de publicações recentes na literatura. Observou-se em 31,3% dos pacientes positividade da troponina sem associação com achados angiográficos coronarianos. Além disso, valores melhores de especificidade somente foram alcançados com corte de 0,605 ng/dL, cerca de 15 vezes o percentil 99 do método. Quando avaliado o subgrupo de pacientes com insuficiência renal, esse valor torna-se ainda maior, criando uma barreira ainda mais ampla para sua correta interpretação.

Em trabalho publicado em 2012 derivado do *Scottish Heart Health Extended Cohort*, foram coletadas amostras sanguíneas e aferidas dosagens de troponina-T. Os resultados mostraram que, em uma população de 15340 pessoas, cerca de 31,7% dos homens e 18,1% das mulheres apresentam troponina-T elevada sem nenhuma manifestação clínica no momento da coleta, ressaltando o problema de especificidade do método. Houve correlação entre a positividade e o pior prognóstico em longo prazo ($p < 0,0001$), assim como já relatado em outros estudos.^{4,10-12} Essa prevalência de positividade de troponina não relacionada à coronariopatia aguda é similar à encontrada em nosso estudo, apesar de termos avaliado especificamente pacientes com dor torácica.

De maneira semelhante, outro estudo de coorte prospectiva com 6304 pacientes, que apresentaram dor torácica e compareceram a serviços de emergência, mostrou que, em 39% dos casos diagnosticados como não coronarianos, houve positividade de troponina-T.¹³

Irfan et al.,¹⁴ publicaram um estudo observacional e multicêntrico com 1181 pacientes internados por causas não cardíacas em que se observou positividade da troponina-T

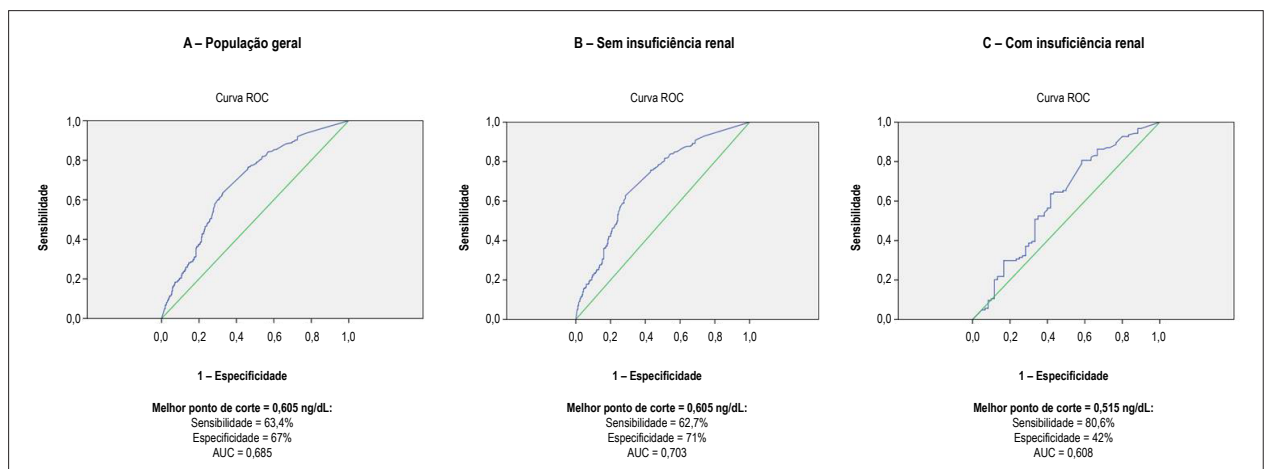


Figura 1 – Curva ROC identificando a sensibilidade e a especificidade do melhor ponto de corte da troponina como discriminador de probabilidade de lesão coronariana significativa. AUC: área sob a curva.

Tabela 1 – Característica basais e análise univariada comparando os pacientes com versus sem lesão coronariana significativa

	Lesões coronarianas ≥ 70%		P
	Presente (N = 681)	Ausente (N = 310)	
Sexo masculino (%)	72,10%	65,10%	0,018 [#]
Idade (mediana)	62,9 ± 11,30	63,9 ± 13,23	0,202 ^π
Diabetes mellitus (%)	38,82%	40%	0,725 [#]
Hipertensão arterial (%)	79,30%	84,80%	0,038 [#]
Doença coronária crônica (%)	13,70%	14,50%	0,724 [#]
Dislipidemia (%)	51,00%	50,00%	0,797 [#]
HF de DAC precoce (%)	12,50%	10,60%	0,404 [#]
IAM prévio (%)	39,70%	36,10%	0,284 [#]
Tabagismo (%)	43,50%	31,30%	< 0,0001 [#]
Creatinina (mg/dL) (média)	1,31 ± 1,20	1,32 ± 1,25	0,896 [*]
Infra-ST / Inversão de onda T	36,30%	18,70%	< 0,0001 [#]
Troponina + / Percentil 99	91,50%	72,60%	< 0,0001 [#]
Troponina + / Melhor ponto de corte	63,40%	32,60%	< 0,0001 [#]

HF: história familiar; DAC: doença arterial coronariana; IAM: infarto agudo do miocárdio; Infra-ST: infradesnivelamento do segmento ST; #: teste Qui-quadrado; *: teste T não-pareado; π: teste Mann-Whitney U.

Tabela 2 – Análise multivariada comparando os pacientes com versus sem lesão coronariana significativa: A. Utilizando percentil 99 do kit de troponina; B. utilizando o melhor ponto de corte de troponina encontrado no estudo

A			
	OR	IC (95%)	p
Sexo masculino (%)	1,32	0,99 - 1,76	0,052
Hipertensão arterial (%)	0,81	0,55 - 1,18	0,272
Tabagismo (%)	1,58	1,18 - 2,14	0,002
Infra-ST / Inversão de onda T	2,05	1,47 - 2,88	< 0,0001
Troponina + / Percentil 99	3,39	2,32 - 4,94	< 0,0001
B			
	OR	IC (95%)	p
Sexo masculino (%)	1,35	1,02 - 0,180	0,039
Hipertensão arterial (%)	0,89	0,60 - 1,31	0,548
Tabagismo (%)	1,64	1,21 - 2,22	0,001
Infra-ST / Inversão de onda T	2,22	1,58 - 3,12	< 0,0001
Troponina + / Melhor ponto de corte	3,39	2,53 - 4,54	< 0,0001

Infra-ST: infradesnivelamento do segmento ST; OR: odds ratio; IC: intervalo de confiança.

em até 15% dos indivíduos. Entre os fatores principais relacionados a essa elevação inesperada, encontrou-se a presença de disfunção renal como um dos fatores que influenciaram de forma significativa. Além disso, mais uma vez, pacientes com troponina elevada apresentaram maior risco de morte (HR = 3,0; p = 0,02).¹⁴

Especificamente em idosos acima de 75 anos, a troponina-T foi avaliada no contexto de dor torácica e sendo aferida com 0 e 3-4 horas. Cerca de 27% dos pacientes foram classificados com

síndrome coronariana aguda. A sensibilidade e a especificidade encontradas nessa população foram de 88% e 38%, respectivamente. Quanto maior o valor inicial ou o incremento (principalmente absoluto) em medidas subsequentes, maior foi a especificidade encontrada.¹⁵ Esse valor de especificidade chega a ser superior ao nosso encontrado na população geral, provavelmente devido à maior inclusão de pacientes com outras cardiopatias em conjunto, já que pertencemos a um centro terciário de referência.

O conceito de variação de valores de troponinas sensíveis ou ultrasensíveis em diferentes medidas é algo que também vem sendo estudado e de maneira consecutiva tenta-se estabelecer correlação entre amplitude de variabilidade e probabilidade de doença coronariana. Além disso, a amplitude pode ser relativa (expressa em porcentagens) ou absoluta, com possíveis implicações e interpretações distintas.¹

Estudo retrospectivo publicado em 2014, incluindo 1054 pacientes com dor torácica, avaliou a questão da variabilidade relacionada à troponina-T. Cerca de 40% dos pacientes apresentaram pelo menos uma medida alterada. Mesmo com variação maior que 20% em relação à inicial, a especificidade não foi maior que 70%.¹⁶

Avaliando especificamente o mesmo kit de troponina sensível contemporânea utilizado neste estudo, Bonaca et al.,¹⁷ em 2013 publicaram um estudo comparando a troponina I contemporânea sensível versus a troponina-I em 381 pacientes com dor torácica na emergência. Como resultado, os autores observaram valores de sensibilidade dos dois kits de 94% vs. 97% e valores preditivos negativos de 98% vs. 99%, respectivamente, sem diferença significativa.¹⁷ Outro estudo semelhante com 1807 pacientes com síndrome coronariana aguda sem supradesnivelamento do segmento ST, mostrou não haver diferença significativa em termos de prognóstico quando comparada a positividade da troponina I contemporânea sensível versus a troponina-I.¹⁸ Diferentemente do encontrado nesses estudos, nosso trabalho mostrou com o mesmo kit sensibilidade menor e especificidade próxima a 23% quando utilizado o percentil 99 do método. Tal achado mostra a importância de se avaliar a população em cada centro, respeitando suas individualidades específicas.

Seguindo a mesma linha, meta-análise publicada em 2014 com 17 estudos e 8644 pacientes com dor torácica comparou o uso da troponina-T com a troponina convencional. Observaram-se, respectivamente, diferenças quanto à sensibilidade (88,4% vs. 74,9%, $p < 0,001$) e à especificidade (81,6% vs. 93,8%, $p < 0,001$). Apesar desse aumento em sensibilidade com a troponina-T, o número de pacientes com diagnóstico final de infarto do miocárdio e a necessidade de testes adicionais de isquemia não foram diferentes entre os grupos, mostrando não haver uma vantagem clínica adicional até o momento com o uso das troponinas-T.²

Por último, a validação de novos kits de troponinas já foi realizada em alguns estudos.^{1,19,20} Trabalho conduzido em 2015 comparou 7 kits de troponinas contemporâneas sensíveis e troponina-T em 2813 pacientes com dor torácica, com (16%) e sem disfunção renal. Dentre os pacientes com nefropatia, somente em cerca de 45-80% daqueles com troponina positiva, o diagnóstico final foi de infarto do miocárdio. O *cut-off* ótimo variou entre 1,9 e 3,4 vezes o da população geral para detecção de coronariopatia aguda. Avaliando somente o mesmo kit de troponina contemporânea sensível incluída neste estudo, em cerca de 27% daqueles com troponina positiva, o diagnóstico final de infarto miocárdico foi descartado. A área sob a curva da acurácia desse kit reduziu de 0,92 para 0,87 ($p = 0,013$),

comparando a população geral com os pacientes com disfunção renal.¹⁹ Essa elevação de *cut-off* é condizente com o achado em nosso estudo, claramente apresentando redução da especificidade nesse grupo de pacientes com nefropatia.

Limitações

Apesar da grande casuística, este estudo é retrospectivo (o que impede o cegamento da análise), unicêntrico e apresenta um número muito maior de pacientes sem insuficiência renal crônica do que com disfunção renal. Além disso, utilizamos somente um kit de troponina e a maior parte da casuística é de pacientes do sexo masculino.

Conclusão

Na população avaliada de pacientes com dor torácica, a troponina I sensível apresentou boa associação com lesões coronarianas significativas quando acima de 0,605 ng/dL. Em pacientes com insuficiência renal crônica, observamos uma queda importante de especificidade na associação dos valores com lesões coronarianas graves.

Contribuição dos autores

Concepção e desenho da pesquisa: Soeiro AM, Gualandro DM, Biselli B, Soeiro MCFA, Leal TCAT; Obtenção de dados: Soeiro AM, Bossa AS, Zullino CN, Biselli B, Soeiro MCFA, Leal TCAT; Análise e interpretação dos dados: Soeiro AM, Gualandro DM; Análise estatística: Soeiro AM, Gualandro DM, Soeiro MCFA; Obtenção de financiamento: Soeiro AM; Redação do manuscrito: Soeiro AM, Leal TCAT; Revisão crítica do manuscrito quanto ao conteúdo intelectual importante: Soeiro AM, Serrano Jr. CV, Oliveira Junior MT.

Potencial conflito de interesses

Declaro não haver conflito de interesses pertinentes.

Fontes de financiamento

O presente estudo não teve fontes de financiamento externas.

Vinculação acadêmica

Não há vinculação deste estudo a programas de pós-graduação.

Aprovação Ética e consentimento informado

Este estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo sob o número de protocolo CAAE 38511114.7.0000.0068. Todos os procedimentos envolvidos nesse estudo estão de acordo com a Declaração de Helsinki de 1975, atualizada em 2013. O consentimento informado foi obtido de todos os participantes incluídos no estudo.

Referências

1. Hollander JE, Than M, Mueller C. State-of-the-art evaluation of emergency department patients presenting with potential acute coronary syndromes. *Circulation*. 2016;134(7):547-64. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.116.021886.
2. Lipinski MJ, Baker NC, Escárcega RO, Torguson R, Chen F, Aldous SJ, et al. Comparison of conventional and high-sensitivity troponin in patients with chest pain: a collaborative meta-analysis. *Am Heart J*. 2015;169(1):6-16.e6. doi: 10.1016/j.ahj.2014.10.007.
3. Freund Y, Chenevier-Gobeaux C, Bonnet P, Claessens YE, Allo JC, Doumenc B, et al. High-sensitivity versus conventional troponin in the emergency department for the diagnosis of acute myocardial infarction. *Crit Care*. 2011;15(3):R147. doi: 10.1186/cc10270.
4. Zeller T, Tunstall-Pedoe H, Saarela O, Ojeda F, Schnabel RB, Tuovinen T, et al. High population prevalence of cardiac troponin I measured by a high-sensitivity assay and cardiovascular risk estimation: the MORGAM Biomarker Project Scottish Cohort. *Eur Heart J*. 2014;35(5):271-81. doi: 10.1093/eurheartj/eh406.
5. Aldous S, Mark Richards A, George PM, Cullen L, Parsonage WA, Flaws D, et al. Comparison of new point-of-care troponin assay with high sensitivity troponin in diagnosing myocardial infarction. *Int J Cardiol*. 2014;177(1):182-6. doi: 10.1016/j.ijcard.2014.09.026.
6. Carlton EW, Cullen L, Than M, Gamble J, Khattab A, Greaves K. A novel diagnostic protocol to identify patients suitable for discharge after a single high-sensitivity troponin. *Heart*. 2015;101(13):1041-6. doi: 10.1136/heartjnl-2014-307288.
7. O'Gara PT, Kushner FG, Ascheim DD, Casey DE Jr, Chung MK, de Lemos JA, et al; American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. 2013 ACCF/AHA guideline for the management of ST-elevation myocardial infarction: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *Circulation*. 2013;127(4):e362-425. doi: 10.1161/CIR.0b013e3182742cf6. Erratum in: *Circulation*. 2013;128(25):e481.
8. Jneid H, Anderson JL, Wright RS, Adams CD, Bridges CR, Casey DE Jr, et al; American College of Cardiology Foundation; American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. 2012 ACCF/AHA focused update of the guideline for the management of patients with unstable angina/non-ST-elevation myocardial infarction (updating the 2007 guideline and replacing the 2011 focused update): a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *Circulation*. 2012;126(7):875-910. doi: 10.1161/CIR.0b013e318256f1e0.
9. Piegas LS, Timerman A, Feitosa GS, Nicolau JC, Mattos LA, Andrade MD, 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):1-105. doi: http://dx.doi.org/10.5935/abc.20150107.
10. Sanchis J, García-Blas S, Mainar L, Mollar A, Abellán L, Ventura S, et al. High-sensitivity versus conventional troponin for management and prognosis assessment of patients with acute chest pain. *Heart*. 2014 Oct;100(20):1591-6. doi: 10.1136/heartjnl-2013-305440.
11. Aldous S, Pemberton C, Richards AM, Troughton R, Than M. High-sensitivity troponin T for early rule-out of myocardial infarction in recent onset chest pain. *Emerg Med J*. 2012;29(10):805-10. doi: 10.1136/emmermed-2011-200222.
12. Pickering JW, Greenslade JH, Cullen L, Flaws D, Parsonage W, Aldous S, et al. Assessment of the European Society of Cardiology 0-hour/1-hour algorithm to rule-out and rule-in acute myocardial infarction. *Circulation*. 2016;134(20):1532-1541. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.116.022677.
13. Shah AS, Anand A, Sandoval Y, Lee KK, Smith SW, Adamson PD, et al. High-sensitivity cardiac troponin I at presentation in patients with suspected acute coronary syndrome: a cohort study. *Lancet*. 2015;386(10012):2481-8. doi: 10.1016/S0140-6736(15)00391-8.
14. Irfan A, Twerenbold R, Reiter M, Reichlin T, Stelzig C, Freese M, et al. Determinants of high-sensitivity troponin T among patients with a noncardiac cause of chest pain. *Am J Med*. 2012;125(5):491-498.e1. doi: 10.1016/j.amjmed.2011.10.031.
15. Borna C, Frosted KL, Ekelund U. Predictive role of high sensitivity troponin T within four hours from presentation of acute coronary syndrome in elderly patients. *BMC Emerg Med*. 2016 Jan 4;16:1. doi: 10.1186/s12873-015-0064-z.
16. Sajeev JK, New G, Roberts L, Menon SK, Gunawan F, Wijesundera P. High sensitivity troponin: does the 50% delta change alter clinical outcomes in chest pain presentations to the emergency room? *Int J Cardiol*. 2015 Apr 1;184:170-4. doi: 10.1016/j.ijcard.2015.01.074.
17. Bonaca MP, Ruff CT, Kosowsky J, Conrad MJ, Murphy SA, Sabatine MS, et al. Evaluation of the diagnostic performance of current and next-generation assays for cardiac troponin I in the BWH-TIMI ED Chest Pain Study. *Eur Heart J Acute Cardiovasc Care*. 2013;2(3):195-202. doi: 10.1177/2048872613486249.
18. Bonaca MP, O'Malley RG, Murphy SA, Jarolim P, Conrad MJ, Braunwald E, et al. Prognostic performance of a high-sensitivity assay for cardiac troponin I after non-ST elevation acute coronary syndrome: Analysis from MERLIN-TIMI 36. *Eur Heart J Acute Cardiovasc Care*. 2015;4(5):431-40. doi: 10.1177/2048872614564081.
19. Twerenbold R, Wildi K, Jaeger C, Gimenez MR, Reiter M, Reichlin T, et al. Optimal cutoff levels of more sensitive cardiac troponin assays for the early diagnosis of myocardial infarction in patients with renal dysfunction. *Circulation*. 2015;131(23):2041-50. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.114.014245.
20. Sittichanbuncha Y, Srichaoren P, Tangkulpanich P, Sawanyawisuth K. The appropriate troponin T level associated with coronary occlusions in chronic kidney disease patients. *Ther Clin Risk Manag*. 2015 Aug 4;11:1143-7. doi: 10.2147/TCRM.S85671.

