

Correlação entre a Complexidade das Lesões Coronarianas e os Níveis de Troponina Ultrassensível em Pacientes com Síndrome Coronariana Aguda

Correlation Between the Complexity of Coronary Lesions and High-Sensitivity Troponin Levels in Patients with Acute Coronary Syndrome

Monique Rodrigues Cardoso, Delcio Gonçalves da Silva Junior, Eduardo Alves Ribeiro, Alfredo Moreira da Rocha Neto
Universidade Federal do Mato Grosso do Sul (UFMS), Campo Grande, MS - Brasil

Resumo

Fundamento: As doenças cardiovasculares são a principal causa de morte no Brasil. Marcadores bioquímicos possuem importância diagnóstica e prognóstica nas síndromes coronarianas agudas (SCAs), sendo a troponina o biomarcador preferido. Estudos já demonstram relação positiva entre elevação da troponina ultrassensível (TnUs) e prognóstico. Entretanto, poucos relacionam seus níveis com a complexidade das lesões coronárias.

Objetivos: Comparar níveis de TnUs com a complexidade das lesões coronarianas pelo escore SYNTAX e relacionar os escores TIMI e GRACE com os níveis desse biomarcador em pacientes com SCA.

Métodos: Estudo retrospectivo, transversal com 174 indivíduos com SCA. A correlação entre as variáveis foi avaliada pelo teste de correlação linear não paramétrico de Spearman e a análise estatística realizada pelo programa SPSS, com nível de significância de 5%.

Resultados: A média de idade foi 63 anos, predominando o sexo feminino (52,9%). A maioria dos pacientes era hipertensa, não diabética e não tabagista. Dos pacientes avaliados, 19,0% apresentaram IAM com SST, 43,1% IAM sem SST e 36,8% angina instável. A maioria encontrava-se em Killip 1 (82,8%). A mediana de TnUs foi de 67pg/ml. As medianas dos escores de risco foram de 3, 121 e 3 pontos nas escalas TIMI, GRACE e SYNTAX, respectivamente. Houve correlação da taxa de TnUs com os escores SYNTAX ($p < 0,001$, $r = 0,440$), TIMI ($p < 0,001$, $r = 0,267$) e GRACE ($p = 0,001$, $r = 0,261$).

Conclusão: Encontrada correlação linear positiva entre os níveis de TnUs e complexidade das lesões coronarianas, assim como entre esse biomarcador e os escores clínicos TIMI e GRACE. (Int J Cardiovasc Sci. 2018;31(3)218-225)

Palavras-chave: Síndrome Coronariana Aguda, Troponina, Doenças Cardiovasculares / Mortalidade, Infarto do Miocárdio, Hospitalização / Economia.

Abstract

Background: Cardiovascular diseases are the leading cause of death in Brazil. Biochemical markers have diagnostic and prognostic importance in acute coronary syndromes (ACSs), with troponin as the preferred biomarker. Studies have already demonstrated a positive relationship between increased levels of high-sensitivity troponin (hsTn) and prognosis. However, few studies have correlated hsTn levels with the complexity of coronary lesions.

Objectives: To compare hsTn levels with the complexity of coronary lesions according to the SYNTAX score, and to correlate the levels of this biomarker with the TIMI and GRACE scores in patients with ACS.

Methods: Retrospective, cross-sectional study with 174 patients with ACS. The correlation between variables was assessed by the nonparametric Spearman's rank correlation, and statistical analysis was performed by the SPSS program, with a significance level of 5%.

Results: Mean age was 63 years, and most patients were women (52.9%), hypertensive, non-diabetic and non-smokers. Nineteen percent of the patients had STEMI, 43.1% NSTEMI, and 36.8% unstable angina. Most were in Killip 1 (82.8%). Median hsTn was 67 pg/mL. Median risk scores were 3, 121 and 3 in the TIMI, GRACE and SYNTAX scores, respectively. There was a correlation of hsTn with SYNTAX ($p < 0.001$, $r = 0.440$), TIMI ($p < 0.001$, $r = 0.267$) and GRACE ($p = 0.001$, $r = 0.261$) scores.

Conclusion: A positive linear correlation was found of hsTn levels with the complexity of coronary lesions, and with the TIMI and GRACE clinical scores. (Int J Cardiovasc Sci. 2018;31(3)218-225)

Keywords: Coronary Syndrome; Troponin; Cardiovascular Diseases / Mortality; Myocardial Infarction; Hospitalization / Economy.

Full texts in English - <http://www.onlinejics.org>

Correspondência: Monique Rodrigues Cardoso

Rua Náutico, número 112, bloco A2, apto 13. CEP: 79112-205, Panamá, Campo Grande, Mato Grosso do Sul, MS - Brasil
E-mail: cardoso_monique@yahoo.com.br

Introdução

As doenças cardiovasculares (DCVs) são a principal causa de morte no Brasil, gerando elevados custos com internações hospitalares anualmente.¹ Segundo a Organização Mundial de Saúde, em 2012, houve 214,² mortes por 100 000 habitantes no Brasil decorrentes de DCVs, sendo maior a prevalência em homens.²

O infarto agudo do miocárdio (IAM) é uma das principais causas de morte e incapacidade em todo o mundo.³ Segundo a terceira definição universal de IAM, publicada em 2012, o IAM ocorre quando há evidência de necrose miocárdica em um contexto clínico compatível com isquemia miocárdica aguda.

Marcadores bioquímicos possuem importância documentada tanto no diagnóstico como no prognóstico das Síndromes Coronarianas Agudas (SCAs).⁴ A troponina cardíaca é o biomarcador preferido para o diagnóstico de IAM desde o ano 2000, quando foi publicado um consenso para redefinição do infarto do miocárdio.⁵ A troponina ultrasensível (TnUs), quando comparada com as primeiras gerações de troponina, possui sensibilidade analítica superior, permitindo a quantificação precisa de baixas concentrações. Assim, a TnUs possui potencial de descartar IAM de forma mais precoce que marcadores convencionais menos sensíveis. Entretanto, seu uso indiscriminado pode levar a falsos positivos ao mesmo tempo em que detecta poucos casos adicionais de isquemia.⁶

Na avaliação prognóstica das SCAs, estão incluídos critérios clínicos, laboratoriais e anatômicos. Dentre os critérios anatômicos, o escore de SYNTAX é estabelecido para avaliar a complexidade das lesões coronárias diagnosticadas pela cineangiocoronariografia. Trata-se de um sistema de pontuação angiográfico abrangente derivado a partir das características da anatomia e da lesão coronariana.⁷

Estudos já demonstram de forma consistente a relação positiva entre a elevação da TnUs e o prognóstico de pacientes com SCA.⁸ Entretanto, poucos relacionam os níveis dessa troponina e a complexidade das lesões coronárias apresentadas na cineangiocoronariografia.⁹

Diante disso, o objetivo do presente trabalho é correlacionar os níveis de TnUs dos pacientes admitidos com SCAs com a complexidade das lesões coronarianas detectadas pelo SYNTAX escore. Considerando o valor prognóstico desse biomarcador, também iremos comparar seus níveis com escores clínicos de risco já validados, como o GRACE e o TIMI.

Métodos

Trata-se de um estudo retrospectivo, transversal, analítico, com amostragem de conveniência e coleta de dados secundários a partir de informações disponíveis em prontuários médicos. No período de janeiro a junho de 2013, foram admitidos no pronto atendimento do Hospital Universitário Maria Aparecida Pedrossian (HUMAP) 211 pacientes com suspeita de SCA (IAM e angina instável). Desses, 174 tiveram o diagnóstico confirmado, foram submetidos à cineangiocoronariografia durante a internação hospitalar e, portanto, elegíveis para o estudo.

Os marcadores de necrose miocárdica utilizados no HUMAP, com os respectivos valores de referência são: TnUs > 14 pg/ml e CKMB (massa) > 3,8 ng/ml em mulheres e 6,7 ng/ml em homens. Para fins de correlação com a complexidade das lesões, foi considerada a maior medida de troponina dentre as disponíveis. Para o diagnóstico de angina instável, foram considerados dor ou desconforto em tórax, epigástrico, mandíbula, ombro, dorso ou membros superiores, de início em repouso, de aparecimento recente ou crescente.¹⁰

A complexidade anatômica das lesões coronarianas foi classificada pelo do escore SYNTAX, por meio de calculadora eletrônica validada disponível em <http://www.syntaxscore.com>. O escore avalia número, localização, extensão e morfologia das lesões, de modo que foram considerados de baixo risco aqueles com pontuação até 22, de moderado de 23 a 32 e de alto risco aqueles com mais de 32 pontos. Todos os exames foram revisados e o escore pontuado por um único hemodinamicista experiente.

Os escores clínicos TIMI e GRACE foram utilizados para estratificação do risco dos pacientes selecionados. Para o cálculo do escore GRACE, foi utilizada a calculadora eletrônica disponível no site: http://www.outcomes-umassmed.org/GRACE/acs_risk/acs_risk_content.html. São considerados pacientes de baixo risco aqueles com pontuação inferior a 109; de risco intermediário aqueles entre 109 a 140, e de alto risco cardiovascular as pontuações superiores a 140.

Foram considerados diabéticos, de acordo com a Diretriz da Sociedade Brasileira de Diabetes,¹¹ aqueles pacientes com diagnóstico prévio da doença em uso de medicações hipoglicemiantes, ou aqueles sem diagnóstico prévio, porém com glicemia de jejum maior ou igual a 126 mg/dL, glicemia após 75g de glicose maior ou igual a 200 mg/dL, glicemia casual maior ou igual a 200 mg/dL associado a sintomas clássicos (poliúria, polidipsia

ou perda de peso inexplicada) ou ainda hemoglobina glicada maior que 6,5%.¹¹ Foram considerados tabagistas os pacientes que relataram uso do cigarro no último ano anterior à admissão ou que interromperam o uso do mesmo há menos de 30 dias.

Os critérios de inclusão foram: pacientes maiores de 18 anos de idade com diagnóstico confirmado de SCA, segundo a Terceira Definição Mundial de Infarto Agudo do Miocárdio.³ Já entre os critérios de exclusão, estava a não realização de cineangiocoronariografia durante a internação.

O trabalho foi submetido ao Comitê de Ética em Pesquisa da UFMS e aprovado sob número CAAE: 51783415.1.0000.0021.

Análise Estatística

A avaliação da correlação linear entre a taxa de TnUs e os escores de TIMI, GRACE e SYNTAX, foi realizada por meio do teste de correlação linear não paramétrico de Spearman, uma vez que as amostras de dados não passaram no teste de normalidade de Shapiro-Wilk. Os demais resultados deste estudo foram apresentados na forma de estatística descritiva ou na forma de tabelas e gráficos. Variáveis quantitativas foram apresentadas na forma de mediana e intervalo interquartil, enquanto que aquelas categóricas foram apresentadas em frequência relativa e frequência absoluta. A análise estatística foi realizada por meio do programa estatístico SPSS, versão 24.0, considerando um nível de significância de 5%.¹²

Limitações

- Número reduzido de pacientes avaliados;
- Falta de alguns dados nos prontuários para cálculo exato dos escores prognósticos GRACE e TIMI, bem como para informações sobre histórico familiar (35,6% dos prontuários não continha tal dado). Para o cálculo do TIMI em pacientes com Infarto Agudo do Miocárdio com supra do segmento ST (IAMCSST), são necessários peso do paciente e tempo de início dos sintomas; porém, a maioria dos prontuários não continha tais informações. No primeiro caso (peso), nenhum dos pacientes recebeu pontuação, pois, por experiência do serviço, a maioria deve apresentar peso superior a 67 kg. No segundo caso (tempo de sintomas) todos os pacientes receberam a pontuação, pois devido a problemas no sistema de regulação do município a maior parte dos pacientes é admitida com

tempo de dor superior a 4 horas. Sendo assim, alguns pacientes podem ter escores mais elevados dos que os apresentados, visto que algumas características não foram pontuadas adequadamente.

- Os pacientes com revascularização miocárdica prévia não foram contabilizados para o cálculo do escore SYNTAX, pois esse não considera as pontes realizadas.

- Inexistência de padronização nos horários de coletas de sangue para dosagem de troponina, bem como falta de algumas dosagens devido a problemas estruturais e operacionais do serviço. Essa limitação pode ter prejudicado a constatação do pico da curva desse biomarcador.

Resultados

A idade dos pacientes variou entre 37 e 92 anos, sendo a maioria do sexo feminino. A população do estudo era, na maioria, hipertensa, não diabética e não tabagista. Apenas 20,7% (n = 36) dos pacientes tinha história familiar positiva para DAC. Entre os pacientes, mais de 40% já utilizavam ácido acetilsalicílico (AAS) no momento do evento e a maioria relatava episódios de angina grave, porém sem infradesnívelamento do segmento ST ao eletrocardiograma. Alterações eletrocardiográficas diferentes de supra ou infradesnívelamento não foram consideradas na análise.

Dos 174 pacientes avaliados, 19,0% (n = 33) receberam o diagnóstico de IAMCSST, 43,1% (n = 75) de Infarto Agudo do Miocárdio sem supradesnívelamento do segmento ST (IAMSSST) e 36,8% (n = 64) de angina instável. A maioria dos pacientes encontrava-se em Killip 1 à admissão. Esses resultados e a distribuição dos pacientes avaliados no estudo em relação aos antecedentes e ao escore KILLIP, estão apresentados na Tabela 1.

Os resultados referentes às variáveis clínicas quantitativas (dados vitais, parâmetros bioquímicos e de risco) estão apresentados na Tabela 2. A mediana de TnUs foi de 67 pg/ml.

Houve uma correlação linear positiva, significativa e moderada, entre a taxa de TnUs e o escore SYNTAX ($p < 0,001$, $r = 0,440$). Este resultado está ilustrado na Figura 1. Além disso, houve correlação linear positiva e significativa, porém fraca, da taxa de TnUs com o escore de risco TIMI ($p < 0,001$, $r = 0,267$) e com o escore GRACE ($p = 0,001$, $r = 0,261$) (Figuras 2 e 3, respectivamente).

Tabela 1 - Resultados referentes à idade, antecedentes e escore Killip, em pacientes com diagnóstico de síndrome coronariana aguda, submetidos à cateterismo cardíaco

Variável	Mediana (IQ) ou % (n)
Idade (anos)	63,5 (16,5)
Sexo	
Feminino	52,9 (92)
Masculino	47,1 (82)
HAS	
Não	11,5 (20)
Sim	88,5 (154)
Diabetes Mellitus	
Não	60,3 (105)
Sim	39,7 (69)
IAM com SST	
Não	81,0 (141)
Sim	19,0 (33)
IAM sem SST	
Não	56,3 (98)
Sim	43,1 (75)
Sem informação	0,6 (1)
Angina instável	
Não	62,6 (109)
Sim	36,8 (64)
Sem informação	0,6 (1)
Tabagismo	
Não	66,7 (116)
Sim	25,3 (44)
Sem informação	8,0 (14)
História familiar	
Não	43,7 (76)
Sim	20,7 (36)
Sem informação	35,6 (62)
AAS	
Não	47,1 (82)
Sim	42,5 (74)
Sem informação	10,3 (18)

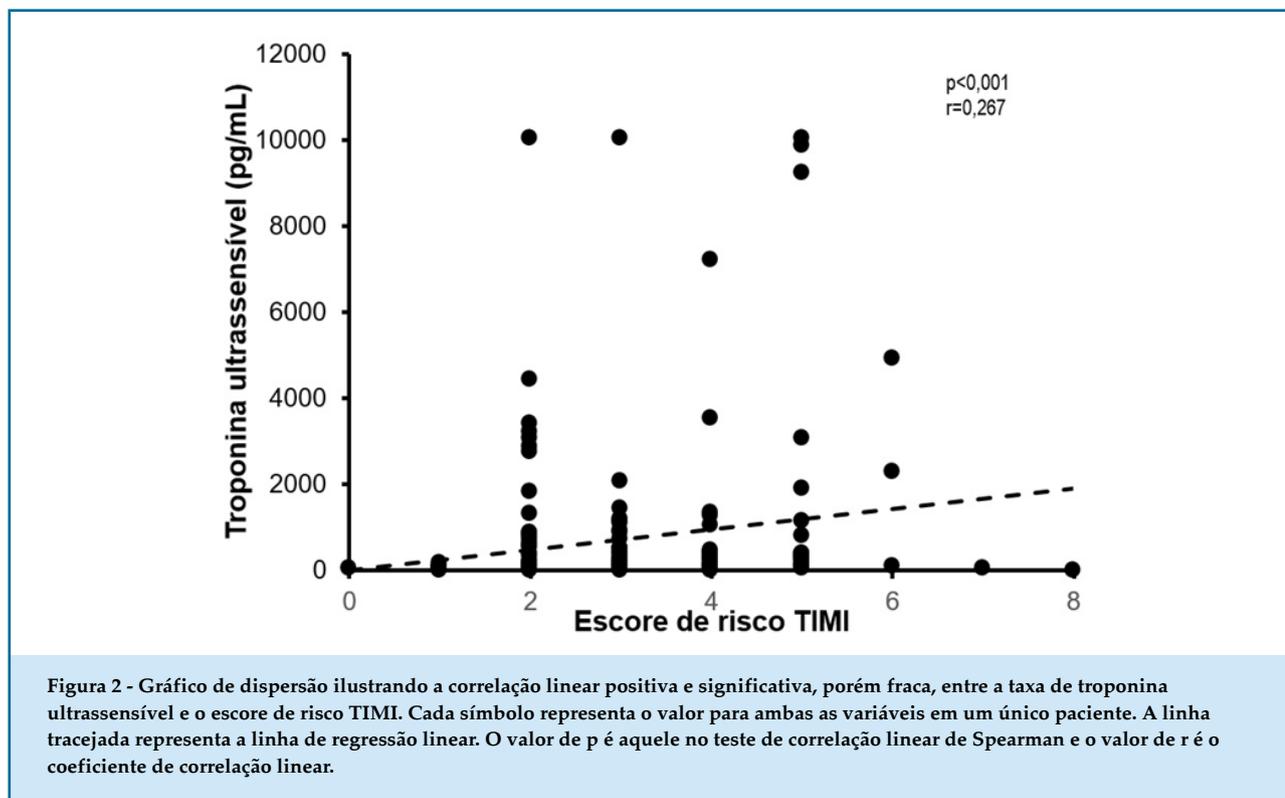
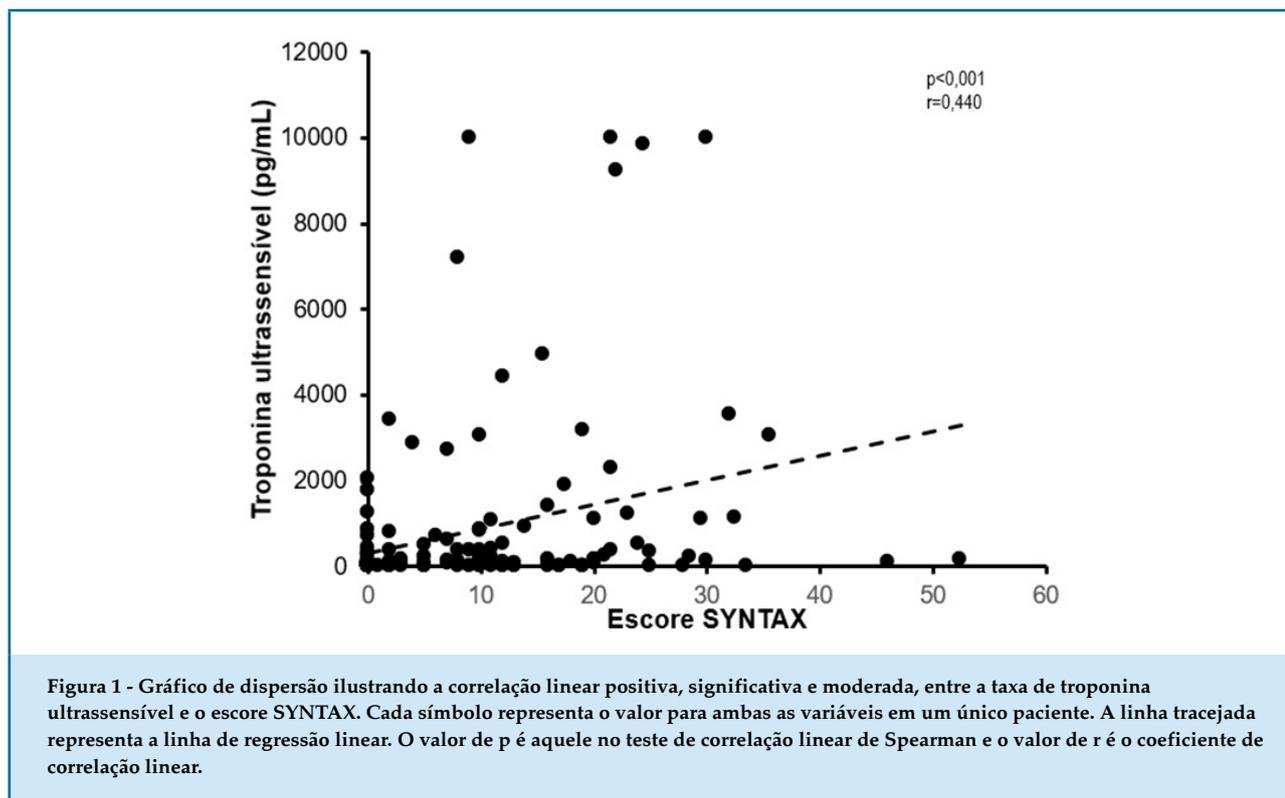
Angina grave	
Não	19,0 (33)
Sim	78,2 (136)
Sem informação	2,9 (5)
Infra ST	
Não	86,8 (151)
Sim	6,9 (12)
Sem informação	6,3 (11)
Killip	
1	82,8 (144)
2	15,5 (27)
3	1,7 (3)

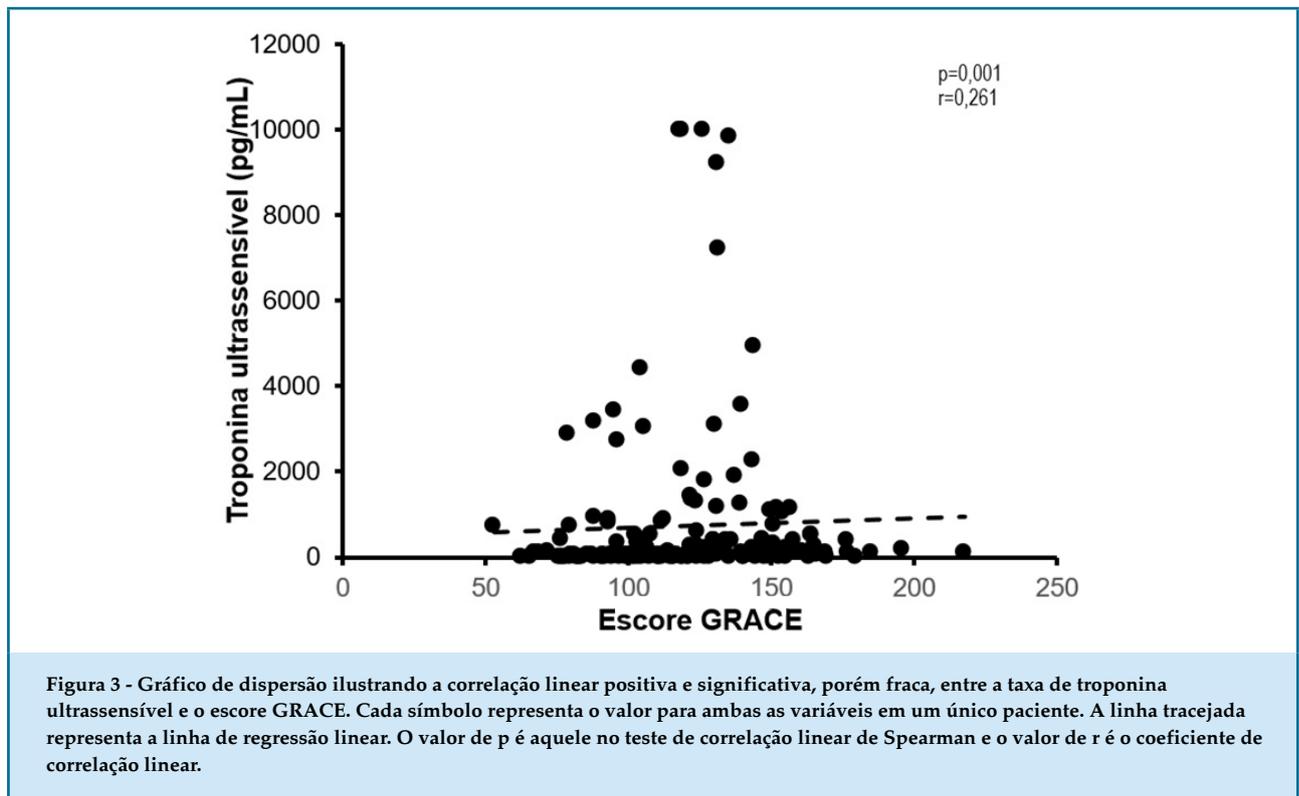
IQ: Intervalo interquartil; HAS: hipertensão arterial sistêmica; IAM: infarto agudo do miocárdio; SST: supradesnivelamento do segmento ST; AAS: ácido acetilsalicílico.

Tabela 2 - Resultados referentes às variáveis clínicas quantitativas (dados vitais, parâmetros bioquímicos e de risco) entre pacientes com diagnóstico de síndrome coronariana aguda, submetidos à cateterismo cardíaco

Variável	Mediana (IQ)
FC (bpm)	80 (21)
PAS (mmHg)	130 (33)
Fração de ejeção (%)	59 (21)
Colesterol total (mg/dL)	181 (72)
Não HDL (mg/dL)	133 (68)
HDL (mg/dL)	43 (18)
LDL (mg/dL)	106 (68)
Triglicérides (mg/dL)	127 (86)
Troponina (pg/mL)	67 (38)
Creatinina (mg/dL)	1 (1)
PCR	7 (16)
KILLIP (pontos)	1 (0)
TIMI (pontos)	3 (2)
GRACE (pontos)	121 (43)
SYNTAX (pontos)	3 (12)

IQ: Intervalo interquartil; PAS: pressão arterial sistólica; PCR: proteína C-reativa; HDL: lipoproteína de alta densidade; LDL: lipoproteína de baixa densidade.





Discussão

A relação entre valores alterados de TnUs e o prognóstico dos pacientes com diagnóstico de SCA já havia sido demonstrada de forma consistente por diversos estudos. Porém, poucos correlacionaram os níveis dessa troponina com a complexidade das lesões coronárias de pacientes submetidos a cineangiogramia.⁹ Da mesma forma, foram identificados apenas alguns artigos na literatura comparando os valores de troponina com escores clínicos prognósticos já consagrados como o TIMI e GRACE.

Os resultados do presente estudo indicam haver correlação linear positiva, significativa e moderada entre os níveis de TnUs e a complexidade das lesões coronarianas avaliada pelo SYNTAX escore. Esses achados podem ser explicados pela presença de muitos pacientes com pontuação zero no SYNTAX escore (n = 65/174), e de pacientes que não foram pontuados pelo SYNTAX devido à presença de revascularização miocárdica prévia. Por outro lado, pacientes com IAMCSST, apesar de serem a minoria (33/174), estavam relacionados com maior gravidade, e consequentemente maiores valores de TnUs (média de 3.073 pg/dL). No entanto, também foram incluídos nesta pesquisa

pacientes com diagnóstico de angina instável, os quais não apresentaram elevação da TnUs, o que poderia ter reduzido o valor médio apresentado. Por esses motivos, a correlação encontrada pode não ter sido tão expressiva apesar de positiva.

Artigo publicado por Altun et al.,⁹ com 287 pacientes encontrou a mesma correlação demonstrada no presente estudo. Naquela pesquisa, os valores de TnUs estavam linearmente correlacionadas com a complexidade das lesões coronárias mensuradas pelo SYNTAX escore, porém, a força estatística foi menos expressiva (r = 0,327) do que a encontrada neste estudo (r = 0,440). Os autores do estudo citado conseguiram delimitar um valor de TnUs, acima do qual a complexidade das lesões coronárias seria maior (SYNTAX elevado). Essa conclusão é relevante, tendo em vista a alta sensibilidade da troponina utilizada e a possibilidade de elevações em doenças que não as SCAs, como sepse, acidente vascular encefálico, dentre outras.

Ainda que outras publicações encontradas sobre o tema tenham comparado os níveis de troponina com a complexidade das lesões coronarianas, não utilizaram a TnUs e nem mesmo o SYNTAX escore para quantificação da gravidade dessas lesões. Um exemplo é o trabalho nacional publicado por Faria RC.¹³ O autor

comparou os níveis de troponina I com a gravidade da lesão coronariana, quantificada pelas características das lesões observadas ao cateterismo ou alteração do fluxo coronariano. Nesse estudo, o autor demonstrou que apesar de não haver significância estatística entre os níveis elevados de troponina I e a gravidade da lesão ou alteração do fluxo coronariano, esses níveis correlacionavam-se com maior número de vasos com lesões obstrutivas significativas e presença de trombo.¹³

Observamos, ainda, correlação entre as dosagens do mesmo biomarcador e os escores clínicos prognósticos GRACE e TIMI. A correlação linear entre essas variáveis, embora fraca, sugere um pior prognóstico àqueles pacientes com níveis de TnUs mais elevados.

A mediana dos escores GRACE (121) e TIMI (3) encontrada na população estudada indicam pacientes de risco intermediário já com níveis de TnUs superiores a 4 vezes o limite da normalidade (valor de corte de referência utilizado: 14 pg/dL).

Pesquisa semelhante publicada por Biener et al.,¹⁴ relacionou o padrão ascendente ou descendente dos níveis admissionais de TnUs com o escore de risco GRACE, objetivando demonstrar se as alterações nesse biomarcador adicionavam informação prognóstica ao escore. O estudo sugeriu que um escore de risco GRACE elevado (≥ 140 pontos) e valores de admissão de TnUs acima do percentil 99 são indicadores confiáveis de eventos cardiovasculares adversos em pacientes internados com suspeita de SCA. Já as alterações cinéticas de troponina em qualquer direção não parecem adicionar informação prognóstica.¹⁴

O nosso estudo, apesar de não avaliar a presença de alterações cinéticas e nem mesmo eventos cardiovasculares futuros, encontrou níveis pouco elevados de TnUs já associados a valores de GRACE escore intermediários. A relação linear, apesar de fraca, pode também sugerir pior prognóstico a esses pacientes.

No que se refere ao escore TIMI, também foram encontrados alguns artigos na literatura que o comparassem diretamente com a troponina. No estudo de Gomes et al.,¹⁵ por exemplo, a TnUs contribuiu para a reclassificação, para um risco superior, de pacientes com SCA sem supradesnivelamento do segmento ST, previamente estratificados quanto ao risco pelo TIMI. Já O'Donoghue et al.,¹⁶ após avaliar diversos biomarcadores, concluíram que a troponina T estava relacionada a escores TIMI mais elevados. Apesar de também não terem utilizado a TnUs, esses dados corroboram os encontrados no presente estudo.

Frente aos dados apresentados, há uma correlação entre os valores de TnUs nos pacientes com SCA e a complexidade das lesões quantificada pelo escore anatômico SYNTAX, assim como uma correlação entre o valor desse biomarcador e os escores clínicos prognósticos GRACE e TIMI. Assim, apesar das limitações nas coletas de sangue para dosagem de troponina e a chegada tardia dos pacientes ao nosso pronto atendimento, a troponina mostrou ser um biomarcador capaz de prever níveis intermediários de escores de risco e maior complexidade das lesões coronárias, indicando pior prognóstico. Estudos adicionais, com maior número de pacientes e acompanhamento de eventos cardiovasculares futuros são necessários para melhor avaliação e, se possível, identificação do ponto de corte indicador de pior prognóstico para a troponina utilizada no nosso serviço.

Apesar de não ser o objetivo desse estudo, encontramos na população avaliada níveis de colesterol LDL não muito elevados, visto ser a média da população classificada como risco intermediário. Mesmo com níveis limítrofes de colesterol, os pacientes apresentaram evento coronariano agudo, ressaltando a importância de outros fatores de risco associados.

Outro achado, apesar de não ter sido avaliado em toda a amostra da população em função de dados insuficientes nos prontuários, foi a média elevada de proteína c-reativa (valor de referência inferior a 5 mg/dL na instituição), indicando maior inflamação nesses pacientes, o que já possui correlação bem estabelecida com risco aumentado para eventos coronarianos agudos.

Conclusão

O presente estudo encontrou correlação linear positiva, significativa e moderada entre os níveis de TnUs e a complexidade das lesões coronarianas avaliada pelo SYNTAX escore. Além disso, observou correlação fraca entre as dosagens do mesmo biomarcador e os escores clínicos prognósticos TIMI e GRACE.

Contribuição dos autores

Concepção e desenho da pesquisa: Cardoso MR, Silva Junior DG. Obtenção de dados: Cardoso MR, Ribeiro EA, Rocha Neto AM. Análise e interpretação dos dados: Cardoso MR, Silva Junior DG, Ribeiro EA, Rocha Neto AM. Análise estatística: Cardoso MR, Silva Junior DG. Redação do manuscrito: Cardoso MR. Revisão crítica do manuscrito quanto ao conteúdo intelectual importante: Silva Junior DG.

Potencial Conflito de Interesse

Declaro não haver conflito de interesses pertinentes.

Fontes de Financiamento

O presente estudo não teve fontes de financiamento externas.

Vinculação Acadêmica

Este artigo é parte de dissertação de trabalho de conclusão de curso (Residência em Cardiologia) de

Monique Rodrigues Cardoso pela Universidade Federal de Mato Grosso do Sul.

Aprovação Ética e consentimento informado

Este artigo não contém estudos com humanos ou animais realizados por nenhum dos autores.

Referências

1. Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística. (IBGE). Pesquisa Nacional de Saúde 2013: Percepção do estado de saúde, estilos de vida e doenças crônicas. Rio de Janeiro; 2014.
2. World Health Organization. (WHO). Global health observatory data repositior: cardiovascular disease, deaths per 100 000, 2012. [Accessed in 2015 Sept 22]. Available from: <http://apps.who.int/gho/data/node.main.A865CARDIOVASCULAR?lang=en>
3. Thygesen K, Alpert JS, Jaffe AS, Simoons ML, Chaitman BR, White HD, et al; Joint ESC/ACCF/AHA/WHF Task Force for the Universal Definition of Myocardial Infarction. Third universal definition of myocardial infarction. *Circulation*. 2012;126(16):2020-35. doi: 10.1161/CIR.0b013e31826e1058.
4. 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>.
5. Thygesen K, Alpert JS, 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. PMID: 10987628. Erratum in: *J Am Coll Cardiol* 2001 Mar 1;37(3):973.
6. Maznyczka A, Kaier T, Marber M. Troponins and other biomarkers in the early diagnosis of acute myocardial infarction. *Postgrad Med J*. 2015;91(1076):322-30. doi: 10.1136/postgradmedj-2014-133129.
7. Sianos G, Morel MA, Kappetein AP, Morice MC, Colombo A, Dawkins K, et al. The SYNTAX Score: an angiographic tool grading the complexity of coronary artery disease. *EuroIntervention*. 2005;1(2):219-27. PMID: 19758907.
8. Bonaca M, Sabatine M, Dalby A, Spinar J, Murphy AS, Jarolim P, et al. Prospective evaluation of the prognostic implications of improved assay performance with a sensitive assay for cardiac troponin I. *J Am Coll Cardiol*. 2010;55(19):2118-24. doi: 10.1016/j.jacc.2010.01.044.
9. Altun B, Turkon H, Tasolar H, Beggı H, Altun M, Temiz A, et al. The relationship between high-sensitive troponin T, neutrophil lymphocyte ratio and SYNTAX Score. *Scand J Clin Lab Invest*. 2014;74(2):108-15. doi: 10.3109/00365513.2013.860619.
10. Cesar LA, Ferreira JF, Armaganijan D, Gowdak LH, Mansur AP, Bodanese LC et al; Sociedade Brasileira de Cardiologia. Guideline for stable coronary artery disease. *Arq Bras Cardiol*. 2014;103(2 Suppl 2):1-56. doi: <http://dx.doi.org/10.5935/abc.2014S004>.
11. Milech A, Angelucci AP, Golbert A, Matheus A, Carrilho AJ, Ramalho AC, et al. Diretriz da Sociedade Brasileira de Diabetes 2015 – 2016. São Paulo: AC Farmacêutica; 2016.
12. Rowe P. Essential statistics for the pharmaceutical sciences. Chichester (Engl): John Wiley & Sons Ltda; 2007.
13. Faria RC. Troponina como indicador de gravidade angiográfica em pacientes com síndrome coronariana aguda sem supradesnível de segmento ST. *Rev SOCERJ*. 2005;18(5):443-4.
14. Biener M, Mueller M, Vafaie M, Jaffe AS, Katus HA, Giannitsis E. Prognostic performance of high-sensitivity cardiac troponin T kinetic changes adjusted for elevated admission values and the GRACE score in an unselected emergency department population. *Clin Chim Acta*. 2014;435:29-35. doi: 10.1016/j.cca.2014.04.007.
15. Gomes BF, Rau BS, Abitbol RA, Taets GG, Filho CF, Tura BR, et al. Contribuição relativa da troponina ultrasensível na classificação de risco pelo Timi Risk Score em pacientes com síndrome coronariana aguda sem supra de ST. *Rev Bras Cardiol*. 2011;24(5):277-81.
16. O'Donoghue ML, Morrow DA, Cannon CP, Jarolim P, Desai NR, Sherwood MW, et al. Multimarker risk stratification in patients with acute myocardial infarction. *J Am Heart Assoc*. 2016;5(5). pii: e002586. doi: 10.1161/JAHA.115.002586.

