

Universidade Federal do Rio Grande do Sul
Faculdade de Medicina
Curso de Pós-graduação em Medicina: Cardiologia

APLICABILIDADE CLÍNICA DE MARCADORES SÉRICOS E TESTE DE ESFORÇO
NA AVALIAÇÃO DE SÍNDROME ISQUÊMICA AGUDA MIOCÁRDICA
EM SERVIÇO DE EMERGÊNCIA

TESE DE DOUTORADO

DRA. CARÍSI ANNE POLANCZYK

ORIENTADOR: PROF. DR. JORGE PINTO RIBEIRO

CO-ORIENTADOR: PROF. DR. THOMAS H. LEE JR.

Porto Alegre, Julho de 1999

DEDICO ESTA TESE

À memória do meu avô, Alvimar Pieri, exemplo de ser humano, afeto, carinho e amor.

Pelos momentos irrecuperáveis que deixamos de compartilhar no decorrer desta.

Ao meu marido, companheiro e melhor amigo, Luis Eduardo P. Rohde.

Pelos momentos inesquecíveis que vivemos durante a realização desta tese.

AGRADECIMENTOS

Ao Prof. Dr. Tom Lee pela oportunidade de desenvolver esta linha de pesquisa com um grupo de profissionais de alto nível acadêmico e humano; e pelos seus ensinamentos como médico, pesquisador, em especial, mentor e amigo.

A todos os investigadores do *Chest Pain Study*, em especial ao analista de sistemas Shimon Sahyveski, pelo apoio incondicional nos momentos mais difíceis. Ao epidemiologista E. Fran Cook pelos ensinamentos em epidemiologia clínica, ao estatístico John Orav pelo exemplo de professor, sabedoria e pelo auxílio com as análises dos dados e a Dra. Paula Jonhson pela oportunidade de trabalhar no *Chest Pain Study* e pela revisão crítica dos manuscritos. Aos demais colegas de *fellowship* e profissionais do Brigham and Women's Hospital, Harvard Medical School e da Harvard School of Public Health, pelos momentos de solidariedade e amizade que tornaram a vida em Boston muito mais agradável.

Ao Prof. Dr. Jorge Pinto Ribeiro, pelo exemplo de médico, pesquisador e orientador. O seu incentivo e apoio desde a minha formação na graduação médica foram imprescindíveis para a realização desta tese.

A Fundação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior (CAPES), pelo auxílio financeiro que viabilizou a realização do meu doutorado-sanduiche no Exterior.

Ao meus pais, João Polanczyk e Rejane M. P. Polanczyk, por tudo...pela influência decisiva na minha educação e formação pessoal, pelo apoio incansável e incondicional para a conclusão de mais esta etapa na minha vida.

Ao meu marido, Luis E. P. Rohde, pela sabedoria, tranquilidade, perseverança, prudência e determinação que me mostrou a caminho ao longo destes três anos. Mas especialmente, pelos momentos de alegria, carinho e amor que tornaram esta uma fase inesquecível de nossas vidas.

ÍNDICE REMISSIVO

RESUMO	7
ABSTRACT	9
I. INTRODUÇÃO	11
II. REVISÃO DA LITERATURA	
Diagnóstico diferencial	15
Probabilidade pré-teste de síndrome isquêmica aguda	16
Descrição dos testes diagnósticos	
Creatinoquinase, isoenzimas e isoformas	18
Troponina T e I	26
Mioglobina	32
Diagnóstico de infarto agudo do miocárdio	33
Estratificação de risco em síndromes isquêmicas agudas	35
III. OBJETIVOS	38
IV. MÉTODOS	
População em estudo	39
Coleta de dados	39
Desfechos clínicos	41
Análise dos dados	42
Análise de custo-efetividade	45

V. RESULTADOS

Performance diagnóstica da troponina I em pacientes com dor torácica aguda em setor de emergência	55
Performance diagnóstica da mioglobina em pacientes com dor torácica aguda em setor de emergência	64
Combinação de marcadores cardíacos de isquemia: será necessária a mensuração de ambas CK-MB massa e troponina I?	71
Avaliação do teste de esforço precoce em pacientes de muito baixo risco de desenvolver eventos cardíacos combinados	79
Estudo de custo-efetividade de diferentes estratégias usando CK-MB e troponina I para triagem de pacientes com dor torácica aguda	81
VI. DISCUSSÃO	90
VII. CONCLUSÕES	104
VIII. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	106
IX. APÊNDICES	129

ABREVIATURAS

CK - creatinoquinase

CK-MB - creatinoquinase MB

cTnI – troponina I cardíaca

cTnT – troponina T cardíaca

IAM – infarto agudo do miocárdio

AI – angina instável

ECG – eletrocardiograma

ROC – *receiver operating characteristics*

VPP – valor preditivo positivo

VPN – valor preditivo negativo

RESUMO

FUNDAMENTO. Dor torácica é um motivo frequente de procura a serviços de emergência e representa um desafio para o médico pela diversidade de diagnósticos etiológicos possíveis, especialmente para identificação de síndromes isquêmicas agudas do miocárdio. Os testes atualmente utilizados para o diagnóstico de síndromes isquêmicas agudas não são perfeitos na identificação de pacientes com infarto agudo do miocárdio e/ou de alto risco para desenvolver complicações cardíacas. Novos marcadores séricos, entre eles as troponinas e a mioglobina, vêm sendo estudados como métodos diagnósticos alternativos. Da mesma forma, alguns autores têm preconizado o uso do teste de esforço precoce para estratificação de risco destes pacientes. Estes novos testes, entretanto, não foram ainda avaliados em uma população heterogênea e consecutiva de pacientes que chegam à emergência por dor torácica.

OBJETIVOS. Avaliar a aplicabilidade clínica de novos marcadores séricos de dano miocárdio, especificamente troponina I cardíaca (cTnI) e mioglobina, e teste de esforço precoce em pacientes que procuram os serviços de emergência por dor torácica aguda, buscando descrever o valor da combinação desses testes àqueles tradicionalmente utilizados. Adicionalmente, analisar as relações de custo-efetividade de diferentes estratégias incorporando marcadores cardíacos séricos e teste de esforço precoce para triagem de pacientes com dor torácica.

MÉTODOS. Foram estudados 1581 pacientes que procuraram a emergência de um hospital universitário com queixa principal de dor torácica. Creatinoquinase MB (CK-MB) massa e cTnI foram coletadas seriadamente nas primeiras 48 horas dos pacientes admitidos no hospital em um subgrupo de pacientes (n=368), duas amostras de mioglobina foram coletadas no intervalo de duas a três horas. Foram também estudados pacientes de baixo risco para complicações que submeteram-se a um teste de esforço precoce. Modelos de decisão foram desenvolvidos para determinar o custo e a sobrevida esperada de diferentes estratégias utilizando CK-MB massa, cTnI e teste de esforço em pacientes com dor torácica.

RESULTADOS. A sensibilidade, especificidade e valor preditivo positivo da cTnI para diagnosticar infarto agudo do miocárdio foi de 84%, 87% e 51%, respectivamente e para eventos cardíacos maiores em 72 horas foi de 47%, 80% e 19%. Entre os pacientes sem infarto do miocárdio, cTnI elevada estava associada com maior chance de desenvolver eventos cardíacos. A acurácia global, medida pela área sob a curva ROC, para detectar infarto do miocárdio e/ou eventos cardíacos maiores foi semelhante para cTnI, CK-MB e para a combinação dos mesmos (0,84, 0,86 and 0,87, respectivamente). Na análise multivariada, os modelos que incluíram marcadores cardíacos demonstraram que CK-MB e cTnI adicionaram informações aos dados clínicos para prever eventos cardíacos. A acurácia global da primeira mioglobina, da segunda medida coletada duas a três horas após e da CK-MB foram semelhantes (0,80, 0,86 e 0,85, respectivamente) e todas foram superiores a mudanças absolutas nos valores de mioglobina seriada. Mioglobina foi significativamente mais sensível para aqueles pacientes que procuraram a emergência < 4 horas após o início dos sintomas. Nenhum paciente submetido à teste de esforço precoce apresentou complicações e os resultados do teste de esforço não se correlacionaram com os níveis de cTnI e mioglobina. O teste de esforço foi negativo em 71% dos pacientes e, no seguimento de seis meses, este subgrupo apresentou menos readmissões hospitalares, visitas à emergência e eventos cardíacos que pacientes com teste positivo ou inconclusivo. As análises de custo-efetividade demonstraram que para um homem de 55 a 64 anos de idade, CK-MB isolada seguida de

teste de esforço foi a estratégia mais atrativa (US\$43.000/ano de vida salvo). Para pacientes mais idosos e/ou com uma maior probabilidade de infarto do miocárdio, a estratégia de combinar cTnI para pacientes com CK-MB massa negativa mostrou-se mais custo-efetiva.

CONCLUSÕES. Em pacientes que se apresentam a setores de emergência com dor torácica, cTnI elevada é um fator prognóstico independente de eventos cardíacos maiores, apresentando uma boa sensibilidade e especificidade para o diagnóstico de infarto e/ou desenvolvimento de eventos cardíacos maiores. Este teste, entretanto, não deve ser utilizado isoladamente para decidir se os pacientes devem ou não ser admitidos ao hospital. Os dados sugerem que a otimização deste teste, expressa por uma melhor relação de custo-efetividade, é possível se o mesmo for utilizado em subgrupos de pacientes de maior risco de desenvolverem complicações. Na era de novos marcadores de lesão miocárdica, mioglobina seriada na admissão parece ter pouca utilidade clínica, exceto naqueles pacientes que se apresentam precocemente à emergência. O teste de esforço precoce é seguro e fornece informações prognósticas em pacientes de baixo risco de desenvolver complicações agudas, devendo ser considerado para otimizar a utilização de recursos nesta população.

Unitermos: Dor torácica, síndrome isquêmica aguda, emergência, troponina I, mioglobina, teste de esforço, custo-efetividade.

ABSTRACT

BACKGROUND. Identification of patients who present with acute chest pain at high risk for major cardiac events is a common and difficult challenge to emergency department physicians. The evaluation of such patients relies on data not perfectly accurate to diagnose myocardial infarction or to identify patients at high risk for developing cardiac complications. New markers of myocardial injury, especially troponins and myoglobin, and exercise tolerance test have been evaluated as alternative diagnostic tools. However, the diagnostic and prognostic performance of these new tests has not been studied in a lower risk, heterogeneous group of patients presenting to the emergency department with acute chest pain.

OBJECTIVES. To study the clinical value of new markers of myocardial ischemia, troponin I and myoglobin, in patients presenting to the emergency department with acute chest pain, aiming to evaluate the incremental value of combining CK-MB and troponin I (cTnI) for diagnosing myocardial infarction and/or major cardiac events. In addition, the present study sought to determine the incremental cost-effectiveness of initial testing strategies using cardiac markers of myocardial ischemia, alone or in combination with early treadmill exercise testing.

METHODS. 1581 consecutive patients who presented to the emergency department of an university hospital with chest pain were studied. cTnI and CK-MB mass concentration were collected serially during the first 48 hours from onset of symptoms in admitted patients. In a subgroup of patients (n=368), myoglobin levels were measured at admission and 2 to 3 hours later. Two hundred seventy six low-risk patients who underwent an exercise tolerance test within 48 hours after presentation to the emergency department were also evaluated. A decision-analytic model was developed to compare the costs and expected survival of different strategies using cardiac markers of ischemia alone or in combination with early treadmill exercise testing.

RESULTS. The sensitivity, specificity and positive predictive value of cTnI for acute myocardial infarction were 84%, 87% and 51%, respectively, and for major cardiac events were 47%, 80% and 19%. Among patients who ruled out for myocardial infarction, elevated cTnI was associated with a higher odd for major cardiac events within 72 hours. The overall diagnostic accuracy, measured by the area under the ROC curve, for myocardial infarction and major cardiac events was similar for cTnI and CK-MB alone and for their combination (0.84, 0.86 and 0.87, respectively). In the multivariate analysis, models including cardiac markers showed that CK-MB and cTnI added information to clinical data to predict the combined endpoint, however, CK-MB added significantly more. The early diagnostic performance of myoglobin at admission, the second level drawn 2 to 3 hours later, and CK-MB drawn at admission were similar (ROC curves 0.80, 0.86, 0.85), and all were significantly superior to the absolute change from baseline to second myoglobin. Myoglobin, however, was more sensitive in patients who presented within 4 hours of symptoms onset. There were no complications associated with a negative exercise test. The test was negative in 71% of patients, and during the six-month follow-up this subgroup had fewer additional visits to the emergency department, readmissions to the hospital and cardiac events than patients with positive or inconclusive test. In the baseline analysis for 55-to 64-year-old patients, CK-MB alone followed by exercise testing in patients with normal CK-MB was the competitive strategy (US\$ 43.000/year of life saved). For older patients or those with high

probability of myocardial infarction, the strategy of combining cTnI for patients with normal CK-MB was more cost-effective.

CONCLUSIONS. In patients presenting to the emergency department with acute chest pain, cTnI was an independent predictor of major cardiac events. It had a very good sensitivity and specificity for detecting myocardial infarction and/or the development of major cardiac events, but should not be used alone as a routine test to guide triage strategies. It is possible to optimize cTnI use in the emergency department, using a more attractive cost-effectiveness ratio, if cTnI is reserved for those patients at higher risk for cardiac complications. In the era of new markers of ischemia, myoglobin seems to have limited role, except for triaging patients who present within 4 hours from onset of symptoms. Exercise tolerance test can be safely used to identify patients at low risk for subsequent events and should be considered in the evaluation of chest pain patients to optimize resource utilization.

Keywords: Chest pain, acute ischemic syndromes, troponin I, myoglobin, emergency department, exercise tolerance test, cost-effectiveness.

I. INTRODUÇÃO

Síndrome isquêmica miocárdica aguda é uma entidade clínica prevalente e associada com elevado custo nos serviços de saúde. Nos Estados Unidos, é estimado que o custo anual para o diagnóstico e exclusão de infarto agudo do miocárdio em pacientes com dor torácica é de 4 a 9 bilhões de dólares. Esta estimativa não inclui os custos médico-legais associados com pacientes com infarto agudo do miocárdio que são liberados inapropriadamente do setor de emergência, os quais são responsáveis por 39% do total de pagamentos por indenizações 1, 2.

No Brasil, são poucos os estudos que avaliaram pacientes com dor torácica atendidos em serviços de emergência. Em um hospital privado no Rio de Janeiro, especializado em atendimento cardiológico e no qual foi desenvolvido um Centro de Dor Torácica, são atendidos em média mais do que 100 pacientes por mês com este sintoma ³. Em um levantamento preliminar, realizado no Serviço de Emergência do Hospital de Clínicas de Porto Alegre, dos pacientes atendidos por sintomas cardiológicos, 21% foram atendidos com queixa principal de dor torácica. Neste estudo, 37% dos casos de dor torácica aguda tiveram o diagnóstico final de síndrome isquêmica aguda ⁴. Apesar da escassez de dados concretos da prevalência de dor torácica no nosso meio, é esperado que a importância do problema seja ainda maior do que a descrita em outros países. Estudos sobre mortalidade por doenças cardiovasculares, entre elas cardiopatia isquêmica, demonstram que o Brasil é um dos países com as taxas de mortalidade mais elevadas por estas afecções quando comparado com uma série de países europeus ^{5, 6}. Da mesma forma, as doenças cardiovasculares são a principal causa de morte em homens e mulheres acima de 30 anos de idade, responsáveis por 32% e 40% da mortalidade proporcional, respectivamente, no estado do Rio Grande do Sul ⁵. Esses dados de morbimortalidade podem ser utilizados como uma medida indireta para estimar a

magnitude deste sintoma clínico nos serviços de emergência das instituições brasileiras. É esperado que dor torácica seja um problema comum nos setores de emergência no Brasil, um desafio para o médico que atende estes pacientes e esteja associada com alto custo para a sociedade.

Nos anos precedentes, a principal ênfase no atendimento de pacientes com dor torácica aguda era diagnosticar infarto agudo do miocárdio, entretanto o enfoque atual do manejo destes pacientes desviou da avaliação diagnóstica para a prognóstica. As alterações fisiopatológicas da isquemia são descritas como um dano miocárdio contínuo da angina instável para infarto sem onda Q até infarto com onda Q ⁷. Neste contexto, os médicos estão buscando estratégias para rápida e correta identificação de pacientes em alto risco de desenvolver complicações relacionadas à isquemia. Marcadores cardíacos séricos têm um papel importante nestas estratégias.

Até recentemente, a avaliação inicial de pacientes com dor torácica era baseada em dados obtidos da história, exame físico e eletrocardiograma (ECG). Embora a enzima creatinoquinase (CK) e a sua fração MB (CK-MB) têm sido utilizadas para excluir infarto agudo do miocárdio, estes marcadores não são específicos e apresentam pouco valor prognóstico na avaliação inicial dos pacientes. Além disso, alguns estudos falharam em demonstrar associação entre os níveis de CK com desfechos clínicos nos pacientes nos quais infarto do miocárdio foi excluído ⁸.

No final da década de 80, novos marcadores de dano miocárdio foram descritos e começaram a ser amplamente divulgados. Entre eles, as troponinas cardíacas e a mioglobina receberam interesse especial e têm sido foco de intensa investigação. Estudos prévios, com amostras pequenas de pacientes, demonstraram o valor prognóstico das troponinas para estratificação de risco em pacientes com síndromes isquêmicas agudas. Alguns relatos em pacientes selecionados admitidos em unidades de tratamento intensivo também avaliaram o

papel da troponina no diagnóstico de infarto agudo do miocárdio. A mioglobina começou a ser utilizada na avaliação de dor torácica após os resultados de estudos que envolveram um número pequeno de pacientes e sugeriram uma maior acurácia deste marcador quando utilizado em pacientes com início recente de sintomas e se mensurado de forma seriada em um curto período de tempo ⁹⁻¹¹.

Embora os resultados apresentados até o presente sugiram que as troponinas são mais sensíveis e específicas que CK-MB e desidrogenase láctica (LDH) para a detecção de dano miocárdio em nível celular, a maioria dos estudos restringiu-se a séries de pacientes com angina instável e infarto agudo do miocárdio ¹²⁻¹⁵. O desempenho diagnóstico de novos marcadores não foi avaliado em populações heterogêneas, com pacientes de baixo risco que procuram serviços de emergência com queixa principal de dor torácica. Este tipo de estudo permite uma descrição mais real da especificidade e dos valores preditivos dos novos testes e, usualmente, fornece resultados com maior aplicabilidade clínica.

A determinação do desempenho diagnóstico de um novo teste através de um estudo bem conduzido, em pacientes consecutivos, é uma das evidências necessárias para que o mesmo seja utilizado na prática clínica ¹⁶. Entretanto, outras avaliações, comparando-o com os demais testes em uso, também devem ser conduzidas. Segundo o teorema de Bayes, a interpretação do resultado de um teste depende não apenas das características intrínsecas do mesmo, mas da probabilidade pré-teste da doença na população estudada. Desta forma, uma descrição detalhada do novo teste, levando em consideração as características dos pacientes, pode ser de extrema valia para o clínico.

Atualmente, com o aumento exponencial nos custos relacionados ao setor da saúde e as pressões para otimização dos recursos, é importante considerar as relações de custo-efetividade da introdução de novas condutas na prática médica. A maioria dos avanços tecnológicos são associados a um maior custo, ou por um custo real mais elevado do novo

teste ou pela tendência dos mesmos serem incorporados aos demais existentes, independente da redundância das informações fornecidas. A dosagem das troponinas, até o presente, é relativamente mais cara que a dosagem da CK e CK-MB e as relações de custo-efetividade de utilizar diferentes estratégias para a avaliação dos pacientes com dor torácica aguda é outra etapa a ser considerada no estudo científico destes novos marcadores cardíacos séricos de isquemia.

Neste contexto, o objetivo deste trabalho é estudar o valor clínico dos novos marcadores cardíacos séricos de isquemia em pacientes que procuram o setor de emergência com queixa principal de dor torácica. Visando uma avaliação com aplicabilidade clínica para o médico que atende estes pacientes, este trabalho busca descrever (1) o desempenho diagnóstico destes marcadores em uma população heterogênea de pacientes, (2) o valor individual e adicional de cada teste procurando uma estratégia com elevada acurácia para a utilização dos mesmos, (3) a incorporação destes testes a outros utilizados na avaliação destes pacientes (i.e., teste de esforço) e, por fim, (4) a relação de custo-efetividade de diferentes estratégias que empregam estes marcadores séricos cardíacos no processo de triagem dos pacientes com dor torácica.

II. REVISÃO DA LITERATURA *

Diagnóstico Diferencial

Em uma população típica de pacientes que procuram o setor de emergência com dor torácica aguda, aproximadamente 15% tem infarto agudo do miocárdio e 30 a 35% tem angina instável. Entretanto, a maioria recebe alta da emergência sem um diagnóstico definitivo¹⁷⁻¹⁹. Mesmo após uma avaliação cuidadosa, estudos relatam que 2-7% dos pacientes com infarto agudo do miocárdio são indevidamente liberados da emergência²⁰⁻²². Somente em torno de 15% de todos os pacientes no setor de emergência com síndrome isquêmica aguda se apresentam com sintomas outros que dor torácica, tais como dispnéia, dor abdominal e tontura²³. Os diagnósticos na alta hospitalar de uma série de pacientes internados com dor torácica mostrou que as doenças gastro-esofágicas e síndromes de parede-torácica estão entre as causas mais frequentes de dor no peito de origem não-cardíaca²⁴.

Os principais componentes na avaliação de pacientes com dor torácica aguda são uma história clínica, com especial atenção nas características da dor, hora do início dos sintomas, o eletrocardiograma (ECG) e, para pacientes selecionados, os marcadores cardíacos de lesão celular^{19, 25-28}. A principal fonte isolada de informação é o ECG. Pacientes com novas alterações isquêmicas no ECG são de alto risco para desenvolver complicações e têm uma probabilidade de ter um infarto agudo do miocárdio elevada^{25, 29, 30}.

Outros testes não-invasivos para doença isquêmica do coração, tal como cintilografia de repouso com Sestamibi e ecocardiografia têm sido avaliados e algumas vezes têm sido considerados métodos alternativos aos marcadores séricos cardíacos³¹⁻³³. O potencial

* Polanczyk CA, Goldman L, Lee TH. Serum cardiac markers in the evaluation of acute ischemic syndromes. *Ann Intern Med* 1999 (submetido), capítulo do livro: Sox H, *Common Diagnostic Tests*. 2nd ed (no prelo).

impacto da ecocardiografia é limitado pela sua baixa sensibilidade para detectar graus mínimos de dano miocárdio e sua dependência da experiência do ecocardiografista ^{34, 35}. Em um estudo de pacientes admitidos em unidades de tratamento intensivo coronariana, cintilografia de repouso com Sestamibi teve uma sensibilidade de 93% e uma especificidade de 71% para diagnosticar infarto do miocárdio ³⁶. Até a presente data, não existem dados suficientes sobre estes testes, relativamente dispendiosos, para definir em qual subgrupo de pacientes os mesmos devem ser utilizados, se em conjunto ou mesmo substituindo os marcadores bioquímicos.

Probabilidade pré-teste da presença de síndrome isquêmica aguda

Embora componentes isolados obtidos da história clínica e do eletrocardiograma não possam ser utilizados para diagnosticar ou excluir infarto do miocárdio, estes dados podem ser utilizados para estimar probabilidades de infarto agudo do miocárdio, síndrome isquêmica aguda e risco de desenvolver complicações cardíacas maiores para cada paciente individualmente ^{19, 25-28}.

Goldman e col. descreveram um algoritmo validado prospectivamente que separa pacientes em subgrupos com diferentes probabilidades de infarto agudo do miocárdio ²⁵. Na avaliação prospectiva deste algoritmo, entre 4.770 pacientes atendidos por dor torácica nos setores de emergência de seis hospitais, a sensibilidade para detectar infarto do miocárdio foi similar à do médico plantonista da unidade coronariana (88% versus 87,8%, respectivamente), com uma maior especificidade (74% versus 71%). Estes mesmos investigadores utilizaram uma população com mais de 10.600 pacientes com dor torácica para descrever os fatores clínicos que predizem quais os pacientes que desenvolverão complicações e necessitam de tratamento intensivo ¹⁹. Baseado nas características clínicas

identificadas, pacientes foram estratificados em quatro grupos, com risco de complicações maiores nas primeiras 72 horas variando de 0,7% a 20%. As variáveis clínicas identificadas foram: alteração isquêmica no ECG da admissão, presença de ruídos adventícios tipo crepitantes bibasais, pressão arterial sistólica ≤ 110 mmHg e dor pior que angina prévia ou semelhante a infarto prévio.

O ACI-TIMI é outro instrumento que foi desenvolvido e validado para prever síndromes isquêmicas agudas ^{26, 27}. Este modelo também é baseado em dados clínicos e do ECG, e tem sido incorporado nos relatórios computadorizados de ECG para auxiliar os médicos no processo de triagem. No instrumento ACI-TIMI, os pacientes são classificados em três grupos, de acordo com sua probabilidade de ter síndrome isquêmica aguda: baixa (0-10%), média (10-55%) e alta (55-100%) ^{17, 27}.

Mesmo sem o auxílio de algoritmos, a probabilidade da presença de síndromes isquêmicas agudas pode ser estimada através dos dados clínicos ^{25, 29, 30}. Um paciente com elevação do segmento ST igual ou maior que 1mm ou ondas Q em duas ou mais derivações adjacentes, que sabidamente não são antigas, tem uma chance aproximada de 80% de ter um infarto agudo do miocárdio e a prevalência de infarto do miocárdio em pacientes com outras alterações no ECG consistentes com isquemia é de 20 a 30%. Em pacientes de tão alto risco, resultados limítrofes de marcadores bioquímicos mais provavelmente refletirão necrose miocárdica verdadeira do que o fariam em pacientes com probabilidade pré-teste menor de infarto agudo do miocárdio. Desta forma, é importante enfatizar que o resultado de marcadores séricos cardíacos e outros testes laboratoriais devem ser interpretados dentro do contexto da avaliação da probabilidade pré-teste da presença de síndrome isquêmica aguda.

Descrição dos testes diagnósticos

Os testes bioquímicos de isquemia cardíaca comercialmente disponíveis são: creatinoquinase (CK), creatinoquinase MB (CK-MB), isoformas da MB, desidrogenase láctica

(LDH), isoenzima-1 da desidrogenase láctica (LDH-1), troponina cardíaca T (cTnT) e I (cTnI), teste rápido da cTnT, mioglobina, e teste rápido da CK-MB e mioglobina. Alguns testes mais antigos, como isoenzimas da LDH, foram suplantados na maioria dos centros por tecnologia mais recentes. Embora muitos desses testes tenham se tornado disponíveis nos últimos anos, o valor diagnóstico e prognóstico dos mesmos não foi adequadamente avaliado em estudos prospectivos. Outros testes estão ainda sob investigação e têm papéis clínicos não definidos, entre eles estão os ensaios para proteína de ligação do ácido graxo cardíaco, cadeia pesada da miosina, cadeia leve da miosina I e fosforilase do glicogênio BB.

CREATINOQUINASE, SUAS ISOENZIMAS E ISOFORMAS

Características dos marcadores

Creatinoquinase é uma enzima dimérica que catalisa a transferência de grupos fosfatados de alta energia e é encontrada primariamente em tecidos que consomem grandes quantidades de energia. Possui duas subunidades, denominadas tipo M (para músculo) e B (para cérebro). Estes dois tipos permitem três formas de isoenzimas: CK-BB, CK-MB e CK-MM. Nos períodos fetais iniciais, somente CK-BB está presente em todos os músculos, enquanto CK-MM e CK-MB aparecem somente no segundo trimestre da gestação ³⁷. A isoenzima CK-MM é dominante no músculo esquelético adulto, enquanto que a CK-BB é encontrada principalmente no sistema nervoso central. A forma MB apresenta predomínio no músculo miocárdico (15% a 30%) em relação ao esquelético (1% a 2%) ³⁸. Alguns dados sugerem que o percentual de CK miocárdica que é a fração MB pode ser menor em pacientes sem doença cardiovascular ³⁹, mas elevações dos níveis de CK-MB têm sido descritas em infarto do miocárdio em crianças e em adultos jovens com coronárias normais que tiveram trombose coronária ⁴⁰.

Uma pequena quantidade de CK é encontrada em outros tecidos, mas dano a estes tecidos pode ser causa de elevações dessa enzima. CK-MB foi inicialmente descrita somente em células miocárdicas, mas, com o desenvolvimento de ensaios mais sensíveis, traços deste marcador foram encontrados em diversos outros tecidos, incluindo músculo esquelético normal ⁴¹. Elevações foram descritas em atletas após exercício vigoroso ^{42, 43}. Usualmente, aumentos detectáveis de CK-MB de fontes não cardíacas são esperados quando estes órgãos são submetidos à trauma ou cirurgia ⁴⁴. Altas concentrações anormais de CK-MB podem ser encontradas no músculo esquelético de corredores de maratona ⁴⁵, em pacientes com distrofia muscular ⁴⁶, miosite ⁴⁷ ou rabiomiólise ⁴⁸, refletindo diferenciação ou regeneração enzimática anormal. Da mesma forma, CK-MB e CK-BB têm sido relatadas em tumores primários de pacientes com câncer de pulmão ^{49, 50}.

Taxa de liberação

A maioria dos tipos de dano celular, incluindo dano isquêmico miocárdico, tem uma fase pré-letal reversível substancial após breves períodos de isquemia, com menos de 15 minutos de duração, são usualmente bem toleráveis. Em experimentos em cães, as regiões subendocárdicas apresentam sinais de necrose somente após 60 minutos de isquemia. Miócitos na região medial e na região subepicárdica são expostos à isquemia menos grave e sobrevivem até seis horas nestas condições. Virtualmente, todos os miócitos têm dano irreversível após seis horas de isquemia total ⁵¹.

Quando as células miocárdicas são irreversivelmente danificadas, suas membranas celulares perdem a integridade, as enzimas se difundem no interstício e vão para os linfáticos e capilares. Se a liberação de proteínas é sempre um indicador de lesão irreversível é ainda um tema controverso. Existem evidências em modelos animais de que a atividade elevada de CK no plasma não ocorre com dano reversível miocárdico, como o induzido por isquemia,

mas somente ocorre quando a lesão miocárdica é irreversível ⁵². Por outro lado, estudos recentes sugerem que dano miocárdico reversível libera pequenas quantidades de proteínas citoplasmática solúveis (incluindo as troponinas solúveis) ^{53, 54}.

A cinética dos marcadores, após a lesão miocárdica, depende de diversos fatores: a compartimentação intracelular das proteínas, o tamanho das moléculas, o fluxo regional linfático e sanguíneo e a taxa de depuração do marcador ⁵⁴⁻⁵⁶. Com os ensaios convencionais, as primeiras anormalidades detectáveis após infarto do miocárdio são elevações da CK total e CK-MB, especificamente isoformas da CK-MB ^{38, 57}. Níveis elevados de CK-MB podem ser encontrados dentro de 4 horas após o infarto, com níveis de pico ocorrendo em 9 a 30 horas e retornando ao normal entre 48 e 72 horas. Utilizando técnicas diferentes para estimar níveis de CK-MB, concentrações elevadas de CK-MB massa são usualmente detectadas uma hora antes do que as concentrações elevadas da CK-MB atividade, nos mesmos pacientes com infarto do miocárdio em evolução ⁵⁸. Os níveis de CK-MB podem retornar ao normal um pouco antes que os de CK total, provavelmente por causa da depuração mais rápida em áreas com altas taxas metabólicas, tais como fígado, pâncreas, rim e sistema reticuloendotelial ⁵⁹.

Os níveis de pico destas enzimas são mais elevados e alcançados mais precocemente após infartos em pacientes que tiveram tanto trombólise espontânea ou induzida, levando à reperfusão da área infartada ^{54, 60-65}.

Ensaaios

O ensaio da atividade da CK não mensura o nível da enzima propriamente dita, entretanto, ele estima as concentrações de CK avaliando a atividade da enzima em unidades padronizadas internacionais por litro ⁶⁶. Valores normais variam dependendo do ensaio utilizado, mas o valor superior de normalidade para CK em mulheres é em torno de 2/3 do

valor em homens. Em estudos em indivíduos saudáveis assintomáticos, os níveis de CK em pretos é duas vezes superior que em caucasianos ⁶⁷. Em concentrações muito altas, os ensaios podem subestimar os níveis totais de CK, mas a diluição do plasma permite uma estimativa mais acurada dos níveis de CK total ⁶⁸.

Os níveis das isoenzimas da CK podem ser mensurados de diversas maneiras: ensaios qualitativos utilizando eletroforese, seguidos de análise de fluorescência das bandas das isoenzimas. Estas técnicas têm a vantagem da carga negativa da subunidade B em pH 8,0, que faz a banda BB da isoenzima mais solúvel no campo eletroforético, enquanto que a MM é neutra e a MB é intermediária. A limitação desta abordagem é a ocorrência de resultados falso-positivos causados pela fluorescência não-específica de compostos como tetraciclina, aspirina e clorpromazina ⁵⁹. Assim como ocorre com CK total, altas concentrações de CK-MM podem causar resultados enganosos, por causa da larga banda MM, que pode estender-se onde é esperado a banda BB. A diluição das amostra minimiza este problema ⁶⁹.

No início dos anos 70, ensaios quantitativos foram desenvolvidos, utilizando eletroforese ⁷⁰ ou outras técnicas, como cromatografia de coluna de troca-iônica para separar as isoenzimas ⁷¹. A técnica clássica de avaliação da CK-MB é da imunoinibição. Embora os ensaios qualitativos sejam considerados positivos se qualquer banda MB é identificada, a definição de variação normal para ensaios quantitativos é menos clara. Alguns laboratórios usam a concentração real de CK-MB para definir o limite superior do normal, com pontos de corte variando de 5 a 25 IU/l em diferentes estudos ^{59, 72}. Usualmente, o percentual da concentração de CK é calculado dividindo a concentração de CK-MB pelos níveis de CK total. Novamente, existe pouca concordância no ponto de corte que deve ser utilizado para diagnosticar infarto do miocárdio. Pontos de corte variando de 3% a 6% têm sido utilizados na maioria dos estudos. Análises das curvas ROC, realizadas por Leroux e col., sugerem que

os pontos ótimos para o diagnóstico de infarto do miocárdio podem ser uma CK-MB ≥ 18 UI/l ou pelo menos 6% da CK total ⁷³.

Ensaios de cromatografia de coluna tem uma alta sensibilidade, mas a especificidade é limitada pelos resultados falso-positivos, que, por exemplo, podem ser causados por um extravasamento de isoenzima MM elevada em uma aparente fração de MB ⁶⁹. Outro problema comum é a ocorrência de isoenzimas variantes que migram em uma banda entre MM e MB nos ensaios quantitativos ⁷⁴⁻⁸⁰. Estas variações ocorrem em quase 3% da população ⁷⁷ e são causadas, pelo menos em parte, por complexos de IgG e CK-BB ⁷⁸. Uma fonte adicional de CK é a reserva mitocondrial, que difere da citoplasmática na composição dos aminoácidos ^{79, 80}. Retestar a amostra com ensaios para eletroforese qualitativa pode auxiliar na identificação destas variantes.

As técnicas de radioimunoensaio que mensuram diretamente a massa (ao contrário da atividade) da CK-MB são comercialmente disponíveis e estão rapidamente substituindo os ensaios de atividade da CK-MB. Com estes imunoenaios, as interferências analíticas que podem levar a resultados falso-positivos são bem menos frequentes: CK-MM, MB e mitocondrial e a adenilatoquinase não interferem nestes ensaios ⁸¹. Além da maior especificidade, estes ensaios também são mais sensíveis ⁸². Desta forma, os imunoenaios enzimáticos tem tornado-se o método de escolha para medir de rotina CK-MB nos laboratórios. Infelizmente, até o presente, não existe nenhuma padronização dos ensaios da CK-MB massa comercialmente disponíveis ⁸³. Os pontos de corte para detecção normal variam de 5 ng/ml a 15 ng/ml, dependendo do laboratório.

Na medida que ensaios de CK-MB massa são suficientemente sensíveis para detectar elevações causadas por danos em tecidos não-cardíacos, deve-se procurar diferenciar elevações de CK-MB de origem miocárdica das de origem não-miocárdica. Um dos critérios

utilizados é o índice de CK-MB massa. O mesmo é calculado pelo percentual de CK-MB em relação a CK total (razão CK-MB massa/CK total X 100). Razões maiores que 2,5% são consideradas sugestivas de dano miocárdio ⁸⁴. Esta razão pode não ser acurada quando (1) altos níveis de CK total estão presentes por causa de lesões em músculo esquelético, (2) lesões crônicas do músculo esquelético liberam grandes quantidades de CK-MB e (3) medidas de CK total estão entre os valores de referências normais do laboratório e os níveis de CK-MB estão elevadas ⁷.

A mensuração das isoformas da CK é outra técnica que pode aumentar a sensibilidade diagnóstica. As isoformas são modificações pós-tradução das isoenzimas MM e MB que ocorre quando as mesmas são liberadas na corrente sanguínea após o dano celular. Existe somente um tipo de isoforma de CK-MB e uma de CK-MM no miocárdio: CK-MB₂ e CK-MM₃, respectivamente. O método mais aplicado para medir rotineiramente estas isoformas é a eletroforese de alta-voltagem em gel de agarose, que separa as isoformas. A razão MB₂/MB₁ é aproximadamente 1,0 em indivíduos saudáveis ^{57, 85}. Entretanto, dano miocárdio recente é responsável por uma grande liberação de CK-MB₂. Uma atividade de MB₂ > 1,0 U/l associada a uma razão MB₂/MB₁ > 1,5 é considerado sugestivo de dano miocárdio ^{13, 57, 86}. O aumento de ambas, fração MB₂ e razão MB₂/MB₁, indica lesão miocárdica recente, nas 2 a 6 horas precedentes.

Os ensaios das isoformas da CK apresentam diversas peculiaridades técnicas que dificultam a sua aplicação rotineira ⁸⁷. Estes problemas técnicos são provavelmente responsáveis pelas inconsistências dos dados clínicos apresentados para isoformas de CK e pela sua pequena penetração no mercado.

Falsos positivos e falsos negativos

A falta de um padrão-ouro para o diagnóstico de lesão miocárdica acrescenta incertezas à descrição das causas de resultados falso-positivos ou falso-negativos para os ensaios destes marcadores e dificulta a análise da interpretação dos resultados “limítrofes” dos testes. Por exemplo, um dilema clínico comum é a apresentação de um paciente com dor torácica, níveis da CK total dentro da faixa de normalidade, mas com elevação dos níveis de CK-MB. Recentemente, diversos estudos têm demonstrado a importância prognóstica de níveis anormais de CK-MB na presença de níveis normais de CK total ⁸⁸⁻⁹¹. Alguns pacientes apresentam níveis baixos de CK total e uma curva de elevação e diminuição típicas dos níveis de CK-MB, todos dentro da faixa de normalidade ⁹¹ – também chamada “elevação intra-normal”. A análise deste grupo de pacientes sugere que este “extravasamento enzimático” provavelmente representa necrose miocárdica e não apenas perda transitória da integridade da membrana ocasionada por isquemia ⁹².

Quando o ensaio da CK-MB atividade é utilizado em pacientes com baixo risco de dano isquêmico miocárdio agudo, entretanto, deve-se considerar os casos de elevações falso-positivas de CK-MB. As origens de CK-MB podem ser miocárdicas, periféricas ou ambas ^{37, 41-43, 46-48, 50, 93-102}. Entre as causas cardíacas estão: angina instável, pericardite, punção miocárdica ou trauma e doenças sistêmicas com dano miocárdico como distrofia muscular, hipotermia, hipertermia e síndrome de Reyer. As causas periféricas incluem: miosite, rabdomiólise, atividade física de atleta, cirurgia de próstata, cesárea e do trato gastrointestinal, bem como tumores. Outras causas descritas são: insuficiência renal, hemorragia subaracnóide, traumatismo craniano, acidente vascular encefálico e hipotireoidismo. Em pacientes com hipotireoidismo, elevações de CK-MB podem ser causadas por diminuição da

depuração de CK e CK-MB ou através da liberação da CK-MB esquelética resultante de miopatia.

A apresentação clínica das causas não-cardíacas de elevação de CK-MB geralmente auxilia a exclusão de infarto do miocárdio e o grau de elevação da CK-MB é usualmente menor nestas situações ¹⁰¹. Além disso, estas entidades são causas improváveis de aumento agudo e queda dos níveis de CK total e CK-MB, como os observados no infarto do miocárdio. Trauma nos músculos esqueléticos pode levar a níveis detectáveis de CK-MB, mas estas quantidades usualmente são responsáveis por um percentual pequeno da CK total e permanecem elevadas por um período mais prolongado que na liberação miocárdica de CK-MB. Estudos em pacientes com dano muscular agudo e crônico demonstram que ambas CK total e CK-MB massa estão geralmente acima dos valores normais, mas o cálculo do percentual da CK-MB em relação a CK total (razão CK-MB/CK total) ajuda na diferenciação da maioria dos pacientes sem dano cardíaco ¹⁰³⁻¹⁰⁶. Quando há suspeita de lesão cardíaca causada por infarto ou contusão em pacientes que tiveram dano muscular esquelético, elevações de CK-MB podem ser difíceis de interpretar. Nestes casos, o ECG, o ecocardiograma e outros novos marcadores bioquímicos podem fornecer informações úteis se dano cardíaco esta ou não presente.

Estudos também descreveram uma especificidade aumentada com isoformas de CK-MB. Após a liberação da CK-MB₂ do miocárdio lesado, ela é convertida na corrente sanguínea à CK-MB₁ pela enzima carboxipeptidase N. A atividade desta enzima pode variar consideravelmente entre os pacientes e pode levar a resultados falso-positivos e negativos da relação das isoformas de CK ¹⁰⁷. Wu e col. demonstraram que a relação das isoformas também está aumentada na maioria dos pacientes com trauma muscular e em indivíduos após exercício ¹⁰³.

Os resultados falso-negativos de CK-MB são na sua maioria ocasionados pela amostragem inadequada, como uma vez em 24 horas, ou amostragem tardia após o infarto do miocárdio quando os níveis de CK-MB já retornaram ao normal. Por outro lado, os resultados falso-negativos são raros se os ensaios são realizados adequadamente em amostra frescas ou bem preservadas.

As elevações falso-positivas de concentrações de CK total são muito mais comuns que resultados falso-positivos de CK-MB ¹⁰⁸. Além das fontes de elevação de CK-MB, causas não miocárdicas de elevação de CK total incluem: trauma do músculo esquelético, trauma muscular relacionado à ingestão alcoólica, *diabetes mellitus*, convulsões, trauma encefálico e embolismo pulmonar ^{103, 108}. Os resultados falso-negativos da CK total no infarto do miocárdio são usualmente decorrentes de amostras insuficientemente freqüentes ou no momento inadequado, ou refletem infartos pequenos, que causam um aumento dentro dos níveis considerados normais ⁸⁸⁻⁹⁰.

II. TROPONINA T E I

Características dos marcadores

Troponinas são proteínas do complexo regulatório miofibrilar, o qual não está presente no músculo liso. Existem três subunidades: troponina T, troponina I e troponina C (Figura 1). A troponina C é co-expressa nas fibras musculares esqueléticas de contração lenta e não é considerada como um marcador específico cardíaco. Troponina T pertence à subunidade da ligação da tropomiosina e está localizada no miofilamento fino do aparelho contrátil. A troponina I é a menor proteína e regula a adenosina-trifosfatase da actinmiosina (ATPase). Todas são importantes proteínas reguladoras da interação entre a actina e a miosina.

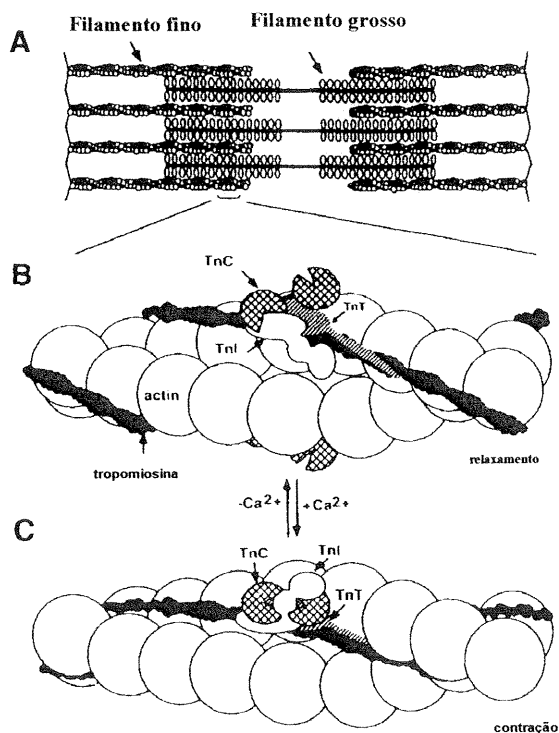


Figura 1. Representação esquemática do aparelho contrátil muscular. (A) Organização do sarcômero mostrando a interligação do filamento grosso de miosina e o filamento fino de actina. Durante a contração muscular, estes filamentos utilizam a energia da hidrólise do ATP para deslizarem um sobre o outro e produzirem tensão ao longo da fibra. Esta interação é controlada pelos níveis de Ca^{2+} intracelular. (B) Modelo da interação entre troponina-tropomiosina-actina na ausência de Ca^{2+} . (C) Ca^{2+} ligado à troponina leva a uma alteração estrutural do complexo da troponina. Adaptado de Mair e Puschendorf. 109

A troponina T e I são codificadas por diferentes genes no músculo cardíaco e na fibra muscular esquelética lenta e rápida. Conseqüentemente, na fibra esquelética diferenciada rápida e lenta, somente as isoformas esqueléticas da troponina T e I são encontradas ¹¹⁰. Durante o desenvolvimento fetal, o gene cardíaco da troponina T é transitoriamente expresso no músculo esquelético ¹¹¹. A troponina T existe em três diferentes subformas com uma estrutura única, uma para a fibra muscular esquelética de contração lenta, uma para a fibra muscular esquelética de contração rápida e uma para o músculo cardíaco.

A troponina I tem uma isoforma cardio-específica (cTnI), a qual pode ser diferenciada imunologicamente das outras formas da troponina I. cTnI tem 31 resíduos de aminoácidos na

sua posição terminal N que não estão presentes nas formas de músculo esquelético, permitindo desta forma, que sejam desenvolvidos anticorpos anti-cTnI altamente específicos. Além disso, a massa molecular da troponina humana cardíaca é de 24 kDa, muito menor que qualquer outro marcador cardíaco sérico ¹¹².

Taxa de liberação

A cinética da liberação da cTnT e da cTnI é muito semelhante ^{106, 113}. As concentrações séricas de ambas começam a elevar em torno de 3 a 4 horas após o início do infarto e permanecem elevadas por vários dias (Tabela 1). cTnT tende a atingir o pico mais tardiamente e permanece elevada por um período mais prolongado, após o dano miocárdio, que a cTnI ^{106, 109, 113}.

No infarto agudo do miocárdio, um padrão de liberação bifásico da cTnT tem sido demonstrado ^{114, 115}. Estas alterações nas concentrações séricas das troponinas após o dano miocárdio são mais provavelmente explicadas pela compartimentação intra-celular desta proteína. A troponina cardíaca T está presente em altas concentrações no miócito tanto disperso no citosol quanto estruturalmente ligada à proteína. O compartimento citosólico é presumivelmente responsável pelo aumento precoce nos níveis de cTnT, que pode servir como um precursor da liberação da miofibrila, totalizando 6% da massa total de cTnT no cardiomiócito ⁵³. A maioria da cTnT está ligada à miofibrila e a liberação deste sítio depende da desintegração do aparelho contrátil durante o dano miocárdio irreversível. Como consequência, cTnT pode ser liberada da área do infarto do miocárdio por mais de duas semanas apesar de uma meia-vida sérica de apenas 2-4 horas ¹¹⁶.

Tabela 1. Características dos ensaios enzimáticos no diagnóstico de infarto agudo do miocárdio

	CK	CK-MB	CK-MB isoformas	LDH	cTnT	cTnI	Mioglobina
Peso molecular, Kda	86 000	86 000	86 000	135 000	39 700	24 000	17 800
Características pós-infarto							
Elevação, horas	4-8	4-8	1-4	8-12	3-6	3-6	0.5-3
Pico, horas	12-24	12-20	4-8	72-144	10-24	14-20	5-12
Retorno ao normal, dias	3-4	2-3	1-2	8-14	10-15	5-7	1-2
Fontes não-cardíacas	músculo, fígado, pulmão, trato gastrointestinal, cérebro, rim, baço	músculo, útero, diafragma, trato gastrointestinal, tireóide, próstata, uretra	músculo	Maioria dos tecidos	músculo esquelético	Músculo esquelético ?	Músculo

Os valores séricos de pico da cTnI são atingidos após 12 a 24 horas e usualmente retornam ao normal após 5 a 7 dias, dependendo do tamanho do infarto e reperfusão da área infartada ^{117, 118}. Assim como para a cTnT, um padrão de liberação bifásico foi observado para alguns pacientes, presumivelmente também devido à presença de dois grupos diferentes de cTnI (i.e., um citoplasmático e uma estruturalmente ligado ao aparelho contrátil) ¹¹².

A terapia de reperfusão afeta significativamente o padrão de liberação da cTnI. Em pacientes admitidos com infarto agudo miocárdio dentro de 6 horas após o início dos sintomas, a detecção do primeiro aumento da cTnI não é acelerada naqueles que receberam trombolíticos. Entretanto, o tempo para o valor de pico, a taxa de liberação e o retorno aos valores normais são significativamente mais precoces em pacientes que receberam terapia de reperfusão ^{114, 119}. Alguns estudos relatam que pacientes que foram reperfundidos após os seus infartos podem demonstrar um padrão de liberação monofásico de cTnI ^{120, 121}.

Ensaio

O desempenho dos testes para troponina cardíaca também depende de onde e como as amostras são coletadas. Se as amostras sanguíneas são centrifugadas imediatamente e o

plasma congelado e armazenado a -20°C , troponinas podem ser mensuradas até pelo menos 3 meses após a coleta sem diminuição alguma nas suas concentrações ¹¹⁹. Recentemente, Baum e col. demonstraram ausência de diferença significativa nos valores de cTnT em amostras frescas e em amostras armazenadas à temperatura ambiente por até 24 horas, armazenadas a $+4^{\circ}\text{C}$ ao longo de uma semana e até -20°C por 3 meses ¹²².

Diversas técnicas têm sido descritas para quantificar cTnT e cTnI, incluindo radioimunoensaio competitivo ¹²³, imunoensaio enzimático ^{112, 123, 124} e um imunoensaio enzimático sanduíche imunométrico ¹²⁵⁻¹²⁷. Até o presente, duas gerações de ensaios de cTnT foram descritos. No final da década de 80, a primeira geração de ensaios utilizando um anticorpo monoclonal específico para cTnT foi descrita ^{124, 127}. Entretanto, estes ensaios provaram ter uma especificidade limitada para o músculo cardíaco devido a uma reação cruzada com músculo esquelético ($\sim 10-12\%$) ¹²⁷. Na segunda geração do imunoensaio enzimático de cTnT (Enzymun assay®), dois anticorpos monoclonais cardio-específicos foram combinados, fornecendo menos de 0,5% de reação cruzada com troponina T do músculo esquelético. O ponto de corte deste novo teste de cTnT tem sido descrito como 0,01 ng/ml ¹²⁸. Outros tem sugerido que, quando a possibilidade de um valor falso-positivo é alta, um ponto de corte de 0,2 ng/ml deve ser utilizado ¹²².

Troponina I sérica pode ser quantificada usando ensaios imunoenzimométricos (ELISA). Diversos ensaios são comercialmente disponíveis e a maioria utiliza um anticorpo monoclonal anti-cTnI humana. O menor limite de detecção do ensaio (sensibilidade analítica) tem sido relatado entre 0,35 ng/ml a 1,9 ng/ml. A reação cruzada por ELISA é menos de 0,1% com troponina I esquelética.

Ensaio à beira do leito para avaliação qualitativa de cTnT, em amostras de sangue total, são comercialmente disponíveis (TROPT® ensaio rápido, Cardiac®). Estes ensaios são

testes “sim ou não”, que utilizam pequenas gotas de sangue total e não necessitam equipamento laboratorial especializado. São facilmente realizados por pessoal médico e paramédico, podendo ser realizados à beira do leito do paciente, e com resultados obtidos em 20 minutos. Estes ensaios demonstraram uma boa correlação com concentrações séricas de cTnT mensuradas por imunoenensaio enzimático tradicional ¹²⁹. Em um estudo multicêntrico, 95% de todas amostras com concentrações abaixo de 0,3 ng/ml de cTnT em ELISA foram negativas no ensaio rápido e 99% das amostras acima de 0,3 ng/ml foram positivas. Quando os resultados de troponina estendem-se de 0,1 a 0,5 ng/ml, o ensaio rápido não é perfeito e apresenta limitações ¹³⁰.

Falsos positivos e falsos negativos

A primeira geração de ensaios de cTnT demonstrou uma reação cruzada com troponina muscular esquelética e alguns pacientes com trauma muscular, rabdomiólise, distrofias musculares e poliomiosite tiveram níveis elevados de cTnT sem evidência de lesão isquêmica miocárdica ^{105, 131, 132}. Além disso, resultados falso-positivos de cTnT têm sido relatados em pacientes com insuficiência renal aguda e crônica, sepse, após transplante cardíaco e uso de doxirubicina ¹³²⁻¹³⁷. Entretanto, nos poucos estudos que foram conduzidos utilizando ensaios da segunda geração de cTnT os resultados sugerem uma melhora na especificidade para dano cardíaco. Nenhum resultado falso-positivo foi obtido em atletas de maratona e em pacientes com lesão muscular esquelética ^{122, 128, 138}. Este novo ensaio também detecta elevações anormais de cTnT em alguns pacientes com insuficiência renal crônica ou distrofia muscular ^{122, 128, 139}. Estes resultados provavelmente não são “falso-positivos”, na medida que diversos estudos demonstraram que a cTnT é re-expressa em músculo esquelético normal e em regeneração ^{128, 131, 139, 140}.

Dano miocárdico de origem não-isquêmica é responsável pela maioria dos resultados falso-positivos de cTnI, como na miocardite aguda e insuficiência cardíaca ^{141, 142}. A cTnI tem sido descrita em pacientes submetidos à trauma com contusão cardíaca ¹⁰⁶, rabdomiólise grave ¹⁰⁵ e em pacientes com doenças renais ^{133, 143}, talvez refletindo dano miocárdio nestas condições. A cTnI plasmática também foi detectada em corredores maratonistas e em pacientes com doença muscular esquelética grave, como miosite e miopatias ^{133, 134, 136, 144}.

Ambos os valores de cTnT e cTnI têm se mostrado significativamente elevados em miocardite em modelos animais e em humanos, enquanto que os níveis de CK-MB tendem a ser normais nestas condições ^{120, 145, 146}. Após transplante cardíaco, ambas troponinas estão comumente elevadas ¹⁴⁷. Elevações leves de cTnI podem também ocorrer após cardioversão elétrica, embora sejam incomuns ¹⁴⁵⁻¹⁴⁷.

III. MIOGLOBINA

Características do marcador

Mioglobina é uma proteína heme citoplasmática de baixo peso molecular (17.8 KD), que liga-se ao oxigênio no músculo esquelético e cardíaco (Tabela 1). É depurada pelo rim com uma meia-vida de 3 horas. Os valores séricos basais variam de acordo com o grau de atividade física e a massa muscular, e são em torno de 30 a 90 ng/ml ¹⁴⁸.

Taxa de liberação

A mioglobina é um marcador muito precoce de necrose miocárdica, precedendo a liberação de CK-MB em 2 a 5 horas ¹⁴⁹. Como é uma molécula pequena, é liberada na circulação dentro de 1 hora após a morte da célula miocárdica, com valores de pico sendo

atingidos em 5 a 12 horas. Os valores usualmente retornam ao normal dentro de 16 a 36 horas 150.

Ensaio

Os ensaios atuais de mioglobina não podem discriminar a mioglobina liberada do músculo cardíaco com a do músculo esquelético. A mioglobina foi originalmente mensurada por radioensaio, mas com as técnicas mais automatizadas (imunoturbidimetria, ensaios enzimáticos rápidos), está atualmente sendo dosada imediatamente 150, 151. A principal limitação com os ensaios atuais é a inconsistência na definição de um teste positivo. Os pontos de corte para um valor positivo variam de 50 µg/ml a 150 µg/ml 10, 13, 152.

Falsos-positivos e falsos-negativos

A mioglobina não é específica para o músculo cardíaco e pode ser liberada em diversas condições incluindo dano muscular esquelético, distrofia muscular, insuficiência renal, uremia grave, choque, trauma e após cirurgias. A mensuração de isoenzima III da anidrase carbônica (CA III) tem sido sugerida como uma estratégia para remediar esta deficiência. A CA III está presente no músculo esquelético mas não no músculo cardíaco. Desta forma, em casos de danos do músculo esquelético, ambas CA III e a mioglobina estão elevadas. Em contraposição, somente a mioglobina está elevada no infarto do miocárdio. Através da mensuração da relação da mioglobina e da CA III, a fonte de mioglobina pode ser identificada 153. Infelizmente, ensaios para mensurar CA III não são comercialmente disponíveis e outros estudos devem ser feitos para validar estes achados preliminares descritos.

Desempenho diagnóstico dos marcadores séricos para infarto agudo do miocárdio

Embora sensibilidade e especificidade altas para infarto agudo do miocárdio possam ser encontradas por diversos dos ensaios descritos acima, pela coleta seriada de sangue, o desempenho diagnóstico de um valor isolado de um teste, assim como aquele que é obtido

quando o paciente chega na emergência, é muito limitado ^{18, 30}. Em uma série de pacientes nos quais CK-MB atividade foi mensurada, um valor único medido na admissão à emergência em pacientes com dor torácica aguda mostrou uma sensibilidade para infarto agudo de 34% e uma especificidade de 88% ¹⁸. O desempenho diagnóstico de todos estes testes também é influenciado pelo grau de anormalidade do resultado e pelo tempo decorrido desde o início dos sintomas. Por exemplo, uma medida de CK-MB coletada nas primeiras horas do início da dor tem pouco valor. Menos que 20-25% dos pacientes com infarto na emergência tem níveis anormais de CK-MB tão precocemente ^{18, 153, 154}. Nas unidades de tratamento intensivo, a sensibilidade desses testes obtidos precocemente em relação ao início dos sintomas tem sido descrita entre 40-60%. Estes números mais elevados provavelmente estão associados com a seleção de populações em estudo com maiores graus de dano miocárdio ¹⁵⁵. Em contraposição, valores isolados de CK-MB massa têm sensibilidade entre 70-90% se as amostras são coletadas após 12 horas do início dos sintomas.

As troponinas T e I foram comparadas com CK-MB massa em alguns estudos. Os resultados demonstraram uma maior especificidade para dano miocárdio e capacidade de detectar menor quantidade de lesão tecidual das troponinas que os ensaios com CK-MB. Entretanto, estes achados são provenientes de estudos realizados com pequeno número de pacientes e de alto risco, admitidos em unidades de tratamento intensivo ^{106, 155, 156}. Quando cTnT foi comparada em pacientes de baixo risco admitidos no setor de emergência com dor torácica, alguns estudos demonstraram uma sensibilidade semelhante à da CK-MB massa para detecção de infarto agudo do miocárdio, mas com níveis mais elevados em pacientes sem infarto ^{106, 156, 157}.

Mioglobina sérica eleva-se precocemente após dano miocárdio e retorna aos níveis normais rapidamente. Por ser um marcador não específico de dano miocárdio são esperadas

elevações anormais por causas não-cardíacas, especialmente, em pacientes atendidos em serviços de emergência. A principal vantagem deste marcador parece ser na detecção de infarto agudo do miocárdio nas primeiras duas horas. Entretanto, resultados inconsistentes têm sido relatados quando a mioglobina foi comparada com CK-MB (atividade e massa) e com cTnT 10, 11, 158 13, 87, 153, 159, 160. Estudos realizados com poucos pacientes (< 30 pacientes com infarto agudo do miocárdio) sugerem que mensurações seriadas com curto intervalo de tempo poderiam fornecer maior especificidade e um valor preditivo negativo alto o suficiente para descartar o diagnóstico de infarto nos pacientes com dor torácica 10, 11, 153. Estes dados precisam ser confirmados em estudos com amostras mais representativas de pacientes com dor torácica.

Estratificação de risco em pacientes com dor torácica: triagem, prognóstico e custo-efetividade

A decisão que confronta o médico envolvido no atendimento de pacientes com dor torácica aguda não recai somente em diagnosticar ou excluir pacientes com infarto agudo do miocárdio. É fundamental a diferenciação da dor torácica em pacientes com doença coronariana estável ou dor torácica de origem não-isquêmica daqueles com síndrome isquêmica aguda. Dos pacientes com angina instável, 5 a 20% tem um prognóstico reservado, com progressão para infarto do miocárdio ou morte cardíaca no próximo ano 161.

Marcadores bioquímicos tem se mostrado úteis para estratificação precoce em pacientes com dor torácica aguda, mesmo naqueles nos quais infarto agudo do miocárdio foi excluído. Em um estudo prospectivo, realizado em 5.120 pacientes hospitalizados para avaliação de dor torácica sem elevação do segmento ST no ECG, resultados positivos de CK-MB massa na admissão ou duas horas após foram significativamente associados com um risco elevado do desenvolvimento de complicações isquêmicas intra-hospitalares (Risco relativo [RR] 16, Intervalo de Confiança [IC] 95% 11-24) e morte (RR 25, IC 95% 11-60)

independente do diagnóstico final em pacientes nos quais infarto agudo foi excluído, uma elevação de CK-MB massa foi associada com um aumento de nove vezes no risco de desenvolver complicações isquêmicas ¹⁶². Achados semelhantes, relacionando incrementos mínimos nos níveis de CK-MB e pior prognóstico, foram relatados por outros autores para sobrevida intra-hospitalar e a longo prazo ^{8, 163-165}.

Angina instável é a síndrome clínica na qual diversos autores relataram a importância das troponinas para estratificação de risco. No estudo FRISC, houve um aumento progressivo na taxa de eventos combinados de infarto do miocárdio e morte súbita a partir do quintil mais baixo ao mais elevado de cTnT ^{166, 167}. Alguns estudos relataram que troponina é capaz de identificar pacientes de alto risco, independente de outros dados clínicos e do eletrocardiograma na admissão ^{168, 169}. Entretanto, outros estudos não confirmaram estes achados ^{170, 171}.

Na medida que estes novos testes alteram-se em diferentes momentos após o insulto isquêmico, seja grave ou suficiente para evoluir para necrose miocárdica ou não, várias estratégias combinando esses marcadores cardíacos têm sido propostas para auxiliar na triagem dos pacientes admitidos com dor torácica ^{113, 148, 172, 173}. Entretanto, essas propostas não foram baseadas em estudos primários ou validadas em estudos prospectivos. O maior risco potencial destas proposições é a utilização rotineira de múltiplos testes, desta forma aumentando os custos e os resultados falso-positivos, sem ganho comprovado na sensibilidade e acurácia global da nova prática clínica.

É importante ressaltar que, embora os estudos tenham apontado para um risco aumentado de complicações agudas em pacientes com troponinas elevadas, nenhum ensaio clínico prospectivo, até o presente, avaliou se um tratamento mais agressivo ou específico em pacientes com troponinas elevadas pode modificar o seu prognóstico. Diversos tratamentos

estão surgindo para o manejo das síndromes isquêmicas agudas, mas a sua seleção baseada no resultado de marcadores cardíacos deve ainda ser avaliada em ensaios clínicos adequadamente delineados.

Embora alguns estudos avaliaram o valor prognóstico dos marcadores cardíacos, incluindo estratégias para a sua aplicabilidade clínica, nenhum dos estudos avaliou a relação de custo-efetividade das diferentes estratégias propostas. Na ausência deste tipo de informação, a maioria dos médicos está utilizando dois ou mais marcadores, sem evidência concreta do benefício clínico e do custo adicional relacionado com tal prática.

III. OBJETIVOS

Este trabalho tem como objetivo geral avaliar a aplicabilidade clínica de novos marcadores séricos de dano miocárdio, especificamente troponina I cardíaca e mioglobina, em pacientes que procuram os serviços de emergência por dor torácica aguda.

Objetivos específicos:

- I. Avaliar a performance diagnóstica da troponina I cardíaca para detecção de infarto agudo do miocárdio e predição de complicações isquêmicas graves em pacientes que procuram o serviço de emergência com dor torácica.
- II. Avaliar a performance diagnóstica da dosagem da mioglobina, na admissão e duas horas após, para detecção de infarto agudo do miocárdio e predição de complicações isquêmicas graves em pacientes que procuram o serviço de emergência com dor torácica.
- III. Determinar o valor adicional da utilização de troponina I à dosagem de CK total e CK-MB para detecção de infarto agudo do miocárdio e complicações isquêmicas graves em pacientes com dor torácica.
- IV. Descrever a associação dos níveis de troponina I e mioglobina com o resultado do teste de esforço precoce, e o valor adicional de ambos, em pacientes de muito baixo risco de desenvolver eventos cardíacos combinados.
- V. Analisar as relações de custo-efetividade de diferentes estratégias utilizando marcadores séricos de isquemia miocárdica e teste de esforço precoce para triagem de pacientes com dor torácica aguda sugestiva de insuficiência coronariana.

IV. MÉTODOS

População em estudo

Todos 1.581 pacientes consecutivos com idade igual ou superior a 30 anos que procuraram o Serviço de Emergência do Brigham and Women's Hospital, em Boston, no período de doze meses, por dor torácica que não era explicada por trauma local ou alterações na radiografia de tórax foram elegíveis para este estudo. O estudo envolvia a coleta seriada de marcadores cardíacos de isquemia, CK-MB massa, troponina I e mioglobina, de acordo com o protocolo institucional de exclusão de infarto. Deste grupo, 1139 (72%) foram internados e o restante teve alta do setor de emergência. Por motivos logísticos do laboratório de bioquímica, alguns pacientes não tiveram todos os marcadores processados e, antecedendo cada estudo, as populações efetivamente avaliados serão descritas mais detalhadamente. O estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética e Pesquisa do Brigham and Women's Hospital e da Harvard Medical School e todos pacientes assinaram um termo de consentimento antes de serem incluídos no estudo.

Coleta de dados

Dados da história, exame físico e eletrocardiograma foram coletados pelo médico plantonista do serviço de emergência ou por uma enfermeira treinada, de acordo com o protocolo previamente descrito do Estudo Multicêntrico de Dor Precordial ²⁵. Estes dados foram coletados em um formulário padronizado, que faz parte do prontuário médico do paciente. A pessoa que completava o questionário não tinha conhecimento da evolução ou manejo do paciente e, portanto, não poderia ter sido influenciada pelo curso e tratamento do paciente na emergência. A mensuração dos marcadores cardíacos foi obtida de acordo com o protocolo padronizado “de exclusão de infarto agudo do miocárdio”, que especifica amostras de CK e CK-MB massa a cada 8 horas, por 24 horas. Os prontuários de todos pacientes admitidos foram revisados diariamente por uma enfermeira treinada, participante do estudo, a

qual anotava as datas e os horários dos procedimentos e complicações cardiovasculares, os níveis das enzimas cardíacas e os diagnósticos médicos.

O ensaio para cTnI foi realizado nas mesmas amostras obtidas para determinação de CK no setor de emergência e após admissão hospitalar. O ensaio para mioglobina foi realizado nas mesmas amostras obtidas na admissão para dosagem de CK-MB e uma amostra adicional foi coletada duas a três horas após a primeira amostra. Estes dados não estavam disponíveis para os médicos responsáveis pelos pacientes na emergência e após admissão hospitalar. Os investigadores que classificaram os pacientes e os seus eventos clínicos e/ou complicações não tinham conhecimento dos resultados dos marcadores cardíacos.

Marcadores cardíacos

CK total foi mensurada em todo este estudo por um auto-analisador bioquímico (ACA, Du Pont, Wilmington, DE). Os valores superiores de referência são 218 U/l e 266 U/l para mulheres e homens, respectivamente. Um ensaio de massa para CK-MB foi realizado, utilizando um anticorpo monoclonal, em um instrumento Stratus (Baxter Diagnostic, Deefield, IL). O limite superior de referência é 5 ng/ml. Troponina I cardíaca foi mensurada por uma técnica de imunoensaio que utiliza anticorpos monoclonais complementares, conforme descrito por Bodor e col.¹¹⁷. Todas as análises foram realizadas no mesmo instrumento Stratus (DADE International Inc., Miami, FL). O limite de detecção, menor concentração que pode ser distinguida de zero, é 0,4 ng/ml e o valor superior de referência para este ensaio é 1,5 ng/ml. Mioglobina foi analisada no instrumento Stratus e o limite superior de referência é 90 ng/ml.

Teste de esforço

Teste de esforço foi solicitado a critério do médico assistente e realizado de acordo com a disponibilidade do laboratório de métodos não-invasivos. O tipo de protocolo utilizado era determinado pelo médico que realizava os testes. A maioria dos pacientes foi submetida a

um protocolo de Bruce (84%). O restante realizou um protocolo de Bruce modificado (12%) ou outros tipos de protocolos (4%). Nove por cento dos pacientes realizaram um teste de imagem nuclear associado com o teste de esforço. No presente estudo, os resultados dos testes utilizados foram aqueles relatados como parte do atendimento do paciente, uma vez que o objetivo do estudo era avaliar o impacto deste teste na prática diária. Os testes de esforço foram considerados negativos se o paciente atingiu pelo menos 3 METs (equivalente ao primeiro estágio do protocolo de Bruce) e o teste não mostrou nenhuma evidência de isquemia. Testes positivos incluíram aqueles nos quais os resultados foram interpretados como altamente preditivos de doença arterial coronariana significativa ou fortemente positivos. Testes inconclusivos foram aqueles interpretados como consistentes mas não diagnósticos de isquemia ou sem evidência de isquemia em pacientes que atingiram menos que 3 METs. Pacientes com teste de imagem associados foram também considerados positivos se houvesse alguma anormalidade de perfusão.

Desfechos clínicos

O diagnóstico de infarto agudo do miocárdio foi feito se algum dos seguintes critérios estivesse presente: 1) um aumento absoluto de CK-MB > 5 ng/ml utilizando o ensaio para massa; 2) um eletrocardiograma mostrando o desenvolvimento de ondas Q patológicas (pelo menos 0,04 segundos de duração) ou pelo menos uma diminuição de 25% na amplitude das ondas R nos eletrocardiogramas subsequentes, em comparação com o obtido na emergência; 3) morte cardíaca súbita em pacientes que faleceram antes que fosse possível obter confirmação de necrose miocárdica e se não houvesse nenhuma outra explicação para a parada cardíaca e 4) administração de tratamento de reperfusão aguda com agentes trombolíticos ou angioplastia primária, se o paciente apresentasse elevações novas do segmento ST que evoluíram nos dias subsequentes, ou se o paciente apresentasse uma oclusão total ou subtotal da artéria relacionada com o infarto. Pacientes que demonstraram

uma evolução das enzimas cardíacas após a realização de procedimentos cardíacos invasivos não foram considerados como tendo apresentado um infarto agudo do miocárdio se outros critérios não foram preenchidos. Todos os casos potenciais de infarto agudo do miocárdio foram revisados por um cardiologista que desconhecia os níveis de cTnI e mioglobina. Angina instável foi diagnosticada quando a síndrome de dor torácica do paciente era recente ou com maior frequência, duração ou intensidade que a sua síndrome crônica de angina. Este diagnóstico foi feito pelo médico mais graduado responsável pelo paciente.

A falta de um teste definitivo, ou “padrão-ouro”, para o diagnóstico de infarto agudo do miocárdio gera incertezas na avaliação da acurácia diagnóstica de novos testes bioquímicos. Por este motivo, outros desfechos foram avaliados, considerando que, nesta situação clínica, os médicos não estão interessados somente em um diagnóstico final, mas procuram estratificar os pacientes em dois grupos: um grupo de alto risco (infarto agudo e pacientes com alto risco para complicações) e um grupo de baixo risco, adequado para teste de esforço ou alta precoce. Por este motivo, outros desfechos cardíacos foram analisados.

Eventos cardíacos maiores incluíram: choque cardiogênico ou parada cardíaca, taquicardia ventricular ou fibrilação ventricular necessitando de desfibrilação, bloqueio atrio-ventricular de segundo grau Mobitz tipo II necessitando implante de marcapasso temporário ou permanente, novo bloqueio cardíaco completo, uso de balão de contra-pulsção aórtico, insuficiência respiratória que necessitasse intubação endotraqueal, cirurgia de revascularização miocárdica e angioplastia transluminal percutânea. Somente eventos que ocorreram dentro das 72 horas desde a chegada ao setor de emergência foram incluídos nestas análises, considerando que a utilização de marcadores cardíacos nas primeiras 24 horas pode auxiliar no processo de decisão médica apenas durante o período inicial da hospitalização.

Análise dos dados

Sensibilidade, especificidade, valor preditivo positivo (VPP) e negativo (VPN) foram calculados para (1) infarto agudo do miocárdio (2) eventos cardíacos maiores nas primeiras 72 horas e (3) combinação de infarto do miocárdio e eventos maiores para a (a) primeira amostra e (b) para o valor do pico de CK-MB e cTnI detectada nas primeiras 24 horas após apresentação à emergência. Somente as primeiras amostras que foram coletadas em menos de três horas da apresentação ao setor de emergência foram consideradas nas análises do desempenho diagnóstico das amostras iniciais. Embora cTnI e CK-MB tenham sido coletadas serialmente, as medidas de pico detectadas nas primeiras 24 horas foram utilizadas para calcular a performance dos marcadores cardíacos. Somente amostras de CK-MB e cTnI que foram obtidas antes do primeiro evento maior ocorrer foram incluídas nas análises. Desta forma, um resultado de um teste anormal obtido após a ocorrência de um procedimento cardíaco invasivo não foi incluído. Análises da associação de cTnI e eventos cardíacos maiores foram realizadas em toda população e nos subgrupos de pacientes nos quais o diagnóstico de infarto do miocárdio foi excluído.

No estudo da avaliação da mioglobina para detecção precoce de infarto agudo do miocárdio, sensibilidade, especificidade, VPP e VPN foram calculados para a primeira e a segunda amostra de mioglobina e CK-MB coletada na admissão. Para mioglobina, também foram consideradas apenas as primeiras amostras coletadas em menos de três horas da apresentação ao setor de emergência. As alterações na mioglobina entre a primeira e segunda amostra foram expressas como o percentual da variação absoluta ($\Delta\%$) em relação ao valor basal. Por exemplo, uma variação de 40% do valor basal ($\Delta 40\%$) significa que os níveis de mioglobina diminuíram ou aumentaram mais que 40% no intervalo de duas a três horas.

As análises também foram realizadas em estratos de pacientes definidos com a presença ou ausência de alterações consistentes com isquemia no ECG da admissão,

incluindo ondas Q em duas ou mais derivações adjacentes ou presença de novas alterações do segmento ST ou da onda T consistentes com isquemia.

Sensibilidade foi definida como o número de pacientes com o desfecho e com um resultado de teste anormal dividido pelo número total de pacientes com o desfecho. Especificidade foi definida como o número de pacientes sem o desfecho e com o teste normal dividido pelo número total de pacientes sem o desfecho. VPP foi definido como número de pacientes com o desfecho e com um teste anormal dividido pelo número total de pacientes com um teste anormal. VPn foi definido como o número de pacientes sem o desfecho e com um teste normal dividido por todos aqueles com um resultado do teste normal.

Uma análise baseada no teorema de Bayes foi utilizada para estudar o impacto das alterações dos níveis dos marcadores cardíacos na probabilidade de infarto do miocárdio em pacientes nos quais a probabilidade pré-teste é derivada de dados clínicos. O teorema de Bayes pode ser expresso como a chance pós-teste = (chance pré-teste) · (razão de probabilidade), onde as chances são definidas como a probabilidade de infarto do miocárdio dividido por (1 - probabilidade de infarto do miocárdio), e a razão de probabilidade é definida como sensibilidade dividida por (1 - especificidade).

Curvas denominadas de *receiver operating characteristic* (ROC) foram construídas para comparar o poder discriminativo dos marcadores cardíacos. As áreas sob as curvas ROC e as diferenças entre curvas ROCs foram avaliados conforme descrito por Hanley e McNeil 174, 175. As diferenças entre sensibilidade e especificidade da CK-MB e cTnI foram calculadas com o teste de McNemar para proporção entre amostras pareadas. Análise de regressão logística múltipla foi utilizada para avaliar a capacidade preditiva independente da CK-MB e da cTnI para detecção de eventos cardíacos maiores após ajuste de fatores de risco clínicos. Um valor de $p < 0,05$ foi considerado estatisticamente significativo.

Análise de regressão não-paramétrica (*recursive-partitioning analysis*) foi utilizada para definir a melhor combinação de achados eletrocardiográficos e resultados de marcadores cardíacos para detectar infarto agudo do miocárdio e/ou eventos cardíacos maiores ¹⁷⁶. Baseado no método de classificação e regressão em árvore, esta técnica estatística divide os pacientes em subgrupos, cada um dos quais inclui idealmente (1) somente pacientes com infarto do miocárdio ou eventos cardíacos maiores ou (2) somente pacientes sem infarto do miocárdio e sem eventos cardíacos maiores. Para variáveis contínuas, qualquer ponto de corte pode teoricamente ser utilizado, mas foram selecionados aqueles para os quais existe uma lógica do ponto de vista clínico (i.e., $> 0,4$ ng/ml para cTnI e $> 5,0$ ng/ml para CK-MB massa). Sensibilidade, especificidade, VPP e VPN do resultado desta análise foram calculados.

Todos os dados foram tabulados em computadores de rede em Sistema Unix, programa Paradox versão 5.0. As análises foram realizadas com o programa estatístico SAS para Unix e Windows versão 6.12. A análise de regressão não-paramétrica foi conduzida no programa SPSS-CHAID.

Análise de custo-efetividade

O principal objetivo dos estudos de custo-efetividade é comparar o valor relativo de diferentes intervenções direcionadas em promover saúde e/ou prolongar a vida, fornecendo informações concretas para que a tomada de decisões na alocação de recursos seja a mais apropriada. A razão de custo-efetividade é definida como a diferença entre o custo de duas intervenções, dividida pela diferença entre a suas efetividades, representadas, por exemplo, como anos de vida salvos ¹⁷⁷.

Um modelo de decisão analítico foi desenvolvido para comparar os custos e a sobrevida esperada associada com diferentes estratégias para avaliação de pacientes com suspeita de isquemia miocárdica que não são considerados para alta domiciliar após uma

avaliação clínica de rotina inicial. Ou seja, pacientes considerados como tendo uma dor torácica de origem não-cardíaca ou de estarem em um grupo de muito baixo risco, nos quais testes laboratoriais não foram solicitados pelos médicos no serviço de emergência, não serão incluídos na população alvo desta análise. O modelo foi desenvolvido para uma coorte hipotética de pacientes que chegam à emergência com dor torácica e apresentam suspeita clínica de síndrome isquêmica aguda após a avaliação inicial. No modelo foram consideradas sete estratégias, incluindo cinco diferentes estratégias para uso de marcadores cardíacos durante as primeiras seis horas após apresentação ao serviço de emergência (Figura 2): (1) CK-MB massa isolada; (2) CK-MB massa seguido de cTnI para pacientes com níveis de CK-MB normais; (3) CK-MB massa seguido de cTnI para pacientes com níveis de CK-MB normal e evidência de isquemia no eletrocardiograma; (4) ambas CK-MB massa e cTnI e (5) cTnI isolada.

O modelo assume que:

- Pacientes com níveis anormais de qualquer marcador sérico serão hospitalizados para avaliação subsequente;
- Pacientes com níveis normais em todos testes bioquímicos realizados serão submetidos a um teste de esforço precoce;
- Pacientes com um resultado anormal no teste de esforço serão hospitalizados para avaliação subsequente;
- Pacientes sem evidência de isquemia no teste de esforço terão alta para o domicílio.

As cinco estratégias foram comparados com os extremos de (6) hospitalizar todos pacientes ou (7) realizar teste de esforço precoce em todos pacientes sem mensurar marcadores cardíacos bioquímicos.

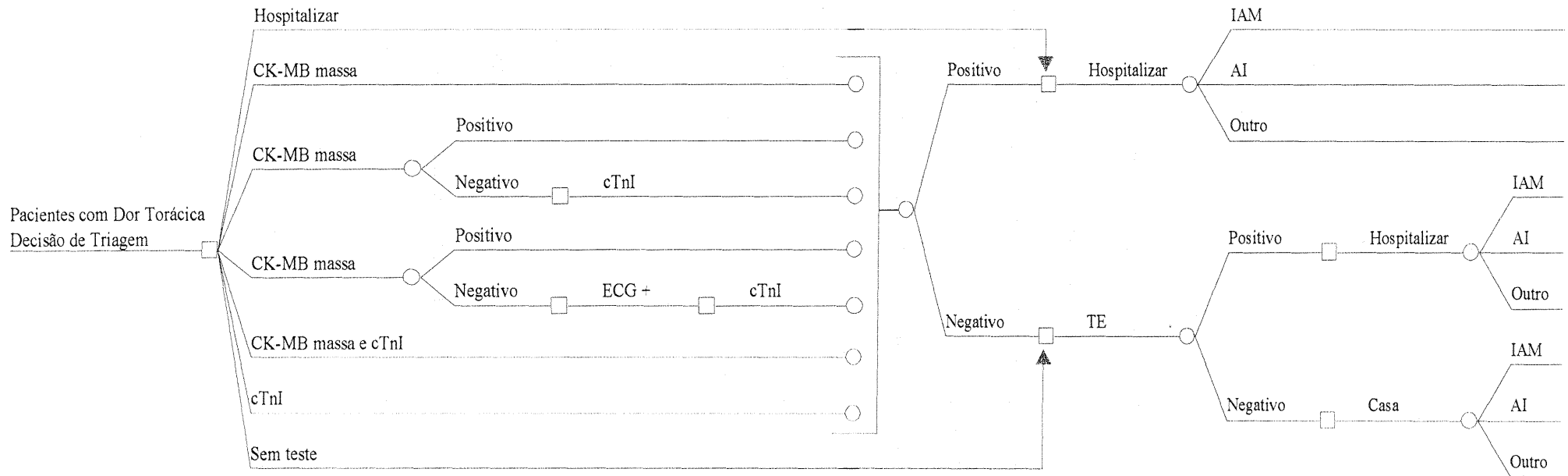


Figura 2. Representação esquemática do modelo de decisão utilizado para avaliar a relação de custo-efetividade das sete estratégias para triagem de pacientes que se apresentam ao serviço de emergência com dor torácica aguda. Quadrados representam eventos de decisão e círculos eventos ao acaso. IAM = infarto agudo do miocárdio, AI = angina instável.

Uma análise complementar foi realizada na qual teste de esforço não foi considerado uma opção. Esta análise foi realizada porque alguns pacientes que se apresentam na emergência não são candidatos para teste de esforço por limitações funcionais ou anormalidades no eletrocardiograma de repouso. Adicionalmente, teste de esforço não é disponível 24 horas por dia ou durante os finais de semana em alguns centros. Neste segundo modelo, os pacientes com níveis normais de marcadores cardíacos são liberados para casa. Na medida que a disponibilidade de testes de esforço com imagem é baixa nos hospitais em geral, nenhum modelo considerou estas modalidades.

O modelo de decisão foi utilizado para estimar os custos e a expectativa de vida esperada para pacientes nas faixas etárias de 30 a 44, 45 a 54, 55 a 64, 65 a 74 e ≥ 75 anos que se apresentam ao setor de emergência com dor torácica aguda e com diferentes probabilidades de infarto agudo do miocárdio. Na medida que o risco de morrer difere com a idade e, subsequentemente, com a expectativa de vida, cada grupo etário foi analisado separadamente. Os custos esperados e a expectativa de vida estimada foram utilizados para calcular as razões adicionais de custo-efetividade das seis diferentes estratégias, medidas como o custo adicional por ano de vida salvo dividido pelo ganho adicional em anos de vida de uma estratégia relativa à próxima menos custosa.

Dados e pressupostos

Para estimar o desempenho diagnóstico da CK-MB massa e cTnI isoladas ou em combinação uma com a outra, foram utilizados dados primários coletados no estudo descrito acima. Para a análise do desempenho dos testes, somente pacientes que tiveram ambas CK-MB massa e cTnI coletadas dentro de seis horas da apresentação ao hospital foram considerados (n=1066). A sensibilidade e a especificidade de ambos marcadores estão descritas na Tabela 2.

Tabela 2. Performance diagnóstica da CK-MB massa e cTnI, coletadas dentro de seis horas da apresentação ao serviço de emergência, para detecção de infarto agudo do miocárdio (IAM) e angina instável (AI) em pacientes com dor torácica.

	Sensibilidade		Especificidade	
	IAM	AI	IAM	AI *
CK-MB massa	68,4%	0,6%	98,2%	97,6%
Troponina I	55,3%	10,5%	93,3%	95,2%
CK-MB massa e troponina I	71,1%	10,5%	91,9%	93,1%

* Especificidades dos ensaios para o diagnóstico de AI foram calculadas excluindo-se pacientes com IAM do grupo sem AI.

O valor de pico do marcador utilizado no modelo foi medido em média 76 minutos (percentil 25-75 [34-98 min.]) após apresentação à emergência. A maioria dos pacientes (81%) teve somente uma amostra de sangue coletada nas primeiras seis horas.

Dados publicados na literatura reforçam a segurança de teste de esforço precoce neste grupo de pacientes, mas são limitadas as informações sobre o desempenho diagnóstico de testes cardíacos não-invasivos nesta situação ^{178, 179}. Com base nos estudos que correlacionaram os resultados do teste de esforço com dados angiográficos, estimamos que, para as análises de base, o teste de esforço precoce teria uma sensibilidade e uma especificidade de 70% para detecção de infarto agudo do miocárdio e angina instável ¹⁸⁰. O impacto destas estimativas nos resultados finais foi testado nas análises de sensibilidade.

Mortalidade intra-hospitalar

Para estimar as probabilidades de morrer na fase hospitalar para os pacientes admitidos com infarto agudo do miocárdio, angina instável e outros diagnósticos, dados do Estudo Multicêntrico de Dor Torácica coletados de 1991 a 1995 foram compilados (n=4145) ^{181, 182}. Entre estes pacientes, 490 (11,8%) tiveram infarto do miocárdio e 1392 (33,6%) foram diagnosticados com angina instável. Dos 489 pacientes com infarto que foram admitidos, 38 (7,8%) morreram durante a hospitalização, e entre os 1392 pacientes com

angina instável, 16 (1,1%) morreram. As taxas de mortalidade intra-hospitalar estimadas para infarto agudo do miocárdio nos pacientes entre 30-44, 45 a 54, 55 a 64, 65 a 74 e ≥ 75 anos foram 1,5%, 2,4%, 3,4%, 11,1% e 19,2% e para aqueles com angina instável foram de 0,4%, 0,4%, 0,6%, 2,1% e 1,3%, respectivamente.

Assumiu-se que a probabilidade de morrer no hospital para os pacientes com síndrome isquêmica aguda não foi afetada pela admissão ao hospital. Somente seis pacientes morreram antes da alta entre os 2264 pacientes sem infarto agudo do miocárdio ou angina instável no Estudo da Dor Torácica. Desta forma, a mortalidade estimada para estes pacientes variou de 0% a 0,7% nas faixas etárias estudadas.

Estudos prévios demonstraram que pacientes com infarto agudo do miocárdio que foram inapropriadamente liberados para casa do serviço de emergência tiveram uma maior mortalidade a curto prazo do que aqueles admitidos no hospital ^{20, 22}. Embora os pacientes que são liberados para casa com infarto do miocárdio ou angina instável e CK-MB, cTnl e teste de esforço normal tenham um risco muito baixo de complicações, foi utilizado um pressuposto conservador de que a mortalidade dobraria nos pacientes com síndromes isquêmicas agudas que fossem liberados para casa. Por exemplo, a probabilidade de morrer a curto prazo (mortalidade intra-hospitalar) para um paciente de 60 anos com infarto agudo do miocárdio foi de 3,4% se o paciente foi admitido no hospital comparado com 6,8% se o paciente foi liberado para casa. Diversos estudos observacionais demonstraram um aumento na morbimortalidade a curto e longo prazo em pacientes com síndromes isquêmicas agudas e marcadores séricos cardíacos elevados. Entretanto, como descrito na introdução deste trabalho, poucas análises foram conduzidas para avaliar os seus valores prognósticos independentes e, até o presente momento, não existe evidência que qualquer intervenção em tais pacientes possa alterar o seu curso natural. Considerando que estes aspectos apenas

acrescentariam risco a todos pacientes sem um impacto previsível na expectativa de vida, estes pressupostos não foram incluídos no modelo.

Expectativa de Vida

A sobrevida um ano após hospitalização foi estimada através de dados do Estudo de Dor Torácica. Sobrevida um ano após o episódio para pacientes que tiveram alta hospitalar foi de 92,4% para infarto agudo do miocárdio, 96,4% para angina instável e 97,5% para pacientes com outros diagnósticos. Para os pacientes com diagnóstico diferente de síndrome isquêmica aguda, este excesso de mortalidade foi aplicado nas expectativas de vida para população dos Estados Unidos no ano de 1994 ¹⁸³. Para calcular as expectativas de vida para os pacientes admitidos com infarto agudo do miocárdio e angina instável, foram obtidas as curvas de sobrevida específicas para idade e sexo em pacientes com infarto agudo do miocárdio do “Coronary Artery Disease Policy Model” ¹⁸⁴. Estas estimativas incorporaram dados das tábuas da vida da população norte-americana e de diversos estudos populacionais e epidemiológicos para estimar o prognóstico de pacientes com cardiopatia isquêmica ¹⁸⁴, ¹⁸⁵. Usando análise de sobrevida, foi calculado a expectativa de vida descontada para as faixas etárias de 30-44, 45 a 54, 55 a 64, 65 a 74 e ≥ 75 anos, para as quais foi assumida uma idade média de 40, 50, 60, 70 e 80 anos de idade, respectivamente (Tabela 3).

Tabela 3. Expectativa de vida estimada pós-alta hospitalar para pacientes com infarto agudo do miocárdio, angina instável e sem síndrome isquêmica aguda.

Faixa etária, anos	Expectativa de vida (descontada)		
	IAM	AI	Outro
30 – 44	16,05	16,88	22,61
45 – 54	12,46	13,22	19,31
55 – 64	8,86	9,47	15,44
65 – 74	6,12	7,00	11,46
≥ 75	3,20	4,01	7,25

IAM – infarto agudo do miocárdio; AI – angina instável; outro – outro diagnóstico (¹⁸³, ¹⁸⁴, comunicação pessoal).

Custos

A utilização real dos recursos de 1.558 pacientes arrolados para o Estudo de Dor Torácica no Brigham and Women's Hospital de junho de 1994 a julho 1995 foi utilizada para determinar o custo hospitalar mediano para esses pacientes. A mediana dos custos totais foi calculada aplicando-se a correção específica da relação custo/preço (*cost to charge ratio*) do Departamento Financeiro da própria instituição às taxas de cobrança hospitalar (preço). Uma análise prévia de dados de custo em uma população semelhante de pacientes demonstrou que idade não é significativamente associada com a utilização de recursos após ajuste para outros fatores clínicos¹⁸⁶. Desta forma, a mediana dos custos foi determinada para cada paciente de acordo com o seu diagnóstico clínico e estado de sobrevida na alta hospitalar independente da idade (Tabela 4).

O custo de ambos os ensaios, CK-MB e cTnI, foi estimado para um instrumento Stratus. Não foi incluído nenhum custo referente à aquisição do equipamento, mas foi incluído os custos referentes ao serviço de manutenção, calibração e dos reagentes, bem como, trabalho manual. O custo estimado foi de US\$ 5,22 para mensuração de CK-MB massa e US\$ 13,50 para medida de cTnI. Para os pacientes que foram admitidos ao hospital por causa de marcadores cardíacos positivos foi assumido que os mesmos fariam em média mais cinco coletas dos ensaios, enquanto que aqueles que tivessem um resultado negativo teriam apenas uma medida.

O custo anual para pacientes com cardiopatia isquêmica associado às hospitalizações, medicamentos, testes laboratoriais e visitas médicas de acompanhamento ambulatoriais foram obtidas do “Coronary Artery Disease Policy Model” (Tabela 4)¹⁸⁴. Aos pacientes que morreram após a alta, independente do diagnóstico final, foi estipulado um custo líquido pelos cuidados no final da vida. Este custo foi a metade do custo da hospitalização para pacientes admitidos com infarto agudo do miocárdio. Todos os custos foram convertidos para

doláres norte-americanos em 1997 usando o índice de inflação do componente da saúde do “Índice de Preço do Consumidor”. Todos os custos e anos de vida foram descontados a uma taxa de 3% ao ano após ajuste para a inflação.

Análise de sensibilidade

Para determinar a extensão a qual os resultados são dependentes ou afetados pelos pressupostos feitos, as análises foram repetidas mudando-se os seguintes parâmetros: probabilidade pré-teste de ter infarto agudo do miocárdio ou doença cardíaca isquêmica (0,1 a 50%), sensibilidade e especificidade dos marcadores cardíacos e do teste de esforço (50% a 100%), taxa de mortalidade em pacientes inapropriadamente liberados para casa (0 a 5 vezes maior), custo mediano (50% a 200% dos pressupostos basais), custos adicionais para pacientes com infarto do miocárdio ou angina instável que foram inapropriadamente liberados da emergência (US\$0 a US\$5.000).

Tabela 4. Dados sobre a utilização de recursos incluídos no modelo de decisão analítica.

Descrição	Mediana (Variação inter-quartil) 1997 Doláres Americanos (US\$)
Custo do ensaio para CK-MB	5,22
Custo do ensaio para cTnI	13,50
Custo da hospitalização para sobreviventes	
Infarto agudo do miocárdio	10.492 (6.117-18.686)
Angina instável	4.499 (2.305-8.589)
Outros diagnósticos	2.047 (1.565-3.417)
Custo da hospitalização para aqueles que morrem no hospital	20.739 (6.118-55.923)
Visita à emergência por dor torácica (com alta)	564 (400-613)
Custo pelos cuidados no fim da vida para aqueles que morrem após alta hospitalar	5.246 (3.058-9.343)
Teste de esforço em esteira	215
Custo anual para pacientes com infarto agudo do miocárdio (primeiro ano)	2.595
Custo anual para pacientes com infarto agudo do miocárdio (anos subsequentes)	1.194
Custo anual para pacientes com angina	1.147

V. RESULTADOS

1. Desempenho diagnóstico da troponina I em pacientes com dor torácica aguda em setor de emergência*

Para este estudo foram elegíveis todos 1.139 pacientes admitidos ao hospital pelo setor de emergência, consistindo 72% do total de pacientes identificados com dor torácica. Noventa e dois pacientes foram excluídos por apresentarem dados incompletos de cTnI ou CK-MB durante as primeiras 24 horas. Desta forma, 1.047 (92%) pacientes são considerados a população em estudo desta análise.

A população em estudo tinha uma idade média de 61 ± 14 anos e incluía uma grande proporção de mulheres e não-brancos (Tabela 1.1). Um pouco mais da metade dos pacientes descreveu a qualidade da dor torácica tipo “pressão” e uma minoria tinha história prévia de infarto do miocárdio ou angina. O tempo mediano entre o início dos sintomas e a apresentação ao setor de emergência foi de 8 horas. O eletrocardiograma na emergência apresentava alterações isquêmicas novas (elevação do segmento ST ≥ 1 mm ou ondas Q novas em duas ou mais derivações contíguas, depressão do segmento ST ou outras alterações consistentes com isquemia) em 27% da população em estudo. Não houve diferença significativa nas características clínicas e nos desfechos entre a população em estudo e os pacientes que foram excluídos por causa dos dados incompletos de cTnI e CK-MB.

Infarto agudo do miocárdio foi diagnosticado em 142 pacientes (14%) e 385 (37%) tiveram diagnóstico final de angina instável (Tabela 1.2). Noventa e quatro pacientes (9%) desenvolveram pelo menos um evento cardíaco maior. Eventos cardíacos maiores ocorreram em 26%, 15% e 0,2% do subgrupo de pacientes com infarto agudo do miocárdio, angina

* Polanczyk CA, Lee TH, Cook ED, Walls R, Wybenga D, Printy-Klein G, Ludwig L, Gulsbrandsen G, Johnson PA. Cardiac troponin I as a predictor of major cardiac events in emergency department patients with acute chest pain. *J Am Coll Cardiol* 1998;32:8-14.

instável ou dor torácica não isquêmica, respectivamente. Somente um evento cardíaco maior ocorreu entre os 520 pacientes sem o diagnóstico de infarto agudo do miocárdio ou angina instável.

Tabela 1.1. Características clínicas dos pacientes (n=1047)

	n (%)
Idade, anos (média ± DP)	61 ± 14
Sexo masculino	521 (50 %)
Etnia	
branco	641 (61 %)
preto	246 (23 %)
hispanico	141 (14 %)
outro	18 (2 %)
Fatores de risco cardíacos	
Hipertensão arterial sistêmica	639 (61 %)
diabetes mellitus	249 (24 %)
colesterol elevado	462 (44 %)
história familiar	429 (41 %)
tabagismo atual	225 (22 %)
Radiação da dor torácica para braço esquerdo, ombro esquerdo, mandíbula ou pescoço	524 (51 %)
Qualidade da dor torácica tipo aperto	585 (56 %)
Dor torácica semelhante ou pior que anterior	442 (42 %)
Tempo desde o início dos sintomas	
< 4 horas	274 (32 %)
4 - 12 horas	196 (23 %)
> 12 horas	392 (45 %)
História prévia de	
infarto do miocárdio	329 (31 %)
angina pectoris	492 (47 %)
cateterismo cardíaco	346 (33 %)
angioplastia coronariana	150 (14 %)
cirurgia de revascularização do miocárdio	152 (15 %)
Estertores bibasais no exame físico	169 (16 %)
Eletrocardiograma:	
normal	251 (24 %)
≥ 1mm elevação do segmento ST ou outras alterações isquêmicas novas	284 (27 %)
Alterações não-isquêmicas e/ou antigas *	512 (49 %)

* hipertrofia ventricular esquerda, bloqueio completo de ramo esquerdo, bloqueio completo de ramo direito.

Tabela 1.2. Diagnóstico final e eventos cardíacos maiores nas primeiras 72 horas após apresentação ao setor de emergência.

	Todos pacientes (n=1047)	Infarto do miocárdio (IAM) (n=142)	Angina instável (AI) (n=385)	Pts sem IAM ou AI (n=520)
Um ou mais eventos cardíacos maiores nas primeiras 72 h após apresentação à emergência*	94 (9 %)	37 (26 %)	56 (15 %)	1 (0,2%)
Parada cardíaca	7 (0,7 %)	1 (0,7 %)	5 (1,3 %)	1 (0,2%)
Bloqueio AV avançado	1 (0,1 %)	0	1 (0,3 %)	0
Intubação endotraqueal	5 (0,5 %)	2 (1,4 %)	3 (0,8 %)	0
Balão de contra-pulsção aórtica	26 (2 %)	17 (12 %)	9 (6 %)	0
Revascularização coronariana	80 (8 %)	32 (23 %)	48 (13 %)	0

* Eventos cardíacos maiores incluem: choque cardiogênico ou parada cardíaca, taquicardia ventricular ou fibrilação ventricular necessitando defibrilação, BAV de segundo grau Mobitz tipo II necessitando marcapasso, bloqueio cardíaco completo novo, uso de balão de contra-pulsção aórtica, revascularização miocárdica e angioplastia coronariana.

Troponina I e diagnóstico de infarto agudo do miocárdio

A sensibilidade, especificidade, VPP e VPN para infarto agudo do miocárdio do pico de cTnI e CK-MB durante as primeiras 24 horas estão apresentados na Tabela 1.3. Níveis elevados de cTnI ($\geq 0,4$ ng/ml) foram detectados nas 24 horas da admissão em 84% dos 142 pacientes com infarto agudo do miocárdio. Pacientes com um diagnóstico final de infarto do miocárdio e com níveis normais de cTnI (n=23) foram predominantemente pacientes com infartos pequenos sem onda Q (n=17). Entre os pacientes com infarto e níveis normais de cTnI, um foi submetido à cirurgia de revascularização do miocárdio, e quatro foram submetidos à angioplastia coronariana durante as primeiras 24 horas após apresentação à emergência. Nestes pacientes, pode não ter havido tempo suficiente para cTnI aumentar até níveis anormais na medida que nesta análise foram somente considerados níveis de cTnI coletados antes dos procedimentos. Um paciente com alterações eletrocardiográficas

Tabela 1.3. Desempenho diagnóstico da Troponina I e CK-MB para infarto agudo do miocárdio relativo ao seu pico nas primeiras 24 horas após apresentação ao setor de emergência (n=1047).

	cTnI \geq 0,4 ng/ml	cTnI \geq 1,5 ng/ml	CK-MB \geq 5,0 ng/ml
<i>Sensibilidade</i>	84 % (119/142) *	75 % (106/142) *	96 % (137/142)
<i>Especificidade</i>	87 % (791/905) *	97 % (875/905)	97 % (881/905)
VPP	51 % (119/233)	78 % (106/136)	85 % (137/161)
VPN	97 % (791/814)	96 % (875/911)	99 % (881/886)
Área sob a curva ROC:	0,92 \pm ,02 *		0,97 \pm ,01

VPP = valor preditivo positivo, VPN = valor preditivo negativo.

* valor de $p < 0,001$ comparado com CK-MB

consistentes com infarto anterior extenso apresentou uma parada cardíaca dentro da primeira hora após a chegada à emergência, mas tinha níveis de cTnI normais antes do episódio agudo.

A especificidade do ensaio de cTnI, usando 0,4 ng/ml como ponto de corte, foi de 87%. Desta forma, 13% dos pacientes sem infarto nesta coorte apresentava níveis elevados de cTnI. Quando um ponto de corte mais elevado de 1,5 ng/ml foi utilizado, a especificidade deste marcador subiu para 97% e foi semelhante à da CK-MB. O VPN da cTnI para infarto do miocárdio, usando pontos de corte de 0,4 e 1,5 ng/ml, foi de 97% e 96%, respectivamente.

Na medida que o diagnóstico de infarto do miocárdio foi feito pelos investigadores que utilizaram o critério de CK-MB, comparações entre CK-MB e cTnI são difíceis de serem feitas. Quando as análises das áreas sob as curvas ROC foram utilizadas para comparar o desempenho desses marcadores para o diagnóstico de infarto do miocárdio, a área sob a curva ROC para cTnI (0,92) foi significativamente menor que a área sob a curva ROC para CK-MB (0,97; $p < 0,001$).

Troponina I na admissão

Os níveis de cTnI foram obtidos nas primeiras três horas da apresentação à emergência em 808 pacientes. Metade dos pacientes tiveram cTnI coletada em 44 minutos da chegada (percentis 25 e 75, 30 min. e 77 min.) O tempo mediano entre o início da dor torácica e a coleta da cTnI foi de 8,8 horas e não foi diferente entre pacientes com desfechos clínicos distintos. Para estas determinações iniciais, a sensibilidade e a especificidade da cTnI para infarto agudo do miocárdio foi de 40% e 95%, respectivamente (Tabela 1.4). Setenta e nove pacientes (10%), que tiveram uma amostra inicial de cTnI, apresentaram pelo menos um evento cardíaco maior nas primeiras 72 horas, para o qual a cTnI teve uma sensibilidade e especificidade de 18% e 91%, respectivamente. Entre os 703 pacientes nos quais foram excluídos infarto agudo do miocárdio, 52 (7%) tiveram um evento cardíaco maior dentro de 72 horas da apresentação à emergência. Desses 52 pacientes, 3 (6%) tinham níveis anormais de cTnI na admissão (Tabela 1.4). Não foi observado um aumento no risco relativo de complicações cardíacas maiores associado com níveis de cTnI na admissão nos pacientes nos quais foi excluído o diagnóstico de infarto.

Tabela 1.4. Desempenho diagnóstico da primeira amostra de Troponina I $\geq 0,4$ ng/ml para infarto agudo do miocárdio e eventos cardíacos maiores dentro de 72 horas (n=808).

	Infarto do miocárdio	Eventos cardíacos maiores	Eventos cardíacos maiores nos pacientes sem infarto agudo do miocárdio
<i>Sensibilidade</i>	40 % (42/105)	18 % (14/79)	6 % (3/52)
<i>Especificidade</i>	95 % (664/703)	91 % (663/731)	95 % (615/651)
VPP	52 % (42/81)	17 % (14/81)	8 % (3/39)
VPN	91 % (664/727)	91 % (663/727)	93 % (615/664)
Risco relativo	5,9 *	1,9 *	1,0

VPP = valor preditivo positivo, VPN = valor preditivo negativo.

* valor de $p < 0,05$

Tempo de duração dos sintomas e desempenho da troponina I na admissão

A sensibilidade da primeira dosagem de cTnI para detecção de infarto do miocárdio mostrou um incremento significativo com o tempo decorrido desde o início dos sintomas e apresentação à emergência (Figura 1.1). Em pacientes com menos de quatro horas de dor torácica, a sensibilidade da cTnI foi de 17% versus 74% em pacientes que apresentaram-se com mais de 24 horas do início dos sintomas. A especificidade da cTnI não se modificou com o tempo. Achados semelhantes foram observados para a amostra inicial de CK-MB. Entretanto, a sensibilidade da primeira amostra da CK-MB atingiu um pico após quatro horas, não havendo incremento significativo após este período (Figura 1.2).

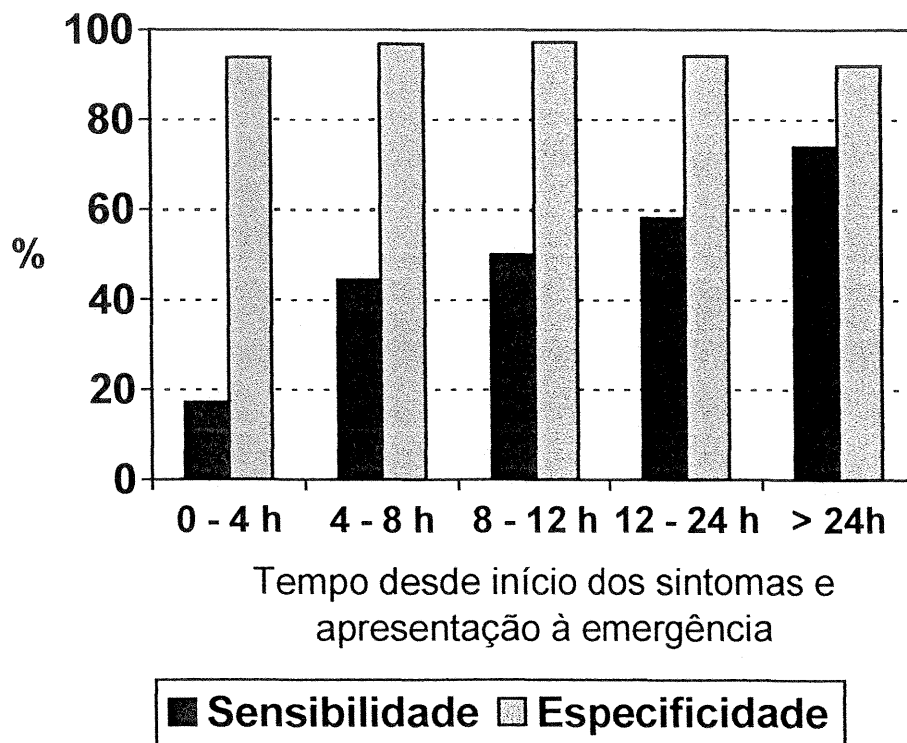


Figura 1.1. Sensibilidade e especificidade da cTnI coletada nas primeiras três horas após apresentação à emergência para detecção de infarto agudo do miocárdio, de acordo com o tempo decorrido entre o início do sintoma e a mensuração dos marcadores séricos.

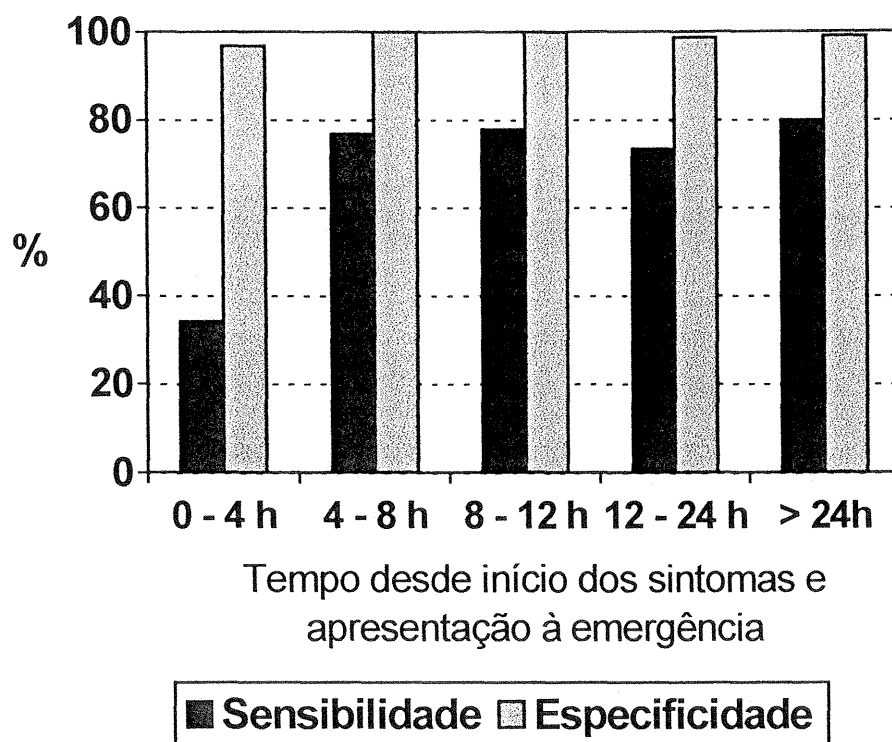


Figura 1.2. Sensibilidade e especificidade da CK-MB coletada nas primeiras três horas após apresentação à emergência para detecção de infarto agudo do miocárdio, de acordo com o tempo decorrido entre o início do sintomas e a mensuração dos marcadores séricos.

Troponina I e eventos cardíacos maiores

O desempenho diagnóstico do pico da cTnI e CK-MB obtidos durante as primeiras 24 horas para detectar eventos cardíacos maiores está demonstrado na Tabela 1.5. Entre os 94 pacientes que tiveram eventos maiores, níveis elevados de cTnI foram detectados em 44 pacientes (47%) durante as primeiras 24 horas. Níveis elevados de cTnI também foram detectados entre 20% dos pacientes sem eventos maiores.

A sensibilidade do pico de CK-MB durante as primeiras 24 horas para eventos maiores foi um pouco inferior a da cTnI (38% vs. 47%, $p=0.06$). Entretanto, a acurácia global foi semelhante (área sob a curva ROC $0,66 \pm 0,03$ vs. $0,68 \pm 0,03$, $p=0,3$). Nos pacientes nos quais infarto do miocárdio foi excluído, a sensibilidade do pico de CK-MB foi significativamente inferior àquela da cTnI (5% vs. 26%, $p=0.001$), mas a performance global dos dois marcadores não diferiu.

Tabela 1.5. Desempenho diagnóstico do pico de Troponina I $\geq 0,4$ ng/ml e CKMB massa $\geq 5,0$ ng/ml para detecção de eventos cardíacos maiores dentro de 72 horas em toda população e nos pacientes nos quais infarto do miocárdio (IAM) foi excluído.

	Todos pacientes		Pacientes sem IAM	
	cTnI	CK-MB	cTnI	CK-MB
Sensibilidade	47 % (44/94)	38 % (36/94)	26 % (15/57)*	5 % (3/57)
Especificidade	80 % (763/953)	87 % (827/953)	88 % (749/848)	98 % (827/848)
VPP	19 % (44/234)	22 % (36/162)	8 % (3/38)	13 % (3/24)
VPN	94 % (763/813)	93 % (827/885)	95 % (749/791)	94 % (827/881)
Risco relativo	3,1 *	3,4 *	2,6 *	2,1 *

VPP = valor preditivo positivo, VPN = valor preditivo negativo.

* valor de $p < 0,05$

Análise Multivariada

Na análise multivariada, quatro variáveis clínicas correlacionaram-se com o desenvolvimento de eventos cardíacos maiores nas primeiras 72 horas: presença de isquemia no ECG, dor torácica pior que angina prévia ou semelhante à infarto prévio, história de angioplastia coronariana e sexo masculino. Após ajuste para estas variáveis clínicas, cTnI elevada nas primeiras 24 horas foi significativamente associada com eventos cardíacos maiores. Os pacientes foram estratificados de acordo com a presença destes fatores preditores independentes de complicações maiores (Tabela 1.6). Nos pacientes sem nenhum destes fatores presentes, uma cTnI elevada não foi associada com um risco aumentado de eventos cardíacos. Entretanto, na presença de um ou mais preditores e sem isquemia no ECG, pacientes com níveis elevados de cTnI tiveram um risco duas vezes maior de ter um evento cardíaco quando comparado com pacientes com cTnI normal. Os mesmos achados foram observados para pacientes com ECG isquêmico.

Tabela 1.6. Probabilidade de eventos cardíacos maiores dentro de 72 horas entre todos os pacientes de acordo com a presença de preditores independentes, eletrocardiograma (ECG) isquêmico na admissão e pico dos níveis de cTnI nas primeiras 24 horas após apresentação.*

	Eventos cardíacos maiores	RR	IC de 95 %
Sem preditores			
cTnI < 0,4 ng/ml	0,5 % (1/217)		
cTnI ≥ 0,4 ng/ml	3,7 % (1/27)	8,0	0,6 - 124
≥ 1 preditor e ECG não isquêmico			
cTnI < 0,4 ng/ml	6 % (24/429)		
cTnI ≥ 0,4 ng/ml	12 % (11/90)	2,2	1,1 - 4,3
ECG isquêmico			
cTnI < 0,4 ng/ml	15 % (25/167)		
cTnI ≥ 0,4 ng/ml	27 % (32/117)	1,8	1,1 - 2,9

* preditores = sexo masculino, dor torácica pior que previamente, história prévia de angioplastia coronariana; ECG isquêmico = elevação do segmento ST ≥ 1mm, depressão do ST ou ondas Q novas em ≥ 2 derivações contínuas ou outras derivações que se acreditam sejam isquêmicas.

RR = risco relativo; IC = intervalo de confiança.

Nos pacientes nos quais foi excluído o diagnóstico de infarto do miocárdio, isquemia no ECG da admissão foi o fator prognóstico mais forte para eventos cardíacos e um importante modificador do efeito da associação de cTnI e eventos cardíacos maiores. Quando outras variáveis foram controladas, cTnI não foi um fator preditivo significativo em pacientes sem isquemia no ECG (razão de chances [RC] 0,7, intervalo de confiança [IC] de 95% 0,2 a 2,7). Indivíduos com ECG isquêmico e níveis de cTnI ≥ 0,4 ng/ml detectados em 24 horas tiveram um aumento de 4,4 vezes (IC 95% 1,7 a 11,6) na chance de desenvolver um evento comparado com indivíduos com níveis normais de cTnI. Os níveis de CK-MB também foram associados com eventos cardíacos maiores (RC 1,1, IC 95% 1,0 a 1,2, por unidade de aumento na CK-MB); entretanto, após ajuste para variáveis clínicas e cTnI, CK-MB não se correlacionou com eventos cardíacos nos pacientes sem infarto agudo do miocárdio.

2. Desempenho diagnóstico da dosagem precoce de mioglobina e valor adicional da análise sequencial duas horas após para detectar infarto agudo do miocárdio *

Para estas análises, somente foram incluídos pacientes que tiveram mioglobina coletada na admissão e duas a três horas após. De toda a coorte de 1139 pacientes admitidos, 867 (76%) tiveram pelo menos uma medida de mioglobina nas primeiras três horas da apresentação à emergência. Entre os 867 pacientes elegíveis, 368 (42%) pacientes tiveram uma segunda medida de mioglobina coletada duas a três horas após a primeira coleta e constituem a população em estudo.

A população em estudo tinha uma faixa etária média de 60 ± 13 anos e 53% eram homens (Tabela 2.1). Um pouco mais da metade dos pacientes descreveram a qualidade da dor torácica como um “aperto”, e 27% tinham história prévia de infarto do miocárdio. Cinquenta e quatro por cento desta população apresentou-se à emergência com menos de 12 horas do início da dor torácica. O eletrocardiograma foi interpretado com tendo novas alterações isquêmicas em 28% dos pacientes. Infarto agudo do miocárdio foi diagnosticado em 41 (11%) pacientes e 163 (44%) tiveram um diagnóstico final de angina instável. Não houve diferença significativa entre as características clínicas e a prevalência de infarto do miocárdio entre a população em estudo ($n=368$) e os pacientes admitidos que foram excluídos por causa da falta da segunda determinação de mioglobina ($n=499$) (Tabela 2.1).

A sensibilidade da primeira e da segunda medida de mioglobina foi semelhante a da CK-MB obtida dentro de três horas da apresentação à emergência (Tabela 2.2). A especificidade da CK-MB foi superior à da mioglobina (89% para primeira e segunda mioglobina versus 99% para CK-MB massa). Entretanto, não houve diferença significativa entre os valores preditivos negativos da primeira e segunda medida de mioglobina.

* Polanczyk CA, Lee TH, Cook EF, Walls R, Wybenga D, Johson PA. Value of additional two-hour myoglobin for the diagnosis of myocardial infarction in the emergency department. *Am J Cardiol* 1999;83:525-29.

A acurácia global, medida pela área sob a curva ROC, da primeira mioglobina, da segunda medida coletada duas a três horas após e da CK-MB foi semelhante (0,80, 0,86 e 0,85, respectivamente).

*Tabela 2.1. Características clínicas e desfechos de pacientes admitidos que tiveram mioglobina mensurada (n=368) e aqueles que não tiveram uma segunda determinação de mioglobina em três horas (n=499) *.*

Características	Pacientes que tiveram duas mioglobinas	Pacientes que não tiveram duas mioglobinas
Idade, anos. (média ± DP)	60 ± 13	62 ± 14
Sexo masculino	196 (53%)	240 (48%)
Qualidade da dor tipo aperto	214 (58%)	276 (55%)
Dor torácica pior ou semelhante a anterior	60 (17%)	72 (15%)
Tempo decorrido deste o início dos sintomas		
< 4 horas	155 (42%)	252 (50%)
4 - 12 horas	73 (20%)	87 (18%)
> 12 horas	140 (38%)	160 (32%)
História de		
Hipertensão arterial sistêmica	221 (60%)	315 (58%)
Infarto do miocárdio prévio	101 (27%)	168 (33%)
ACTP prévia	59 (16%)	69 (14%)
CRM prévia	42 (11%)	79 (16%)
Eletrocardiograma:		
normal	84 (23%)	116 (23%)
≥ 1mm elevação do segmento ST ou outras alterações isquêmicas novas	102 (28%)	139 (28%)
Alterações não-isquêmicas e/ou antigas	162 (49%)	244 (49%)
Diagnóstico final		
Infarto do miocárdio	41 (11%)	74 (15%)

ACTP = angioplastia coronariana transluminal percutânea, CRM = cirurgia de revascularização do miocárdio.

* valor de $p > 0,05$ para comparações de todas as características entre os dois grupos.

Tabela 2.2. Desempenho diagnóstico da primeira e da segunda medida de mioglobina em comparação com CK-MB na admissão para detecção de infarto agudo do miocárdio.

	Mioglobina		CK-MB massa
	Primeira medida	Segunda medida	
Sensibilidade	61 % (25/41)	68 % (28/41)	63 % (26/41)
Especificidade	89 % (290/327) *	89 % (290/327) *	99 % (319/322)
VPP	40 % (25/62)	43 % (28/65)	90 % (26/29)
VPN	95 % (290/306)	96 % (290/303)	96 % (319/334)
Área sob a curva ROC	0,80 ± 0,05	0,86 ± 0,03	0,85 ± 0,03

VPP = valor preditivo positivo, VPN = valor preditivo negativo.
 pontos de corte: mioglobina ≥ 90 ng/ml, CK-MB massa $\geq 5,0$ ng/ml.
 * $p < 0,01$ comparada com CK-MB massa.

O desempenho diagnóstico da variação absoluta da mioglobina em relação ao nível basal está descrito na Tabela 2.3. Um Δ 40% nos níveis de mioglobina em relação ao valor basal teve uma sensibilidade de 53% e uma especificidade de 92% para detecção de infarto do miocárdio. Dezesesseis pacientes com infarto do miocárdio tiveram um Δ 100% na mioglobina dentro de duas a três horas (sensibilidade, 39%) e em todos estes pacientes os níveis de mioglobina aumentaram em relação ao valor basal (duplicaram). A especificidade da duplicação dos níveis de mioglobina para detectar infarto do miocárdio foi semelhante à detecção única de CK-MB coletada na chegada do paciente ao setor de emergência, 98% e 99%, respectivamente. A área sob a curva ROC para a variação absoluta dos níveis de mioglobina durante um intervalo de duas horas foi de $0,77 \pm 0,05$, a qual foi significativamente inferior comparada com $0,85 \pm 0,03$ para CK-MB na admissão ($p < 0,01$) e $0,86 \pm 0,03$ para o segundo valor de mioglobina ($p < 0,01$).

Tabela 2.3. Desempenho diagnóstico da variação absoluta dos níveis da segunda mioglobina em relação ao valor basal.

	Δ 10%	Δ 20%	Δ 25 %	Δ 40 %	Δ 50 %	Δ 100 %
Sensibilidade	83% (38/41)	73% (30/41)	68 % (28/41)	53% (22/41)	46% (19/41)	39% (16/41)
Especificidade	36% (118/327)	65% (213/327)	77 % (252/327)	92% (300/327)	95% (315/327)	98% (320/327)
VPP	14% (34/243)	21% (30/144)	27% (28/103)	45% (22/49)	54% (19/35)	70% (16/23)
VPN	94% (118/125)	95% (213/244)	95% (213/224)	94% (300/319)	93% (311/333)	93% (320/345)

VPP = valor preditivo positivo, VPN = valor preditivo negativo

Utilizando o teorema de Bayes, as probabilidades pós-teste de infarto agudo do miocárdio foram estimadas de acordo com as alterações absolutas nos níveis de mioglobina dentro de um período de duas a três horas (Figura 2.1). Em pacientes com variação de 10% ou menos na segunda mioglobina em relação ao valor basal, a probabilidade de infarto do miocárdio foi reduzida ou manteve-se praticamente inalterada. Uma variação de 20% (Δ 20%) duplicou a probabilidade, e um Δ 40% aumentou as chances em 6,5 vezes de ter infarto do miocárdio.

As sensibilidades de todas três medidas foram influenciadas pelo tempo decorrido entre o início dos sintomas e a apresentação à emergência (Tabela 2.4). Entre os pacientes que chegaram dentro de quatro horas do início dos sintomas, a sensibilidade da primeira e da segunda mioglobina foi superior à dos pacientes que apresentaram-se mais tardiamente, embora a diferença tenha sido estatisticamente significativa somente para a segunda medida. A duplicação de mioglobina (Δ 100%) foi mais sensível em pacientes que chegaram à emergência mais precocemente (67% versus 19%). Pelo contrário, CK-MB demonstrou uma

sensibilidade inferior em pacientes que apresentaram-se dentro de quatro horas que em pacientes que chegaram mais tarde (37% versus 86%). As especificidades de CK-MB e mioglobina não foram influenciadas pelo tempo decorrido desde o início dos sintomas. Mioglobina seriada coletada duas a três horas após apresentação a emergência ofereceu a melhor acurácia para detectar infarto do miocárdio em pacientes que procuram o setor de emergência em menos de quatro horas do início da dor torácica. Nos pacientes que procuraram depois de quatro horas, CK-MB massa foi o marcador cardíaco mais acurado para diagnosticar infarto do miocárdio.

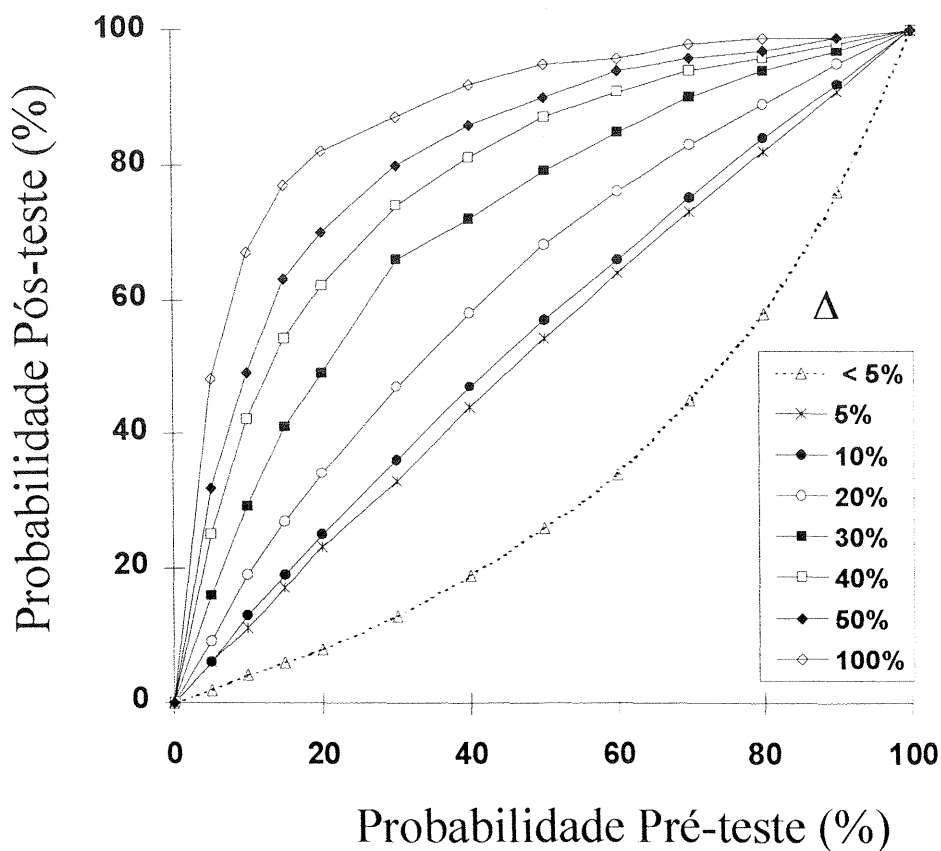


Figura 2.1. Análise Bayesiana sobre o impacto da variação absoluta (Δ) da determinação da segunda mioglobina em relação ao valor basal na probabilidade de infarto do miocárdio em pacientes com dor torácica que se apresentam ao setor de emergência.

Tabela 2.4. Características da primeira e segunda medidas de mioglobina, alteração entre a primeira e a segunda medida e CK-MB massa.

	Tempo desde início	
	< 4 horas (n=155)	≥ 4 horas (n=213)
Primeira mioglobina		
Sensibilidade	65 %	57 %
Especificidade	91 %	87 %
VPP	52 %	32 %
VPN	95 %	95 %
Área sob a curva ROC	0,82 ± ,07	0,77 ± ,05
Segunda mioglobina		
Sensibilidade	85 %	52 % *
Especificidade	90 %	88 %
VPP	55 %	32 %
VPN	98 %	94 %
Área sob a curva ROC	0,94 ± ,03	0,78 ± ,05 *
Δ 100%		
Sensibilidade	67 %	19 % *
Especificidade	97 %	98 %
VPP	67%	50 %
VPN	95%	92 %
Área sob a curva ROC	0,91 ± ,03	0,65 ± ,07 *
CK-MB massa		
Sensibilidade	37 %	86 % *
Especificidade	98 %	99 %
VPP	78 %	95 %
VPN	91 %	99 %
Área sob a curva ROC	0,77 ± ,07	0,94 ± ,04 *

pontos de corte: mioglobina ≥ 90 ng/ml, CK-MB massa ≥ 5,0 ng/ml.

* p < 0,05 comparada com pacientes que apresentaram-se < 4 horas desde início dos sintomas.

As características dos testes para detecção do infarto do miocárdio nos pacientes que apresentaram níveis de CK normais na admissão estão ilustradas na Tabela 2.5. Neste subgrupo de pacientes, uma segunda determinação de mioglobina foi mais sensível que os outros marcadores, mas CK-MB foi significativamente mais específica. O desempenho diagnóstico global para detectar infarto do miocárdio da segunda determinação de mioglobina, da alteração absoluta da segunda mioglobina em relação ao valor basal e da CK-MB foi semelhante, mas superior à primeira determinação de mioglobina (área sob a curva ROC 0,85, 0,82, 0,82 e 0,72; p<0,01, respectivamente).

Tabela 2.5. Desempenho diagnóstico da primeira, segunda medida e da variação de mioglobina comparada com CK-MB massa na admissão para detectar infarto agudo do miocárdio entre pacientes com níveis de CK total normais na admissão.

	Mioglobina			CK-MB massa ≥ 5,0 ng/ml
	Primeira medida ≥ 90 ng/ml	Segunda medida ≥ 90 ng/ml	Δ 40 %	
Sensibilidade	46 % (13/28)	64 % (18/28) *	61% (17/28)	50 % (14/28)
Especificidade	92 % (277/302) †	90 % (272/302) †	92% (279/302) †	99 % (296/297)
VPP	34 % (13/38)	38 % (18/48)	43% (17/40)	93 % (14/15)
VPN	95 % (277/292)	96 % (272/282)	96% (279/290)	95 % (296/310)
Área sob a curva ROC	0,74 ± ,05	0,85 ± ,04 *	0,82 ± ,05 *	0,81 ± ,06 *

VPP = valor preditivo positivo, VPN = valor preditivo negativo.

* p < 0,01 comparado com primeira medida de mioglobina

† p < 0,01 comparado com CK-MB massa

3. Combinação de marcadores cardíacos de isquemia: será necessária a mensuração de ambas CK-MB massa e troponina I? *

Participaram desta análise todos os pacientes admitidos ao hospital que tiveram pelo menos uma medida de CK-MB e cTnI coletada nas primeiras 24 horas. A população em estudo foi descrita anteriormente na fase 1 dos resultados (Tabela 1.1). Infarto agudo do miocárdio foi diagnosticado em 142 (14%) pacientes e 385 (37%) foram diagnosticados como tendo angina instável. Noventa e quatro (9%) pacientes apresentaram pelo menos um evento cardíaco maior nas primeiras 72 horas da apresentação. Critério para o evento combinado de infarto agudo do miocárdio e/ou evento cardíaco maior nas primeiras 72 horas foi atingido por 199 (19%) pacientes.

Quando os resultados de CK-MB e cTnI nas primeiras 24 horas foram comparados em relação aos seus desempenhos diagnóstico para detectar o evento combinado, cTnI foi tão sensível quanto a CK-MB, mas menos específica (Tabela 3.1). Entretanto, a acurácia diagnóstica, medida pela área sob a curva ROC, foi semelhante para ambos marcadores.

As análises avaliando a combinação dos resultados de CK-MB e cTnI nas primeiras 24 horas não mostraram desempenho diagnóstico superior ao uso de nenhum marcador isolado (Tabela 3.1). Ambos marcadores estavam elevados em 130 pacientes e pelo menos um marcador estava elevado em 267 pacientes. Quando ambos os marcadores estavam elevados, o valor preditivo positivo para o evento combinado foi alto (94%), mas um aumento de CK-MB com cTnI normal teve um valor preditivo positivo mais alto que um aumento de cTnI com CK-MB normal (59% versus 12%).

* Polanczyk CA, Johnson PA, Cook EF, Lee TH. Do we need both CK-MB and troponin I in the evaluation of acute chest pain? A proposed strategy for their utilization. *Am J Cardiol* 1999;83:1175-79.

Tabela 3.1. Desempenho diagnóstico dos valores de cTnI e CK-MB, obtidos nas primeiras 24 horas, isolados ou em combinação, para detectar infarto do miocárdio e eventos cardíacos maiores dentro de 72 horas.

	cTnI isolada	CK-MB massa isolada	marcadores combinados			
			CK-MB (+) e cTnI (+)	CK-MB (+) e cTnI (-)	CK-MB (-) e cTnI (+)	CK-MB (-) e cTnI (-)
<i>Sensibilidade</i>	68 % (135/199)	71 % (141/199)	61 % (122/199)	10 % (19/199)	7 % (13/199)	23 % (45/199)
<i>Especificidade</i>	88 % (752/852)	98 % (831/852)	99 % (844/852)	98 % (839/852)	89 % (760/852)	13 % (113/852)
VPP	57 % (135/235)	87 % (141/162)	94 % (122/130)	59 % (19/32)	12 % (13/105)	6 % (45/784)
VPN	92 % (752/816)	93 % (831/889)	92 % (844/921)			
Área sob a curva ROC	0,84	0,86	0,87			

CK-MB massa (+) $\geq 5,0$ ng/ml, cTnI (+) $\geq 0,4$ ng/ml
VPP = valor preditivo positivo, VPN = valor preditivo negativo.

Estratificação de acordo com resultados iniciais do eletrocardiograma

Quando a população foi estratificada de acordo com a presença ou não de evidência de isquemia nos seus eletrocardiogramas iniciais, as mesmas tendências foram encontradas para ambos os subgrupos de pacientes (Tabela 3.2). Entretanto, devido à alta taxa de infarto agudo do miocárdio e complicações maiores entre aqueles com eletrocardiogramas isquêmicos, o valor preditivo positivo de ter pelo menos um teste anormal foi mais alto para cada combinação de marcadores comparado com pacientes sem isquemia nos seus eletrocardiogramas. O valor preditivo positivo em pacientes com níveis elevados de cTnI mas com níveis de CK-MB normais e um eletrocardiograma não isquêmico foi somente de 6%.

Tabela 3.2. Estratégias combinadas utilizando CK-MB and cTnI nas primeiras 24 horas da apresentação ao setor de emergência para detectar infarto do miocárdio ou eventos cardíacos maiores dentro de 72 horas estratificado de acordo com evidência de isquemia aguda no eletrocardiograma da admissão*.

	CK-MB (+) e cTnI (+)		CK-MB (+) e cTnI (-)		CK-MB (-) e cTnI (+)		CK-MB (-) e cTnI (-)	
	Isquêmico	Não isquêmico	Isquêmico	Não isquêmico	Isquêmico	Não Isquêmico	Isquêmico	Non Isquêmico
Sensibilidade	67% (83/124)	52% (19/75)	7% (9/124)	13% (10/75)	7% (9/124)	5% (4/75)	19% (23/124)	29% (22/75)
Especificidade	100% (162/162)	99% (682/690)	99% (161/162)	98% (678/690)	84% (136/162)	90% (624/690)	17% (27/162)	12% (86/690)
VPP	100% (83/83)	83% (39/47)	90% (9/10)	45% (10/22)	26 % (9/35)	6% (4/70)	15% (23/158)	4% (22/626)
VPN	80% (162/203)	95% (682/718)						

CK-MB massa (+) $\geq 5,0$ ng/ml, cTnI (+) $\geq 0,4$ ng/ml

VPP = valor preditivo positivo, VPN = valor preditivo negativo.

* = elevação ST ≥ 1 mm, depressão do ST, ondas Q novas em ≥ 2 derivações contínuas ou outras alterações novas consistentes com isquemia.

Análise multivariada

Na análise multivariada, quatro variáveis clínicas e eletrocardiográficas foram independentemente associadas com maior probabilidade de infarto agudo do miocárdio ou eventos cardíacos maiores dentro de 72 horas (Tabela 3.3): sexo masculino, alterações eletrocardiográficas novas de elevação do segmento ST ou ondas Q, alterações eletrocardiográficas novas de depressão do segmento ST ou mudanças na onda T consistentes com isquemia, dor pior que angina prévia ou a mesma dor associada com um infarto prévio, e história prévia de angioplastia coronariana. Os modelos que incluíram os dados dos marcadores cardíacos mostraram que ambas CK-MB e cTnI adicionam informação para a capacidade de prever o evento combinado, sendo significativa quando foi utilizado o pico dos marcadores nas primeiras 24 horas ao invés do valor inicial (Figura 3.1). Entretanto, os dados de cTnI adicionam significativamente menos que CK-MB isolada. Os modelos que incluíram dados de ambos marcadores juntos foram significativamente superiores aos modelos que incluíram cada um dos marcadores isolados, mas o valor adicional dos dados com cTnI, uma vez que CK-MB foi considerado, foi muito pequeno (Tabela 3.3).

Estratégia proposta para utilização de marcadores cardíacos

Baseados nos resultados apresentados e nas análises utilizando classificação e regressão de árvores, foi desenvolvida uma estratégia utilizando CK-MB, cTnI e achados eletrocardiográficos para estratificar o risco para infarto agudo do miocárdio e eventos cardíacos maiores precocemente (ver Figura 2.2). Pacientes com resultados de CK-MB anormais durante as primeiras 24 horas ou com elevação do segmento ST no eletrocardiograma constituem o grupo de mais alto risco (Grupo A). Para pacientes com nenhum destes achados, os resultados do eletrocardiograma na admissão determinarão a estratégia subsequente de avaliação destes pacientes. Para pacientes com evidência de isquemia nos eletrocardiogramas, os resultados de cTnI podem ser utilizados para estratificá-

los em subgrupos com risco moderado (Grupo B) ou baixo (Grupo C) de complicações. Pacientes sem evidência de isquemia nos eletrocardiogramas iniciais não são testados para cTnI de acordo com este algoritmo e, se apresentarem resultados de CK-MB negativos, caem num grupo de muito baixo risco (Grupo D). A probabilidade de infarto agudo do miocárdio e/ou eventos cardíacos maiores nas primeiras 72 horas variou de 85% (Grupo A) a 4% (Grupo D).

Implicações clínicas da estratégia proposta

Não existe consenso nos critérios utilizados para hospitalizar pacientes com dor torácica, mas diversas análises sugerem que a admissão é apropriada para pacientes com uma probabilidade de infarto agudo do miocárdio tão baixa quanto 5% a 7%. Usando este limite, pacientes classificados como sendo de muito baixo risco (Grupo D) não seriam admitidos ao hospital e a estratégia proposta ofereceria uma maior possibilidade para detectar infarto do miocárdio e complicações cardíacas maiores que a utilização de qualquer combinação de CK-MB e cTnI. A estratégia tem uma maior sensibilidade (87%) que CK-MB isolada (68%), cTnI isolada (71%) ou a combinação de ambos marcadores (77% se algum positivo e 61% se ambos positivos). Além disso, o valor preditivo negativo, que significa o número de pacientes classificados como sendo de muito baixo risco e que não apresentam eventos, é maior que qualquer combinação dos marcadores cardíacos (96%). A especificidade da estratégia foi inferior à dos marcadores cardíacos isolados (78%). Entretanto, uma abordagem razoável para reduzir a taxa de falso-positivos seria utilizar testes não-invasivos para isquemia para os grupo de baixo e muito baixo risco após o seu período inicial de avaliação de antes da alta hospitalar.

Tabela 3.3. Análise multivariada dos preditores de infarto do miocárdio e eventos cardíacos maiores dentro de 72 horas. Valor adicional do nível de pico de cTnI, CK-MB ou ambos nas primeiras 24 horas em pacientes com dor torácica aguda.

Variáveis	Razão de chance	Intervalo de confiança de 95%	Estatística "c"
<i>Dados clínicos e do ECG</i>			0,81 *
- Sexo masculino	1,9	1,3 – 2,9	
- Novas alterações eletrocardiográficas de elevação do segmento ST ou ondas Q	104	36 – 304	
- Novas alterações eletrocardiográficas de depressão de segmento ST ou mudanças na onda T consistentes com isquemia	4,9	3,3 – 7,2	
- dor pior que angina prévia ou mesma dor associada com um infarto prévio	2,3	1,5 – 3,6	
- História prévia de angioplastia coronariana	2,3	1,4 – 3,6	
<i>Dados clínicos, do ECG e cTnI (+)</i>			0,90 *
cTnI (+)	13,4	8,7 – 21	
<i>Dados clínicos, do ECG e CK-MB (+)</i>			0,95 *
CK-MB (+)	157	78 – 319	
<i>Dados clínicos, do ECG e cTnI (-) e CK-MB (-)</i>			0,96
cTnI (-) e CK-MB (-)	1,0		
cTnI (+) e CK-MB (-)	2,1	1,0 – 12,5	
cTnI (-) e CK-MB (+)	49	18 – 133	
cTnI (+) e CK-MB (+)	356	143 – 887	

ECG = eletrocardiograma.

CK-MB massa (+) $\geq 5,0$ ng/ml, cTnI (+) $\geq 0,4$ ng/ml

* $p < 0.05$ comparado com o modelo incluindo dados clínicos, ECG, CKMB e cTnI.

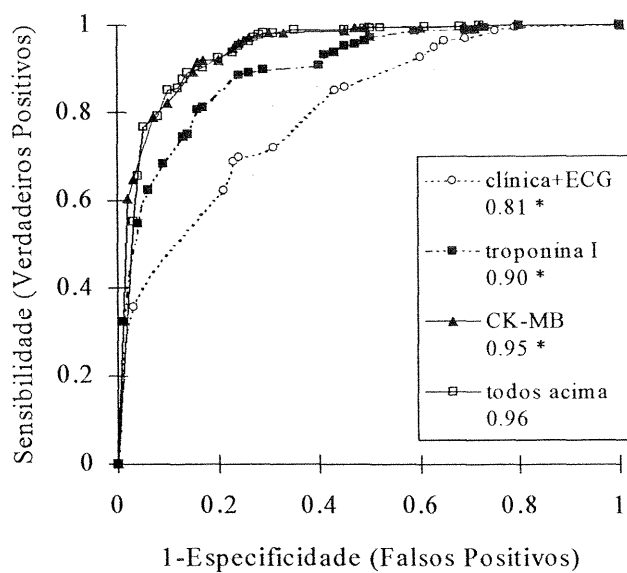
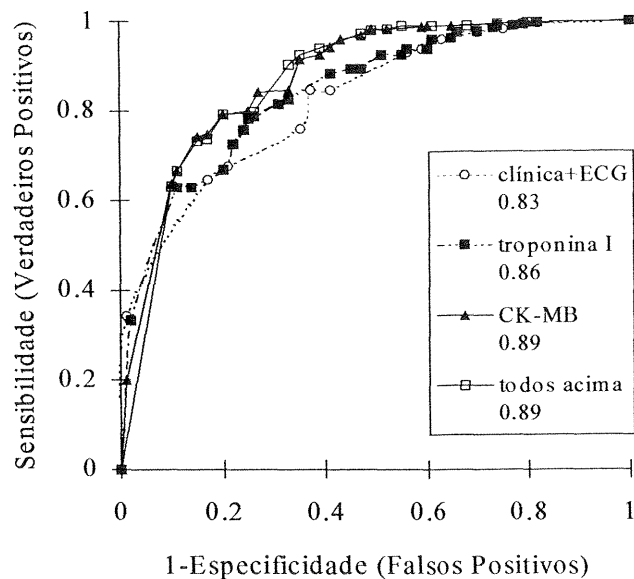


Figura III.1. Valor dos dados clínicos e do eletrocardiograma isolados, combinados com a cTnI, CK-MB massa ou ambas para detecção de infarto agudo do miocárdio e/ou eventos cardíacos maiores em 72 horas em pacientes com dor torácica aguda. Na parte superior estão representados os modelos com a primeira amostra dos marcadores e na parte inferior, os modelos com o pico dos marcadores durante as primeiras 24 horas.

* $p < 0,05$ comparado com o modelo contendo todas informações.

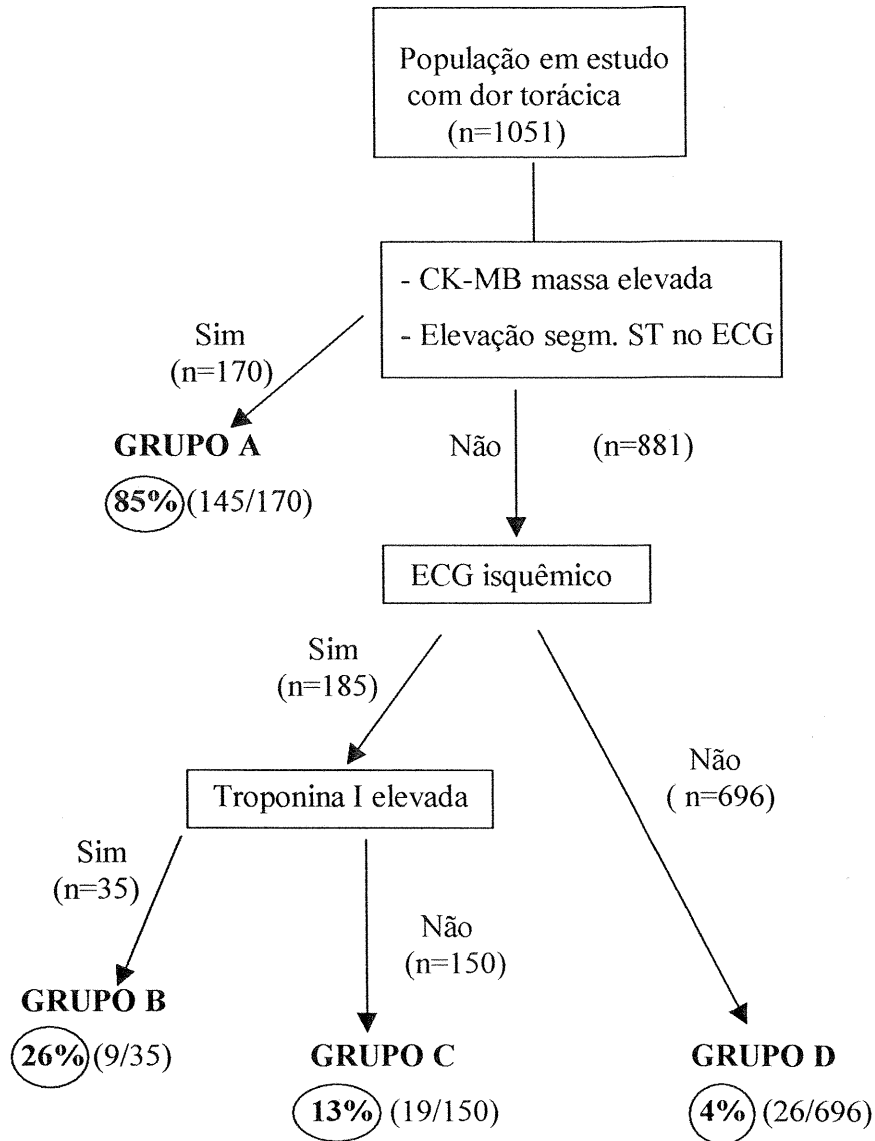


Figura 3.2. Algoritmo proposto para utilização de marcadores cardíacos na avaliação de pacientes com dor torácica aguda no setor de emergência. A probabilidade de infarto do miocárdio ou eventos cardíacos maiores dentro de 72 horas da apresentação (descritos nos círculos) varia de 85% (Grupo A) a 4% (Grupo D). Usando como limite a probabilidade de 5% de ter um evento, a estratégia proposta tem uma sensibilidade de 87%, especificidade de 78%, valor preditivo positivo de 49% e valor preditivo negativo de 96%. A diferença entre cada par adjacente de risco foi significativa ($p < 0,01$), exceto para diferença entre os grupos B e C ($p = 0,05$).

4. Avaliação do teste de esforço precoce em pacientes de muito baixo risco de desenvolver eventos cardíacos combinados *

Com o objetivo de avaliar o valor prognóstico do teste de esforço precoce em pacientes de muito baixo e baixo risco para desenvolver complicações isquêmicas a curto e a médio prazo, os pacientes desta coorte que realizaram teste de esforço dentro de 48 horas da apresentação ao serviço de emergência foram acompanhados. Pacientes foram considerados de baixo risco se o ECG na admissão não mostrava nenhuma evidência de alteração isquêmica e apenas um ou nenhum dos seguintes fatores estava presente: (1) dor pior que angina prévia ou a mesma que infarto prévio, (2) pressão arterial sistólica ≤ 110 mmHg ou (3) presença de crepitações bilaterais acima das bases. De toda a coorte, 279 pacientes preenchiam estes critérios e foram avaliados. Foram excluídos três pacientes que realizaram teste de esforço após cateterismo cardíaco.

Dos 276 pacientes de baixo risco avaliados (idade média 59 anos), 72 (26%) tinham história prévia de cardiopatia isquêmica. O teste foi realizado dentro de 12 horas da apresentação em 7% dos pacientes, 45% foi submetido ao teste entre 12 e 24 horas e 48% realizaram o teste após 24 horas. Cento e noventa e cinco pacientes (71%) tiveram um teste negativo. Estes pacientes eram mais jovens e tinham menor frequência de história de infarto do miocárdio, angina ou procedimentos cardíacos prévios que os pacientes com testes indeterminados ou positivos. Pacientes com ECG na admissão com alterações isquêmicas antigas ou outras alterações tiveram maior percentual de resultados indeterminados ou positivos no teste de esforço. Nesta população de muito baixo risco, os níveis de cTnI e mioglobina medidos antes do teste de esforço não se associaram com os resultados do teste de esforço (Tabela 4.1).

* Polanczyk CA, Johnson PA, Hartley H, Walls RM, Shaykevich S, Lee TH. Clinical correlates and prognostic significance of early negative exercise tolerance test in patients with acute chest pain seen in the hospital emergency department. *Am J Cardiol* 1998;81:288-292.

Tabela 4.1. Marcadores séricos cardíacos e resultado do teste de esforço.

	Teste de esforço positivo ou indeterminado*	Risco Relativo (IC 95%)
Troponina I < 0,4 ng/ml	28% (70/250)	--
Troponina I ≥ 0,4 ng/ml	42% (11/26)	1,8 (0,8 - 3,7)
Mioglobina < 90 ng/ml	29% (54/184)	--
Mioglobina ≥ 90 ng/ml	48% (10/21)	2,0 (0,9 - 4,5)

* Testes positivos: interpretados como altamente sugestivos de isquemia ou doença coronariana grave e testes indeterminados: sugestivos mais não diagnósticos de isquemia ou sem evidência de isquemia em pacientes que não atingiram 3 METs durante o exercício.

IC = intervalo de confiança

No seguimento destes pacientes na fase hospitalar, nenhum evoluiu para óbito ou apresentou complicações maiores. Pacientes com testes indeterminados ou positivos foram submetidos a mais procedimentos cardíacos que pacientes com testes negativos (15% versus 2%; $p < 0,001$). Durante o seguimento de seis meses, nenhum paciente morreu, 21% procuraram um serviço de emergência por dor torácica e 18% foram readmitidos ao hospital. Pacientes com testes negativos tiveram menos readmissões e menos eventos que o outro grupo (Tabela 4.2). A sensibilidade e a especificidade de um teste indeterminado ou positivo para eventos cardíacos em 6 meses foi de 73% e 74%, respectivamente. Nesses pacientes de baixo risco que tiveram um teste negativo, a probabilidade de não ter um evento cardíaco em 6 meses foi de 98%.

Tabela 4.2. Procedimentos e eventos cardíacos após seis meses, estratificados para resultado do teste de esforço (TE), excluindo eventos intra-hospitalares.

	TE indeterminado ou positivo	TE negativo	valor de p
Visitas à emergência	29% (22)	17% (31)	<0,05
Readmissões ao hospital	31% (23)	12% (22)	<0,01
Infarto agudo do miocárdio, revascularização miocárdica*	15% (12)	2% (4)	< 0,01

* angioplastia coronariana e cirurgia de revascularização

5. Estudo de custo-efetividade de diferentes estratégias usando CK-MB e troponina I para triagem de pacientes que procuram a emergência com dor torácica aguda *

Pacientes candidatos a teste de esforço precoce

Nos pacientes com condições clínicas para realizar um teste de esforço precoce e nas situações nas quais o teste está disponível, as estratégias que combinam CK-MB e cTnI têm a maior sensibilidade para detectar infarto agudo do miocárdio e angina instável, mas também os índices mais altos de resultados falso-positivos que as estratégias que utilizam somente um marcador (Tabela 5.1). Nas análises nas quais foi assumido que o teste de esforço tem uma sensibilidade de 70% para doença isquêmica cardíaca, a estratégia de realizar teste de esforço precoce em pacientes sem a utilização de marcadores séricos (estratégia A) estimou um custo total de US\$7,586 para cuidar dos pacientes com cardiopatia isquêmica e uma expectativa de vida de 12,6259 anos para pacientes com 60 anos de idade (Tabela 5.2).

Com o uso da CK-MB isolada, seguida de teste de esforço precoce para pacientes sem resultados alterados após seis horas (estratégia B), há uma melhora na sobrevida estimada, com uma relação de custo-efetividade de US\$43.000 para cada ano de vida salvo (Tabela 5.2). A utilização de cTnI se o paciente tem CK-MB massa negativa (estratégia D) melhora ainda mais a expectativa de vida, mas aumenta os custos a ponto de que a relação de custo-efetividade marginal é de US\$116.000 comparada com a utilização de CK-MB isolada (estratégia B). Outras estratégias envolvendo marcadores cardíacos não aumentam a sobrevida comparadas com as descritas acima (estratégias B e D) e, portanto, não são alternativas competitivas (“dominadas”).

* Polanczyk CA, Kuntz KM, Sacks DB, Johnson PA, Lee TH. Cost-effectiveness of triage strategies using CK-MB and troponin I in emergency department patients with acute chest pain. *Ann Intern Med* 1999 (no prelo).

*Tabela 5.1. Probabilidades de infarto do miocárdio e angina instável em pacientes que se apresentam com dor torácica no departamento de emergência.**

Estratégias	Infarto agudo do miocárdio	Angina instável	Infarto agudo do miocárdio e/ou Angina instável	
	VP	VP	VP	FP
A Teste de esforço para todos os pacientes	70	70	70	17,6
B CK-MB massa isolada	90,6	70,2	75,5	18,6
C cTnI isolada	86,6	73,1	76,6	19,6
D CK-MB massa seguido de cTnI se CK-MB é normal	91,3	73,1	77,9	20,5
E Ambas CK-MB e cTnI	91,3	73,1	77,9	20,5
F CK-MB massa, seguido de cTnI se CK-MB normal e ECG isquêmico	90,8	71,6	76,5	25,2
G Hospitalizar todos os pacientes	100	100	100	100

* Assume que o teste de esforço é realizado para pacientes com marcadores séricos normais nas estratégias B a F. Probabilidades expressas como percentual, VP = verdadeiro positivo, FP = falso positivo; ECG = eletrocardiograma.

Tabela 5.2. Análise basal para um paciente com 60 anos de idade que apresenta-se à emergência com dor torácica aguda, demonstrando as relações de custo-efetividade.

Estratégias	Custo (US\$)	EV (anos)	Custo marginal (Δ)	EV marginal (Δ)	Δ custo/EV
A Teste de esforço para todos os pacientes	7.586	12,6259	-	-	-
B CK-MB massa isolada	7.879	12,6327	US\$293	0,0068	US\$43.000
C cTnI isolada	7.893	12,6319	US\$14	-0,0008	Dominada
D CK-MB massa seguido de cTnI se CK-MB é normal	7.970	12,6335	US\$90	0,0008	US\$116.600
E Ambas CK-MB e cTnI	7.977	12,6335	US\$7,2	0,000	Dominada ext.
F CK-MB massa, seguido de cTnI se CK-MB normal e ECG isquêmico	8.010	12,6330	US\$40,2	-0,0004	Dominada
G Hospitalizar todos os pacientes	8.925	12,6410	US\$956	0,0075	US\$126.700

EV = expectativa de vida; Dominada ext. = Dominada por extensão. Custos foram estimados como custo para cardiopatia isquêmica por toda vida

As razões de custo-efetividade variam com a idade do paciente e com a probabilidade clínica de infarto agudo do miocárdio na admissão à emergência. Para pacientes na faixa etária de 30 a 44 anos e com uma probabilidade de infarto agudo do miocárdio de 11%, o custo por ano de vida salvo de usar somente CK-MB é de US\$43.000, mas para pacientes com mais de 75 anos de idade o custo adicional por ano de vida salvo é inferior a US\$25.000 (Tabela 5.3).

As análises de subgrupo também mostraram que as estratégias com alta sensibilidade para detecção de doença cardíaca isquêmica podem se tornar mais atrativas em pacientes com um risco maior de desenvolver complicações clínicas devido à idade avançada. Para pacientes entre 60 e 74 anos de idade, por exemplo, a mensuração de CK-MB seguida de cTnI se CK-MB é normal é mais custosa e mais acurada que CK-MB isolada, com uma relação de custo-efetividade adicional de US\$47.400 por ano de vida salvo – menos que a metade da analisada para pacientes com menos de 65 anos de idade. Em pacientes com mais de 65 anos, hospitalização para todos os pacientes com uma probabilidade de infarto agudo maior do que 25% (por exemplo, com um eletrocardiograma isquêmico), sem outros testes bioquímicos ou de esforço, melhora a sobrevida, com um custo por ano de vida salvo abaixo de US\$50.000 (Tabela 5.3).

Análise de sensibilidade

Análise de sensibilidade univariada foi realizada para determinar a precisão dos resultados basais modificando-se os parâmetros do modelo. Assumindo uma maior sensibilidade da CK-MB massa para detecção de infarto agudo do miocárdio ou angina instável torna a estratégia B (CK-MB isolada) mais custo-efetiva e, portanto, diminui a relação de custo-efetividade marginal das outras estratégias.

Variando a sensibilidade da cTnI para infarto do miocárdio aumenta ambos os custos e a efetividade de todas as estratégias que incluíram este marcador. Entretanto, para o uso da

cTnI se tornar competitivo, o ensaio deve ter uma sensibilidade para detecção de síndrome isquêmica aguda maior do que 75%, onde utilizar cTnI isoladamente (estratégia C) tem uma relação de custo-efetividade marginal de US\$77.000 por ano de vida salvo. Se a sensibilidade para cTnI for tão alta quanto 90% então o custo por ano de vida salvo seria de US\$56.700 para o uso de cTnI isolada. Aumentando a sensibilidade de ambos os ensaios para 90%, os resultados são semelhantes aos calculados com os pressupostos basais. A sensibilidade e a especificidade do teste de esforço em esteira tem impacto muito pequeno nos achados das análises basais.

A relação de custo-efetividade adicional das estratégias descritas varia significativamente com o custo estimado para hospitalização por infarto agudo do miocárdio. Por exemplo, para pacientes com 60 anos de idade, se a hospitalização custar a metade da estimativa basal (US\$5.000 ao invés de US\$10.492), o custo por ano de vida salvo de usar CK-MB isolada diminui para US\$25.600. Se o custo da hospitalização aumenta 50%, então, o custo por ano de vida salvo da CK-MB isolada versus realizar somente teste de esforço aumenta para US\$59.800.

O custo anual para o primeiro ano após o infarto também tem algum impacto nos resultados. A medida que este custo varia de US\$1.000 para US\$7.500, a relação de custo-efetividade adicional para um paciente de 60 anos de idade varia de US\$38.600 para US\$59.200 por ano de vida salvo. Os outros pressupostos do modelo, tais como custo no departamento de emergência, custo dos marcadores cardíacos, custo com teste de esforço, custo anual com o tratamento do infarto do miocárdio ou da angina instável, aumento relativo na mortalidade a curto-prazo e custo adicional para pacientes liberados inapropriadamente da emergência, tiveram pequeno impacto nas relações de custo-efetividade.

Pacientes não candidatos a teste de esforço precoce

No modelo desenvolvido para pacientes que não são candidatos a teste de esforço precoce, tanto por razões específicas do paciente quanto pela disponibilidade do teste, foi assumido que os marcadores cardíacos isoladamente orientariam as estratégias de decisão. Nas análises basais, CK-MB isolada (estratégia B) e CK-MB seguida de cTnI para pacientes com CK-MB normal e com ECG isquêmico (estratégia F) foram as estratégias mais competitivas comparadas com a estratégia de liberar os pacientes sem nenhum teste. Para pacientes com 30 a 44 anos de idade, os custos adicionais por ano de vida salvo foram de US\$54.500 e US\$55.700, respectivamente, e para pacientes com 60 a 75 anos de idade as relações de custo-efetividade foram de US\$19.370 e US\$30.700 por ano de vida salvo.

Estes resultados também foram sensíveis às mudanças na probabilidade de infarto do miocárdio. CK-MB isolada foi mais favorável que CK-MB seguida de cTnI para pacientes com CK-MB normal e um ECG isquêmico em pacientes mais jovens com probabilidade moderada a baixa de infarto do miocárdio (Tabela 5.4). Em todos os outros pacientes, CK-MB seguida de cTnI para pacientes com CK-MB normal e um ECG isquêmico apresentou a melhor relação de custo-efetividade. Resultados semelhantes foram observados variando a probabilidade de angina instável, provavelmente porque a probabilidade de marcadores cardíacos alterados em pacientes com angina instável é muito baixa (Figura 5.1). Os outros pressupostos do modelo não tiveram nenhum impacto nestes achados.

Tabela 5.3. Razões de custo-efetividade adicionais de CK-MB massa para cada grupo etário, estratificado pela probabilidade de infarto agudo do miocárdio, expressas em custo por ano de vida salvo.

Subgrupos	Faixa etária, em anos				
	30 - 44	45 - 54	55 - 64	65 - 74	≥ 75
Alta probabilidade de IAM (50%)	US\$40.900	US\$40.900	US\$40.500	US\$18.100	US\$19.300
Pacientes com supradesnível do segmento ST no ECG da admissão					
Probabilidade moderada de IAM (28%)	US\$51.200	US\$41.400	US\$41.100	US\$18.300	US\$19.500
Pacientes com dor torácica que iniciou há menos de 48 h, história prévia de cardiopatia isquêmica e ECG com alterações isquêmicas novas do segmento ST e/ou da onda T					
Probabilidade moderada a baixa de IAM (12%)	US\$53.000	US\$42.900	US\$42.700	US\$18.900	US\$20.200
Pacientes com dor torácica que iniciou há menos de 48 h e durou por mais que 1h, dor pior que angina prévia ou semelhante a infarto anterior e ECG sem alterações isquêmicas novas do segmento ST e/ou da onda T					
Baixa probabilidade de IAM (2%)	US\$68.300	US\$56.200	US\$56.200	US\$24.500	US\$26.000
Pacientes com dor torácica que iniciou há menos de 48 h, sem história prévia de cardiopatia isquêmica, dor sem irradiação para ombro ou braço esquerdo ou pescoço e sem alterações isquêmicas no ECG.					

Referência para estimar as razões de custo-efetividade adicionais foi a estratégia de realizar teste de esforço precoce em todos pacientes.

Probabilidades de infarto agudo do miocárdio (IAM) estimadas por Goldman et al. ²⁵.

Table 5.4. Razões de custo-efetividade adicionais de diferentes estratégias para pacientes *não* candidatos a teste de esforço precoce* .

Subgrupos / Estratégias	Faixa etária, em anos				
	30 – 44	45 – 54	55 – 64	65 – 74	≥ 75
Alta probabilidade de IAM (50%)					
CK-MB seguido de cTnI se CK-MB normal e ECG isquêmico	US\$52.100	US\$42.400	US\$42.100	US\$19.100	US\$24.700
Hospitalizar	US\$66.400	US\$62.000	US\$61.400	US\$25.800	US\$32.200
Probabilidade moderada de IAM (28%)					
CK-MB seguido de cTnI se CK-MB normal e ECG isquêmico	US\$52.600	US\$43.000	US\$42.700	US\$23.400	US\$33.400
Hospitalizar	US\$78.300	US\$78.400	US\$77.800	US\$32.200	US\$44.000
Probabilidade moderada a baixa de IAM (12%)					
CK-MB massa	Dominada	US\$43.900	US\$43.600	US\$19.300	US\$20.600
CK-MB seguido de cTnI se CK-MB normal e ECG isquêmico	US\$54.200	US\$58.700	US\$59.100	US\$29.900	US\$51.700
Hospitalizar	US\$94.900	US\$105.300	US\$104.900	US\$42.500	US\$70.100
Baixa probabilidade de IAM (2%)					
CK-MB massa	US\$61.900	US\$50.800	US\$50.500	US\$22.200	US\$23.700
CK-MB seguido de cTnI se CK-MB normal e ECG isquêmico	US\$73.200	US\$91.000	US\$90.100	US\$38.200	US\$92.900
Hospitalizar	US\$113.800	US\$144.100	US\$143.900	US\$57.000	US\$135.100

* Razões de custo-efetividade adicionais de diferentes estratégias para cada grupo etário, estratificados para probabilidade de IAM, expressas em custo por ano de vida salvo. A referência para as primeiras estimativas foi a estratégia de liberar os pacientes sem testes adicionais. As probabilidades de IAM estimadas por Goldman et al. ²⁵

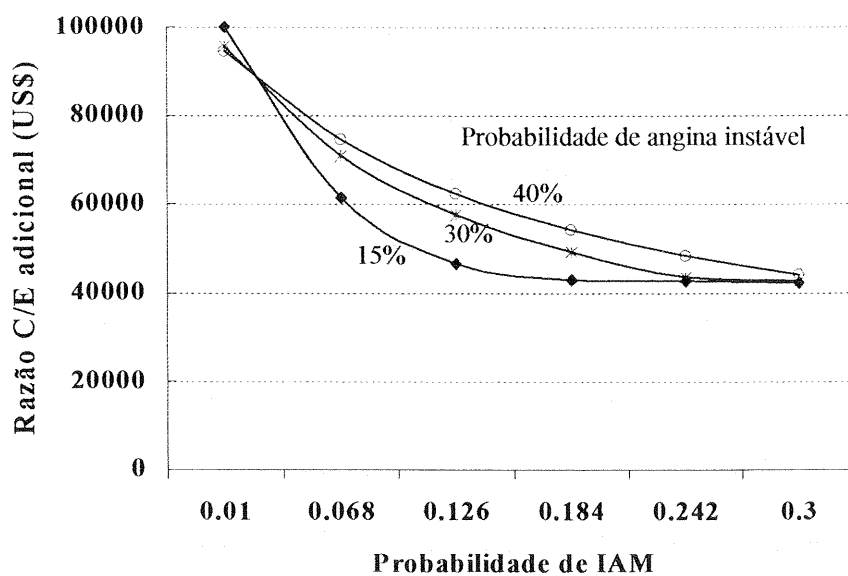


Figura 5.1. Análise de sensibilidade de duas entradas para o modelo sem teste de esforço. Razões de custo-efetividade da CK-MB seguida de cTnI para pacientes com CK-MB normal e um ECG isquêmico comparado a CK-MB isolada para cada grupo etário com diferentes probabilidades de infarto agudo do miocárdio e angina instável.

VI. DISCUSSÃO

Performance diagnóstica da troponina I em pacientes com dor torácica aguda em setor de emergência

Neste trabalho, foi descrito o desempenho diagnóstico da cTnI para infarto agudo do miocárdio e eventos cardíacos maiores numa população heterogênea e de baixo risco para complicações cardíacas que se apresentou ao serviço de emergência com quadro de dor torácica aguda. Nesta coorte, níveis elevados na admissão e os níveis de pico da cTnI durante as primeiras 24 horas estiveram associados com risco aumentado de infarto agudo do miocárdio e eventos cardíacos maiores. Entretanto, o valor preditivo positivo de um resultado anormal foi inferior ao previamente descrito¹⁰⁶ em grupos de pacientes de alto risco. Além disso, um teste negativo não foi garantia de um bom prognóstico: entre os 57 pacientes sem infarto do miocárdio que tiveram complicações cardíacas maiores durante as primeiras 72 horas, somente 26% tinham níveis anormais de cTnI no primeiro dia de observação.

Sensibilidade da cTnI para infarto agudo do miocárdio e eventos cardíacos maiores

Estes dados são consistentes e estendem os achados de outros estudos^{14, 106, 187} que identificaram a cTnI como um marcador de lesão miocárdica superior a CK-MB. Embora este teste tenha sido extensamente avaliado em pacientes com angina instável, existem poucos dados do desempenho deste ensaio em pacientes heterogêneos de baixo risco com dor torácica. Em pacientes admitidos a unidade de tratamento intensivo, a sensibilidade da dosagem de cTnI para infarto do miocárdio foi quase perfeita¹³.

No presente estudo, foi demonstrada uma sensibilidade muito boa para o diagnóstico de infarto agudo do miocárdio (84%), mas menor que previamente descrita. Se estes dados refletem um diagnóstico clínico não acurado para infarto do miocárdio ou falha da cTnI em detectar infarto não está claro. Os ensaios de cTnI com limites inferiores de detecção de 0,01 ng/ml têm, teoricamente, o potencial de serem mais sensíveis para o diagnóstico de infarto do

miocárdio. Entretanto, nos estudos conduzidos em pacientes selecionados com infarto do miocárdio, os resultados tem sido semelhantes aqueles descritos para ensaios com poder de detecção mais elevado ^{13, 113}. A escassez de dados disponíveis não permite conclusões de onde as diferenças descritas em outros trabalhos podem ser atribuídas aos diferentes ensaios atualmente empregados. A tecnologia continua a evoluir e avanços nos ensaios utilizados para mensurar a cTnI podem melhorar a sua sensibilidade.

Valor da cTnI precoce na emergência

A cTnI é, as vezes, utilizada na emergência por alguns médicos para orientar as decisões relacionada a triagem do paciente. Entretanto, neste trabalho, os níveis de cTnI coletados nas primeiras três horas da admissão demonstraram um baixa sensibilidade para detectar infarto agudo e predizer eventos cardíacos maiores. Uma dosagem isolada de cTnI na admissão não oferece nenhuma informação adicional aos dados clínicos e do ECG. Estes achados são consistentes com aqueles descritos por Mair e col. ¹⁰⁶ que descreveram uma sensibilidade muito baixa (23%) da cTnI na admissão para o diagnóstico de infarto agudo do miocárdio em pacientes com dor torácica atendidos em um serviço de emergência. Estes dados enfatizam que a cTnI não deve ser utilizada isoladamente na decisão de alta do paciente da emergência.

Especificidade e resultados falsos-positivos da cTnI

A especificidade da cTnI para lesão miocárdica tem sido enfatizada como a principal vantagem deste marcador ¹⁸⁸. No presente estudo, a especificidade do ensaio da cTnI, utilizando-se um ponto de corte de 0,4 ng/ml, foi de 87% para infarto do miocárdio mas subiu para 97% aumentando-se o ponto de corte para 1,5 ng/ml. Estes achados estão de acordo com estudos prévios sobre este marcador. Tais resultados falso-positivos têm sido interpretados como evidência potencial, especialmente em pacientes com angina instável, que níveis elevados de cTnI na ausência de elevações de CK-MB podem representar pequenos graus de

lesão miocárdica. Nesta coorte, 60% dos resultados falso-positivos foram observados em pacientes com diagnóstico clínico de angina instável.

Na avaliação de resultados falso-positivos em uma coorte heterogênea de pacientes com dor torácica, alguns achados podem refletir possíveis elevações de origem não-cardíaca da cTnI. Esta possibilidade é reforçada pelos relatos recentes de pacientes com câncer, rabdomiólise grave, insuficiência renal mas sem evidência de doença cardíaca, nos quais foram descritos níveis elevados de cTnI ^{132-135, 137, 189}. Adicionalmente, existem relatos de níveis anormais de cTnI em pacientes com outras síndromes cardíacas, tais como portadores de transplante cardíaco, pacientes com insuficiência cardíaca, miocardite, entre outros ^{141, 142}.

Implicações clínicas

Os dados do presente estudo são consistentes com outros estudos que demonstraram que a cTnI pode melhorar a estratificação de pacientes com síndrome isquêmica aguda. Antman e col. relataram que a cTnI fornece informações prognósticas úteis e melhora a predição de risco de morrer em pacientes com angina instável ou infarto sem onda Q ¹⁹⁰. Em um subgrupo de pacientes de menor risco com dor torácica, os nossos dados sugerem que a cTnI é mais útil naqueles pacientes com alterações isquêmicas no ECG. Entretanto, nos pacientes com ECG normal o benefício é duvidoso. Estudos prévios avaliaram testes não-invasivos na estratificação de risco de pacientes de baixo risco e os resultados sugerem que tais testes podem auxiliar na avaliação desses pacientes ^{191, 192}.

Limitações do estudo

As informações descritas foram obtidas de um coorte heterogênea e grande de pacientes de um único hospital universitário urbano. Neste estudo, o diagnóstico de infarto foi feito por pesquisadores que utilizaram CK-MB, desta forma, cTnI estava em “desvantagem” em comparação com o desempenho da CK-MB para este desfecho. É também

possível que os resultados falso-positivos da cTnI refletiram lesão miocárdica muito sutil para ser detectada pelos métodos disponíveis pelos investigadores e clínicos. O seguimento a longo-prazo é necessário para entender melhor o significado dos resultados falso-positivos. Entretanto, o achado de que complicações clínicas maiores ocorrem mais em alguns pacientes com níveis de cTnI normais durante as primeiras 24 horas reforça que os médicos não podem confiar exclusivamente em um teste isolado, incluindo a cTnI.

Em conclusão, estes dados aumentam o conhecimento sobre o papel da cTnI como marcador para as síndromes isquêmicas agudas. Embora o presente estudo não apoie a utilização rotineira da cTnI como uma ferramenta diagnóstica no serviço de emergência, o teste mostra um desempenho diagnóstico um pouco superior a CK-MB massa para prever eventos cardíacos maiores nos pacientes nos quais infarto agudo do miocárdio foi excluído. Nos pacientes com história prévia de angioplastia coronariana, sexo masculino e naqueles com ECG isquêmico, a presença de níveis anormais de cTnI reforça a necessidade de manejo e monitorização intensiva. Níveis normais de cTnI não necessariamente garantem um curso benigno, pacientes com estes valores podem ser apropriados para um teste de esforço precoce após a alta hospitalar. Outros estudos são necessários para determinar a melhor estratégia para avaliar os pacientes que se apresentam ao setor de emergência com dor torácica, uma vez que apenas uma minoria dos pacientes de baixo risco irão desenvolver complicações agudas maiores e serão identificados pelo ensaio da cTnI.

Performance diagnóstica da mioglobina em pacientes com dor torácica aguda em setor de emergência

Neste estudo, determinação de mioglobina seriada e isolada não foi superior a mensuração de CK-MB massa medida na admissão do paciente para detecção de infarto do miocárdio. Num subgrupo de pacientes que apresenta-se à emergência precocemente (menos

do que quatro horas), a determinação de mioglobina duas a três horas após apresentação é mais acurada para diagnosticar infarto agudo do miocárdio precocemente. Entretanto, naqueles pacientes que se apresentam mais do que quatro horas do início dos sintomas, dois terços da população estudada, CK-MB massa na admissão foi superior a mioglobina para o diagnóstico de infarto do miocárdio.

Estes dados não são discordantes de relatos prévios e estendem o conhecimento da utilidade do segundo valor de mioglobina coletada dentro de duas a três horas após apresentação no setor de emergência. Neste estudo, alterações absolutas (aumento ou diminuição) da mioglobina foram analisados aos invés de valores relativos, pela rápida cinética deste marcador após lesão miocárdica e, especialmente, pelo tempo variável de apresentação deste o início dos sintomas. A maioria dos estudos prévios realizados para avaliar a mioglobina foi conduzida em populações selecionadas, com poucos pacientes e estes estudos avaliaram elevações absolutas dos níveis da mioglobina. Por outro lado, existem poucos dados sobre a acurácia de valores de mioglobina seriados coletados em curto intervalo de tempo para o diagnóstico de infarto do miocárdio. Montague e Kircher mostraram que a duplicação da mioglobina em um período de duas horas tem uma especificidade de 98% e uma sensibilidade de 64% para o diagnóstico de infarto agudo do miocárdio ¹⁰. Uma acurácia diagnóstica semelhante para níveis adicionais de mioglobina também foi descrita por outros autores ¹¹. Neste trabalho também foi demonstrada um alta especificidade utilizando este critério, mas somente 6% desta coorte estudada apresentou um aumento de 100% no segundo nível de mioglobina coletado duas horas após o primeiro valor. Em comparação com CK-MB massa, ou mesmo com a determinação de uma dosagem isolada de mioglobina, o desempenho global das alterações absolutas dos níveis de mioglobina durante o período de duas horas foi significativamente inferior.

Interpretações de estudos que avaliam mioglobina depende de dois fatores importantes: (1) o tempo médio decorrido entre o início dos sintomas e a coleta de sangue e (2) a definição de um teste positivo. Mioglobina é conhecida por aparecer em níveis anormais muito precocemente e retornar ao valor normal em um curto período de tempo ^{193, 194}. Estudos que selecionaram pacientes que chegaram precocemente à emergência demonstraram uma maior sensibilidade para o diagnóstico de infarto do miocárdio ¹⁵⁰. Em relação ao ponto de corte para definir um teste positivo, é também importante mencionar a inconsistência na definição de um teste positivo entre os estudos. Os pontos de corte descritos variam de 50 µg/ml a 150 µg/ml. A maioria dos estudos prévios selecionou diferentes limiares para calcular sensibilidade e especificidade, sem fornecer dados sobre a acurácia global do teste (área sob a curva ROC), tornando difícil a comparação dos resultados encontrados com os demais publicados.

Usualmente, a sensibilidade da mioglobina para detecção de infarto do miocárdio tem variado de 50% a 60% na admissão, naqueles pacientes que se apresentam entre quatro a seis horas do início dos sintomas ^{193, 194}. A determinação seriada de mioglobina nestes mesmos pacientes aumenta a sensibilidade deste marcador para detecção de infarto para 70-80% ¹⁵⁵. Entretanto, a sensibilidade da amostra coletada na admissão naqueles que se apresentam com mais de seis horas após o início dos sintomas é consistentemente inferior aquela da CK-MB massa em relatos de pacientes atendidos em serviços de emergência ^{13, 155}. A importância do tempo do início dos sintomas em relação a utilidade diagnóstica do marcador cardíaco foi bem descrita neste trabalho também. Nos pacientes que chegaram cedo, a determinação da mioglobina duas a três horas após, ao invés do momento da admissão, foi mais adequada para detectar infarto agudo do miocárdio. Para aqueles pacientes que chegaram mais tardiamente, CK-MB massa mensurada na admissão foi mais acurada.

Neste estudo, somente pacientes admitidos no hospital foram avaliados e este fato pode teoricamente limitar a generalização dos resultados para uma população de pacientes atendidos na emergência. Foi estimada a magnitude deste potencial viés (viés de verificação) através de análises adicionais incluindo os pacientes que tiveram alta da emergência. Os resultados obtidos foram muito semelhantes aos descritos no estudo, sugerindo que esta não deva ser uma limitação importante. Mioglobina foi reavaliada apenas uma vez, duas a três horas após, e os resultados não podem ser extrapolados para o valor de utilizar alterações absolutas dos níveis de mioglobina num período mais longo de tempo. Entretanto, é esperado que o aumento da janela de tempo entre a coleta das amostras não modificaria significativamente os resultados, considerando-se o padrão de liberação celular da mioglobina após lesão miocárdica.

Em conclusão, determinações seriadas de mioglobina com objetivo de detectar alterações nos valores em um período de duas horas não são superiores que a mensuração de um marcador isolado em um população de baixo risco proveniente do setor de emergência. Na era de marcadores mais sensíveis e específicos, mioglobina parece ter um papel limitado como um marcador de rotina para infarto agudo do miocárdio. Em um subgrupo de pacientes que chega a emergência hospitalar com menos de quatro horas do início dos sintomas, mioglobina pode ser um marcador útil na detecção de infarto do miocárdio. Entre estes pacientes, parece mais apropriado coletar apenas uma medida duas a três horas após chegada a emergência do que mensurar imediatamente na chegada do paciente. Em todos os outros pacientes, aqueles que chegam mais tardiamente, CK-MB massa parece ser o marcador de escolha para detecção de infarto agudo do miocárdio.

Combinação de marcadores cardíacos de isquemia: será que ambas CK-MB massa e troponina I são necessárias?

Neste estudo, os dados demonstraram que CK-MB e cTnI têm um desempenho diagnóstico semelhante para detectar infarto agudo do miocárdio e eventos cardíacos maiores a curto prazo, e cTnI não parece ser um marcador superior e não deve substituir a CK-MB. O uso de ambos ensaios foi superior a cada um isoladamente, entretanto, os achados sugerem que a estratégia de restringir cTnI de rotina para pacientes com resultados de CK-MB negativo e em risco moderado de complicações cardíacas (conforme identificado com os achados de eletrocardiograma) seja a mais adequada.

Os resultados desse estudo são consistentes com os estudos descritos anteriormente e estendem os achados de pesquisas prévias com estes marcadores. Diversos estudos descreveram a utilidade prognóstica da informação com cTnI em pacientes com síndromes isquêmicas agudas 168, 182, 190, 195, 196, e no estudo acima foi demonstrado que este ensaio correlaciona-se com complicações em pacientes de baixo risco, mais heterogêneas que se apresentam ao departamento de emergência 13. Todavia, os dados sobre os níveis precoces de cTnI sugerem que este ensaio pode não oferecer informações adicionais aos dados clínicos e do ECG em pacientes com dor torácica no departamento de emergência 13, 160.

Um dos desafios na avaliação destes marcadores é a determinação do desfecho mais apropriado para as análises. Conforme descrito anteriormente, a especificidade da cTnI para lesão miocárdica tem sido sempre enfatizada como uma das vantagens deste marcador 113 e os resultados falso-positivos relatados com cTnI têm sido interpretados como potencialmente devido à isquemia que não é suficientemente grave para causar infarto do miocárdio ou complicações cardíacas. Neste estudo, o desfecho principal foi definido como a combinação de infarto do miocárdio e/ou eventos cardíacos maiores e o racional é de que pacientes sem estes desfechos poderiam ser considerados para teste de esforço antes da alta hospitalar. A hipótese que surge com estes dados é de que teste de esforço poderia detectar pacientes com miocárdio em risco e que necessitem avaliações futuras antes da alta.

Mesmo com um desfecho mais amplo que infarto agudo do miocárdio, CK-MB massa foi mais específica que cTnI. Estudos recentes demonstraram níveis anormais de cTnI em pacientes sem cardiopatia isquêmica e também em pacientes sem evidência de comprometimento cardíaco 137, 141, 145 105, 142, 189. Se os resultados “falso-positivos” nesta coorte foram realmente falso-positivos ou os pacientes com graus leves de dano miocárdio não desenvolveram eventos cardíacos maiores necessita uma avaliação mais detalhada em outros estudos.

Poucos trabalhos descreveram o valor de combinar ensaios para CK-MB massa e troponinas cardíacas na avaliação de pacientes com suspeita de isquemia cardíaca. Bhayana e col., em um estudo retrospectivo com 80 pacientes com infarto do miocárdio confirmado e 60 pacientes sem infarto, descreveram a utilidade de combinar CK-MB massa, mioglobina e cTnT em paralelo e em modelos seriados 197. Estes autores descreveram que em pacientes que chegaram precocemente após o início dos sintomas, mioglobina e CK-MB massa foi a combinação mais acurada, mas em pacientes que se apresentam mais do que 6-9 horas após o início da dor torácica, CK-MB massa em conjunto com cTnT foi mais confiável para detecção de infarto do miocárdio.

A estratégia proposta neste trabalho busca utilizar marcadores séricos com base nos resultados do ECG na admissão, restringindo o uso de cTnI para pacientes com risco moderado de complicações. Esta estratégia deve ser avaliada prospectivamente antes da implementação e alguns detalhes sobre o seu desenvolvimento devem ser consideradas. Estes dados foram obtidos de uma coorte grande de pacientes heterogêneos atendidos em um centro hospitalar urbano universitário. Como mencionado anteriormente, o diagnóstico de infarto foi realizado por revisores que utilizaram CK-MB para o diagnóstico de infarto, desta forma comparações de CK-MB com cTnI devem ser interpretadas levando em consideração esta limitação. Além disso, esta população inclui somente pacientes que foram admitidos no

hospital. Na medida que esta população é de risco mais elevado para infarto agudo do miocárdio que a população geral de pacientes que se apresentam com dor torácica aguda, a estratégia proposta não deve ser considerada como uma recomendação para todos os pacientes. Finalmente, deve ser enfatizado que valores normais de CK-MB massa e cTnI não garantem um curso benigno. Pacientes com tais valores podem ser apropriados para um teste de esforço precoce antes da alta 192, 198.

Avaliação do teste de esforço precoce em pacientes de muito baixo risco de desenvolver eventos cardíacos combinados

Os resultados deste estudo confirmam que o teste de esforço é um procedimento seguro em pacientes de baixo risco com dor torácica aguda e que pacientes com teste de esforço negativo tem um excelente prognóstico em seis meses. Baseado nos dados da admissão, não foi possível identificar um subgrupo de pacientes no qual a probabilidade pré-teste para um teste negativo é tão elevada que justifique que este teste possa ser omitido. Entre os pacientes sem um teste francamente negativo, 15% desenvolveram um evento cardíaco nos próximos seis meses.

Outros estudos avaliaram o teste de esforço em pacientes admitidos a serviços de emergências com dor torácica aguda e descreveram que o teste é seguro em pacientes de baixo risco 17, 178, 179, 199, 200. Os resultados deste trabalho adicionam a informação sobre as implicações prognósticas a longo-prazo em uma população de baixo risco de desenvolver complicações cardíacas. O fato de que pacientes com um teste de esforço negativo têm uma incidência muito baixa de complicações em seis meses e um curso benigno intra-hospitalar sugere que tais pacientes possam usualmente ter alta da emergência ou do hospital.

Os achados encontrados reforçam que mesmo em pacientes de baixo risco, com o resultado de um teste não-invasivo negativo, a utilização subsequente de recursos é ainda muito elevada. Estes resultados sugerem que tais pacientes devem ainda ser reavaliados e necessitam um manejo mais direcionado, embora o risco de complicações secundárias a cardiopatia isquêmica seja muito baixo.

Neste estudo, o teste de esforço não foi solicitado pelos investigadores e a população em estudo pode refletir alguns vieses de seleção. Por exemplo, pacientes nos quais o teste de esforço foi solicitado podem estar tanto em maior ou menor risco que pacientes típicos com dor torácica, na medida que os médicos podem não solicitar tal teste para pacientes em muito baixo risco ou entre aqueles pacientes com angina instável. Desta forma, o valor preditivo do teste de esforço pode ser diferente se esta estratégia for utilizada de rotina em populações de maior ou menor risco. É importante também ressaltar que a interpretação do teste pode ter variado entre os médicos e pode ter sido influenciada por outras características do paciente, presença de outras doenças e manifestações clínicas.

Estudo de custo-efetividade de diferentes estratégias usando CK-MB e troponina I para triagem de pacientes com dor torácica aguda

Esta análise indica que, ao contrário da prática atual em alguns centros, o uso de rotina de ambas cTnI e CK-MB massa é improvável de ser uma estratégia custo-efetiva, dentro dos parâmetros norte-americanos, para guiar decisões de triagem de todos paciente com dor torácica. Os resultados apresentados sugerem que a relação de custo-efetividade de estratégias utilizando marcadores cardíacos para pacientes com suspeita de síndrome isquêmica cardíaca depende da disponibilidade do teste de esforço e das características clínicas dos pacientes (i.e., idade e probabilidade de infarto do miocárdio). Esta análise é baseada no pressuposto que clínicos experientes são capazes de realizar um teste de esforço

precoce, em pacientes com dor torácica aguda, sem causar complicações cardíacas significativas^{191, 201} e a mortalidade aproximadamente duplica se os pacientes com síndrome isquêmica aguda são liberados da emergência²².

Os resultados deste modelo indicam que, para a maioria dos pacientes candidatos a teste de esforço precoce, o uso da CK-MB massa isolada seguida de teste de esforço para aqueles com resultados normais durante as primeiras seis horas é uma estratégia razoável. Para pacientes idosos e para aqueles com alta probabilidade de infarto do miocárdio, a CK-MB massa seguida de cTnI em pacientes com resultados normais de CK-MB tem uma relação de custo-efetividade adicional mais atrativa que muitas intervenções médicas atualmente aceitas (< US\$ 50.000/ano de vida salvo). Assumindo que um teste de esforço em esteira não pode ou não deve ser utilizado em muitas situações, mensurar cTnI para pacientes com CK-MB negativa e ECG isquêmico é uma estratégia razoável para pacientes de alto risco, como aqueles com mais de 65 anos de idade e aqueles com probabilidade clínica moderada a alta de ter um infarto do miocárdio.

A medida que o risco de complicações aumenta, as estratégias com maior sensibilidade para detecção de síndrome isquêmica aguda são mais recompensadas. Em pacientes acima de 65 anos de idade ou com uma probabilidade de infarto do miocárdio maior que 28%, a estratégia de hospitalizar todos os pacientes tem um custo por ano de vida salvo inferior a US\$ 50.000. Em contraste, para pacientes jovens com probabilidade de infarto do miocárdio muito baixa, CK-MB isolada custa menos que US\$ 50.000 por ano de vida salvo comparado com não fazer nada ou realizar somente teste de esforço em esteira.

Muitos dos pressupostos dos modelos foram baseados na coleta prospectiva de dados clínicos e da utilização de recursos do Estudo de Dor Torácica, os quais foram obtidos de uma grande coorte de pacientes heterogêneos provenientes de um único hospital urbano universitário dos Estados Unidos. O uso de um extenso banco de dados com informações

clínicas permite uma direta estimativa das probabilidades dos eventos e desfechos ao invés da extrapolação de outros estudos, mas levanta questões sobre a generalizabilidade dos achados. A estimativa da mortalidade no primeiro ano foi feita deste banco de dados e aplicada a tabelas de expectativa de vida previamente validadas. A expectativa de vida global e os custos de hospitalização são semelhantes a de outros estudos recentemente publicados, os quais reforçam a generalizabilidade dos resultados encontrados para esta população 184, 202, 203.

Um elemento chave nos modelos foi a acurácia diagnóstica dos marcadores isolados ou em combinação para detectar infarto do miocárdio ou angina instável. Neste estudo baseado na coleta prospectiva de dados, o diagnóstico de infarto do miocárdio foi realizado por revisores que utilizaram CK-MB, desta forma, cTnI estava em desvantagem em comparação com o desempenho da CK-MB para este desfecho. Entretanto, a variação na sensibilidade da cTnI dentro de um intervalo considerável teve, surpreendentemente, pequeno impacto nos achados das análises, que por sua vez refletem o valor diagnóstico e prognóstico do ensaio da CK-MB massa 106, 156, 182.

Existem poucas análises econômicas sobre o impacto adicional de utilizar cTnI aos marcadores séricos tradicionais na avaliação de pacientes com síndromes isquêmicas agudas. Hamm e col., em uma série de 870 pacientes consecutivos que se apresentaram a um serviço de emergência na Alemanha com dor torácica aguda, estimaram que as admissões hospitalares podem ser reduzidas por pelo menos 11%, se o teste para cTnI for implementado no processo de decisão para pacientes sem infarto agudo do miocárdio (valor economizado de US\$20.700/100 pacientes atendidos) 204. Em outro estudo, a adição de cTnI a outro marcador cardíaco foi associada a uma redução significativa no tempo de internação e no custo hospitalar total em um população classificada como com baixo risco de infarto do

miocárdio. Entretanto, neste estudo foi observado um aumento no custo para pacientes admitidos com angina instável²⁰⁵.

Não existem dados na literatura brasileira sobre a relação de custo-efetividade de diferentes intervenções médicas. Todos os dados utilizados neste trabalho dizem respeito ao sistema norte-americano, onde certamente os valores absolutos incluídos no modelo são diferentes da realidade brasileira e não se pode inferir com certeza se os resultados são diretamente aplicáveis no nosso meio. Assim como tem sido interpretado para outras especialidades da medicina, acredita-se que os resultados deste tipo de estudo conduzido em outros sistemas de saúde possam ser válidos para o nosso meio, desde de que seja utilizado como perspectiva da análise a sociedade como um todo. A forma mais adequada de confirmar estes achados é refazer os modelos utilizando dados brasileiros.

Traduzindo estes achados para termos clinicamente significativos, as análises sugerem que, para pacientes candidatos a teste de esforço precoce, mensurar CK-MB isolada coletada nas primeiras seis horas do início dos sintomas é uma estratégia razoável para guiar as decisões de triagem. Para pacientes acima de 65 anos de idade e para aqueles com achados eletrocardiográficos consistentes com isquemia nova, cTnI pode ser considerada como teste de segunda escolha para pacientes com resultados negativos de CK-MB. Para aqueles patients com alta probabilidade infarto agudo do miocárdio, a melhor estratégia é hospitalização para todos. As estratégias descritas requerem uma avaliação prospectiva em estudos futuros.

VII. CONCLUSÕES

1. Em pacientes que se apresentam a setores de emergência com dor torácica, cTnI elevada é um fator prognóstico independente de eventos cardíacos maiores, apresentando uma boa sensibilidade e especificidade para o diagnóstico de infarto do miocárdio e/ou desenvolvimento de eventos cardíacos maiores. Este teste, entretanto, não deve ser utilizado isoladamente para decidir se os pacientes devem ou não ser admitidos ao hospital.
2. Dosagem seriada de mioglobina, com o objetivo de avaliar a evolução temporal deste marcador, não é superior a determinações isoladas do mesmo. A mioglobina coletada duas a três horas da admissão pode ser útil para a triagem de pacientes que se apresentam com menos de quatro horas do início dos sintomas. Nos demais casos, CK-MB massa na admissão é mais acurada.
3. Troponina I adiciona informações aos dados clínicos e da CK-MB massa para prever eventos cardíacos maiores, particularmente em pacientes com evidência de isquemia no eletrocardiograma. Entretanto, este estudo não apoia o uso rotineiro de cTnI como um teste diagnóstico na avaliação de todos os pacientes que se apresentam com dor torácica a serviços de emergências.
4. Teste de esforço precoce na emergência é seguro em pacientes de baixo de risco de desenvolver complicações cardíacas a curto-prazo. Pacientes com um teste inconclusivo ou positivo estão em risco aumentado de readmissões hospitalares e eventos cardíacos em seis meses e devem ser reavaliados na fase hospitalar ou em um curto período de tempo.

5. As análises de custo-efetividade sugerem que CK-MB massa combinada com teste de esforço precoce é uma estratégia custo-efetiva de avaliação para pacientes jovens e para aqueles com probabilidade baixa a moderada de ter infarto agudo do miocárdio. cTnI pode ser um teste custo-efetivo se mensurada quando a CK-MB é normal para pacientes idosos ou com risco moderado a alto de ter síndrome isquêmica aguda e se o teste de esforço não puder ser realizado.

VIII. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Burke V, O'Neil BJ, Gawad Y. Undiagnosed myocardial infarction: liability before and after thrombolytic therapy [abstract]. *Acad Emerg Med* 1996; 3:489-90.
2. Karcz A, Korn R, Burke MC, et al. Malpractice claims against emergency physicians in Massachusetts: 1975-1993. *Am J Emerg Med* 1996; 14:341-5.
3. Bassan R, Araujo M, Volschan A, et al. Does the diagnosis of unstable angina require the presence of ischemic ECG changes? [abstract]. *J Am Coll Cardiol* 1998; 33:876.
4. Polanczyk CA, Lima K, Wolfchuk D, et al. Elevada prevalência de doenças cardiovasculares em serviço de emergência de um hospital geral [resumo]. *Arq Bras Cardiol* 1999; 73:337.
5. Duncan BB, Schmidt MI, Polanczyk CA, Mengue SS. Altos coeficientes de mortalidade em populações adultas brasileiras -- uma comparação internacional. *Rev Assoc Med Brasil* 1992; 38:138-44.
6. Lotufo PA. Mortalidade precoce por doenças do coração no Brasil. Comparação em outros países. *Arq Bras Cardiol* 1998; 70:321-25.
7. Antman EM, Braunwald E. Acute myocardial infarction. In: Braunwald E, ed. *Heart disease. A textbook of cardiovascular medicine*. Vol. 2. Philadelphia: W.B. Saunders, 1997:1184-1288.
8. Ravkilde J, Hansen J, Horder H, Jorgesen S, Thygesen K. Risk stratification in suspected acute myocardial infarction based on a sensitive immunoassay for serum creatine kinase isoenzyme MB. *Cardiology* 1992; 80:143-51.
9. Broghan 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.

10. Montague C, Kircher T. Myoglobin in the early evaluation of acute chest pain. *Am J Clin Pathol* 1995; 104:472-6.
11. Tucker JF, Collins RA, Anderson AJ, et al. Value of serial myoglobin levels in the early diagnosis of patients admitted for acute myocardial infarction. *Ann Emerg Med* 1994; 24:704-8.
12. Wu AH, Feng YJ, Contois JH, Pervaiz S. Comparison of myoglobin, creatine kinase-MB, and cardiac troponin I for diagnosis of acute myocardial infarction. *Ann Clin Lab Sci* 1996; 26:291-300.
13. Mair J, Morandell D, Genser N, Lechleitner P, Dienstl F, Puschendorf B. Equivalent early sensitivities of myoglobin, creatine kinase MB mass, creatine kinase isoform ratios, and cardiac troponins I and T for acute myocardial infarction. *Clin Chem* 1995; 41:1266-72.
14. Adams JE, 3rd, Schechtman KB, Landt Y, Ladenson JH, Jaffe AS. Comparable detection of acute myocardial infarction by creatine kinase MB isoenzyme and cardiac troponin I. *Clin Chem* 1994; 40:1291-5.
15. Antman EM, Grudzien C, Sacks DB. Evaluation of a rapid bedside assay for detection of serum cardiac troponin T. *JAMA* 1995; 273:1279-82.
16. Gibbons RJ. Obtaining incremental information from diagnostic tests. In: Yusuf S, Cairns JA, Camm AJ, Fallen EF, Gersh BJ, eds. *Evidence Based Cardiology*. Vol. 1. London: BMJ Book, 1998:39-53.
17. Selker HP, Zalenski RJ, Antman EM, et al. An evaluation of technologies for identifying acute cardiac ischemia in the emergency department: executive summary of a National Heart Attack Alert Program Working Group Report. *Ann Emerg Med* 1997; 29:1-12.

18. Lee TH, Weisberg MC, Cook EF, Daley K, Brand DA, Goldman L. Evaluation of creatine kinase and creatine kinase-MB for diagnosing myocardial infarction: clinical impact in the emergency room. *Arch Intern Med* 1987; 147:115-121.
19. Goldman L, Cook EF, Johnson PA, Brand DA, Rouan GW, Lee TH. Prediction of the need for intensive care in patients who come to emergency departments with acute chest pain. *N Engl J Med* 1996; 334:1498-504.
20. Lee TH, Rouan GW, Weisberg MC, et al. Clinical characteristics and natural history of patients with acute myocardial infarction sent home from the emergency room. *Am J Cardiol* 1987; 60:219-24.
21. Graff LG, Dallara J, Ross MA, et al. Impact on the care of the emergency department chest pain patient from the chest pain evaluation registry (CHEPER) study. *Am J Cardiol* 1997; 80:563-68.
22. McCarthy BD, Beshansky JR, D'Agostino RB, Selker HS. Missed diagnoses of acute myocardial infarction in the emergency department: results from a multicenter study. *Ann Emerg Med* 1993; 22:579-82.
23. Clark LT, Adams-Campbell LL, Maw M, Bridges D, Kline G. Clinical features of patients with acute myocardial infarction presenting with and without typical chest pain: an inner city experience. *J Assoc Acad Minor Phys* 1989; 1:29-31.
24. Fruergaard P, Launbjerg J, Hesse B, et al. The diagnoses of patients admitted with acute chest pain but without myocardial infarction. *Eur Heart J* 1997; 17:1028-34.
25. Goldman L, Cook EF, Brand DA, et al. A computer protocol to predict myocardial infarction in emergency department patients with chest pain. *N Engl J Med* 1988; 318:797-803.

26. Pozen MW, D'Agostino RB, Selker HP, Sytkowski PA, Hood WB. A predictive instrument to improve coronary-care-unit admission practices in acute ischemic heart disease: a prospective multicenter clinical trial. *N Engl J Med* 1984; 310:1273-8.
27. Selker HP, Grifitti JL, D'Agostino RB. A tool for judging coronary care unit admission appropriateness, valid for both real-time and retrospective use: a time-insensitive predictive instrument (TIPI) for acute cardiac ischemia: a multicenter study. *Med Care* 1991; 29:610-27.
28. Davison G, Suchman AL, Goldstein BJ. Reducing unnecessary coronary care unit admission: a comparison of tree decision aids. *J Gen Intern Med* 1990; 5:474-79.
29. Rude RE, Poole WK, Muller JE, et al. Electrocardiographic and clinical criteria for recognition of acute myocardial infarction based on analysis of 3,697 patients. *Am J Cardiol* 1983; 52:936-42.
30. Lee TH, Cook EF, Weisberg MC, Sargent RK, Wilson C, Goldman L. Acute chest pain in the emergency room: identification and examination of low-risk patients. *Arch Intern Med* 1985; 145:65-9.
31. Vareto T, Cantalupi D, Altieri A, Orlandi C. Emergency room technetium-99m sestamibi imaging to ruled out acute myocardial ischemic events in patients with nondiagnostic electrocardiograms. *J Am Coll Cardiol* 1993; 22:1804-8.
32. Sasaki H, Charuzi Y, Beeder C, et al. Utility of echocardiography for early assessment of patients with non-diagnostic chest pain. *Am Heart J* 1986; 112:494-97.
33. Horowitz RS, Morganroth J, Parrotto C, et al. Immediate diagnosis of acute myocardial infarction by two-dimensional echocardiography. *Circulation* 1982; 65:323-29.

34. Levitt MA, Promes SB, Bullock S, et al. Combined cardiac marker approach with adjunct two-dimensional echocardiography to diagnose acute myocardial infarction in the emergency department. *Ann Emerg Med* 1996; 27:1-7.
35. Peels CH, Visser CA, Funke-Kupper AJ, et al. Usefulness of two-dimensional echocardiography for immediate detection of myocardial ischemia in the emergency room. *Am J Cardiol* 1990; 65:687-91.
36. Kontos MC, Jesse RL, Schmidt KL, Ornato JP, Tatum JL. Value of acute rest sestamibi perfusion imaging for evaluation of patients admitted to the emergency department with chest pain. *J Am Coll Cardiol* 1997; 30:976-82.
37. Goto I, Nagamine M, Katsuki S. Creatine phosphokinase isoenzymes in muscles: human fetus and patients. *Arch Neurol* 1969; 20:422-9.
38. Roberts R, Gowda KS, Ludbrook PA, Sober BE. Specificity of elevated serum MB creatine phosphokinase activity in the diagnosis of acute myocardial infarction. *Am J Cardiol* 1975; 36:433-7.
39. Ingwall JS, Kramer MF, Fifer MA, et al. The creatine kinase system in normal and diseased human myocardium. *N Engl J Med* 1985; 313:1050-4.
40. 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.
41. Jockers-Wretou E, Pfeleiderer G. Quantitation of creatine kinase isoenzymes in human tissues and sera by an immunological method. *Clin Chim Acta* 1975; 58:223-32.
42. Jaffe AS, Garfinkel BT, Ritter CS, Sobel BE. Plasma MB creatine kinase after vigorous exercise in professional athletes. *Am J Cardiol* 1984; 53:856-8.

43. Siegel AJ, Silverman LM, Holman L. Elevated creatine kinase MB isoenzyme levels in marathon runners: normal myocardial scintigrams suggest noncardiac source. *JAMA* 1981; 246:2049-51.
44. Tsung SH. Several conditions causing elevation of serum CK-MB and CK-BB. *Am J Clin Pathol* 1981; 75:711-5.
45. Siegel AJ, Silverman IM, Evans WJ. Elevated skeletal muscle creatine kinase MB isoenzyme levels in marathon runners. *JAMA* 1983; 250:2835-7.
46. Goto I. Creatine phosphokinase isoenzymes in neuromuscular disorders. *Arch Neurol* 1974; 31:116-9.
47. Brownlow K, Elevitch FR. Serum creatine phosphokinase isoenzyme (CPK2) in myositis: a report of six cases. *JAMA* 1974; 230:1141-4.
48. Siegel AJ, Dawson DM. Peripheral source of MB band of creatine kinase in alcoholic rhabdomyolysis: nonspecificity of MB isoenzyme for myocardial injury in undiluted serum samples. *JAMA* 1980; 244:580-2.
49. Carney DN, Zweig MH, Ihde DC, Cohen MH, Makuch RW, Gadzar AF. Elevated serum creatine kinase BB levels in patients with small cell lung cancer. *Cancer Res* 1984; 44:399-403.
50. Lee BI, Bach PM, Horton JD, Hickey TM. Elevated CK-MB and CK-BB in serum and tumor homogenate of a patient with lung cancer. *Clin Cardiol* 1985; 8:233-6.
51. Jennings RB, Reimer KA. The cell biology of acute myocardial ischemia. *Annu Rev Med* 1991; 42:225-46.
52. Ishikawa Y, Saffitz JE, Mealman TL, Grace AM, Roberts R. Reversible myocardial ischemic injury is not associated with increased creatine kinase activity in plasma. *Clin Chem* 1997; 43:467-75.

53. Remppis A, Scheffold T, Greten J, et al. Intracellular compartmentation of troponin T: release kinetics after global ischemia and calcium paradox in the isolated perfused rat heart. *J Mol Cell Cardiol* 1995; 27:793-803.
54. Mair J. Progress in myocardial damage detection: new biochemical markers for clinicians. *Crit Rev Clin Lab Scien* 1997; 34:1-66.
55. Sobel BE, Roberts R, Larson KB. Considerations in the use of biochemical markers os ischemic injury. *Circ Res* 1976; 38:99-108.
56. Hirai J, Fujita M, Sasayama S, et al. Importance of coronary collateral circulation for kinetics of serum creatine kinase in acute myocardial infarction. *Am J Cardiol* 1987; 60:446-50.
57. Puleo PR, Guadagno PA, Roberts R, et al. Early diagnosis of acute myocardial infarction based on assay for subforms of creatine kinase-MB. *Circulation* 1990; 82:759-64.
58. Mair J, Artner-Dworzak E, Dienstl A, et al. Early detection of acute myocardial infarction by measurement of mass concentration of creatine kinase-MB. *Am J Cardiol* 1991; 68:1545-50.
59. Roberts R, Sobel BE. Creatine kinase isoenzymes in the assessment of heart disease. *Am Heart J* 1978; 95:521-8.
60. Ong L, Reiser P, Coromilas J, Scherr L, Morrison J. Left ventricular function and rapid release of creatine kinase MB in acute myocardial infarction: evidence for spontaneous reperfusion. *N Engl J Med* 1983; 309:1-6.
61. Kennedy JW, Ritchie JL, Davis KB, Fritz J. Western Washington randomized trial of intracoronary streptokinase in acute myocardial infarction. *Am J Cardiol* 1983; 53:404-7.

62. Tamaki S, Murakami T, Kadota K, et al. Effects of coronary artery reperfusion on relation between creatine kinase-MB release and infarct size estimated by myocardial emission tomography with thallium-201 in man. *J Am Coll Cardiol* 1983; 2:1031-8.
63. Blanke H, von Hardenberg D, Cohen M, et al. Patterns of creatine kinase release during acute myocardial infarction after nonsurgical reperfusion: comparison with conventional treatment and correlation with infarct size. *J Am Coll Cardiol* 1984; 3:675-80.
64. Gore GM, Roberts R, Ball SP, Montero A, Goldberg RJ. Peak creatine kinase as a measure of effectiveness of thrombolytic therapy in acute myocardial infarction. *Am J Cardiol* 1987; 59:1234-8.
65. Vatner SF, Baig H, Manders WT, Maroki PR. Effects of coronary artery reperfusion on myocardial size calculated from creatine kinase. *J Clin Invest* 1978; 61:1048-56.
66. Rosalki SB. An improved procedure for serum creatine phosphokinase determination. *J Lab Clin Med* 1967; 69:479-87.
67. Black HR, Quallich H, Gareleck CB. Racial differences in serum creatine kinase levels. *Am J Med* 1986; 81:479-87.
68. Farrington C, Chalmers AH. The effect of dilution on creatine kinase activity. *Clin Chim Acta* 1976; 73:217-9.
69. Roberts R. Diagnostic assessment of myocardial infarction based on lactate dehydrogenase and creatine kinase isoenzymes. *Heart Lung* 1981; 10:486-506.
70. Roberts R, Henry PD, Witteveen SA, Sobel BE. Quantification of serum creatine phosphokinase isoenzyme activity. *Am J Cardiol* 1974; 33:650-4.
71. Mercer DW. Separation of tissue and serum creatine kinase isoenzymes by ion-exchange column chromatography. *Clin Chem* 1974; 20:36-40.

72. White RD, Grande P, Califf L, Palmeri ST, Califf R, Wagner GS. Diagnostic and prognostic significance of minimally elevated creatine kinase-MB in suspected acute myocardial infarction. *Am J Cardiol* 1985; 55:1478-84.
73. Leroux ML, Rabson J, Desjardins PR. Clinical effectiveness of the Du Pont ACA measurement of creatine kinase MB in serum from patients in a coronary care unit. *Clin Chem* 1984; 30:1552-4.
74. Ljungdahl L, Gerhardt W. Creatine kinase isoenzyme variants in human serum. *Clin Chem* 1978; 24:832-4.
75. Sax SM, Moore JJ, Giegel JL, Welsh M. Atypical increase in serum creatine kinase activity in hospital patients. *Clin Chem* 1976; 22:87-91.
76. Fiolet JW, Willebrands AF, Lie KI, TerWelle HF. Determination of creatine kinase isoenzyme MB (CK-MB): comparison of methods and clinical evaluation. *Clin Chim Acta* 1977; 80:23-35.
77. Gerhardt W, Waldenstrom J, Horder M, et al. Creatine kinase and creatine kinase B-subunit activity in serum in cases of suspected myocardial infarction. *Clin Chem* 1982; 28:277-83.
78. Urdal P, Landaas S. Macrocreatin kinase BB in serum, and some data on its prevalence. *Clin Chem* 1979; 25:461-5.
79. Roberts R, Grace AM. Purification of mitochondrial creatine kinase: biochemical and immunological characterization. *J Biol Chem* 1980; 255:2870-7.
80. Stein W, Bohner J, Steinhart R, Eggstein M. Macro creatine kinase: determination and differentiation of two types by their activation energies. *Clin Chem* 1982; 28:19-24.
81. Delanghe JR, DeMol AM, Byzere ML, Scheerder IK, Wieme RJ. Mass concentration and activity concentration of creatine kinase MB compared in serum after acute myocardial infarction. *Clin Chem* 1990; 36:149-53.

82. Gibler WB, Lewis LM, Erb RE, et al. Early detection of acute myocardial infarction in patients presenting with chest pain and nondiagnostic ECGs: serial CK-MB sampling in the emergency department. *Ann Emerg Med* 1990; 19:1359-66.
83. de Winter RJ, Koster RW, van Straalen JP, Gorgels JP, Hoek FJ, Sanders GT. Critical difference between serial measurements of CK-MB mass to detect myocardial damage. *Clin Chem* 1997; 43:338-43.
84. Pearson JR, Carrea F. Evaluation of the clinical usefulness of a chemiluminometric method for measuring creatine kinase MB. *Clin Chem* 1990; 36:1809-11.
85. Hossein-Nia M, Kallis P, Brown PA, et al. Creatine kinase MB isoforms: sensitive markers of ischemic myocardial damage. *Clin Chem* 1994; 40:1265-71.
86. Puleo PR, Meyer D, Wathen C, et al. Use of a rapid assay of subforms of creatine kinase MB to diagnose or rule out acute myocardial infarction. *N Engl J Med* 1994; 331:561-6.
87. Bhayana V, Henderson AR. Markers for early diagnosis of myocardial infarction [letter]. *Lancet* 1993; 342:1554.
88. Dillon MC, Calbreath DF, Dixon AM, et al. Diagnostic problem in acute myocardial infarction: CK-MB in the absence of abnormally elevated total creatine kinase levels. *Arch Intern Med* 1982; 142:33-8.
89. Heller GV, Blaustein AS, Wei JY. Implications of increased myocardial isoenzyme level in the presence of normal serum creatine kinase activity. *Am J Cardiol* 1983; 51:24-7.
90. McQueen MJ, Strickland RD, Mori L. Detection of ischemic myocardial injury in patients with normal, or moderately elevated, serum CK and AST activities. *Clin Chem* 1982; 15:138-40.

91. Yusuf S, Collins R, Lin L, Sterry H, Pearson M, Sleight P. Significance of elevated MB isoenzyme with normal creatine kinase in acute myocardial infarction. *Am J Cardiol* 1987; 59:245-50.
92. Ahmed SA, Williamson JR, Roberts R, Clark RE, Sobel BE. The association of increased plasma MB CPK activity and irreversible ischemic myocardial injury in the dog. *Circulation* 1976; 54:187-93.
93. Johnson RA, Palacios I. Dilated cardiomyopathies of the adult (second of two parts). *N Engl J Med* 1982; 307:1119-26.
94. Tiefenbrunn AJ, Roberts R. Elevation of plasma MB creatine kinase and the development of new Q waves in association with pericarditis. *Chest* 1980; 77:438-40.
95. Tonkin AM, Lester RM, Guthrow CE, Roe CR, Hackel DB, Wagner GS. Persistence of MB isoenzyme of creatine kinase in the serum after minor iatrogenic cardiac trauma: absence of postmortem evidence of myocardial infarction. *Circulation* 1975; 51:627-31.
96. Zsigmond EK. Isoenzymes in hyperpyrexia. *Anesth Analg* 1971; 50:1102.
97. Carlson CJ, Emilson B, Rapaport E. Creatine phosphokinase MB isoenzyme in hypothermia: case reports and experimental studies. *Am Heart J* 1978; 95:352-8.
98. Anido V, Conn RB, Mengoli HF, Anido G. Diagnostic efficacy of myocardial creatine phosphokinase using polyacrylamide disk gel electrophoresis. *Am J Clin Pathol* 1975; 61:599-605.
99. Rock RC, Dreskin R, Kickler T, Wimsatt T. Creatine kinase isoenzymes in serum of patients with Reye's syndrome. *Clin Chim Acta* 1975; 62:159-62.
100. Ma KW, Brown DC, Steele BW, From AH. Serum creatine kinase MB isoenzyme activity in long-term hemodialysis patients. *Arch Intern Med* 1981; 141:164-6.

101. Jaffe AS, Ritter C, Meltzer V, Harter H, Roberts R. Unmasking artifactual increases in creatine kinase isoenzymes in patients with renal failure. *J Lab Clin Med* 1984; 104:193-202.
102. Fabinyi G, Hunt D, Mckinley L. Myocardial creatine kinase isoenzymes in serum after subarachnoid haemorrhage. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1977; 40:818-20.
103. Wu AHB, Wang X, Gornet TG, Ordonez-Llanos J. Creatine kinase MB isoforms in patients with skeletal muscle injury: ramifications for early detection of acute myocardial infarction. *Clin Chem* 1992; 38:2396-400.
104. Adams JEd, Abendschein DR, Jaffe AS. Biochemical markers of myocardial injury. Is MB creatine kinase the choice for the 1990s? *Circulation* 1993; 88:750-63.
105. Lofberg M, Tahtela R, Harkonen M, Somer H. Cardiac troponins in severe rhabdomyolysis [letter]. *Clin Chem* 1996; 42:1120-1.
106. Mair J, Genser N, Morandell D, et al. Cardiac troponin I in the diagnosis of myocardial injury and infarction. *Clin Chim Acta* 1996; 245:19-38.
107. Erdos EG, Skidgel RA. More on subforms of creatine kinase MB [letter]. *N Engl J Med* 1995; 333:390.
108. Sobel BE, Shell WE. Serum enzyme determinations in the diagnosis and assessment of myocardial infarction. *Circulation* 1972; 45:471-82.
109. Mair J, Puschendorf B. Myocardial infarction: laboratory diagnosis. Vol. 1. Heidelberg: Springer, 1996:114.
110. Katus HA, Scheffols T, Remppis A, Zehlein J. Proteins of the troponin complex. *Lab Med* 1992; 23:311-17.
111. Sabry MA, Dhoot GK. Identification of and pattern of transition of cardiac, adult slow and slow skeletal muscle-like embryonic isoforms of troponin T in developing rat and human skeletal muscles. *J Muscle Res Cell Motil* 1991; 12:262-70.

112. Cummins B, Auckland ML, Cummins P. Cardiac-specific troponin-I radioimmunoassay in the diagnosis of acute myocardial infarction. *Am Heart J* 1987; 113:1333-44.
113. Mair J. Cardiac troponin I and troponin T: are enzymes still relevant as cardiac markers? *Clin Chim Acta* 1997; 257:99-115.
114. Mair J, Wagner I, Jakob G, et al. Different time courses of cardiac contractile proteins after acute myocardial infarction. *Clin Chim Acta* 1994; 231:47-60.
115. Mair J, Artner-Dworzak E, Lechleitner P, et al. Cardiac troponin T in diagnosis of acute myocardial infarction. *Clin Chem* 1991; 37:845-52.
116. Katus HA, Remppis A, Scheffold T, Diederich KW, Kuebler W. Intracellular compartmentation of cardiac troponin T and its release kinetics in patients with reperfused and nonreperfused myocardial infarction. *Am J Cardiol* 1991; 67:1360-7.
117. Bodor GS, Porter S, Landt Y, Ladenson JH. 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.
118. Mair J, Wagner I, Morass B, et al. Cardiac troponin I release correlates with myocardial infarction size. *Eur J Clin Chem Clin Biochem* 1995; 33:869-72.
119. Bertinchant JP, Larue C, Pernel I, et al. Release kinetics of serum cardiac troponin I in ischemic myocardial injury. *Clin Biochem* 1996; 29:587-94.
120. Lauer B, Niederau C, Kuhl U, et al. Cardiac troponin T in patients with clinically suspected myocarditis. *J Am Coll Cardiol* 1997; 30:1354-9.
121. Mair J, Thome-Kromer B, Wagner I, et al. Concentration time courses of troponin and myosin subunits after acute myocardial infarction. *Coron Artery Dis* 1994; 5:865-72.
122. Baum H, Braun S, Gerhardt W, et al. Multicenter evaluation of a second-generation assay for cardiac troponin T. *Clin Chem* 1997; 43:1877-84.

123. Cummins B, Cummins P. Cardiac specific troponin-I release in canine experimental myocardial infarction: development of a sensitive enzyme-linked immunoassay. *J Mol Cell Cardiol* 1987; 19:999-1010.
124. Katus HA, Remppis A, Looser S, Hallermeier K, Scheffold T, Kubler W. Enzyme linked immunoassay of cardiac troponin T for the detection of acute myocardial infarction in patients. *J Mol Cell Cardiol* 1989; 21:1349-53.
125. Bodor G, Porter S, Ladenson JH. Human cardiac troponin I measurement in suspected myocardial infarction with a double monoclonal antibody sandwich ELISA. *Clin Chem* 1990; 36:1103A.
126. Hirayama A, Nishida K, Naito J, et al. Clinical assessment of a rapid sensitive enzyme immunoassay specific for human cardiac troponin I. *J Am Coll Cardiol* 1991; 17:330A.
127. Katus HA, Looser S, Hallermayer K, et al. Development and in vitro characterization of a new immunoassay of cardiac troponin T. *Clin Chem* 1992; 38:386-93.
128. Muller-Bardorff M, Hallermayer K, Schroder A, et al. Improved troponin T ELISA specific for cardiac troponin T isoform: assay development and analytical and clinical validation. *Clin Chem* 1997; 43:458-66.
129. Muller-Bardorff M, Freitag H, Scheffold T, Remppis A, Kubler W, Katus HA. Development and characterization of a rapid assay for bedside determinations of cardiac troponin T. *Circulation* 1995; 92:2869-75.
130. Collinson PO, Gerhardt W, Katus HA, et al. Multicentre evaluation of an immunological rapid test for the detection of troponin T in whole blood samples. *Eur J Clin Chem Clin Biochem* 1996; 34:591-8.
131. Kobayashi S, Tanaka M, Tamura N, Hashimoto H, Hirose S. Serum cardiac troponin T in polymyositis/dermatomyositis [letter]. *Lancet* 1992; 340:726.

132. Apple FS, Wu AH, Valdes R, Jr. Serum cardiac troponin T concentrations in hospitalized patients without acute myocardial infarction. *Scand J Clin Lab Invest* 1996; 56:63-8.
133. Bhayana V, Gougoulis T, Cohoe S, Henderson AR. Discordance between results for serum troponin T and troponin I in renal disease. *Clin Chem* 1995; 41:312-7.
134. Hafner G, Thome-Kromer B, Schaube J, et al. Cardiac troponins in serum in chronic renal failure [letter]. *Clin Chem* 1994; 40:1790-1.
135. Li D, Keffer J, Corry K, Vazquez M, Jialal I. Nonspecific elevation of troponin T levels in patients with chronic renal failure. *Clin Biochem* 1995; 28:474-7.
136. Baum H, Obst M, Huber U, Neumeier D. Cardiac troponin T in patients with high creatinine concentration but normal creatine kinase activity in serum. *Clin Chem* 1996; 42:474-5.
137. Frankel WL, Herold DA, Ziegler TW, Fitzgerald RL. Cardiac troponin T is elevated in asymptomatic patients with chronic renal failure. *Am J Clin Pathol* 1996; 106:118-23.
138. Laslett L, Eisenbud E. Lack of detection of myocardial injury during competitive races of 100 miles lasting 18 to 30 hours. *Am J Cardiol* 1997; 80:379-80.
139. McLaurin MD, Apple FS, Voss EM, Herzog CA, Sharkey SW. Cardiac troponin I, cardiac troponin T, and creatine kinase MB in dialysis patients without ischemic heart disease: evidence of cardiac troponin T expression in skeletal muscle. *Clin Chem* 1997; 43:976-82.
140. Bodor GS, Survant L, Voss EM, Smith S, Porterfield D, Apple FS. Cardiac troponin T composition in normal and regenerating human skeletal muscle. *Clin Chem* 1997; 43:476-84.

141. La Vecchia L, Mezzena G, Ometto R, et al. Detectable serum troponin I in patients with heart failure of nonmyocardial ischemic origin. *Am J Cardiol* 1997; 80:88-90.
142. Missov E, Calzolari C, Pau B. Circulating cardiac troponin I in severe congestive heart failure. *Circulation* 1997; 96:2953-8.
143. Apple FS, Sharkey SW, Hoefft P, et al. Prognostic value of serum cardiac troponin I and T in chronic dialysis patients: a 1-year outcome analysis. *Am J Kidney Dis* 1997; 29:399-403.
144. Li D, Jialal I, Keffer J. Greater frequency of increased cardiac troponin T than increased cardiac troponin I in patients with chronic renal failure [letter]. *Clin Chem* 1996; 42:114-5.
145. Smith SC, Ladenson JH, Mason JW, Jaffe AS. Elevations of cardiac troponin I associated with myocarditis. Experimental and clinical correlates. *Circulation* 1997; 95:163-8.
146. Bachmaier K, Mair J, Offner F, Pummerer C, Neu N. Serum cardiac troponin T and creatine kinase-MB elevations in murine autoimmune myocarditis. *Circulation* 1995; 92:1927-32.
147. Hossein-Nia M, Holt DW, Anderson JR, Murday AJ. Cardiac troponin I release in heart transplantation [letter]. *Ann Thorac Surg* 1996; 61:277-8.
148. Wong SS. Strategic utilization of cardiac markers for the diagnosis of acute myocardial infarction. *Ann Clin Lab Sci* 1996; 26:301-12.
149. Hetland O, Dickstein K. Cardiac markers in the early hours of acute myocardial infarction: clinical performance of creatine kinase, creatine kinase MB isoenzyme (activity and mass concentration), creatine kinase MM and MB subform ratios, myoglobin and cardiac troponin T. *Scand J Clin Lab Invest* 1996; 56:701-13.

150. Mair J, Artner-Dworzak E, Lechleitner P, et al. Early diagnosis of acute myocardial infarction by a newly developed rapid immunoturbidimetric assay for myoglobin. *Br Heart J* 1992; 68:462-8.
151. Woo J, Lacbawan FL, Sunheimer R, Lefever D, McCabe JB. Is myoglobin useful in the diagnosis of acute myocardial infarction in the emergency department setting? *Am J Clin Pathol* 1995; 103:725-29.
152. de Winter RJ, Koster RW, Sturk A, Sanders GT. Value of myoglobin, troponin T, and CK-MB mass in ruling out an acute myocardial infarction in the emergency room. *Circulation* 1995; 92:3401-7.
153. Broghan GX, Vuori J, Friedman S, et al. Improved specificity of myoglobin plus carbonic anhydrase assay versus that of creatine kinase-MB for early diagnosis of acute myocardial infarction. *Ann Emerg Med* 1996; 27:22-8.
154. Tucker JF, Collins RA, Anderson AJ, Hauser J, Kalas J, Apple FS. Early diagnostic efficiency of cardiac troponin I and Troponin T for acute myocardial infarction. *Acad Emerg Med* 1997; 4:13-21.
155. Bakker AJ, Koelemay MJ, Gorgels JP, et al. Failure of new biochemical markers to exclude acute myocardial infarction at admission. *Lancet* 1993; 342:1220-2.
156. Apple FS, Voss E, Lund L, Preese L, Berger CR, Henry TD. Cardiac troponin, CK-MB and myoglobin for the early detection of acute myocardial infarction and monitoring of reperfusion following thrombolytic therapy. *Clin Chim Acta* 1995; 237:59-66.
157. Penttila K, Penttila I, Bonnell R, et al. Comparison of the troponin T and troponin I ELISA tests, as measured by microplate immunoassays techniques, in diagnosing acute myocardial infarction. *Eur J Clin Chem Clin Biochem* 1997; 35:767-774.

158. Bakker AJ, Koelemay MJ, Gorgels JP, et al. Troponin T and myoglobin at admission: value of early diagnosis of acute myocardial infarction . *Eur Heart J* 1994; 15:45-53.
159. Mair J. Markers for early diagnosis of myocardial infarction [letter]. *Lancet* 1993; 342:1553-4.
160. Winter RJ, Koster RW, Sturk A, Sanders GT. Value of myoglobin, troponin T, and CK-MB mass in ruling out an acute myocardial infarction in the emergency room. *Circulation* 1995; 92:3401-7.
161. van Miltenburg VZAJ, Simoons ML, Veerhoek RJ, Bossuyt PM. Incidence and follow-up of Braunwald subgroups in unstable angina pectoris. *J Am Coll Cardiol* 1995; 25:1286-92.
162. Hoekstra JW, Hedges JR, Gibler WB, Rubison M, Christensen RA. Emergency department CK-MB: a predictor of ischemic complications. *Acad Emerg Med* 1994; 1:17-28.
163. Hedges JR, Young GP, Henkel GF, Gibler WB, Green TR, Swanson JR. Early CK-MB elevations predict events in stable chest pain patients. *Acad Emerg Med* 1994; 1:9-16.
164. White RD, Grande P, Califf L, Palmeri ST, Califf RM, Wagner GS. Diagnostic and prognostic significance of minimally elevated creatine kinase-MB in suspected acute myocardial infarction. *Am J Cardiol* 1985; 55:1478-84.
165. Pettersson T, Ohlsson O, Tryding N. Increased CK-MB (mass concentration) in patients without traditional evidence of acute myocardial infarction. A risk indicator of coronary death. *Eur Heart J* 1992; 13:1387-92.
166. Lindahl B, Venge P, Wallentin L. Relation between troponin T and the risk of subsequent cardiac events in unstable coronary artery disease. The FRISC study group. *Circulation* 1996; 93:1651-7.

167. Lindahl B, Venge P, Wallentin L. Troponin T identifies patients with unstable coronary artery disease who benefit from long-term antithrombotic protection. *J Am Coll Cardiol* 1997; 29:43-8.
168. Galvani M, Ottani F, Ferrini D, et al. Prognostic influence of elevated values of cardiac troponin I in patients with unstable angina. *Circulation* 1997; 95:2053-9.
169. Hamm CW, Goldmann BU, Heeschen C, Kreymann G, Berger J, Meinertz T. Emergency room triage of patients with acute chest pain by means of rapid testing for cardiac troponin T or troponin I. *N Engl J Med* 1997; 337:1648-53.
170. Ravkilde J, Nissen H, Horder M, Thygesen K. Independent prognostic value of serum creatine kinase isoenzyme MB mass, cardiac troponin T and myosin light chain levels in suspected acute myocardial infarction. Analysis of 28 months of follow-up in 196 patients. *J Am Coll Cardiol* 1995; 25:574-81.
171. de Winter RJ, Koster RW, Schotveld JH, Sturk A, van Straalen JP, Sanders GT. Prognostic value of troponin T, myoglobin, and CK-MB mass in patients presenting with chest pain without acute myocardial infarction. *Heart* 1996; 75:235-9.
172. Keffer JH. The cardiac profile and proposed practice guideline for acute ischemic heart disease. *Am J Clin Pathol* 1997; 107:398-409.
173. Mikhail MG, Smith FA, Gray M, Britton C, Frederiksen SM. Cost-effectiveness of mandatory stress testing in chest pain center patients. *Ann Emerg Med* 1997; 29:88-97.
174. Hanley JA, McNeil BJ. The meaning and use of the area under a receiver operating characteristic curve. *Radiology* 1985; 143:29-36.
175. McNeil BJ. ROC methodology in radiology imaging. *Invest Radiol* 1986; 21:720-33.
176. Breiman L, Friedman JH, Olshen RA, Stone CJ. Classification and regression trees. Vol. 1. Belmont, Calif: Wadsworth International Group, 1984:156.

177. Gold MR, Siegel JE, Russell LB, Weinstein MC. Cost-effectiveness in health and medicine. In: 1, ed. Vol. 1. Oxford: Oxford University Press, 1996:425.
178. Tsakonis JS, Shesser R, Rosenthal R, Bittar GD, Smith R, Wasserman AG. Safety of immediate treadmill testing in selected emergency department patients with acute chest pain. *Am J Emerg Med* 1991; 9:557-59.
179. Kerns JR, Shaub TF, Fontanarosa PB. Emergency cardiac stress testing in the evaluation of emergency department patients with atypical chest pain. *Ann Emerg Med* 1993; 22:794-98.
180. Lee TH, Fukui T, Weinstein MC, Tosteson ANA, Goldman L. Cost-effectiveness of screening strategies for left main coronary artery disease in patients with stable angina. *Med Decis Making* 1988; 8:268-78.
181. Johnson PA, Goldman L, Sacks DB, et al. Cardiac troponin T as a marker for myocardial ischemia in patients presenting to the emergency department with acute chest pain. *Am Heart J* 1999; in press.
182. Polanczyk CA, Lee TH, Cook EF, et al. Cardiac troponin I as a predictor of major cardiac events in emergency department patients with acute chest pain. *J Am Coll Cardiol* 1998; 32:8-14.
183. U.S. Bureau of the census. Statistical abstract of the United States. Washington: U.S. Department of Commerce Economics and Statistics Administration., 1997.
184. Stinnett AA, Mittleman MA, Weinstein MC, et al. The cost-effectiveness of dietary and pharmacologic therapy for cholesterol reduction in adults. In: Gold MR, Russell LB, Siegel JE, Weinstein MC, eds. Cost-effectiveness in health and medicine. Vol. 1. New York: Oxford University Press, 1996:349-91.

185. Tosteson ANA, Goldman L, Udvarhelyi IS, Lee TH. Cost-effectiveness of coronary care unit versus an intermediate care unit for emergency department patients with chest pain. *Circulation* 1996; 94:143-50.
186. Udvarhelyi IS, Goldman L, Komaroff A, Lee TH. Determinants of resource utilization for patients admitted for evaluation of acute chest pain. *J Gen Intern Med* 1992; 7:1-10.
187. Wu AH, Feng YJ, Contois JH, Azar R, Waters D. Prognostic value of cardiac troponin I in patients with chest pain [letter]. *Clin Chem* 1996; 42:651-2.
188. Adams JEd, Bodor GS, Davila-Roman VG, et al. Cardiac troponin I. A marker with high specificity for cardiac injury . *Circulation* 1993; 88:101-6.
189. Missov E, Calzolari C, Davy JM, Leclercq F, Rossi M, Pau B. Cardiac troponin I in patients with hematologic malignancies. *Coron Artery Dis* 1997; 8:537-41.
190. Antman EM, Tanasijevic MJ, Thompson B, et al. Cardiac-specific troponin I levels to predict the risk of mortality in patients with acute coronary syndromes. *N Engl J Med* 1996; 335:1342-9.
191. Lewis WR, Amsterdam EA. Utility and safety of immediate exercise testing of low risk patients admitted to the hospital for suspected acute myocardial infarction. *Am J Cardiol* 1994; 74:987-90.
192. Gomez MA, Anderson JL, Karagounis LA, Muhlestein JB, Moores FB. An emergency department-based protocol for rapidly ruling out myocardial ischemia reduces hospital time and expense: results of a randomized study (ROMIO). *J Am Coll Cardiol* 1996; 28:25-31.
193. Stein EA, Kaplan LA. Serum enzymes, isoenzymes, myoglobin, and contractile proteins in acute myocardial infarction. *Cardiovasc Clin* 1983; 13:355-69.

194. Gibler WB, Gibler CD, Weinshepker E. Myoglobin as an early indicator of acute myocardial infarction. *Ann Emerg Med* 1987; 16:851-56.
195. Luscher MS, Thygesen K, Ravkilde J, Heickendorff L. Applicability of cardiac troponin T and I for early risk stratification in unstable coronary artery disease. TRIM Study Group. Thrombin Inhibition in Myocardial ischemia. *Circulation* 1997; 96:2578-85.
196. Ohman EM, Armstrong PW, Christenson RH, et al. Cardiac troponin T levels for risk stratification in acute myocardial ischemia. GUSTO IIA Investigators. *N Engl J Med* 1996; 335:1333-41.
197. Bhayana V, Cohoe S, Pellar TG, Jablonsky G, Henderson AR. Combination (multiple) testing for myocardial infarction using myoglobin, creatine kinase-2 (mass), and troponin T. *Clin Biochem* 1994; 27:395-406.
198. Nichol G, Walls R, Goldman L, et al. A critical pathway for management of patients with acute chest pain who are at low risk for myocardial ischemia: recommendations and potential impact. *Ann Intern Med* 1997; 127:996-1005.
199. Zalenski RJ, McCarren M, Roberts R, et al. An evaluation of a chest pain diagnostic protocol to exclude acute cardiac ischemia in the emergency department. *Arch Intern Med* 1997; 157:1085-91.
200. Gibler WB, Runyon JP, Levy RC, et al. A rapid diagnostic and treatment center for patients with acute chest pain in the emergency department. *Ann Emerg Med* 1995; 25:1-8.
201. Kirk JD, Turnipseed S, Lewis WR, Amsterdam EA. Evaluation of chest pain in low-risk patients presenting to the emergency department: the role of immediate exercise testing. *Ann Emerg Med* 1998; 32:1-7.

202. O'Brien JA, Shomphe LA, Kavanagh PL, Raggio G, Caro JJ. Direct medical costs of complications resulting from type 2 diabetes in the U.S. *Diabetes Care* 1998; 21:122-28.
203. Krumholz HM, Chen J, Murillo JE, Cohen DJ, Radford MJ. Clinical correlates of in-hospital costs for acute myocardial infarction in patients 65 years of age and older. *Am Heart J* 1998; 135:523-31.
204. Hamm CW, Heeschen C, Goldman BU. Cost effectiveness of a rapid bedside troponin I test in patients with acute chest pain [abstract]. *Circulation* 1997.
205. Anderson FP, Fritz ML, Kontos MC, McPherson RA, Jesse RL. Cost-effectiveness of cardiac troponin I in a systematic chest pain evaluation protocol: use of cardiac troponin I lowers length of stay for low-risk cardiac patients. *Clin Lab Manage Rev* 1998; 12:63-9.

Trabalhos realizados durante o Doutorado-sanduiche em Cardiologia:

Publicados relacionados com a tese

Polanczyk CA, Johnson PA, Hartley H, Walls RM, Shaykevich S, Lee TH. Clinical correlates and prognostic significance of early negative exercise tolerance test in patients with acute chest pain seen in the hospital emergency department. Am J Cardiol 1998;81:288-92.

Polanczyk CA, Lee TH, Cook EF, Wybenga DR, Walls RM, Printy-Klein G, Ludwig LE, Guldbranosen G, Johnson PA. Cardiac troponin I as a predictor of major cardiac events in emergency department patients with acute chest pain. J Am Coll Cardiol 1998;32:8-14.

Polanczyk CA, Lee TH, Cook EF, Walls R, Wybenga DR, Johnson PA. Value of additional two-hour myoglobin for the diagnosis of myocardial infarction in the emergency department. Am J Cardiol 1999; 83:525-529.

Polanczyk CA, Johnson PA, Cook EF, Lee TH. Do we need both CK-MB and troponin I in the evaluation of acute chest pain? A proposed strategy for their utilization. Am J Cardiol 1999;83:1175-79.

Polanczyk CA, Kuntz K, Sacks DB, Johnson PA, Lee TH. Cost-effectiveness of triage strategies using CK-MB and troponin I in emergency department patients with acute chest pain. Ann Intern Med 1999 (no prelo).

Apresentados em Congressos Científicos

Polanczyk CA, Lee TH, Cook EF, Walls R, Wybenga R, Johnson PA. Cardiac troponin I as a predictor of major cardiac events in emergency department patients with acute chest pain. Circulation 1997;96(suppl I):332.

Polanczyk CA, Lee TH, Shaykevich S, Johnson PA. Prognostic value of a negative exercise test in patients with acute chest pain. Circulation 1997;96(suppl I):271.

Polanczyk CA, Lee TH, Cook EF, Wybenga R, Johnson PA. The value of serial measurement of myoglobin for early evaluation of acute chest pain. Circulation 1997;96(suppl I):216.

Publicados não relacionados com a tese

Polanczyk CA, Goldman L, Marcantonio E, Orav J, Lee TH. Supraventricular arrhythmias in patients undergoing noncardiac surgery. Clinical correlates and impact on length of stay. Ann Intern Med 1998;129:279-85.

Polanczyk CA, Rohde LEP, Philbin E, DiSalvo TG. A new case-mix index for hospital mortality among patients with congestive heart failure. Med Care 1998;36:1489-99.

Lopez-Jimenez F, Goldman L, Johnson PA, **Polanczyk CA**, Cook EF, Fleischmann KE, Orav EJ, Lee TH. Effect of diabetes mellitus on the presentation and triage of patients with acute chest pain without known coronary artery. Am J Med 1998;105:500-505.

Krasuski RA, Hartley LH, Lee TH, **Polanczyk CA**, Fleischmann KE. Weekend and holiday exercise testing in patients with chest pain. J Gen Intern Med 1999;14:10-14.

Polanczyk CA, Rohde LEP, Dec GW, DiSalvo TG. Ten-year Trends in Hospital Care for Congestive Heart Failure: Improved Outcomes and Increased Resource Utilization. Arch Intern Med 1999 (no prelo)

Lee TH, Marcantonio ER, Mangione CM, **Polanczyk CA**, et al. Derivation and prospective validation of a simple index for prediction of cardiac risk of major noncardiac surgery. Circulation 1999 (no prelo).

Apresentados em Congressos Científicos

Rohde LE, **Polanczyk CA**, Goldman L, Lee RT, Lee TH. Predictive value of transthoracic echocardiography before noncardiac surgery. J Am Coll Cardiol 1998;31(2):122A.

Polanczyk CA, Rohde LE, Cail M, DiSalvo T. Ten years trends in hospital care for congestive heart failure: improved outcomes, increased procedures and higher costs. J Am Coll Cardiol 1998;31(2):305A.

Polanczyk CA, Newton C, Carroll D, Goldberg L, Cail M, DiSalvo TG. Quality of care and hospital readmission in congestive heart failure: an explicit review process. Circulation 1998; 98(17):2517.

Goldberg LR, **Polanczyk CA**, Dec GW, DiSalvo TG. Teaching hospitals: saving the sickest cardiac patients. Circulation 1998; 98(17):2515.

Noyes DA, Calder CM, Donovan P, **Polanczyk CA**, Carroll DL, DiSalvo TG. Outcomes fo an advanced practive nurse home care program for heart failure patients. Circulation 1998; 98(17):2543.

Philbin EF, McCullough PA, **Polanczyk CA**, Jenkins PL, DiSalvo TG. Are subjects in heart failure trials similar to patients in clinical practice? Circulation 1998; 98(17):4545.

Polanczyk CA, Coburn M, Philbin EF, DiSalvo TG. Performance of invasive cardiac procedures, not on-site availability, is associated with decreased mortality in acute myocardial infarction. J Am Coll Cardiol 1999;33(2):248A.

Rohde LEP, Goldman L, **Polanczyk CA**, Cook EF, Lee TH. Does transoperative right heart catheterization reduce cardiac complications after noncardiac surgery? J Am Coll Cardiol 1999;33(2):229A.