

Universidade Federal do Rio Grande do Sul
Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde:
Cardiologia e Ciências Cardiovasculares

**Impacto Clínico e Econômico da Redefinição dos
Critérios Diagnósticos de Infarto do Miocárdio**

Samir Schneid

Orientadora: Professora *Carísi A Polanczyk*

*Dissertação de Mestrado
apresentada ao
Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde:
Cardiologia e Ciências Cardiovasculares
para obtenção do
título de Mestre em Cardiologia*

Porto Alegre

2003

*À minha esposa, Andréa
e aos meus filhos,
Henrique e Rafaela.*

Agradecimentos

Ao professor, Waldomiro Manfrói, pelo acolhimento e incentivo constante;

Ao doutor Airton Stein, por ter-me conduzido nos primeiros passos da iniciação científica;

Aos mestres e amigos Charly Fernando Genro Camargo, Beno Lerrer, Balduino Tschiedel e Josué Bahlis pelo companheirismo e auxílio técnico;

Às farmacêuticas e bioquímicas Andréa Wendland, Vera Haas, Joíza Lins Camargo e Egna Regina Rossato, pelos ensinamentos na técnica de dosagem da troponina e dos outros marcadores e pelo inestimável trabalho de análise bioquímica;

Ao professor Jorge Castro pelas orientações acadêmicas em estatística;

À professora Carmem Lúcia Bezerra Machado, pela competência e companheirismo;

À professora Nadine Clausell, pelo incessante estímulo;

Ao doutor Paulo Ernesto Leães, pelos artigos que escreveu e que serviram de referência;

A todos funcionários do Serviço de Emergência pela colaboração no trabalho;

A todos pacientes que gentilmente concordaram em participar deste estudo;

Aos, na época do estudo, acadêmicos de Medicina: Betina Imhof, Candice Santos, Carolina Santos, Felipe Mallmann e Mariana Furtado, pela valiosa ajuda em todas as etapas deste trabalho;

Aos professores Jorge Pinto Ribeiro e Eduardo Rohde, pelo competente auxílio estratégico em várias situações;

À professora Carísi Anne Polanczyk, pelo dedicado e incansável trabalho de orientação.

Sumário

Lista de Tabelas.....	5
Lista de Figuras.....	6
Resumo.....	7
Abstract.....	9
Capítulo I: Introdução.....	11
Capítulo II: Objetivos.....	13
Capítulo III: Pacientes e Métodos.....	14
Capítulo IV: Resultados.....	21
Capítulo V: Discussão.....	34
Capítulo VI: Conclusões.....	39
Referências Bibliográficas.....	40
Anexo I: Tabela descritiva dos 40 casos de IAM redefinido.....	44
Anexo II: Artigo em inglês.....	47

Lista de Tabelas

- Tabela 1:** Características dos pacientes com diagnóstico de Infarto Agudo do Miocárdio (IAM) redefinido pelos novos critérios considerando valores de TnT $\geq 0,2$ ng/ml.....23
- Tabela 2:** Análise multivariada do impacto da redefinição de IAM no prognóstico hospitalar dos pacientes atendidos por dor torácica.....26
- Tabela 3:** Eventos cardíacos de acordo com escore de risco basal em toda a amostra de pacientes atendidos para os quais foram dosados marcadores de necrose miocárdica (n=740) e na subamostra onde foram dosados novos marcadores (n=363).....28
- Tabela 4:** Avaliação, manejo e permanência hospitalar dos pacientes de acordo com a classificação do infarto.....32

Lista de Figuras

- Figura 1:** Eventos cardíacos e procedimentos de revascularização estratificado pela presença de Infarto Agudo do Miocárdio (IAM).....25
- Figura 2:** Mortalidade hospitalar e eventos cardíacos maiores de acordo com a classificação de IAM e o risco basal de eventos cardíacos. Escore de risco clínico com características de história, de exame físico e de eletrocardiograma.....30
- Figura 3:** Mortalidade hospitalar e eventos cardíacos maiores de acordo com a classificação de IAM e o risco basal de eventos cardíacos. Escore de risco clínico com características de história, de exame físico, eletrocardiograma e de CK-MB atividade.....31

Resumo

Introdução: Estudos sobre implicações clínicas da nova definição de infarto do miocárdio (IAM), incorporando novos marcadores de lesão miocárdica, são escassos na literatura. A prevalência de IAM e das suas complicações são diretamente dependentes do critério diagnóstico utilizado.

Objetivo: Avaliar o impacto diagnóstico, prognóstico e econômico da nova definição de IAM proposta pela AHA/ ESC usando troponina T (TnT) como marcador de lesão cardíaca.

Métodos: Um total de 740 pacientes com dor torácica admitidos na Emergência do Hospital de Clínicas de Porto Alegre no período de julho/ 1999 a janeiro/ 2002 foram incluídos no estudo. Creatina quinase total (CK), CK-MB atividade e TnT foram dosados em uma amostra de 363 pacientes, representativa de toda a coorte. Para redefinição de IAM foram utilizados como ponto de corte valores pico de TnT $\geq 0,2$ mg/dl. Os desfechos avaliados foram classificados como eventos cardíacos maiores (angina recorrente, insuficiência cardíaca congestiva, choque cardiogênico e óbito) e como procedimentos de revascularização. Também foram avaliados o manejo prescrito, os custos e o faturamento hospitalar.

Resultados: Nos 363 pacientes com marcadores dosados, foram diagnosticados 59 casos de IAM (16%) pelos critérios clássicos; enquanto 40 pacientes (11%) tiveram o diagnóstico de IAM pelo critério redefinido, o que corresponde a um incremento de 71% na incidência. Pacientes com IAM redefinido eram significativamente mais idosos e do sexo masculino, apresentaram mais dor atípica e diabetes mellitus. Na análise multivariada, pacientes com infarto redefinido tiveram um risco 5,1 [IC 95% 1,0-28] vezes maior para óbito hospitalar e 3,4 [IC 95% 1,1-10] vezes maior para eventos combinados em relação aqueles sem IAM. O manejo dos casos de IAM redefinido foi semelhante ao manejo daqueles com IAM

tradicional, exceto pelos procedimentos de revascularização que foram menos frequentes (25% vs. 51%, $P < 0,001$). O grupo com IAM redefinido permaneceu mais tempo internado e foi submetido a procedimentos mais tardiamente. Do ponto de vista institucional, o uso dos novos critérios para IAM poderia resultar em um aumento de 9% (mais R\$ 2.756,00 por grupo de 100 pacientes avaliados) no faturamento baseado em diagnóstico segundo a tabela do SUS.

Conclusões: O novo diagnóstico de IAM acrescenta um número expressivo de indivíduos com infarto aos serviços de emergência. A incorporação deste critério é importante na medida que estes pacientes têm um prognóstico semelhante aos demais casos tradicionalmente diagnosticados. Como a identificação destes casos poderia resultar em um manejo mais qualificado e eficiente destes pacientes, esforços deveriam ser adotados para reforçar a adoção da redefinição de IAM.

Abstract

Background: Studies on the clinical implications of the new criteria for acute myocardial infarction (AMI), incorporating cardiac markers of myocardial injury, are scarce in the literature. The prevalence of AMI and its complications are directly dependent on the diagnostic criteria used.

Objective: To evaluate the diagnostic, prognostic and economic impact of the new diagnostic criteria for AMI proposed by the AHA/ ESC, using cardiac troponin T (cTnT) as cardiac marker.

Methods: A total of 740 patients consecutively admitted in the emergency department with chest pain and suspect acute coronary syndrome from July, 1999 to January, 2002 were enrolled in this study. Clinical characteristic, hospital management and outcomes were prospectively recorded. Total CK, CK-MB activity and cTnT were measured in a sample of 363 patients, representative of all cohort. Patients without AMI by traditional criteria and cTnT ≥ 0.2 mg/dl were coded as redefined AMI. Major cardiac events evaluated were: recurrent angina, congestive heart failure, cardiogenic shock and death, and revascularization procedures. In-hospital management and reimbursement rates were also analyzed.

Results: Among 363 patients, 59 (16%) patients had AMI by conventional criteria, whereas 40 (11%) had redefined AMI, an increase of 71% in the incidence. Patients with redefined AMI were significantly older, more male, presented with atypical chest pain and had more diabetes mellitus. In the multivariate analysis, redefined AMI was associated with 5.1 fold higher risk for in-hospital death [95%CI 1.0-28] and a 3.4 fold more cardiac events [95% CI 1.1-10] compared to those without AMI. In-hospital management was similar between patients defined by new and old criteria, except for revascularization

procedures, which were less frequent in the redefined group (25% versus 51%, $P < 0.01$). This group had longer length of hospital stay and were submitted latter to invasive procedures. From hospital perspective, based on DRGs (Diagnosis Related Group) payment system, adoption of AMI redefinition would increase 9% in the reimbursement rate or R\$ 2756 per 100 patients evaluated.

Conclusions: The new criteria result in a substantial increase in the diagnosis of AMI. In addition, it will allow identification of high risk patients with prognosis similar to those diagnosed by classic criteria. Efforts should be made to reinforce the adoption of AMI redefinition, which could result in a more qualified and efficient management of acute coronary syndrome patients.

Capítulo I

Introdução

Na avaliação de pacientes com dor torácica e suspeita de Síndrome Coronariana Aguda (SCA), tem sido cada vez mais ressaltada a importância de um diagnóstico rápido e acurado para a origem dos sintomas. Um percentual expressivo destes pacientes está em risco para eventos cardiovasculares como arritmias graves, insuficiência cardíaca e até morte a curto e médio prazo. A dimensão econômica do problema também é grande, os custos da avaliação de pacientes com dor torácica nas salas de emergência nos Estados Unidos atinge o valor de US\$ 6 bilhões por ano.¹

Por muitos anos, a identificação de pacientes com infarto agudo do miocárdio (IAM) foi baseada em dados da história clínica, do eletrocardiograma (ECG) e da dosagem da atividade de enzimas séricas como a creatina quinase total (CK) e sua isoenzima (CK-MB).^{2,3} Com o avanço da biotecnologia, surgiram testes mais sensíveis e específicos para avaliação de lesão miocárdica, como as troponinas cardíacas.⁴⁻⁷ Atualmente, estima-se que pacientes com troponinas elevadas tenham um risco 3 a 5 vezes maior de apresentar infarto não-fatal ou óbito que aqueles com troponina normal.⁸ Com o montante de evidências consistentes demonstrando que os novos marcadores bioquímicos são melhores preditores de eventos e que são mais sensíveis para detectar pequenas quantidades de miocárdio necrosado, fez-se necessária uma reavaliação dos critérios de IAM.

Em setembro de 2000, um Comitê conjunto da Sociedade Européia de Cardiologia (ESC) e do Colégio Americano de Cardiologia (AHA/ ACC) propôs uma redefinição dos critérios de infarto do miocárdio.⁹ A redefinição apóia-se fortemente na inclusão dos novos

marcadores séricos, especialmente as troponinas, como um elemento essencial para o diagnóstico frente a um quadro clínico e eletrocardiográfico sugestivo de isquemia.

Apesar da efetividade demonstrada com o uso dos novos marcadores, muitas instituições ainda não substituíram os marcadores tradicionais nem têm disponíveis troponinas cardíacas.^{10,11} Mesmo em hospitais norte-americanos e europeus, somente 70% relatam usar troponinas de rotina, percentual provavelmente inferior em países da África, Ásia e América Latina.^{12,13} A redefinição dos critérios diagnósticos para IAM suscitou grande polêmica científica nos últimos anos. Existem inúmeros elementos na redefinição que são passíveis de questionamento, como a falta de padronização e acurácia dos novos reagentes e a inclusão de infartos pós-procedimentos percutâneos,¹⁴ mas, de um modo geral, é consenso que os novos conceitos constituem um passo inevitável para a cardiologia contemporânea.¹⁵ Um melhor entendimento das conseqüências da redefinição do IAM, em diferentes dimensões, pode auxiliar a acelerar este processo. Neste contexto, este estudo vem ao encontro desta discussão oferecendo dados sobre o valor da incorporação dos novos critérios na prática clínica. Além disso, existem poucas informações sobre o impacto clínico e econômico desta redefinição de critérios, especialmente quando aplicada a coortes não selecionadas de pacientes.

Capítulo II

Objetivos

Objetivo geral:

Avaliar o impacto clínico e econômico da redefinição dos critérios tradicionais de diagnóstico de IAM pelos novos critérios preconizados na literatura internacional

Objetivos específicos:

- 1) Determinar o impacto da redefinição focalizando aspectos relacionados ao diagnóstico;
- 2) Determinar o impacto da redefinição focalizando aspectos relacionados ao prognóstico;
- 3) Determinar o impacto da redefinição focalizando aspectos relacionados ao potencial efeito no manejo hospitalar e
- 4) Determinar o impacto da redefinição focalizando aspectos relacionados com as implicações na alocação de recursos financeiros.

Capítulo III

Pacientes e Métodos

População estudada: Foram estudados os casos atendidos com queixa principal de dor torácica na Emergência do Hospital de Clínicas de Porto Alegre (HCPA), no período de julho de 1999 a janeiro de 2002. O HCPA se caracteriza como hospital geral, público, de nível terciário e de ensino. Dispõe de, aproximadamente, 700 leitos e atende diversas especialidades clínicas e cirúrgicas. Possui Serviço de Emergência para atendimento imediato dos casos urgentes e Unidade de Tratamento Intensivo para os casos mais graves. Este estudo foi aprovado pela Comissão de Ética e Pesquisa do HCPA.

Pacientes com idade acima de 18 anos, com queixa de dor em precórdio, retroesternal, braço e/ ou ombro direito ou esquerdo, mandíbula e/ ou pescoço e epigástrico nos quais houve suspeita clínica de SCA ou que não tenha sido descartado este diagnóstico pelo médico plantonista foram considerados elegíveis para o estudo. Pacientes foram incluídos se atendidos no Serviço de Emergência ou na Unidade de Terapia Intensiva do Hospital. Dor de origem traumática, explicada por alterações na radiografia de tórax ou por lesões de pele não foram consideradas.

Métodos: O delineamento foi de um estudo de coorte prospectivo. As variáveis analisadas foram: características demográficas, etiologia da dor, encaminhamento dos pacientes, tempo decorrido dos sintomas à avaliação médica, realização de eletrocardiograma e administração de drogas, tipo de medicamentos e doses prescritas,

testes diagnósticos realizados (marcadores séricos, ECG, teste ergométrico e outros). O formulário de coleta de dados incluiu também outras variáveis clínicas e do exame físico que são utilizadas nos algoritmos descritos na literatura para auxiliar o médico a estratificar os pacientes em grupos de risco.

Todos investigadores, alunos de pós-graduação e graduação da Faculdade de Medicina, foram previamente treinados para uniformizar a coleta de dados. Reuniões bimensais com todos investigadores foram realizadas para assegurar o andamento da pesquisa, rever procedimentos e garantir a qualidade dos dados.

A presença de pacientes com dor torácica foi verificada três vezes ao dia no Serviço de Emergência e os pesquisadores não tiveram influência no diagnóstico ou tratamento dos pacientes. Após a identificação dos casos e coleta dos dados na Emergência, os pacientes foram acompanhados durante a internação para anotação da evolução clínica e dos procedimentos diagnósticos e terapêuticos.

Amostras de sangue: Concomitante ao arrolamento de pacientes na Emergência, foram identificadas todas as amostras enviadas para o Laboratório de Bioquímica do Hospital de Clínicas para dosagem de atividade de CK e de isoenzima CK-MB. A dosagem de atividade de CK seguiu a metodologia e os parâmetros da rotina do Laboratório de Bioquímica. A atividade de CK é medida *in vitro* através de ensaio espectrofotométrico que utiliza *Kit* comercial da Bayer™ manejado no Sistema Automático de Análise Química Advia 1650®. Os valores normais, à temperatura de 37 °C, para pacientes femininas, são ≤ 165 U/l e, para pacientes masculinos, são ≤ 190 U/l. Para medir a atividade da CK-MB, os bioquímicos do Laboratório utilizam um *Kit* comercial (Granutest® 2.5 da Merck™) manuseado no mesmo sistema descrito

anteriormente, sendo o resultado considerado normal até 25 U/l. Destas amostras, foram reservadas alíquotas de sangue para posterior processamento. Todos os dias, um dos investigadores conferia os dados das amostras e assinalava aqueles pacientes que tinham sido incluídos no estudo. Estas alíquotas de soro foram armazenadas e congeladas à -70°C. Esta amostra consecutiva de população não selecionada foi separada para posterior mensuração de troponina T cardíaca (TnT).

Troponina T Cardíaca: A TnT foi mensurada através da técnica de imunoensaio de electroquimioluminescência (*electrochemiluminescence immunoassay*, “ECLIA”) com os *kits* de reagentes comerciais da Roche™: Troponin T STAT® (*Short Turn Around Time*), de terceira geração. Estes reagentes foram processados no analisador de imunoensaios Elecsys 2010® alocado no Laboratório sob supervisão de um dos investigadores. Estes testes utilizam anticorpos monoclonais numa reação tipo *sandwich* para determinar quantitativamente *in vitro* a presença da Troponina T no soro. O coeficiente de variação inter-ensaios para a Troponin T STAT® foi de 2,79% para valores patológicos (5,1 mg/dl), e de 4,96% para os valores normais (0,013 mg/dl). O coeficiente de variação intra-ensaio da Troponin T STAT® foi de 3,35%.

Desfechos: O diagnóstico de IAM obedeceu aos seguintes critérios estabelecidos pela Organização Mundial da Saúde (OMS): 1) curva enzimática característica, incluindo aumento da CK-MB ou mais que 5% do valor da CK; 2) eletrocardiograma mostrando desenvolvimento de novas ondas Q patológicas ($\geq 0,04$ segundos) e

diminuição $\geq 25\%$ da amplitude da onda R quando comparadas ao eletrocardiograma da admissão; 3) pacientes com morte súbita sem causa não cardíaca identificada.^{2,3}

Além desta classificação, os pacientes foram codificados também pela nova classificação de IAM proposta pelos Comitês Norte-americano e Europeu de Cardiologia e apoiada pela Sociedade Brasileira de Cardiologia.⁹ Conforme a redefinição de critérios para o diagnóstico de IAM recente ou em evolução proposta, pode-se estabelecer o diagnóstico de IAM se houver um aumento típico e diminuição gradual da troponina ou um aumento e uma diminuição mais rápidos para CK-MB com pelo menos um dos seguintes critérios: 1) sintomas isquêmicos; 2) desenvolvimento de ondas Q patológicas no ECG ou 3) alterações eletrocardiográficas indicativas de isquemia (elevação ou depressão do segmento ST). Segundo estes critérios, foi utilizada a concentração máxima de troponina T que excedesse o limite de decisão para IAM conforme a descrição do fabricante do reagente em pelo menos uma ocasião durante as primeiras 24 h depois do evento clínico índice.

Os pacientes também foram avaliados para determinar as características da dor torácica e a presença de fatores associados com alto risco. Segundo critérios diagnósticos descritos na literatura, os pacientes foram classificados como tendo angina de alto risco se apresentassem também alterações eletrocardiográficas compatíveis com isquemia nova e/ ou elevação dos níveis dos marcadores séricos sem preenchimento de critérios para IAM.

Foram considerados eventos cardíacos maiores a ocorrência dos seguintes eventos durante a internação: angina recorrente, insuficiência cardíaca esquerda, arritmias ventriculares graves, choque cardiogênico, necessidade de ventilação mecânica e óbito.

Custos e faturamento hospitalar: Os custos da troponina não estão incluídos em nenhuma tabela de exames do Sistema Único de Saúde (SUS). Para avaliar o impacto deste custo adicional, sob a perspectiva de hospital público, foi estimado o faturamento médio do hospital sem o uso dos novos marcadores e quando utilizando os novos marcadores. Devido ao fato de que o HCPA tem uma previsão de reembolso por “grupo de diagnósticos relacionados” diferenciada de outros hospitais do SUS em função de ser hospital de ensino e de alta complexidade, foram considerados dois cenários com: (1) valores médios reembolsados por diagnóstico clínico (sem considerar procedimentos ou outros adicionais) pagos por casos semelhantes internados no HCPA no ano de 2002 pelo SUS e (2) valores fixos da tabela SUS utilizados em outras instituições públicas.

Análise de dados: Os dados coletados foram organizados em um banco de dados gerado no Microsoft® Access 97 e foram posteriormente analisados no pacote estatístico SAS para Windows® versão 6.12. Dentre os dados descritivos, as variáveis categóricas foram relatadas em percentual e intervalo de confiança de 95% e as variáveis contínuas, como média e desvio padrão. No caso de comparação entre grupos, foi utilizado o teste exato de Fisher para variáveis categóricas, o teste T de Student ou análise de variância (ANOVA) para variáveis contínuas com distribuição normal. Para testar a associação entre as variáveis categóricas, foi utilizado o teste qui-quadrado de acordo com os graus de liberdade, sendo utilizado o teste de Mantel-Haenszel para tendência quando apropriado.

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.

No presente estudo, para redefinição de IAM foram utilizados, como pontos de corte, valores pico de TnT $\geq 0,1$ mg/dl e de TnT $\geq 0,2$ mg/dl. O valor de TnT $> 0,1$ mg/dl é o valor referencial para IAM estabelecido para este ensaio através da curva ROC. Por não possuir uniformemente um coeficiente de variação $<10\%$ no seu percentil 99^o, foi assumido, como porte de corte, um valor mais elevado de TnT ($\geq 0,2$ mg/dl) para reduzir a possibilidade de falsos-positivos tendo em vista que o diagnóstico de IAM redefinido foi retrospectivo.¹⁶ Todos os indivíduos que não tivessem diagnóstico de IAM pelo médico assistente e que apresentassem níveis de TnT que excedessem estes valores eram classificados como IAM redefinido, ou seja, como novos casos de IAM. Todas as dosagens de TnT analisadas foram obtidas antes de procedimentos de revascularização miocárdica.

Para estimar o valor independente da redefinição de IAM, foi utilizada análise de regressão logística múltipla. Os modelos foram construídos a partir de variáveis associadas com os desfechos de interesse (óbito hospitalar e eventos cardíacos maiores combinados) na análise univariada e, também, com características clinicamente relevantes descritas na literatura. Para analisar o papel independente da redefinição do diagnóstico de infarto em relação a características conhecidamente relacionadas com o pior prognóstico, foi construído um escore de risco clínico. O escore foi desenvolvido em toda a coorte de pacientes atendidos na Emergência com suspeita de síndrome coronariana (n=740) e, após, validado na subamostra com dosagem de troponina (n=363). De acordo com o risco basal, foi estimada a chance de eventos cardíacos nos

três grupos clínicos: (1) IAM pelos critérios tradicionais; (2) IAM pelos novos critérios da redefinição e (3) casos sem IAM. Valores de $P < 0,05$ bicaudal foram considerados significativos.

Conflito de interesse: Parte dos reagentes utilizados neste estudo foi doada pelo laboratório Roche™, fornecedor da Troponin T STAT®. Não existe nenhuma outra forma de remuneração ou vínculo dos investigadores e os dados foram analisados e descritos sem interferência alguma do auxílio recebido.

Capítulo IV

Resultados

Características da amostra

Durante o período de julho de 1999 a janeiro de 2002, 1003 pacientes com dor torácica que procuraram o Serviço de Emergência ou que internaram na Unidade de Tratamento Intensivo do HCPA foram incluídos no estudo. Destes 1003 pacientes, 740 (78%) tiveram suspeita de SCA e, para eles, foi solicitada a dosagem de enzimas cardíacas. Destas amostras, foram separadas alíquotas para realizar a mensuração da TnT em 363 pacientes (36% da amostra inicial e 49% da amostra que necessitou coleta de sangue). Este subgrupo de pacientes é a amostra principal deste estudo. Análises *a posteriori* comparando o subgrupo em que foi dosada troponina cardíaca com a amostra do estudo onde foi feita coleta de sangue, revelaram características de base semelhantes para estas duas amostras. Para fins deste estudo, esta subamostra (n=363) foi considerada representativa dos pacientes nos quais foi coletado sangue para os testes convencionais, em relação às características demográficas e clínicas.

Casos de Infarto Agudo do Miocárdio Redefinidos

Pelos critérios tradicionais, dos 363 pacientes estudados, 59 pacientes (16%) foram diagnosticados como IAM e 102 (28%) como angina instável. Utilizando a redefinição, haveria aumento no número de casos diagnosticados como IAM. Adotando como ponto de corte valores de TnT $\geq 0,2$ ng/ml, este diagnóstico seria feito em outros 40 casos (11% da amostra). Aceitando-se um ponto de corte mais baixo, valores $\geq 0,1$ ng/ml,

seriam diagnosticados outros 49 casos (13,5% da amostra). A adoção deste novo critério resultaria em incremento de 71% de novos casos se utilizado o limite de 0,2 ng/ml, ou um incremento de 84% se adotado o ponto de corte de 0,1 ng/ml para o valor máximo da normalidade da TnT sérica.

Características clínicas e evolução dos pacientes com diagnóstico de Infarto do Miocárdio (IAM) pelo novo critério de TnT $\geq 0,2$ ng/ml

Optou-se por realizar as análises dos casos de IAM redefinidos utilizando como ponto de corte o valor de 0,2 ng/ml para a TnT sérica. A Tabela 1 apresenta os dados relativos às características clínicas e exames diagnósticos dos pacientes que foram diagnosticados como casos de IAM pelos critérios clássicos, pelo novo critério e que não receberam o diagnóstico de infarto por nenhum dos critérios citados durante sua internação. Observa-se que os pacientes com diagnóstico de IAM redefinido são significativamente mais idosos, do sexo masculino e têm mais diabetes mellitus. No exame físico, um percentual maior apresentava sinais de congestão pulmonar ou sistêmica quanto comparado com IAM clássico e sem IAM (30% vs. 20% e 14%, respectivamente).

TABELA 1: CARACTERÍSTICAS BASAIS DOS PACIENTES COM DIAGNÓSTICO DE INFARTO DO MIOCÁRDIO (IAM) REDEFINIDO PELOS NOVOS CRITÉRIOS CONSIDERANDO VALORES DE TNT \geq 0,2 ng/ml.

Característica	IAM clássico n=59 (16%)	IAM redefinido n=40 (11%)	Sem IAM n=264 (52%)
Idade, em anos (média \pm DP)	58,8 \pm 14	64,8 \pm 13 * †	59,6 \pm 12
Idade > 70 anos	15 (25)	19 (48) * †	60 (23)
Sexo masculino	35 (59)	25 (62) †	113 (43)
Dor precordial pior que a angina anterior ou semelhante ao infarto	25 (42)	19 (47)	116 (44)
Dor precordial com irradiação para pescoço, ombro ou braço esquerdo	23 (39)	21 (52)	106 (40)
Dor precordial com irradiação atípica	10 (17)	6 (15) †	88 (33)
Diabete melito	18 (31)	18 (45) †	77 (29)
Hipertensão arterial sistêmica	41 (69)	26 (65)	186 (70)
História prévia de infarto do miocárdio	39 (66)	26 (65)	191 (72)
Dois ou mais fatores de risco para DAC	39 (66)	28 (70) †	129 (49)
<i>Eletrocardiograma na admissão</i>			
Supra-desnível do segmento ST	24 (41)	6 (15) * †	16 (6)
Sinais de isquemia	32 (54)	19 (48)	113 (43)
Pressão arterial sistólica < 100 mmHg	7 (12)	4 (10)	26 (10)
Frequência cardíaca > 100 bpm	5 (8)	5 (12)	13 (5)
Congestão pulmonar e/ ou sistêmica	12 (20)	12 (30) †	36 (14)
<i>Marcadores séricos</i>			
Pico da CK total	1607 \pm 2048	267 \pm 263 * †	145 \pm 283
Pico da CK-MB atividade	183 \pm 239	48 \pm 28 * †	28 \pm 29
Pico de TnT	3,4 \pm 3,6	1,2 \pm 2,3 * †	0,01 \pm 0,03
<i>Diagnóstico na alta</i>			
IAM com supra	25 (58)	-	-
SCA sem supra	34 (42)	22 (56)	78 (30)
Origem cardíaca estável	-	4 (10)	51 (19)
Outros diagnósticos	-	13 (34)	135 (51)

Dados expressos em n (%), se não especificado.

DAC – doença arterial coronariana

* p<0,05 para novo IAM versus IAM clássico; † p<0,05 para novo IAM versus casos sem IAM

^{||}Dor de origem cardíaca estável incluía cardiopatia isquêmica, hipertensiva, cardiomiopatias e doenças valvulares para as quais foi atribuído o sintoma de dor torácica.

Embora os níveis de CK total e CK-MB atividade não tenham atingido critérios para infarto agudo, os valores médios no grupo de pacientes classificados como IAM redefinido foram significativamente maiores do que naqueles sem infarto. Assumindo TnT como padrão ouro para IAM, a sensibilidade da CK-MB atividade seria de 68% e a especificidade de 93% para detectar os 99 casos de IAM. Baixando-se o ponto de corte da CK-MB atividade para o limite de normalidade (25 UI/l), a sensibilidade aumentaria para 90% e a especificidade diminuiria para 64%, com uma acurácia global de 83,2%. Entre os indivíduos sem infarto por qualquer critério, 24% apresentaram níveis detectáveis de TnT.

A maioria dos casos de IAM redefinido foi em pacientes que tiveram diagnóstico clínico de angina instável, embora um percentual expressivo deste grupo tenha tido alta hospitalar com outro diagnóstico para a sua dor torácica (Tabela 1).

Prognóstico dos casos de IAM redefinidos

A redefinição do IAM teve associação significativa com o prognóstico dos pacientes durante a fase hospitalar. De modo esperado, indivíduos com IAM pelos critérios tradicionais tiveram um risco maior de óbito hospitalar e para ocorrência de eventos cardíacos maiores (angina recorrente, insuficiência cardíaca congestiva, choque cardiogênico, arritmias, necessidade de ventilação mecânica e óbito) quando comparados com os sem infarto. Pacientes com infarto redefinido tiveram um risco 7,1 [IC 95% 1,4-36] vezes maior para óbito hospitalar e 5,4 [IC 95% 1,9-15] vezes maior para eventos combinados quando comparados com aqueles sem IAM (Figura 1).

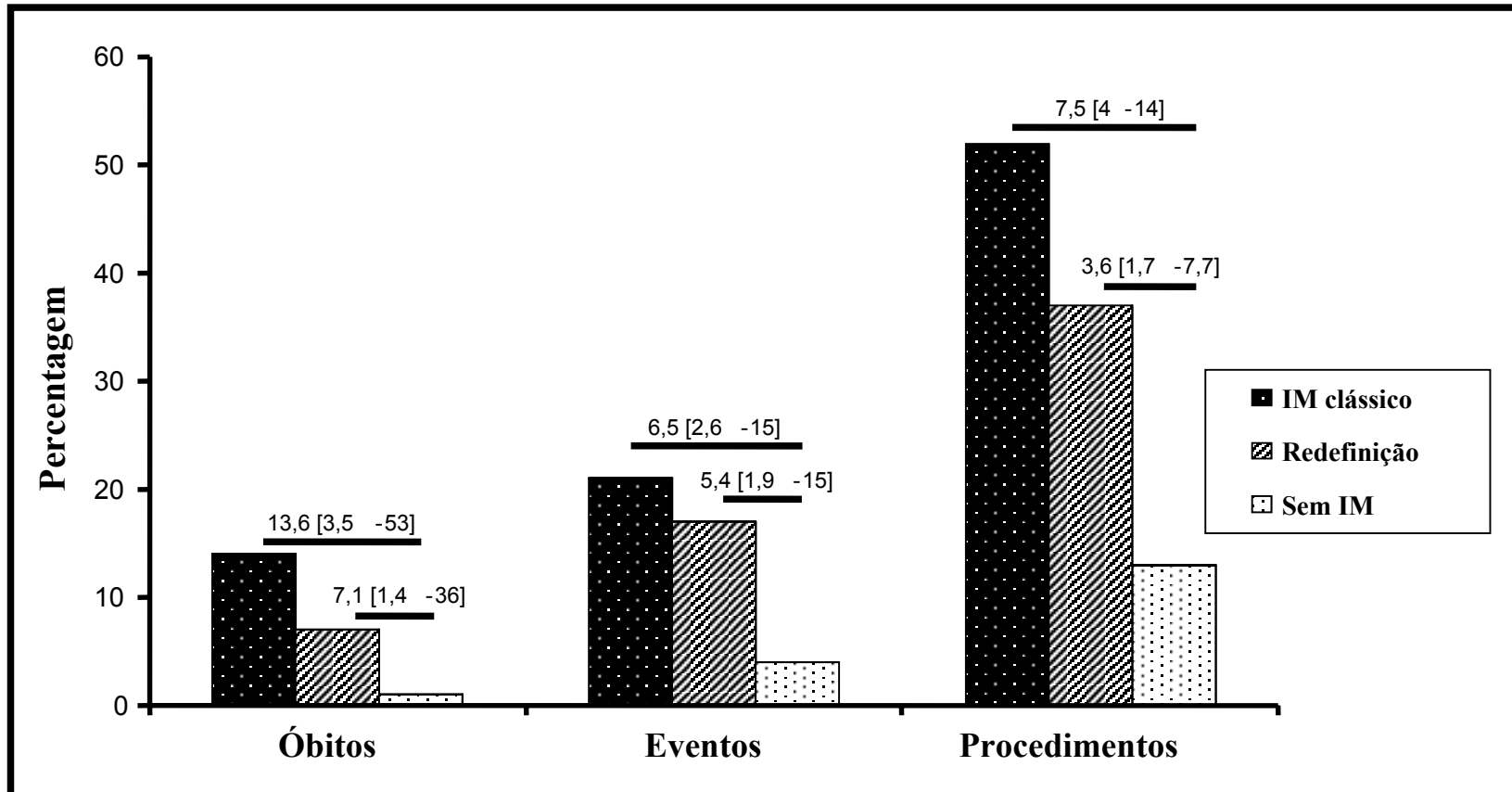


Figura 1. Eventos cardíacos e procedimentos de revascularização estratificado pela presença de infarto do miocárdio.

Na análise multivariada, após ajuste para outros preditores de pior prognóstico, o diagnóstico de IAM pelos critérios clássicos e aquele oferecido pelos novos critérios permaneceram associados de modo independente com desfechos hospitalares (Tabela 2).

TABELA 2: ANÁLISE MULTIVARIADA DO IMPACTO DA REDEFINIÇÃO DE IAM NO PROGNÓSTICO HOSPITALAR DOS PACIENTES ATENDIDOS POR DOR TORÁCICA.

Desfecho/ Características clínicas	Risco relativo	Intervalo de confiança 95%
<i>Mortalidade hospitalar</i>		
Diabetes mellitus	3,3	1,0 – 11
Idade > 70 anos	3,3	1,0 – 11
Pressão arterial < 100 mmHg	7,4	1,9 – 29
Congestão pulmonar ou sistêmica	2,8	0,8 – 9,3
Diagnóstico:		
Diagnóstico clássico IAM	16	3,8 – 74
Diagnóstico de IAM redefinido	5,1	1,0 – 28
Sem IAM diagnosticado	1,0	-
<i>Eventos cardíacos maiores</i>		
Idade > 70 anos	2,1	1,0 – 5,1
Pressão arterial < 100 mmHg	3,5	1,2 – 9,9
Congestão pulmonar ou sistêmica	2,4	1,0 – 5,9
Dois ou mais FR para DAC	3,3	1,3 – 9,9
Diagnóstico:		
Diagnóstico clássico IAM	5,8	2,3 – 15
Diagnóstico de IAM redefinido	3,4	1,1 – 10
Sem IAM diagnosticado	1,0	-

Estatística χ^2 para mortalidade = 0,88 e para eventos cardíacos maiores = 0,80.

Escore de risco

Para estimar o valor adicional da redefinição do diagnóstico de IAM na estratificação de risco destes pacientes, foi desenvolvido um escore clínico baseado em informações da história, exame físico e eletrocardiograma coletados na admissão à Emergência. Após análise multivariada, foram identificadas as seguintes variáveis como preditores de morte hospitalar e eventos cardíacos maiores: idade maior que 65 anos, história prévia de angina, infarto do miocárdio ou cateterismo cardíaco, dois ou mais fatores de risco tradicionais para Doença Arterial Coronariana (DAC) ou diabetes mellitus, evidência clínica de congestão pulmonar ou sistêmica, taquicardia ou pressão sistólica < 100 mmHg e alterações eletrocardiográficas sugestivas de isquemia. O escore clínico foi construído com o somatório destas variáveis, em muito semelhante a outros da literatura.¹⁷ Mortalidade hospitalar, eventos cardíacos maiores e procedimentos de revascularização aumentaram progressivamente com um aumento do escore (Tabela 3). O modelo apresentou boa acurácia para estes eventos (estatística 'c' 0,74, 0,70 e 0,59, respectivamente), tanto em toda a coorte de indivíduos com suspeita de síndrome coronariana (n=740), quanto na amostra de 363 indivíduos deste estudo.

TABELA 3. EVENTOS CARDÍACOS DE ACORDO COM ESCORE DE RISCO BASAL EM TODA A AMOSTRA DE PACIENTES ATENDIDOS PARA OS QUAIS FORAM DOSADOS MARCADORES DE NECROSE MIOCÁRDICA (N=740) E NA SUBAMOSTRA ONDE FORAM DOSADOS NOVOS MARCADORES (N=363).

Escore	N	Óbito hospitalar *		Evento cardíaco maior *		Procedimento de revascularização **	
		Amostra/ subamostra	Amostra	subamostra	Amostra	subamostra	Amostra
0	13/7	0	0	0	0	0	0
1	102/47	1 (1,0%)	0	3 (2,9%)	0	13 (13%)	8 (17%)
2	108/99	4 (1,9%)	2 (2,0%)	8 (3,8%)	4 (4,0%)	29 (14%)	18 (18%)
3	256/130	5 (2,0%)	4 (3,1%)	23 (9,0%)	10 (7,7%)	56 (22%)	32 (25%)
≥4	161/80	19 (12%)	8 (10%)	31 (19%)	15 (18,8%)	38 (24%)	21 (26%)

Qui-quadrado Mantel-Haenszel, * p<0,001, ** p<0,05

Estratificando-se pacientes de acordo com este escore clínico, foi possível separar ainda mais indivíduos de pior prognóstico dentre aqueles com IAM clássico e sem IAM. Entretanto, indivíduos classificados como IAM redefinido tiveram um risco intermediário, mas que não diferiu pelo escore de risco clínico clássico (Figura 2).

A inclusão do marcador bioquímico CK-MB atividade como uma variável no escore clínico aumentou a acurácia do mesmo para predição dos eventos. Entretanto, estratificando-se os pacientes com a redefinição do IAM e este novo escore, o novo grupo de infartos identificados permaneceu com um risco intermediário e não discriminado pelo escore clínico (Figura 3).

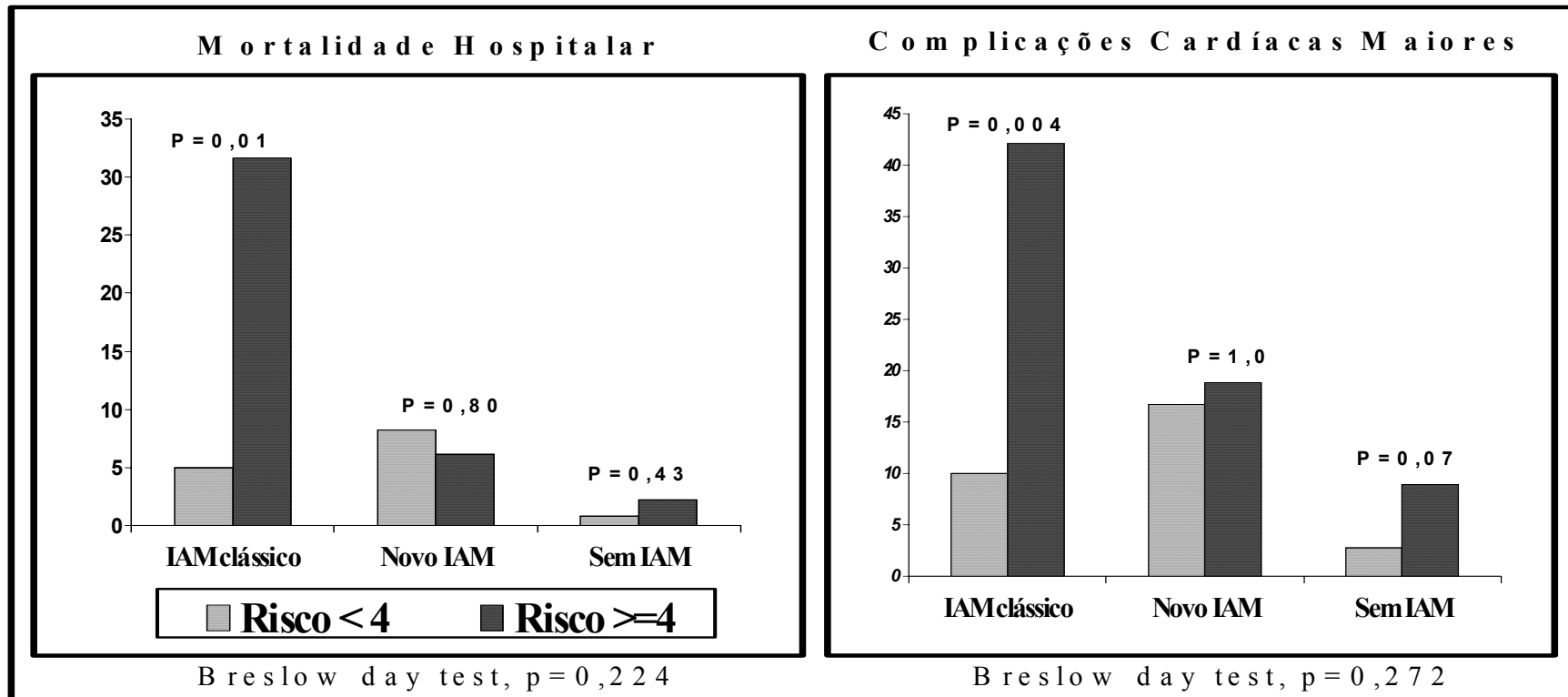


Figura 2. Mortalidade hospitalar e eventos cardíacos maiores de acordo com a classificação de infarto do miocárdio e o risco basal de eventos cardíacos. Escore de risco clínico calculado pela soma da presença das variáveis: (1) idade maior que 65 anos, (2) história prévia de angina, infarto do miocárdio ou cateterismo cardíaco, (3) 2 ou mais fatores de risco tradicionais para DAC ou diabetes mellitus, (4) evidência clínica de congestão pulmonar ou sistêmica, (5) taquicardia ou pressão sistólica < 100 mmHg e (6) alterações eletrocardiográficas sugestivas de isquemia

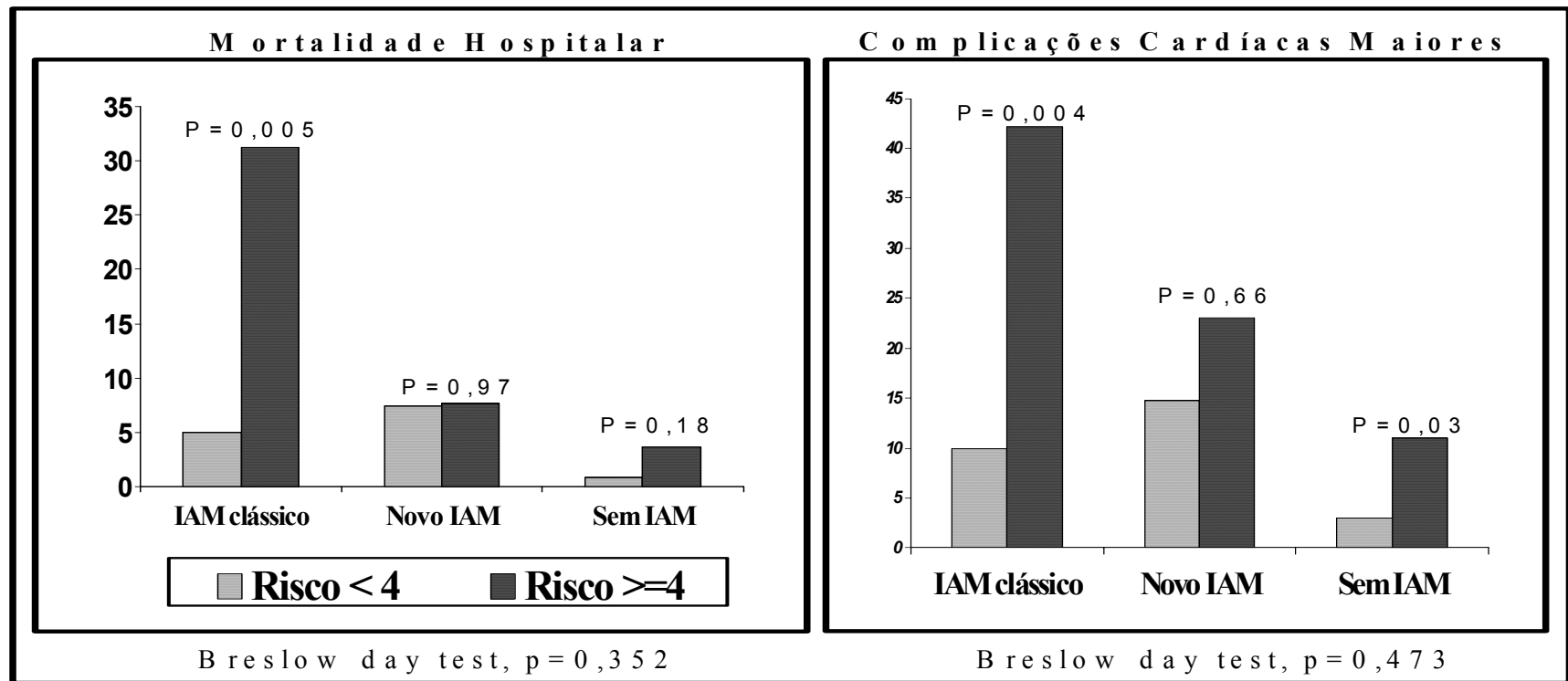


Figura 3. Mortalidade hospitalar e eventos cardíacos maiores de acordo com a classificação de infarto do miocárdio e o risco basal de eventos cardíacos. Escore de risco clínico calculado pela soma da presença das variáveis: (1) idade maior que 65 anos, (2) história prévia de angina, infarto do miocárdio ou cateterismo cardíaco, (3) 2 ou mais fatores de risco tradicionais para DAC ou diabetes mellitus, (4) evidência clínica de congestão pulmonar ou sistêmica, (5) taquicardia ou pressão sistólica < 100 mmHg, (6) alterações eletrocardiográficas sugestivas de isquemia e (7) pelo menos um valor de CK-MB atividade > 25 UI/l

Manejo hospitalar

O manejo intervencionista dos pacientes com IAM redefinido foi semelhante ao daqueles com IAM tradicional, exceto pelo menor número de procedimentos invasivos diagnósticos e de revascularização relativo ao que seria o esperado para este grupo se os valores de troponina fossem disponíveis. De um modo geral, o manejo farmacológico também foi semelhante, sendo o uso de heparina de baixo peso molecular menor que o esperado neste grupo de risco (Tabela 4).

TABELA 4. AVALIAÇÃO, MANEJO E PERMANÊNCIA HOSPITALAR DOS PACIENTES DE ACORDO COM A CLASSIFICAÇÃO DO INFARTO.

Característica	IAM clássico n=59 (%)	IAM redefinido n=40 (%)	Sem IAM n=264 (%)	Valor de P *
<i>Estratificação de risco</i>				
Teste ergométrico/ cintilografia miocárdica	10 (17)	9 (23)	63 (24)	0,27
Cateterismo cardíaco	35 (59)	19 (48)	67 (25)	0,001
<i>Manejo</i>				
Farmacológico nas primeiras 24 horas				
Aspirina	52 (88)	35 (88)	210 (80)	0,19
Beta-bloqueadores	41 (69)	28 (70)	140 (53)	0,02
Heparina baixo peso molecular	20 (34)	16 (40)	52 (20)	0,004
Nitrato	35 (59)	26 (65)	165 (62)	0,84
Antagonista do cálcio	6 (10)	5 (13)	35 (13)	0,81
<i>Procedimentos de revascularização</i>				
Percutânea	30 (51)	10 (25)	26 (10)	0,001
Cirúrgica	3 (5)	6 (15)	9 (13)	0,007
Permanência hospitalar, dias	7,2±6	10,5±9	6,1±8	0,008
Tempo entre admissão e o cateterismo cardíaco, dias	2,3±3	8,5±6	5,4±5	0,004
Tempo entre admissão e revascularização percutânea, dias	3,8±6	9,7±8	7,8±7	0,11

*variáveis categóricas comparadas pelo teste qui-quadrado e contínuas por ANOVA de uma entrada.

A análise do manejo hospitalar dos grupos demonstrou diferenças entre o tempo decorrido desde a admissão e a realização de cateterismo cardíaco e procedimentos de revascularização. Indivíduos classificados como infarto redefinido levaram mais tempo para serem investigados e revascularizados que aqueles diagnosticados como infarto e, também, que aqueles sem infarto que foram a procedimentos percutâneos. De modo esperado, em decorrência disto, a permanência hospitalar foi maior neste grupo de pacientes (10,5 vs. 7,2 e 6,1 dias, respectivamente). Sete pacientes (19%) dos 40 casos de IAM redefinidos permaneceram menos de 24 horas no hospital.

Custos e faturamento hospitalar

O custo médio do reagente para dosagem de TnT foi de R\$ 7,60. O valor pago para o HCPA no ano de 2002 foi de R\$ 498,90 por casos com diagnóstico de IAM e de R\$ 249,63 pelos casos com diagnóstico de insuficiência coronariana aguda. Assumindo que os casos de IAM redefinidos fossem manejados de modo semelhante, para uma população de 100 pacientes, o reembolso médio aumentaria de R\$ 29.024,00 para R\$ 31.781,00 (+R\$ 2.756,00, ou +9%). Para instituições onde os reembolsos do SUS para estes diagnósticos são inferiores: R\$ 302,25 para IAM e R\$ 156,28 para insuficiência coronariana aguda, os valores recebidos com a redefinição do IAM poderiam aumentar em R\$ 1.613,00 (+8%) para cada 100 pacientes com suspeita de SCA avaliados com TnT. Se a mudança deste diagnóstico levasse a um manejo mais agressivo nos pacientes com IAM que aquele realizado na SCA, a taxa de reembolso poderia ser ainda maior.

Capítulo V

Discussão

Nossos dados demonstram que a adoção dos novos critérios de IAM preconizados internacionalmente tem implicações significativas e clinicamente relevantes no atendimento de pacientes com suspeita de SCA. Se os critérios fossem aplicados nesta população heterogênea, haveria um aumento relativo de, pelo menos, 71% nos casos de IAM. Estes novos casos mostraram um risco aumentado para eventos cardiovasculares e morte hospitalar quando comparados com aqueles sem infarto, de modo independente de outras características de pior prognóstico. Apesar do manejo destes pacientes ser muito parecido com aquele despendido para pacientes com infarto diagnosticado pelos critérios tradicionais, o tempo até a realização de procedimentos invasivos e a permanência hospitalar foi maior no grupo de IAM redefinido. Por este motivo e pelo maior ressarcimento baseado em diagnóstico, na perspectiva institucional, o retorno econômico do uso das troponinas para avaliação de SCA poderia ser maior que o seu ônus.

Do ponto de vista epidemiológico, é esperado que com a redefinição o número de infartos aumente nos próximos anos, embora os estudos não sejam uniformes nas suas estimativas.¹⁸ Koukkunen e colaboradores estudaram 559 pacientes admitidos por suspeita de SCA.¹⁹ Estes autores reportaram um aumento de 33% nos casos de IAM quando o diagnóstico foi estabelecido com base na TnT aumentada. Considerando o mesmo ponto de corte, $TnT > 0,10$ ng/ml, o incremento de novos diagnósticos no presente estudo seria de 84%. Ferguson e col. demonstraram que o percentual de IAM aumentaria de 29% para 37,5% se fossem aplicados os novos critérios.²⁰ Os incrementos percentuais parecem depender da população avaliada, dos reagentes usados, seus coeficientes de variação e

pontos de cortes empregados. Kontos e col. mostraram que, usando diferentes limites (inferior, ideal e superior) de troponina, os casos de infarto aumentariam em 23%, 85% e 164% respectivamente.²¹

A base teórica para redefinição do IAM surgiu a partir de estudos de marcadores bioquímicos mais sensíveis para lesão miocárdica e que se associaram de modo consistente a um pior prognóstico.²²⁻²⁵ Os achados do presente estudo reforçam este conceito, pois, se adotados os novos critérios, estes permitiriam identificar um grupo de maior risco que, de outra forma, poderia passar despercebido ou seria identificado tardiamente na sua evolução. Os poucos estudos, até o momento atual, que se propuseram a avaliar os eventos hospitalares no grupo com IAM redefinido não mostraram diferenças significativas quando comparados com os eventos no grupo com IAM de diagnóstico tradicional. Meier e col. encontraram uma proporção substancial de pacientes com suspeita de SCA (10,8%) que foi classificada como IAM como resultado do novo critério, mas não identificaram diferença em eventos hospitalares após ajuste para outras características.²⁶ Os nossos achados foram distintos dos encontrados por Meier. No presente estudo, os pacientes com IAM redefinido tiveram um prognóstico pior, apesar de que não tão desfavorável quanto o prognóstico dos pacientes com IAM clássico. Parte desta discrepância poderia ser atribuída à inclusão de indivíduos não selecionados com suspeita de SCA com vários níveis de risco, diferentemente do estudo de Meier e col, onde foram incluídos somente casos de SCA de alto risco.

Uma das principais controvérsias sobre a redefinição diagnóstica do IAM é se, do ponto de vista prático, ela poderia acrescentar alguma mudança no manejo dos pacientes e o quanto esta informação seria independente de outras características previamente associadas com um maior risco. Com esta preocupação, conduzimos uma análise

multivariada dos nossos achados colocando, como variável independente, a classificação para infarto. Tanto no modelo multivariado, quanto pelo uso de um escore clínico, indivíduos classificados como IAM redefinido teriam um risco cardiovascular maior não identificado por outras informações clínicas.

Além disso, os resultados encontrados permitem postular que, atualmente, a disponibilização de testes como a TnT para avaliação diagnóstica complementar dos pacientes com suspeita de SCA no serviço de emergência tem implicações que extrapolam a questão da sua importância para o diagnóstico. Há diversas evidências demonstrando a relevância destes testes para orientar manejos específicos: administração de heparina de baixo peso molecular,²⁷ uso de inibidores dos antagonistas dos receptores da glicoproteína IIb/IIIa^{28,29} e indicação de procedimentos invasivos de revascularização miocárdica.³⁰⁻³³ Os resultados do presente estudo revelaram que, apesar do manejo destes pacientes ter sido próximo do ideal do ponto de vista farmacológico, o tratamento oferecido, potencialmente, poderia ser ainda aprimorado. Os procedimentos de revascularização foram frequentes, mas em proporção inferior àquela esperada para este grupo de risco. Além disso, os resultados encontrados apontam um tempo mais prolongado para condutas invasivas. O uso da TnT poderia ser útil no sentido de diminuir o período de espera para o estabelecimento de condutas mais agressivas e eficientes nestes casos, o que poderia implicar maior efetividade com menor custo. Esta expectativa já foi demonstrada por Zarich e colaboradores. Em um ensaio clínico randomizado, os autores mostraram que a avaliação de casos suspeitos de SCA com troponinas diminui a permanência e os custos hospitalares quando comparada com a avaliação de rotina com CK-MB.³⁴

Além dos aspectos considerados acima, a redefinição do diagnóstico de IAM também tem impacto em outras dimensões não quantificadas neste estudo. É conhecido que

o diagnóstico precoce e correto de IAM favorece o paciente e o médico, permitindo uma avaliação mais precisa e adequada. Por outro lado, receber um diagnóstico de infarto do miocárdio pode, também, ter conseqüências deletérias para o paciente. Eventualmente, o diagnóstico de IAM pode induzir à inatividade ou à sensação de incapacidade para algumas funções, gerando preocupação e ansiedade adicionais. A redefinição do diagnóstico de IAM poderá representar para a sociedade um número expressivo de indivíduos com potencial para se tornarem economicamente não produtivos e poderá acarretar um custo maior para ressarcimento com cuidados de saúde (hospital, médicos, medicação, convênios, etc).

Algumas possíveis limitações do nosso estudo merecem ser comentadas. Este estudo fez o diagnóstico retrospectivo de caso de IAM redefinido baseado em valores de TnT coletados na Emergência. Na medida que a população estudada é um grupo heterogêneo de indivíduos, com mais comorbidades, parte dos casos classificados como IAM redefinido poderia ser atribuída a resultados falsos-positivos de TnT por outras doenças (insuficiência renal, embolia pulmonar maciça) ou elevações não decorrentes de isquemia (miocardite, insuficiência cardíaca). Para minimizar os casos falsos-positivos, foi utilizado um ponto de corte de TnT para redefinir IAM acima do percentil 99^o e acima também do referencial de IAM do laboratório.¹⁰ Além disso, pela metodologia empregada, foram incluídos somente indivíduos para os quais o médico plantonista solicitou dosagem de CK-MB. Dessa forma, eventualmente, outros casos de IAM, para os quais não tenha sido solicitada a coleta de sangue, podem ter sido perdidos.

Concluindo, a redefinição dos critérios diagnósticos para IAM proposta pela Sociedade Americana e Européia de Cardiologia, que considera principalmente incorporar a dosagem de novos marcadores de necrose miocárdica, têm implicações que não são apenas semânticas.^{35, 36} Pelos resultados encontrados, a utilização dos novos critérios

poderá proporcionar melhor estratificação de risco para pacientes com suspeita de SCA e, possivelmente, permitirá maior agilidade e qualificação no manejo destes pacientes no nosso meio. Estudos prospectivos com o acompanhamento dos casos redefinidos de IAM são necessários para confirmar estes achados na prática.

Capítulo VI

Conclusões

- 1) O uso da redefinição dos critérios para IAM resultou em um incremento de 71% na incidência de IAM, ou seja, permitiu diagnosticar 40 (11%) novos casos de IAM na coorte em estudo que não teriam sido diagnosticados pelos critérios tradicionais;
- 2) A redefinição de critérios proporcionou estratificação de risco mais acurada neste grupo que não teria sido possível apenas pelos critérios clínicos, eletrocardiográficos e laboratoriais convencionais;
- 3) A redefinição de critérios poderia permitir um atendimento mais qualificado e ágil dos pacientes com suspeita de Síndrome Coronariana Aguda e
- 4) A redefinição de critérios proporcionaria incremento de 9% no reembolso da Instituição pelo manejo destes casos diagnosticados pelos novos critérios quando comparado com o reembolso que seria proporcionado pela utilização dos critérios tradicionais.

Referências Bibliográficas

1. Strussman BJ. National Center for Health Statistics. National hospital ambulatory medical care survey: 1995: emergency department summary. Advanced data from vital and health statistics. No. 285 Hyattsville, MD: Public Health Service, 1997. (DHHS publication no. (PHS) 97-1250.).
2. Joint International Society and Federation of Cardiology/ World Health Organization Task Force on Standardization of Clinical Nomenclature. Nomenclature and criteria for diagnosis of ischemic heart disease. *Circulation* 1979;59(3):607-9.
3. Gillum RF, Fortmann SP, Prineas RJ and Kottke TE. International diagnostic criteria for acute myocardial infarction and acute stroke. *Am Heart J* 1984;108(1):150-158.
4. Hamm CW, Ravkilde J, Gerhardt W, et al. The prognostic value of serum troponin in unstable angina. *N Engl J Med* 1992;327:146-50.
5. 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.
6. Ohman EM, Armstrong PW, Christenson RH, et al. Cardiac troponin T levels for risk stratification in acute myocardial ischemia. *N Engl J Med* 1996;335:133-41.
7. Lindahl B, Venge P, Wallentin L for the FRISC Study Group. Relation between troponin T and the risk of subsequent cardiac events in unstable coronary artery disease. *Circulation* 1996;93:1651-1657.
8. Heidenreich PA, Alloggiamento T, Melsop K, McDonald KM, Go AS, Hlatky MA. The prognostic value of troponin in patients with non-ST elevation acute coronary syndromes: a meta-analysis. *J Am Coll Cardiol* 2001;38:478.
9. Alpert JS, Antman E, Apple F, Armstrong PW, Bassand JP, de Luna AB, et al. The Joint European Society of Cardiology/ American College of Cardiology Committee. Myocardial infarction redefined – A consensus document of the Joint European Society of Cardiology/ American College of Cardiology

- Committee for the redefinition of myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol* 2000;36:959-69.
10. Newby LK, Alpert JS, Ohman EM, Thygesen K, Califf RM. Diagnosis of myocardial infarction. Results of expert meetings. Changing the diagnosis of acute myocardial infarction: Implications for practice and clinical investigations. *Am Heart J* 2002;144:957-980.
 11. Pell ACH and Pell JP. Was it a heart attack? Variations in access to and interpretation of troponin assays are wide [letter]. *Br Med J* 2002;324:1216.
 12. Ottani F, Galvani M, Nicolini FA, et al. Elevated cardiac troponin levels predict the risk of adverse outcome in patients with acute coronary syndromes. *Am Heart J* 2000;140:917-27.
 13. White HD. Things ain't what they used to be: Impact of a new definition of myocardial infarction. *Am Heart J* 2002;144:933-937.
 14. Richards M, Lainchbury JG, Nicholls MG. Unsatisfactory redefinition of myocardial infarction [commentary]. *Lancet* 2001;357:1635-6.
 15. Antman EM, Cohen M, Bernink PJ, McCabe CH, Horacek T and Papuchis G. The TIMI risk score for unstable angina/non-ST elevation MI: a method for prognostication and therapeutic decision making. *JAMA* 2000;284:835-42.
 16. Apple FS, Wu AHB and Jaffe AS. European Society of Cardiology and American College of Cardiology guidelines for redefinition of myocardial infarction: How to use existing assays clinically and for clinical trials. *Am Heart J* 2002;144:981-6.
 17. Antman EM. Decision Making with Cardiac Troponin Tests [editorial]. *N Engl J Med* 2002;346:2079-2082.
 18. Packham C, Gray D, Weston C, Large A, Silcocks P and Hampton J. Changing the diagnostic criteria for myocardial infarction in patients with a suspected heart attack affects the measurement of 30 day mortality but not long term survival. *Heart* 2002;88:337-342.
 19. Koukkunen H, Penttilä K, Kempainen A, Penttilä I, Halinen MO, Rantanen T. Differences in the diagnosis of myocardial infarction by troponin T compared with clinical and epidemiologic criteria. *Am J Cardiol* 2001;88:727-73.

20. Ferguson JL, Beckett GJ, Stoddart M, Walker SW, Fox KAA. Myocardial infarction redefined: the new ACC/ ESC definition, based on cardiac troponin, increases the apparent incidence of infarction. *Heart* 2002;88:343-347.
21. Kontos MC, Fritz ML, Anderson FP, et al. Where do you draw the line? Implications of the new troponin standard on the prevalence of myocardial infarction [abstract]. *Circulation* 2001;104:II709. Abstract.
22. Polanczyk CA, Lee TH, Cook F, 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.
23. Newby LK, Christenson RH, Ohman M, et al for the GUSTO-IIa Investigators. Value of serial troponin T measures for early and late risk stratification in patients with acute coronary syndromes. *Circulation* 1998;98:1853-1859.
24. Newby LK, Kaplan AL, Granger BB, Sedor F, Califf RM, Ohman M. Comparison of cardiac troponin T versus creatine kinase-MB for risk stratification in a chest pain evaluation unit. *Am J Cardiol* 2000;85:801-805.
25. Collinson PO, Premachandram S, Hashemi K. Prospective audit of incidence of prognostically important myocardial damage in patients discharged from emergency department. *Br Med J* 2000;320:1702-5.
26. Meier MA, Al-Badr WH, Cooper JV, Kline-Rogers EM, Smith DE, Eagle KA. The new definition of myocardial infarction. Diagnostic and prognostic implications in patients with acute coronary syndromes. *Arch Intern Med* 2002;162:1585-1589.
27. Antman EM, McCabe CH, Gurfinkel EP, et al for the TIMI 11B Investigators. Enoxaparin prevents death and cardiac ischemic events in unstable angina/ Non-Q-wave myocardial infarction. Results of the Thrombolysis In Myocardial Infarction (TIMI) 11B Trial. *Circulation* 1999;100:1593-1601.
28. Heeschen C, Hamm CW, Goldmann B, Deu A, Langenbrink L, White HD for the PRISM Study Investigators. Troponin concentration for stratification of patients with acute coronary syndromes in relation to therapeutic efficacy of tirofiban. *Lancet* 1999;354:1757-62.

29. The Platelet Receptor Inhibition in Ischemic Syndrome Management (PRISM) Study Investigators. A comparison of aspirin plus tirofiban with aspirin plus heparin for unstable angina. *N Engl J Med* 1998;338:1498-505.
30. The Fragmin and Fast Revascularisation during Instability in Coronary Artery Disease (FRISC II) Investigators. Invasive compared with non-invasive treatment in unstable coronary-artery disease: FRISC II prospective randomized multicentre study. *Lancet* 1999;354:708-15.
31. The Fragmin and Fast Revascularisation during Instability in Coronary Artery Disease (FRISC II) Investigators. Long-term low-molecular-mass heparin in unstable coronary-artery disease: FRISC II prospective randomized multicentre study. *Lancet* 1999;354:701-7.
32. Lindahl B, Diderholm E, Lagerqvist B, Venge P, Wallentin L for the FRISC II Investigators. Mechanism behind the prognostic value of troponin T in unstable coronary artery disease: a FRISC II substudy. *J Am Coll Cardiol* 2001;38:979-86.
33. Wallentin L, Lagerqvist B, Husted S, Kontny f, Ståhle E, Swahn E for the FRISC II Investigators. Outcome at 1 year after an invasive compared with a non-invasive strategy in unstable coronary-artery disease: the FRISC II invasive randomized trial. *Lancet* 2000;356:9-16.
34. Zarich S, Bradley K, Seymour J, et al. Impact of troponin T determinations on hospital resource utilization and costs in the evaluation of patients with suspected myocardial ischemia. *Am J Cardiol* 2001;88:732-736.
35. Hillis GS, Fox KAA. Cardiac troponins in chest pain can help in risk stratification. [editorial] *Br Med J* 1999;319:1451-2.
36. Pell JP, Simpson E, Rodger JC, Finlayson A, Clark D, Anderson J, Pell ACH. Impact of changing diagnostic criteria on incidence, management, and outcome of acute myocardial infarction: retrospective cohort study. *Br Med J* 2003;326:134-5.

Anexo I

TABELA DESCRITIVA DOS 40 CASOS DE IAM REDEFINIDO.

N	Iniciais	Idade (anos)	Sexo M/F	Dor típica Sim/Não	História Prévia Sim/Não	Manejo Inicial (*)	Tempo de Permanência (dias)	Diagnóstico Médico (†)	Complicações (‡)	Procedimentos Realizados (§)	Readmissão Sim/ Não
27	PRPM	35	M	Não	Sim	1, 2, 3 e 4	1	CE			
58	OPBC	64	M	Sim	Sim	1 e 2	2	CE			
142	RPB	49	M	Não	Sim	1 e 3	1	CE		ACTP	Sim
167	JPS	53	M	Sim	Sim	1 e 3	1	OD			
174	OV	75	M	Sim	Sim	1, 2, 3 e 5	21	IM		CRM	
202	LID	55	F	Sim	Sim	1, 2, 4 e 5	21	AI	I		
203	MEMR	56	M	Sim	Sim	1, 2, e 3	4	AI		ACTP	
207	PMSS	90	F	Sim		1, 2 e 3	4	AI			
210	JAMD	67	M	Sim	Sim	1, 2 e 4	1	OD			
212	ACVC	65	M	Sim	Sim	1, 2 e 3	3	CE			
213	SSO	73	M	Sim	Sim	1, 2, 3, 4 e 5	7	AI		ACTP	
230	MAOS	77	F	Sim	Sim	1, 2, 3, 4 e 5	14	AI	AR		
275	SLR	50	M	Sim	Não	1, 2 e 3	13	OD			
313	COM	76	M	Sim	Sim	1, 2, 3 e 5	33	AI		CRM	

321	MAF	55	M	Sim	Sim	1, 2 e 3	13	AI		
354	ASD	47	M	Sim	Sim	1	3	OD		
363	SSS	72	M	Sim	Não	1, 2, 3, 4 e 5	12	AI		ACTP
364	EDB	76	F	Sim	Sim	1, 2, 4, 5 e 6	18	AI	AR	Cateterismo
376	IRTD	71	M	Sim	Não	1, 3 e 5	11	AI		
379	MNBA	41	F	Sim	Não	1 e 4	2	OD		
380	EGR	77	F	Sim	Sim	1, 2, 3, 4 e 6	12	AI		ACTP
417	EB	55	M	Sim	Sim	1, 3 e 4	2	CE		
418	ITLL	53	F	Sim		1, 2, 3, 4 e 7	36	CE		ACTP
428	IRM	71	F	Sim	Sim					
450	JASC	42	M	Sim	Sim	1, 2, 3, 5 e 6	4	AI		Sim
466	SD	50	F	Sim	Sim	1, 2, 3, 4 e 5	5	AI		
467	JLPS	50	M	Sim	Não	1, 3, 4 e 5	5	AI		ACTP
470	RISR	65	F			1 e 4	1	OD		
509	CCPS	54	M	Sim	Sim	1, 2, 4 e 5	10	CE		
516	RSN	73	M	Sim	Sim	1, 3 e 5	1	OD		
550	ARS	62	M	Sim	Sim	2	5	AI		CRM
560	WS	58	F	Sim	Sim	1, 2, 3, 4 e 5	9	AI	ICC/ CC, O	CRM
563	WO	75	M	Sim	Sim	1, 2, 4 e 5	28	CE	ICC/ CC, A, O	Cateterismo
565	OCM	76	M	Sim	Sim	1, 2, 3, 4, 5 e 6	28	AI	AR	ACTP

600	MSP	38	F	Sim	Não	1, 2, 3 e 5	4			ACTP
608	OLS	82	M	Não	Não	1, 2, 6 e 7	4	AI		
624	CP	47	M	Sim	Não	1, 2, 5 e 6	4	OD		
629	ARC	43	F	Sim	Não	1, 2 e 3	2			
643	OJM	66	M	Não	Não	1, 2, 4 e 5	6	AI		
660	CWG	41	F	Sim	Sim	1, 2, 4 e 5	22	AI		CRM
661	IJS	50	M	Sim	Sim	1, 2, 3 e 5	25	AI		CRM
676	VDL	78	M	Não	Não	1, 2, 3	7	AI		Cateterismo e ACTP
716	DSV	54	M	Sim	Sim	1, 2 e 3	2	CE	ICC/ CC	

* **Manejo inicial:** 1) ASS; 2) Nitrato; 3) Beta-bloqueador; 4) IECA; 5) Heparina, 6) Antagonista do cálcio, 7) Insulina, 8) Trombolítico e 9) ACTP primária

† **Diagnóstico médico:** IM, Infarto do Miocárdio; AI, Angina Instável; CE, Cardíaca Estável, OD, Outro Diagnóstico

‡ **Complicações:** AR, Angina Recorrente; ICC/ CC, Insuficiência Cardíaca Congestiva/ Choque Cardiogênico; A, Arritmias; VM, Ventilação Mecânica; I, Infecções, O, Óbito

§ **Procedimentos de revascularização:** ACTP, Angioplastia Coronariana Transluminal Percutânea, CRM, Cirurgia de Revascularização Miocárdica

Anexo II

Artigo em inglês

Clinical and Economic Impact of the Redefinition of Myocardial Infarction Diagnostic Criteria

Author: Samir Schneid

Supervisor: *Carisi A Polanczyk*

Program of Postgraduation in Medicine – Cardiology
Federal University of Rio Grande do Sul (UFRGS), Brazil

Abstract

Background: Studies on the clinical implications of the new criteria for acute myocardial infarction (AMI), incorporating cardiac markers of myocardial injury, are scarce in the literature. The prevalence of AMI and its complications are directly dependent on the diagnostic criteria used.

Objective: To evaluate the diagnostic, prognostic and economic impact of the new diagnostic criteria for AMI proposed by the AHA/ ESC, using cardiac troponin T (cTnT) as cardiac marker.

Methods: Patients consecutively admitted in the emergency department with chest pain and suspect acute coronary syndrome from July, 1999 to January, 2002 were enrolled in this study. Clinical characteristic, hospital management and outcomes were prospectively recorded. Total CK, CK-MB activity and cTnT were measured in a sample of 363 patients, representative of all cohort. Patients without AMI by traditional criteria and cTnT $\geq 0,2$ mg/dl were coded as redefined AMI. Major cardiac events evaluated were: recurrent angina, congestive heart failure, cardiogenic shock and death, and revascularization procedures. In-hospital management and reimbursement rates were also analyzed.

Results: Among 363 patients, 59 (16%) patients had AMI by conventional criteria, whereas 48 (13.5%) had redefined AMI, an increase of 71% in the incidence. Patients with redefined AMI were significantly older, more male, presented with atypical chest pain and had more diabetes mellitus. In the multivariate analysis, redefined AMI was associated with 5.1 fold higher in-hospital death [95%CI 1.0-28] and a 3.4 fold more cardiac events [95% CI 1.1-10] compared to those without AMI. In-hospital management was similar between patients defined by new and old criteria, except for revascularization procedures,

which were less frequent in the redefined group (25% versus 51%, $P < 0.01$). This group had longer length of hospital stay and were submitted latter to invasive procedures. From hospital perspective, based on DRGs (diagnoses related group) payment system, adoption of AMI redefinition would increase 9% in the reimbursement rate or R\$ 2756 per 100 patients evaluated.

Conclusions: The new criteria result in a substantial increase in the diagnosis of AMI. In addition, it will allow identification of high risk patients with prognosis similar to those diagnosed by classic criteria. Efforts should be made to reinforce the adoption of AMI redefinition, which could result in a more qualified and efficient management of acute coronary syndrome patients.

Introduction

In patients presenting with chest pain and suspected acute coronary syndrome (ACS), the importance of a fast and accurate diagnosis has gained increased importance. A considerable percentage of these patients are at risk of cardiovascular events such as serious arrhythmia, congestive heart failure and death within a short or medium term. The economic burden of this problem is also impressive. The annual cost of evaluating patients presenting with chest pains in emergency departments in the US amounts to US\$ 6 billion annually.¹

For many years, the identification of patients with Acute Myocardial Infarction (AMI) was based on data from clinical history, ECG and serum enzyme assays (usually CK total and isoenzymes).^{2,3} With biotechnology advances, more sensitive and specific markers of myocardial, such as cardiac troponins, have been developed.⁴⁻⁷ It is estimated that patients with elevated troponin levels are at a 3 to 5 times greater risk of non-fatal infarction or death when compared with those with normal troponin levels.⁸ As consistent evidence mounted and demonstrated that biochemical markers are better predictors and are more sensitive in detecting small amounts of myocardial necrosis, a revision of existing AMI criteria was imperative.

In September 2000, a joint Committee of the European Society of Cardiology and the American College of Cardiology proposed a redefinition of the criteria for myocardial infarction.⁹ This redefinition is deeply based in the inclusion of new serum markers, specially the troponins, as a key diagnostic tool associated with clinical and ECG data suggestive of ischemia.

In spite of all evidence favoring the effectiveness and efficiency attained with the use of new markers, several institutions have not yet replaced traditional markers nor do

they have made cardiac troponins available.^{10,11} Only 70% of European and North American hospitals report routinely using troponins, a percentage that is probably lower than that found in countries of Africa, Asia and Latin America.^{12,13} Furthermore, there is little information available on the clinical and economic impact of redefined AMI, particularly when applied to unselected cohorts of patients.

In this context, this study aims at assessing the clinical impact of the redefinition of the traditional criteria for the diagnosis of AMI in face of the redefined criteria proposed in international literature. Aspects related to the diagnosis, prognosis and its potential effect on management as well as its implications for resource allocation were evaluated in this study.

Patients and Methods

Patients

Consecutive patients who presented at the Emergency Department of the Hospital de Clinicas de Porto Alegre (HCPA) with a major complaint of chest pain between July 1999 and January 2002. The HCPA is a general public tertiary teaching hospital with 700 beds and offers several different clinical and surgical specialties. The present study was approved by the Ethics and Research Committee of the HCPA.

Patients over 18 years with a complaint of retrosternal or precordial pain radiating to the left or right arm and/or shoulder, jaw and/or neck or epigastric tract where acute coronary Syndrome (ACS) was suspected or when this diagnosis was not ruled out by the emergencist were considered eligible for this study. Patients were included if they presented at the Emergency Department or at the ICU of the Hospital. Chest pain that could be attributed to local trauma, abnormalities on chest X-rays or skin injuries were excluded.

Methods

The design was a prospective cohort study. The variables recorded were demographic characteristics; etiology of pain, patient referral, time elapsed between symptom onset and clinical evaluation, electrocardiogram (ECG), treatment prescribed and diagnostic tests ordered. Data collection form also included information on other clinical variables and tests commonly used in risk stratification algorithms, as described in the literature. After patient enrollment and data collection in the emergency department, patients were followed up during their hospital stay to record information on their clinical outcome and complications as well as diagnostic and therapeutic procedures performed.

All researchers were medical students and physicians who received training to standardize data collection procedures. Bimonthly meetings with all researchers were held to warrant research progress and to review procedures and the quality of the data collected.

Admission of patients with chest pain was checked three times a day at the Emergency Department. The researchers had no influence on the patient's diagnosis or treatment. After eligible patients had been identified and the data collected at the ED, there was regular follow-up of these patients during their stay at the hospital to collect data on clinical outcomes and the diagnostic and therapeutic procedures used.

Outcomes

The diagnosis of AMI was based on the World Health Organization (WHO) criteria: 1) characteristic enzymatic curve, showing increased CK-MB or levels exceeding than 5% of the CK value; 2) ECG showing new pathological Q-waves (≥ 0.04 seconds) and a reduction $\geq 25\%$ in the R-wave amplitude when compared with the Emergency Department ECG; 3) sudden death unexplained by other cardiac causes.^{2,3}

In addition to this classification, patients were also codified using the redefined AMI classification proposed by the Joint European Society of Cardiology and American College of Cardiology Committee for the Redefinition of Myocardial Infarction.⁹ According to the redefined criteria for the diagnosis of a recent AMI or in evolution, a diagnosis of AMI can be made if there is a typical increase followed by a gradual fall in troponin or a faster increase followed by a fall in CK-MB in combination with at least one of the following: 1) ischemic symptoms; 2) development of pathological Q waves in the ECG or 3) ECG changes suggestive of ischemia (ST-segment elevation or depression). In

agreement with these criteria, the maximum concentration of troponin T that exceeded the decision limit for AMI on at least one occasion during the first 24h following the index clinical event was used to reclassify infarction.

Patients were also assessed to determine characteristics of their chest pain and presence of high-risk factors. According to diagnostic criteria described in the literature, patients were classified as having high-risk angina when they also showed ECG changes compatible with new ischemia and/or elevation in serum markers without fulfilling the criteria for AMI.

Major cardiac events considered were the development of recurrent angina, congestive heart failure (CHF), serious ventricular arrhythmia, cardiogenic shock, need for mechanical ventilation and death.

Blood Samples

As patients were enrolled in the ED, all blood samples sent to the Biochemistry Lab for measurement of CK activity and CK-MB isoenzyme were identified. CK activity is determined *in vitro* with a spectrophotometric assay using a Bayer™ kit in the Advia 1650™ Chemistry System. Standard CK activity values at 37°C are ≤ 165 U/l for female patients and ≤ 190 U/l for males. To measure CK-MB activity, the biochemists at the Lab use a commercial kit (Granutest® 2.5 Merck™) in the same chemistry system listed above and results are deemed normal up to 25 U/l. Fractions of these samples were set aside, stored and frozen at -70°C for later processing. These consecutive samples of a non-selected population were later processed to determine cardiac troponin T (cTnT) levels.

Cardiac Troponin T

The cTnT was measured using the electrochemiluminescence immunoassay “*ECLIA*” using commercially available Roche™ kits: third-generation Troponin T STAT® (*Short Turn Around Time*). These reagents were processed in the Elecsys 2010® immunoassay system located at the lab, under the supervision of one of the researchers. These assays use monoclonal antibodies in a sandwich-style reaction to determine quantitatively *in vitro* the presence of Troponin T in serum. Interassay coefficients of variation for Troponin T STAT® were 2.79% for pathological values and 4.96% for normal values. The intra-assay coefficient of variation of Troponin T STAT® was 3.35%.

Data Analysis

All data collected were entered into a database using Microsoft® Access 97 and later analyzed using the SAS for Windows (release 6.12) statistical software. For the descriptive data, categorical variables were listed as percentages with a 95% confidence interval and continuous variables were listed as mean values with standard deviation. In the case of comparisons between different groups, Fisher’s Exact Test was used for categorical variables and Student’s T Test or Analysis of Variance (ANOVA) for normally distributed continuous variables. To test for associations between categorical variables, the chi-square test was used for different degrees of freedom and the Mantel-Haenszel test was used for trend, whenever appropriate.

Sensitivity was defined as the number of patients with the outcome and an abnormal test result divided by the total number of patients with the outcome. Specificity was defined

as the number of patients without the outcome and with normal test results divided by the total number of patients without the outcome.

In the present study, for the redefinition of AMI, peak values of cTnT ≥ 0.1 mg/ dl and cTnT ≥ 0.2 mg/ dl were used as cutoff. A cTnT ≥ 0.1 mg/dl is the reference AMI value established for this assay using the ROC curve. Considering that cTnT assay used does not have a coefficient of variation $<10\%$ in its 99th percentile, a higher value of cTnT (≥ 0.2 mg/dl) was selected as cutoff to minimize false positives results.¹⁴ All subjects who were not diagnosed with AMI by the assistant physician but presented cTnT levels above these levels were classified as redefined AMI. Troponin T measurements were performed before myocardial revascularization procedures, samples collected after that were excluded.

Multiple regression logistic analysis was used to estimate the independent value of redefined AMI. The models were built with variables associated with the outcomes of interest, hospital death and combined major cardiac events in the univariate analysis and also using clinically relevant characteristics described in the literature. A clinical risk score was developed in order to clarify the independent role of the redefined diagnosis of infarction in relation to characteristics known to be related with poor prognosis. This score was developed in the whole cohort of patients presenting at the ED with suspected ACS (n=740) and was later validated in the troponin assay subsample (n=363). Development of cardiac events was estimated for three groups: (1) AMI according to traditional criteria; (2) AMI according to the redefined criteria and (3) cases without AMI. Values of $p < 0.05$ were considered statistically significant.

Costs and Hospital Reimbursement

Troponin T costs are not included in any payable price list of the Brazilian Public Healthcare System (SUS). In order to assess the impact of this additional cost on the hospital's resources, expected reimbursement rate for the hospital with and without the use of the new markers was estimated. Two different scenarios were considered with: (1) mean values paid for each clinical diagnosis to HCPA in 2002, without taking into account any procedures or additional amounts and, (2) fixed amounts paid by the SUS to other public institutions.

Conflict of Interests

Some of the assays used in these study were supplied by the Roche™ Laboratories (Troponin T STAT®). No other form of remuneration or connection involving the researchers exists. All data were analyzed and reported independently by the authors.

Results

Sample characteristics

From July 1999 to January 2001, 1,003 patients with chest pain presenting at the ED or admitted to the ICU of the HCPA were included in the study. 78% of these (740 subjects) were given a diagnosis of suspected Acute Coronary Syndrome (ACS) and cardiac enzyme were ordered. Fractions of these samples were set aside for cTnT assays in 363 patients (36% of the initial sample and approximately half (49%), of the sample that required blood sampling). These patients had similar baseline characteristics to the whole group and constitute this study population. For the purposes of this study, this sample was considered representative of the sample that had blood sampled for conventional tests considering patients' demographic and clinical characteristics at admission.

Cases of Redefined Acute Myocardial Infarction

Of the 363 patients in the study, 59 (16%) were diagnosed with AMI and 102 (28%) with unstable angina. Considering elevated cTnT levels in the first 24 hours as a criterion for AMI, there would be a considerable increase in the number of cases classified as AMI. If values of cTnT ≥ 0.2 ng/ ml were used as cutoff, this diagnosis would be made in 40 additional cases (11%) and with lower cutoff, cTnT ≥ 0.1 ng/ ml, 49 additional cases would receive the same diagnosis (13.5%). The adoption of this redefined criterion would result in a 71% increase in new cases if a threshold of 0.2 ng/ ml were used or an 84% increase for a lower cTnT cutoff (0.1 ng/ml).

Clinical characteristics and outcomes in patients with redefined AMI

To minimize false-positive elevations or spurious values, redefined AMI cases were considered if serum cTnT was higher than 0.2 ng/ml. Table 1 presents the clinical characteristics, physical exam and tests results on patients diagnosed with AMI using the classical criteria, the redefined criteria and of those who were not diagnosed with infarction during their stay in hospital according to either criteria listed. It should be noted that the patients diagnosed with redefined AMI are significantly older, male, with a higher incidence of diabetes mellitus. Physical examination of the redefined AMI cases revealed a higher percentage of signs of pulmonary or systemic congestion when compared with classical AMI subjects or those without AMI (30% v. 20% e 14%, respectively).

Although the CK-total and CK-MB activity values did not meet the criteria for a diagnosis of acute infarction, the mean values of these markers in the redefined AMI group were significantly higher than among those with no infarction. If cTnT is used as a gold standard for AMI, the sensitivity of CK-MB activity would be 68% and its specificity would reach 93% for detecting the 99 AMI cases. If the cutoff of CK-MB activity is lowered to the normality threshold (25 UI/l), sensitivity would increase to 90% while specificity decrease to 64%, with an overall accuracy of 83.2%. In the subjects with no diagnosis for AMI, 24% displayed detectable cTnT levels.

Most redefined AMI cases occurred among patients who were diagnosed with unstable angina, although a considerable percentage were discharged with a ruled out ACS diagnosis (Table 1).

Redefined AMI prognosis

The redefinition of AMI showed a significant association with in-hospital prognosis. As expected, subjects with classical AMI showed a higher risk of hospital death and major cardiac events (recurrent angina, congestive heart failure, cardiogenic shock, arrhythmia, need for mechanical ventilation and death) when compared with those with no infarction. Patients with redefined AMI had a 7.1 times greater risk [CI 95% 1.4-36] of hospital death and 5.4 times greater risk [IC 95% 1.9-15] of combined events when compared with those subjects without AMI (Figure 1).

In the multivariate analysis, after adjusting for predictors of poor prognosis, the diagnosis of classical AMI and that provided by the redefined criteria remained independently associated with hospital outcomes (Table 2).

Clinical risk score

To estimate the additional value of redefined AMI in the risk stratification of these patients, a clinical score based on patient history, physical examination and ECG information collected upon presentation at the ED was developed. Following a univariate analysis, the following variables were identified as predictors of hospital death and major cardiac events: age \geq 65 years, previous history of angina, myocardial infarction or cardiac catheterization, 2 or more traditional risk factors for CHD or diabetes mellitus, clinical evidence of pulmonary or systemic congestion, tachycardia or systolic blood pressure $<$ 100 mmHg and ECG changes suggestive of ischemia. The clinical score was developed by means of the combination of all these variables in a similar way to what is reported in medical literature.¹⁵ Hospital death, major cardiac events and revascularization procedures increased as the score increased (Table 3). The model presented good accuracy for these

events ('c' statistics 0.74, 0.70 and 0.59, respectively), both in the whole cohort of subjects with suspected coronary syndrome (n=740) and in the sample of this study (363 subjects).

Using this clinical score, patients with classical AMI and those with no AMI were further stratified. However, subjects classified as redefined AMI show an intermediate level of risk which was not affected by the risk score is used (Figure 2), reinforcing its independent and unique value.

The inclusion of the CK-MB activity level as one variable in the clinical score increased its accuracy in the prediction of events. However, if redefined AMI patients are stratified in combination with this new score, the new group of identified infarctions remains at an intermediate level of risk and is not further separated by means of the clinical score (Figure 3).

Hospital management

Overall, hospital evaluation of redefined AMI patients was similar to that performed in classical AMI patients. However, it is expected that if troponin assays had been available, invasive diagnostic and revascularization procedures would have been more frequent. Overall, the pharmacological management of both groups was also similar, with the use of low molecular weight heparin being lower in the redefined group (Table 4).

Time elapsed from the patient's presentation to the cardiac catheterization and revascularization procedures were different among groups. Redefined AMI subjects were submitted later to cardiac catheterization and revascularization procedures when compared with classical AMI and no infarction subjects that underwent percutaneous procedures. As expected, the length of hospital stay was longer among these patients (10.5 v. 7.2 and 6.1

days, respectively). Seven patients (19%) of the 40 redefined AMI cases stayed less than 24 hours in hospital.

Cost and hospital reimbursement

The cost of the cTnT assay was US\$ 2.63. The amount paid to the HCPA in 2002 was US\$ 166.30 for each diagnosis of AMI and US\$ 83.21 for each case of ACS. Assuming that the redefined AMI cases would have received a similar treatment, for every 100 patients evaluated average reimbursement would increase from US\$ 9,674.67 to US\$ 10,593.67 (+ US\$ 919, or +9%). In those institutions where the Brazilian Public Health System reimbursements for these diagnoses are lower (US\$ 100.75 for AMI and US\$ 52.09 for ACS), the amounts paid with the redefinition of AMI could increase by US\$ 537.67 (+8%) for every 100 patients with suspected ACS whose cTnT is measured. If changes in AMI diagnosis lead to a more aggressive management of the patients with AMI than that performed on ACS, the reimbursement values could be even greater.

Discussion

The redefinition of the diagnostic criteria for AMI was a source of heated debate over the last few years. There are several elements in this redefinition that are open to questioning, such as the lack of standards and accuracy of available troponin assays and the inclusion of post-revascularization procedures.¹⁶ However, there is an overall agreement that these new concepts represent a step ahead in contemporary cardiology.¹⁷ A better understanding of the consequences of redefined AMI in its diverse dimensions may help to foster this process. In this context, this study offers data on the value of incorporating these redefined criteria into clinical practice.

Our data suggest that the adoption of the internationally advocated redefined AMI criteria has significant and clinically relevant implications in the treatment of suspected ACS patients. If these criteria were applied to the heterogeneous sample of subjects in the current study, there would be at least a 71% increase in AMI cases. These new cases are at increased risk for cardiovascular events and hospital death when compared to subjects with no infarction, independently of the other characteristics of poor prognosis. Although the management of these patients is very similar to that used with patients with classical AMI, the time elapsed until invasive procedures are performed as well as the length of their hospital stay was greater among the redefined AMI cases. For this reason and also because of the increase in reimbursements provided by these new cases, under an institutional perspective, the financial return of the use of troponins in the assessment of ACS may outweigh its cost.

From an epidemiological standpoint, it is expected that this redefinition will cause the number of infarctions to increase in the next few years, although different studies present conflicting estimates.¹⁸ Koukkunen et al. studied 559 subjects admitted with

suspected ACS.¹⁹ These authors reported a 33% increase in the number of AMI cases when the AMI diagnosis was made using increased cTnT. If the same cutoff is considered, cTnT >0.10 ng/ml, the increase in new cases in the present study would amount to 84%. Ferguson et al. demonstrated that the percentage of AMI cases would increase from 29% to 37.5% if the redefined criteria were used.²⁰ These increases in percentage values seem to be related to the population studied, the assays used, their coefficients of variation and the cutoff selected. Kontos et al. showed that by using different troponin thresholds (lower, ideal and upper), infarction cases would increase by 23%, 85% and 164%, respectively.²¹

The rationale for the redefinition of AMI came with studies of more sensitive myocardial injury biochemical markers that were consistently associated with poor prognosis.²²⁻²⁵ The findings from our study reinforce this view because if adopted, they would allow physicians to identify a higher risk group that would otherwise go unnoticed or might be identified only later in the progression of the disease. The few existing studies that have proposed to assess hospital events using redefined AMI did not show significant differences when compared to classical AMI. Meier et al. found a considerable number of suspected ACS patients (10.8%) that were diagnosed with AMI as a result of the redefined criteria but they were not able to identify any difference in hospital events after adjusting for other characteristics.²⁶ Our study showed some discrepancies in relation to Meier's findings. In the current study, the redefined AMI patients had worse prognosis, but not as unfavorable as that of classical AMI patients. This discrepancy could be partly attributed to the inclusion of unselected subjects with suspected ACS at different risk levels, which is in disagreement with the procedure described by Meier et al., where only high-risk ACS patients were included.

One of the main controversies surrounding the diagnostic redefinition of AMI concerns whether it would result in a distinct management from actual practice and how independent this information would be from other high-risk characteristics well known. To address this issue, a multivariate analysis was carried out using the infarction classification as an independent variable. Both in the multivariate model and in that produced with the clinical score, subjects classified as redefined AMI would be at a greater cardiovascular risk not identifiable by other clinical information.

Furthermore, these results indicate that the availability of tests such as cTnT for the supplementary diagnostic assessment of suspected ACS patients in Emergency Departments has implications that extend far beyond its importance in diagnosis. There is plenty of evidence demonstrating the relevance of these tests in guiding specific management, such as the administration of low molecular weight heparin,²⁷ use of glycoprotein IIb/IIIa inhibitors^{28,29} or the indication for invasive myocardial revascularization procedures.³⁰⁻³³ Although from a pharmacological point of view the management of these patients was close to ideal, there is potential for further improvement. For example, revascularization procedures were frequent, but less than would be expected for this risk group. The results found suggest that a longer time elapses before invasive procedures were actually performed. The use of cTnT could prove useful in reducing the waiting time before deploying more aggressive, efficient procedures in these cases, which could result in greater effectiveness at a lower cost. This expectation was already suggested by Zarich et alii. In a randomized clinical trial, these authors demonstrated that the assessment of suspected ACS patients using troponins reduces the length of hospital stay and costs when compared with assessment using conventional CK-MB assay.³⁴

In addition, the redefined AMI diagnosis also has an impact on other dimensions that were not addressed in this study. It is widely known that although the early diagnosis of AMI may favor both patient and physician by offering a more precise assessment and appropriate guidance, it may also be a burden on the patient. Occasionally, an AMI diagnosis may induce inactivity and a feeling of disability for some tasks among patients, thus generating worry and additional anxiety. This may also lead to an additional number of individuals becoming economically unproductive and resulting in higher costs to cover healthcare expenditures (hospitals, physicians, medicines, health insurance, etc).

Some potential limitations of the current study deserve attention. This study performed a retrospective diagnosis of redefined AMI cases based on cTnT values collected in the ED. Since patients studied represent a heterogeneous group with a higher number of comorbidities, some of the cases identified as redefined AMI might be attributed to cTnT false-positives caused by other diseases (renal failure, massive pulmonary embolism) or increases not related to ischemia (myocarditis, congestive heart failure). To minimize this problem the cTnT cutoff used in the redefinition of AMI was above the 99th percentile, recommended by the International Committee. In addition, we evaluated only those subjects for whom a CK-MB assay was requested by the emergencist; therefore, there might have been other AMI cases, where blood was not sampled, that could have been missed.

In conclusion, the redefinition of diagnostic criteria for AMI proposed by the European Society of Cardiology and the American College of Cardiology, based strongly on the incorporation of new assays of myocardial injury, has implications that extend beyond mere semantics.^{35, 36} The results in this study suggest that the use of redefined AMI criteria is a better tool for risk stratifying patients with suspected ACS, and it is likely to

streamline the management of these patients in clinical practice. Prospective studies with a follow-up of redefined AMI cases are needed to confirm these findings.

References:

1. Strussman BJ. National Center for Health Statistics. National hospital ambulatory medical care survey: 1995: emergency department summary. Advanced data from vital and health statistics. No. 285 Hyattsville, MD: Public Health Service, 1997. (DHHS publication no. (PHS) 97-1250.).
2. Joint International Society and Federation of Cardiology/ World Health Organization Task Force on Standardization of Clinical Nomenclature. Nomenclature and criteria for diagnosis of ischemic heart disease. *Circulation* 1979;59(3):607-9.
3. Gillum RF, Fortmann SP, Prineas RJ and Kottke TE. International diagnostic criteria for acute myocardial infarction and acute stroke. *Am Heart J* 1984;108(1):150-158.
4. Hamm CW, Ravkilde J, Gerhardt W, et al. The prognostic value of serum troponin in unstable angina. *N Engl J Med* 1992;327:146-50.
5. 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.
6. Ohman EM, Armstrong PW, Christenson RH, et al. Cardiac troponin T levels for risk stratification in acute myocardial ischemia. *N Engl J Med* 1996;335:133-41.
7. Lindahl B, Venge P, Wallentin L for the FRISC Study Group. Relation between troponin T and the risk of subsequent cardiac events in unstable coronary artery disease. *Circulation* 1996;93:1651-1657.
8. Heidenreich PA, Alloggiamento T, Melsop K, McDonald KM, Go AS, Hlatky MA. The prognostic value of troponin in patients with non-ST elevation acute coronary syndromes: a meta-analysis. *J Am Coll Cardiol* 2001;38:478.
9. Alpert JS, Antman E, Apple F, Armstrong PW, Bassand JP, de Luna AB, et al. The Joint European Society of Cardiology/ American College of Cardiology Committee. Myocardial infarction redefined – A consensus document of the Joint European Society of Cardiology/ American College of Cardiology

- Committee for the redefinition of myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol* 2000;36:959-69.
10. Newby LK, Alpert JS, Ohman EM, Thygesen K, Califf RM. Diagnosis of myocardial infarction. Results of expert meetings. Changing the diagnosis of acute myocardial infarction: Implications for practice and clinical investigations. *Am Heart J* 2002;144:957-980.
 11. Pell ACH and Pell JP. Was it a heart attack? Variations in access to and interpretation of troponin assays are wide [letter]. *Br Med J* 2002;324:1216.
 12. Ottani F, Galvani M, Nicolini FA, et al. Elevated cardiac troponin levels predict the risk of adverse outcome in patients with acute coronary syndromes. *Am Heart J* 2000;140:917-27.
 13. White HD. Things ain't what they used to be: Impact of a new definition of myocardial infarction. *Am Heart J* 2002;144:933-937.
 14. Richards M, Lainchbury JG, Nicholls MG. Unsatisfactory redefinition of myocardial infarction [commentary]. *Lancet* 2001;357:1635-6.
 15. Antman EM, Cohen M, Bernink PJ, McCabe CH, Horacek T and Papuchis G. The TIMI risk score for unstable angina/non-ST elevation MI: a method for prognostication and therapeutic decision making. *JAMA* 2000;284:835-42.
 16. Apple FS, Wu AHB and Jaffe AS. European Society of Cardiology and American College of Cardiology guidelines for redefinition of myocardial infarction: How to use existing assays clinically and for clinical trials. *Am Heart J* 2002;144:981-6.
 17. Antman EM. Decision Making with Cardiac Troponin Tests [editorial]. *N Engl J Med* 2002;346:2079-2082.
 18. Packham C, Gray D, Weston C, Large A, Silcocks P and Hampton J. Changing the diagnostic criteria for myocardial infarction in patients with a suspected heart attack affects the measurement of 30 day mortality but not long term survival. *Heart* 2002;88:337-342.
 19. Koukkunen H, Penttilä K, Kempainen A, Penttilä I, Halinen MO, Rantanen T. Differences in the diagnosis of myocardial infarction by troponin T compared with clinical and epidemiologic criteria. *Am J Cardiol* 2001;88:727-73.

20. Ferguson JL, Beckett GJ, Stoddart M, Walker SW, Fox KAA. Myocardial infarction redefined: the new ACC/ ESC definition, based on cardiac troponin, increases the apparent incidence of infarction. *Heart* 2002;88:343-347.
21. Kontos MC, Fritz ML, Anderson FP, et al. Where do you draw the line? Implications of the new troponin standard on the prevalence of myocardial infarction [abstract]. *Circulation* 2001;104:II709. Abstract.
22. Polanczyk CA, Lee TH, Cook F, 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.
23. Newby LK, Christenson RH, Ohman M, et al for the GUSTO-IIa Investigators. Value of serial troponin T measures for early and late risk stratification in patients with acute coronary syndromes. *Circulation* 1998;98:1853-1859.
24. Newby LK, Kaplan AL, Granger BB, Sedor F, Califf RM, Ohman M. Comparison of cardiac troponin T versus creatine kinase-MB for risk stratification in a chest pain evaluation unit. *Am J Cardiol* 2000;85:801-805.
25. Collinson PO, Premachandram S, Hashemi K. Prospective audit of incidence of prognostically important myocardial damage in patients discharged from emergency department. *Br Med J* 2000;320:1702-5.
26. Meier MA, Al-Badr WH, Cooper JV, Kline-Rogers EM, Smith DE, Eagle KA. The new definition of myocardial infarction. Diagnostic and prognostic implications in patients with acute coronary syndromes. *Arch Intern Med* 2002;162:1585-1589.
27. Antman EM, McCabe CH, Gurfinkel EP, et al for the TIMI 11B Investigators. Enoxaparin prevents death and cardiac ischemic events in unstable angina/ Non-Q-wave myocardial infarction. Results of the Thrombolysis In Myocardial Infarction (TIMI) 11B Trial. *Circulation* 1999;100:1593-1601.
28. Heeschen C, Hamm CW, Goldmann B, Deu A, Langenbrink L, White HD for the PRISM Study Investigators. Troponin concentration for stratification of patients with acute coronary syndromes in relation to therapeutic efficacy of tirofiban. *Lancet* 1999;354:1757-62.

29. The Platelet Receptor Inhibition in Ischemic Syndrome Management (PRISM) Study Investigators. A comparison of aspirin plus tirofiban with aspirin plus heparin for unstable angina. *N Engl J Med* 1998;338:1498-505.
30. The Fragmin and Fast Revascularisation during Instability in Coronary Artery Disease (FRISC II) Investigators. Invasive compared with non-invasive treatment in unstable coronary-artery disease: FRISC II prospective randomized multicentre study. *Lancet* 1999;354:708-15.
31. The Fragmin and Fast Revascularisation during Instability in Coronary Artery Disease (FRISC II) Investigators. Long-term low-molecular-mass heparin in unstable coronary-artery disease: FRISC II prospective randomized multicentre study. *Lancet* 1999;354:701-7.
32. Lindahl B, Diderholm E, Lagerqvist B, Venge P, Wallentin L for the FRISC II Investigators. Mechanism behind the prognostic value of troponin T in unstable coronary artery disease: a FRISC II substudy. *J Am Coll Cardiol* 2001;38:979-86.
33. Wallentin L, Lagerqvist B, Husted S, Kontny f, Ståhle E, Swahn E for the FRISC II Investigators. Outcome at 1 year after an invasive compared with a non-invasive strategy in unstable coronary-artery disease: the FRISC II invasive randomized trial. *Lancet* 2000;356:9-16.
34. Zarich S, Bradley K, Seymour J, et al. Impact of troponin T determinations on hospital resource utilization and costs in the evaluation of patients with suspected myocardial ischemia. *Am J Cardiol* 2001;88:732-736.
35. Hillis GS, Fox KAA. Cardiac troponins in chest pain can help in risk stratification. [editorial] *Br Med J* 1999;319:1451-2.
36. Pell JP, Simpson E, Rodger JC, Finlayson A, Clark D, Anderson J, Pell ACH. Impact of changing diagnostic criteria on incidence, management, and outcome of acute myocardial infarction: retrospective cohort study. *Br Med J* 2003;326:134-5.

TABLE 1. PATIENTS CHARACTERISTICS WITH A REDEFINED DIAGNOSIS OF ACUTE MYOCARDIAL INFARCTION (AMI) USING cTnT VALUES ≥ 0.2 ng/ml.

Characteristics	Classical AMI	Redefined AMI	No AMI
	n=59 (%)	n=40 (%)	n=264 (%)
Age, in years (mean \pm SD)	58,8 \pm 14	64,8 \pm 13 * †	59,6 \pm 12
Age > 70 years	15 (25)	19 (48) * †	60 (23)
Male patients	35 (59)	25 (62) †	113 (43)
Chest pain more intense than previous angina or similar to prior infarction	25 (42)	19 (47)	116 (44)
Chest pain radiating to neck, left shoulder or arm	23 (39)	21 (52)	106 (40)
Chest pain with atypical radiation	10 (17)	6 (15) †	88 (33)
Diabetes mellitus	18 (31)	18 (45) †	77 (29)
Systemic arterial hypertension	41 (69)	26 (65)	186 (70)
Previous AMI	39 (66)	26 (65)	191 (72)
2 ou mais risk factors for CHD	39 (66)	28 (70) †	129 (49)
<i>Admission ECG</i>			
ST-elevation	24 (41)	6 (15) * †	16 (6)
Signs of ischemia	32 (54)	19 (48)	113 (43)
Systolic blood pressure < 100 mmHg	7 (12)	4 (10)	26 (10)
Heart rate > 100 bpm	5 (8)	5 (12)	13 (5)
Pulmonary and/ or systemic congestion	12 (20)	12 (30) †	36 (14)
<i>Serum markers</i>			
Peak CK total	1607 \pm 2048	267 \pm 263 * †	145 \pm 283
Peak CK-MB activity	183 \pm 239	48 \pm 28 * †	28 \pm 29
Peak cTnT	3,4 \pm 3,6	1,2 \pm 2,3 * †	0,01 \pm 0,03
<i>Diagnosis upon discharge</i>			
AMI (ST-elevation)	25 (58)	-	-
ACS (non-ST-elevation)	34 (42)	22 (56)	78 (30)
Stable cardiac	-	4 (10)	51 (19)
Other diagnosis	-	13 (34)	135 (51)

Figures represent n (%), unless otherwise specified.

CHD – coronary heart disease; ECG - eletrocardiogram

* p<0.05 for redefined AMI v. classical AMI; † p<0.05 for redefined AMI v. cases with no AMI

^{||}Stable cardiac pain included ischemic and hypertensive heart disease, cardiomyopathy and valve diseases to which chest pains were linked.

TABLE 2. MULTIVARIATE ANALYSIS OF THE IMPACT OF REDEFINED MYOCARDIAL INFARCTION CASES ON HOSPITAL PROGNOSIS OF PATIENTS PRESENTING WITH CHEST PAIN.

Outcome/ Clinical characteristics	Relative risk	95% Confidence interval
<i>Hospital mortality</i>		
Diabetes mellitus	3,3	1,0 – 11
Age > 70 years	3,3	1,0 – 11
Arterial blood pressure < 100 mmHg	7,4	1,9 – 29
Pulmonary and/or systemic congestion	2,8	0,8 – 9,3
Diagnosis:		
Classical AMI diagnosis	16	3,8 – 74
Redefined AMI diagnosis	5,1	1,0 – 28
No AMI diagnosis	1,0	-
<i>Major cardiac events</i>		
Age > 70 years	2,1	1,0 – 5,1
Arterial blood pressure < 100 mmHg	3,5	1,2 – 9,9
Pulmonary and/or systemic congestion	2,4	1,0 – 5,9
2 or more risk factors for CHD	3,3	1,3 – 9,9
Diagnosis:		
Classical AMI diagnosis	5,8	2,3 – 15
Redefined AMI diagnosis	3,4	1,1 – 10
No AMI diagnosis	1,0	-

'c' statistics for death = 0.88 and for major cardiac events = 0.80.

TABLE 3. CARDIAC EVENTS ACCORDING TO BASELINE RISK, ALL PATIENTS FOR WHOM MYOCARDIAL NECROSIS MARKERS WERE MEASURED (N=740) AND IN THE SAMPLE WHERE TROPONIN WERE MEASURED (N=363).

Score	N Total/ Subsample	Hospital mortality *		Major cardiac event *		Revascularization procedures **	
		Sample (n=740)	Subsample (n=363)	Sample (n=740)	Subsample (n=363)	Sample (n=740)	Subsample (n=363)
	13/7	0	0	0	0	0	0
1	102/47	1 (1.0%)	0	3 (2.9%)	0	13 (13%)	8 (17%)
2	108/99	4 (1.9%)	2 (2.0%)	8 (3.8%)	4 (4.0%)	29 (14%)	18 (18%)
3	256/130	5 (2.0%)	4 (3.1%)	23 (9.0%)	10 (7.7%)	56 (22%)	32 (25%)
≥4	161/80	19 (12%)	8 (10%)	31 (19%)	15 (18.8%)	38 (24%)	21 (26%)

Chi-square Mantel-Haenszel, * p<0.001, ** p<0.05

TABLE 4. PATIENT RISK STRATIFICATION, MANAGEMENT AND LENGTH OF HOSPITAL STAY ACCORDING TO INFARCTION CLASSIFICATION.

Characteristics	Classical AMI n=59 (%)	Redefined AMI n=40 (%)	No AMI n=264 (%)	P value*
<i>Evaluation</i>				
Exercise testing or myocardial nuclear testing	10 (17)	9 (23)	63 (24)	0,27
Cardiac catheterization	35 (59)	19 (48)	67 (25)	0,001
<i>Management</i>				
Pharmacological – first 24 h				
Aspirin	52 (88)	35 (88)	210 (80)	0,19
B-blockers	41 (69)	28 (70)	140 (53)	0,02
Low molecular weight heparin	20 (34)	16 (40)	52 (20)	0,004
Nitrate	35 (59)	26 (65)	165 (62)	0,84
Calcium antagonist	6 (10)	5 (13)	35 (13)	0,81
<i>Revascularization procedures</i>				
Percutaneous	30 (51)	10 (25)	26 (10)	0,001
Surgical	3 (5)	6 (15)	9 (13)	0,007
Length of hospital stay, days	7,2±6	10,5±9	6,1±8	0,008
Time between admission and cardiac catheterization, days	2,3±3	8,5±6	5,4±5	0,004
Time between admission and percutaneous revascularization, days	3,8±6	9,7±8	7,8±7	0,11

* Categorical variables compared with the chi-square test and continuous variable using one-way ANOVA.

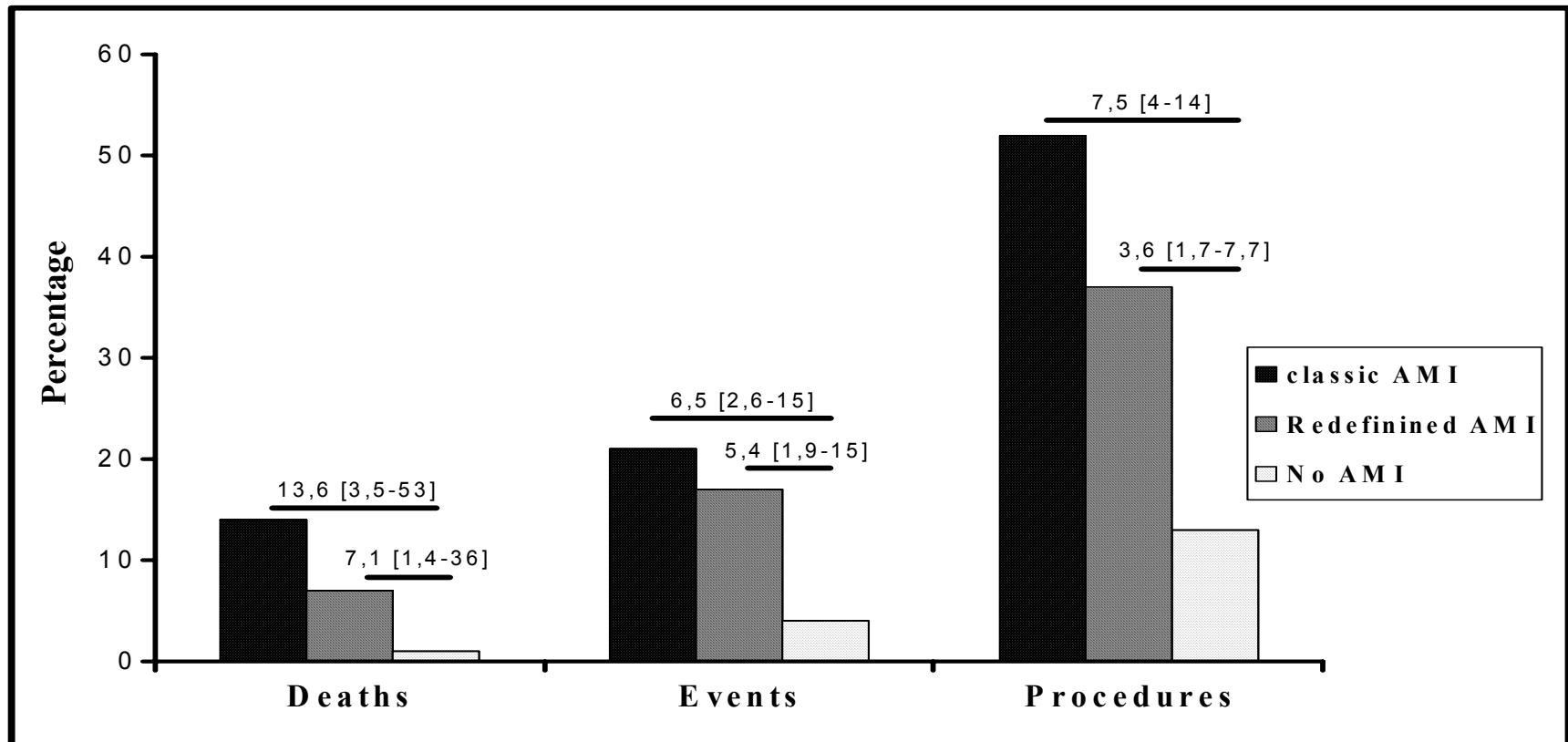


Figure 1. Cardiac events and procedures of revascularization estratified by the presence of myocardial infarction (AMI).

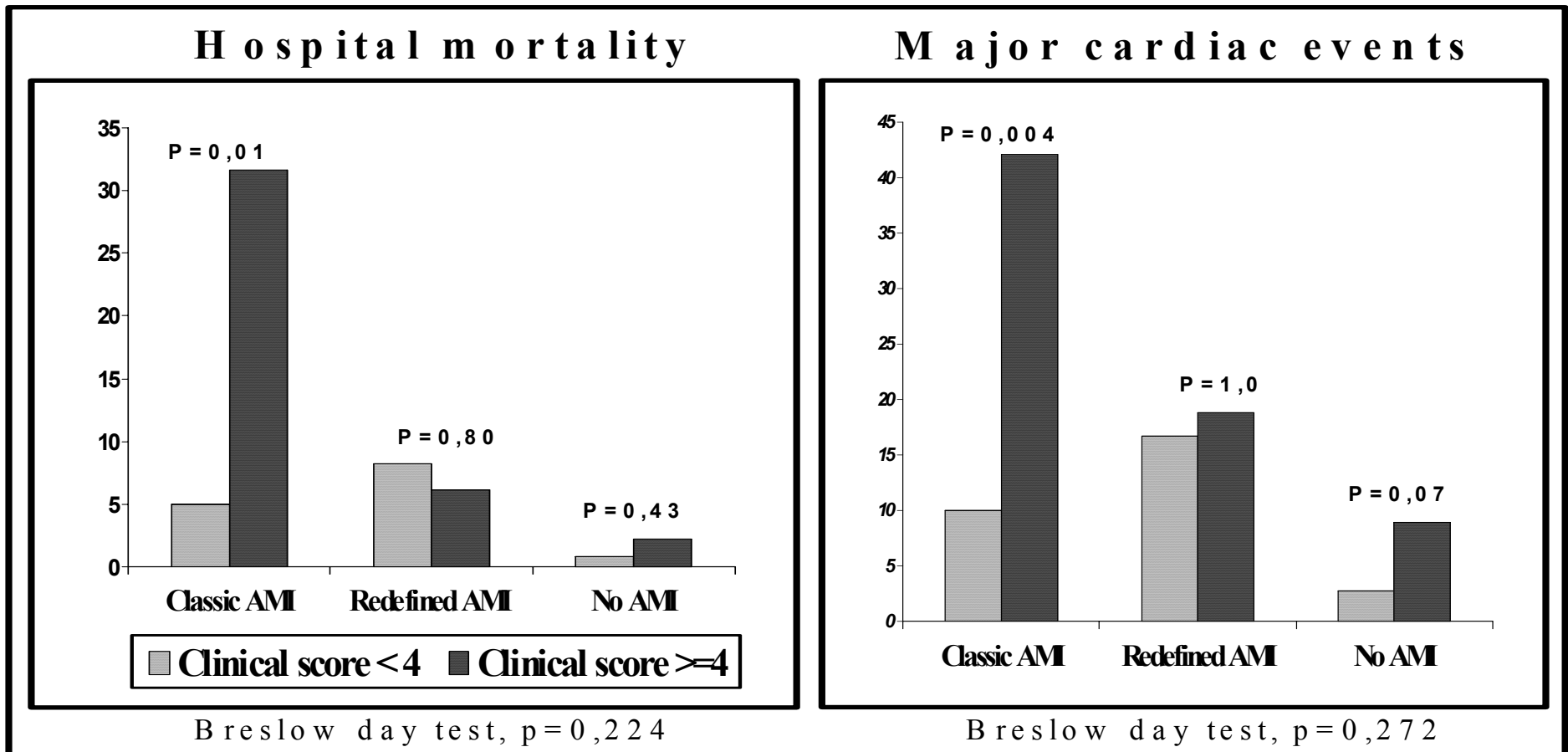


Figure 2. In-hospital mortality and major cardiac events stratified by AMI definition and baseline risk for cardiac events. Clinical risk score calculated by adding up the following variables: (1) age over 65 years, (2) prior history of angina, myocardial infarction or cardiac catheterization, (3) two or more risk factors for CAD, (4) systemic or pulmonary congestion, (5) tachycardia or systolic blood pressure < 100 mmHg, (6) ECG abnormalities suggestive of ischemia.

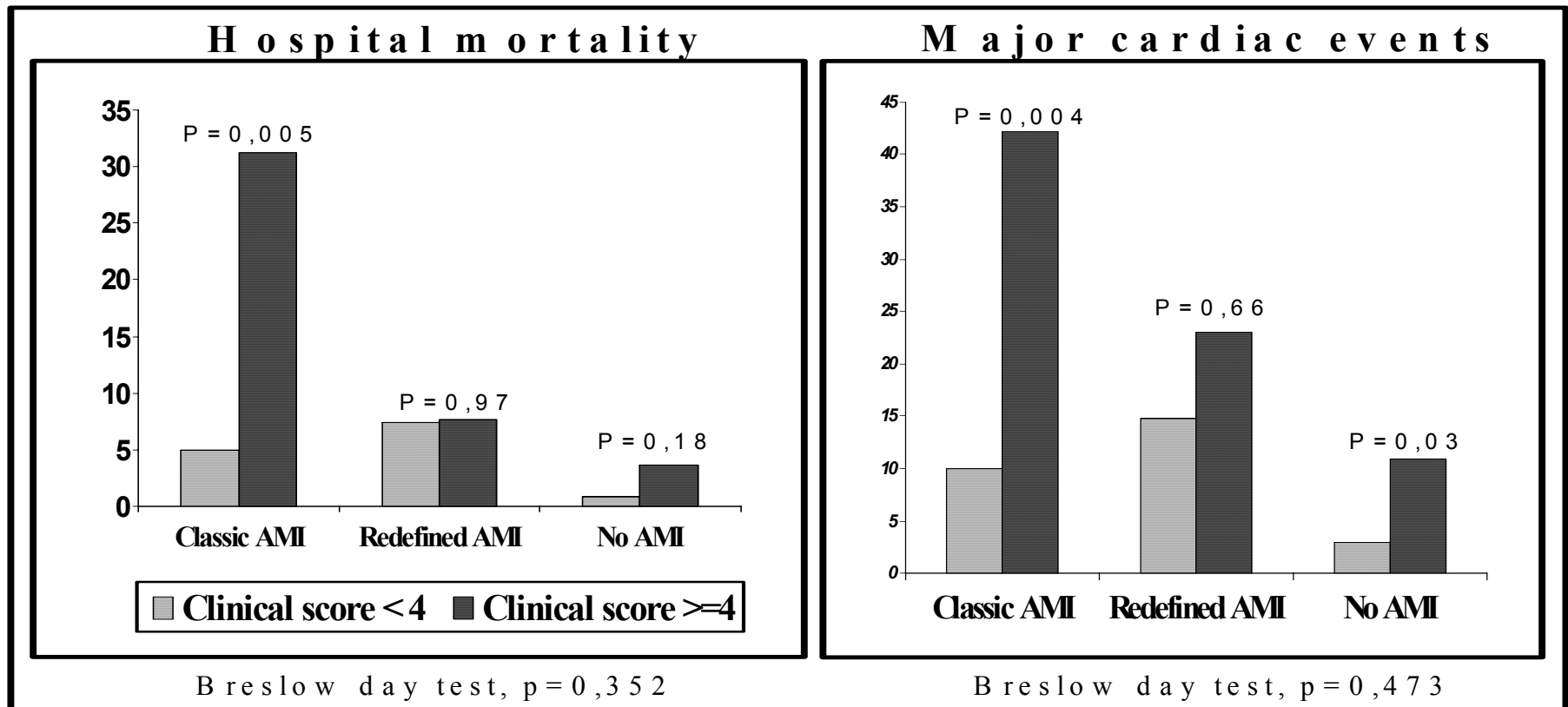


Figure 3. In-hospital mortality and major cardiac events stratified by AMI definition and baseline risk for cardiac events. Clinical risk score calculated by adding up the following variables: (1) age over 65 years, (2) prior history of angina, myocardial infarction or cardiac catheterization, (3) two or more risk factors for CAD, (4) systemic or pulmonary congestion, (5) tachycardia or systolic blood pressure < 100 mmHg, (6) ECG abnormalities suggestive of ischemia and (7) CK-MB > 25 UI/L.

Acknowledgments

We would like to thank the support of the Directors of the Clinical pathology Lab at the HCPA, biochemists Joíza Lins Camargo, Andréa Wendland and Vera Haas for their assistance in the troponin assay.