



UNIVERSIDADE DA BEIRA INTERIOR
Ciências da Saúde

Diagnóstico diferencial da elevação analítica de troponinas cardíacas em contexto hospitalar

Guilherme Castro Alpedrinha Ramos

Dissertação para obtenção do Grau de Mestre em
Medicina
(Ciclo de Estudos Integrado)

Orientador: Prof. Doutor Miguel Castelo-Branco Craveiro Sousa
Co-orientadora: Prof.^a Doutora Célia Maria Pinto Nunes

Covilhã, março de 2018

Dedicatória

Aos meus pais,
à minha querida irmã, Francisca.
À minha Maria.

Agradecimentos

Gostaria de deixar umas palavras de agradecimento, não só pela ajuda na realização deste trabalho, mas também por todo o meu percurso académico.

Em primeiro lugar ao meu Pai e à minha Mãe, pelo exemplo que são, pelo seu apoio e esforço incondicional, por colocarem os filhos sempre em primeiro lugar. À minha Irmã, por estar sempre perto, pela força e motivação e por querer sempre levar-me pelos melhores caminhos. À Maria, por me acompanhar ao longo destes anos, por me tornar uma pessoa melhor e pelo carinho que partilhamos. Um agradecimento especial a toda a minha Família pelo seu apoio.

Aos meus amigos de Viana do Castelo e da Covilhã, por terem tornado esta aventura muito mais entusiasmante, em especial aos meus colegas de casa, Eduardo e Tiago, que deixarão memórias inesquecíveis e uma vontade de querer voltar a repetir tudo de novo.

Ao Prof. Doutor Miguel Castelo-Branco, pela sua orientação, prontidão e por ter sempre tempo para os alunos. À Prof.^a Doutora Célia Nunes, pela sua ajuda indispensável a nível estatístico, por toda a sua preocupação e simpatia.

Ao Centro Hospitalar Cova da Beira, nomeadamente ao Serviço de Patologia Clínica e ao Gabinete de Investigação e Inovação pelos esclarecimentos e cooperação.

À Universidade da Beira Interior e à Covilhã, por terem sido a minha casa ao longo destes seis anos, por me acolherem e fornecerem as ferramentas necessárias para a concretização de um sonho.

Bem-haja.

Resumo

Introdução: a nível mundial, a doença arterial coronária revela-se como a principal causa de mortalidade, com um número de óbitos superior a 7 milhões por ano. As troponinas cardíacas são consideradas biomarcadores padrão de lesão miocárdica, estando incluídas na mais recente definição universal de enfarte do miocárdio. Assim, no sentido de possibilitar um diagnóstico o mais precoce possível, foram desenvolvidos métodos de deteção para níveis extremamente baixos, aparecendo indivíduos com níveis detetáveis cujo significado fica por esclarecer.

Objetivos: com este estudo pretende-se compreender os diagnósticos e prognósticos que cursam com uma elevação analítica das troponinas cardíacas e a influência do sexo e da idade nestes biomarcadores.

Metodologia: procedeu-se a um estudo observacional retrospectivo, através da consulta de dados de utentes assistidos no Centro Hospitalar Cova da Beira, E.P.E. entre janeiro de 2014 e dezembro de 2016. Para cada utente, considerou-se o diagnóstico principal que apresentou o valor mais alto de troponinas cardíacas, excluindo-se aqueles com idade inferior a 18 anos. A amostra englobou um total de 2823 utentes e foram estudadas as variáveis idade, sexo e mortalidade, em relação às troponinas cardíacas, através do SPSS Statistics versão 23.0.

Resultados: durante os três anos considerados, foram requisitadas troponinas cardíacas, em média, em 13,70% de todos os episódios de urgência, sendo que 18,25% dos valores estavam acima do 99º percentil do limite de referência superior. Verificaram-se diferenças significativas entre os grupos de diagnósticos em relação às médias dos seus valores de troponinas cardíacas ($p < 0,001$). Entre as causas cardíacas destacaram-se as síndromes coronárias agudas, a miopericardite e a insuficiência cardíaca. Entre outras causas incluem-se os distúrbios respiratórios, a rabdomiólise, a sépsis, a insuficiência renal e o acidente vascular cerebral. O sexo masculino apresenta uma média do valor de troponinas maior do que a do sexo feminino, ainda que sem significância estatística ($p > 0,05$). Valores mais altos de troponinas cardíacas ($\geq 76,00$ ng/mL) manifestaram-se apenas em idades mais avançadas (≥ 60 anos). Também se prevê maior mortalidade com o aumento das troponinas cardíacas.

Conclusões: as troponinas cardíacas são biomarcadores requisitados em larga escala que se podem encontrar elevados em vários diagnósticos diferenciais, sendo necessário uma interpretação com o contexto clínico e outros exames complementares. Dado existirem diferenças consoante o sexo e a idade esperam-se futuros estudos para determinar a validade de diferentes valores *cutoff* para o 99º percentil do limite de referência superior e melhorar a sensibilidade no diagnóstico.

Palavras-chave

Troponinas, doença arterial coronária, síndromes coronárias agudas, diagnóstico diferencial, urgência.

Abstract

Introduction: worldwide, coronary artery disease is the leading cause of death, with over 7 million deaths per year. Cardiac troponins are considered the *gold-standard* biomarkers of myocardial injury and are included in the most recent universal definition of myocardial infarction. Thus, in order to establish a diagnosis as early as possible, detection methods for much lower levels have been developed, with more individuals presenting detectable levels whose meaning is unclear.

Objectives: this study intends to understand the diagnoses and prognosis that present with an analytical elevation of cardiac troponins and the influence of sex and age on these biomarkers.

Methods: we performed a retrospective observational study through the consultation of data from patients of the Cova da Beira Hospital Center, between January 2014 and December 2016. For each patient, only the diagnosis that presented the highest value of cardiac troponins was taken into account, excluding patients under the age of 18 years-old. The sample included a total of 2823 patients and variables such as age, sex and mortality were compared with cardiac troponin levels through *SPSS Statistics version 23.0*.

Results: during the three years considered, cardiac troponins analysis was requested, on average, in 13,70% of all emergency episodes, with 18,25% of values being above the 99th percentile of the upper reference limit. There were significant differences between the mean values of the diagnostic groups in relation to their cardiac troponin values ($p < 0.001$). Cardiac causes include acute coronary syndromes, myopericarditis, and heart failure. Other causes include respiratory disorders, rhabdomyolysis, sepsis, renal failure, and stroke. Males presented a mean value higher than females, although there was no statistical significance ($p > 0.05$). Higher values of cardiac troponins (≥ 76.00 ng/mL) were only found at more advanced ages (≥ 60 years). Higher mortality is also predicted with increased cardiac troponin values.

Conclusions: cardiac troponins are biomarkers requested on a large scale presenting with elevated values in several differential diagnoses, therefore requiring an interpretation with the clinical context and other complementary tests. Given the differences between genders and age, future studies are expected to determine the validity of different *cutoff* values for the 99th percentile of the upper reference limit and to improve the diagnostic sensitivity.

Keywords

Troponins, coronary artery disease, acute coronary syndromes, differential diagnosis, urgency.

Índice

DEDICATÓRIA	iii
AGRADECIMENTOS	v
RESUMO	vii
PALAVRAS-CHAVE	ix
ABSTRACT	xi
KEYWORDS	xiii
LISTA DE GRÁFICOS	xvii
LISTA DE TABELAS.....	xix
LISTA DE ACRÓNIMOS.....	xxi
1. INTRODUÇÃO.....	1
1.1. Objetivos gerais	2
1.2. Objetivos específicos.....	2
2. METODOLOGIA.....	3
2.1. Desenho do Estudo.....	3
2.2. Amostra.....	3
2.3. Análise Estatística	4
3. RESULTADOS	5
3.1. Evolução das análises laboratoriais de cTn.....	5
3.2. Análise descritiva das variáveis quantitativas	6
3.3. Estudo dos diagnósticos diferenciais	7
3.4. Relação entre Sexo, Idade e Mortalidade e o valor de cTn.....	8
3.5. Fatores que influenciam a mortalidade.....	9
4. DISCUSSÃO.....	11
4.1. Forças e limitações	15
5. CONCLUSÕES.....	17
5.1. Perspetivas futuras	17
REFERÊNCIAS.....	19
ANEXOS	23

Lista de Gráficos

Gráfico 1 - Relação entre o número de urgências e análises efetuadas de cTn.5

Gráfico 2 - Relação entre o número de análises de cTn e os seus resultados elevados6

Lista de Tabelas

Tabela 1 - Descritiva das variáveis escalares: valores de cTn e idade	6
Tabela 2 - Comparação entre grupos de diagnósticos e valores analíticos de cTn.....	7
Tabela 3 - Relação entre o Sexo, a Mortalidade e Diagnóstico de SCA e os valores de cTn	8
Tabela 4 - Relação entre os valores de cTn e a Idade.....	8
Tabela 5 - Fatores de risco no aumento de mortalidade	9
Tabela A.1 - Verificação da normalidade das variáveis	23

Lista de Acrónimos

ACC	<i>American College of Cardiology</i>
AIT	Acidente Isquémico Transitório
AVC	Acidente Vascular Cerebral
CHCB	Centro Hospitalar Cova da Beira, E.P.E.
cTn	Troponinas cardíacas
cTnI	Troponinas cardíacas I
cTnT	Troponinas cardíacas T
DAC	Doença Arterial Coronária
DGS	Direção-Geral da Saúde
DPOC	Doença Pulmonar Obstrutiva Crónica
EAM	Enfarte Agudo do Miocárdio
ESC	<i>European Society of Cardiology</i>
RLM	Regressão Logística Múltipla
SCA	Síndromes Coronárias Agudas
SIRS	Síndrome de Resposta Inflamatória Sistémica
TEP	Tromboembolismo Pulmonar

1. Introdução

A nível mundial, a Doença Arterial Coronária (DAC) revela-se como a principal causa individual de mortalidade, com um número de óbitos superior a 7 milhões, anualmente, o que representa 12,8% de todas as causas de morte. (1)

Em Portugal, segundo o Programa Nacional para as Doenças Cérebro-Cardiovasculares da Direção-Geral da Saúde (DGS), o número de óbitos por DAC, em 2013, foi de 6526 e a taxa de mortalidade padronizada, por 100 mil habitantes, foi de 32,9 (na União Europeia teve um valor de 75,54). Em Portugal, representa a segunda causa de morte, uma vez que a doença cerebrovascular é continuamente superior: proporção inversa à verificada na maioria dos países europeus. (2) Tem-se verificado, na última década, uma tendência para a melhoria dos indicadores relacionados com a DAC, que se pode traduzir por avanços não só a nível da prevenção, como também de um atempado diagnóstico e de técnicas de reperfusão, como a angioplastia primária percutânea e terapêutica antitrombótica. (1,2)

Desde o ano 2000, a *European Society of Cardiology* (ESC) e o *American College of Cardiology* (ACC) redefiniram o Enfarte Agudo do Miocárdio (EAM) como uma elevação das Troponinas Cardíacas (cTn) em conjunto com evidência clínica de isquémia e/ou alterações eletrocardiográficas (alterações no segmento ST, bloqueio completo do ramo esquerdo ou ondas Q patológicas) e imagiológicas típicas (alterações na mobilidade segmentar do miocárdio ou perda de miocárdio viável). (3)

Atualmente, as Troponinas Cardíacas I (cTnI) e T (cTnT) são consideradas os biomarcadores padrão de necrose miocárdica (acima do limiar do percentil 99), devido à sua cardio-seletividade e *ratio* sinal/ruído elevado, estando incluídas na terceira e mais recente definição Universal de EAM. (4,5) No entanto, no sentido de possibilitar um diagnóstico o mais precoce possível, foram desenvolvidos métodos de deteção para níveis extremamente baixos, aparecendo indivíduos saudáveis com níveis detetáveis cujo significado fica por esclarecer. (4)

Diversos estudos indicam que as cTn podem ser detetadas noutras entidades patológicas, designadamente insuficiência cardíaca, miocardites, rabdomiólise, embolia pulmonar, sépsis e insuficiência renal.(3,4,6) Vários mecanismos foram propostos e descritos na literatura, como uma lesão direta dos miocardiócitos por agressão metabólica, diminuição do fornecimento de oxigénio ou aumento da sua necessidade e compressão direta do miocárdio. (3,4,7)

Além disso, pequenas elevações das cTn, ainda que abaixo do percentil 99, têm significado prognóstico, relacionando-se com a ocorrência de eventos cardiovasculares adversos e com a sobrevida, sendo que, geralmente, estes doentes não têm um seguimento adequado. (4,8)

Importa também salientar que não se pode desprezar uma potencial subida falsa da cTn pela interação dos reagentes do teste com anticorpos heterofílicos, tendo sido já descrita em doentes com artrite reumatóide, exacerbação de Doença Pulmonar Obstrutiva Crónica (DPOC), infeção respiratória ou mesmo em grávidas. Acrescem ainda interferências com os níveis de bilirrubina, coágulos de fibrina e em casos de hemólise. (3,4,9)

Desta forma, considerando o carácter subjetivo da dor precordial e o uso disseminado de cTn, existe a necessidade de compreender os possíveis diagnósticos que cursam com a elevação analítica das mesmas e que podem sobrediagnosticar casos de DAC, que se traduzem em tratamentos invasivos e hospitalizações desnecessários, com riscos inerentes para o doente.

1.1. Objetivos gerais

Com este estudo pretende-se compreender os diagnósticos mais comuns que cursam com uma elevação analítica de troponinas cardíacas, a sua relação com a mortalidade, assim como a influência do sexo e da idade nestes biomarcadores.

1.2. Objetivos específicos

- Esclarecer a utilidade das cTn e suas limitações;
- Compreender a faixa de valores de cTn nos principais diagnósticos e relação com os seus mecanismos fisiopatológicos;
- Reconhecer causas que levam a resultados falsos-positivos da elevação de troponinas cardíacas;

2. Metodologia

2.1. Desenho do Estudo

O presente estudo compreendeu uma investigação observacional retrospectiva, feita através da consulta de dados de utentes do Centro Hospitalar Cova da Beira, E.P.E. (CHCB). A investigação foi autorizada pelo Serviço de Patologia Clínica, pelo Gabinete de Investigação e Inovação e pelo Conselho de Administração do CHCB. Em todos os momentos foi respeitada a confidencialidade inerente aos dados consultados.

Após autorização, o Gabinete de Investigação e Inovação forneceu as listas de diagnósticos e valores analíticos de cTn nos anos de 2014, 2015 e 2016, assim como o sexo e a idade dos utentes, provenientes da Consulta de Medicina, do Internamento (Cardiologia, Cirurgia Geral, Gastroenterologia, Ginecologia, Medicina, Obstetrícia, Ortopedia, Pneumologia, Psiquiatria e Urologia), Unidade de Cuidados Intensivos, Unidade de Cuidados Agudos Diferenciados e Urgência Geral. O Gabinete de Estatística, Planeamento e Informação forneceu os dados relativos à mortalidade dos processos selecionados.

2.2. Amostra

Consideraram-se cTn elevadas aquelas em que o seu valor foi maior do que 0,04 ng/mL, correspondendo a um valor acima do 99º percentil do limite de referência superior, de acordo com estudos realizados com o *Sistema de Imunoensaio Access 2* e com o reagente *Access AccuTnl+3*, utilizados no CHCB.

Todos estes valores analíticos registados no hospital, entre 1 de janeiro de 2014 e 31 de dezembro de 2016, integraram o estudo, perfazendo um total de 6476 registos. Nos utentes com vários episódios, considerou-se o diagnóstico em que se verificou o valor mais elevado de cTn. A amostra englobou um total de 2823 utentes, obtida depois de terem sido excluídos os utentes com idade inferior a 18 anos.

As variáveis estudadas foram a idade, o sexo, a mortalidade, o diagnóstico principal e o valor analítico de cTn correspondente.

2.3. Análise Estatística

As análises estatísticas foram executadas através do software *IBM SPSS Statistics* para o *Windows*, versão 23.0 e foi considerado um nível de significância de 5%.

Iniciou-se o estudo através da aplicação de estatística descritiva, nomeadamente cálculo da média, desvio-padrão e valores máximos e mínimos, para o caso das variáveis quantitativas. A frequência absoluta e relativa foi determinada para as variáveis qualitativas.

Seguidamente aplicaram-se alguns métodos da inferência estatística, nomeadamente o teste de Mann-Whitney para comparar o resultado de cTn em dois grupos distintos, uma vez que a variável cTn não verificou os pressupostos da normalidade para a utilização do teste t de Student para amostras independentes. Para comparar os valores de cTn em mais do que dois grupos utilizou-se o teste de Kruskal-Wallis, uma vez que o pressuposto da normalidade necessário para a utilização da A-NOVA não se verificou. A normalidade dos dados foi verificada através do teste de Kolmogorov-Smirnov (em anexo).

A existência de relação entre a idade e os valores de cTn, considerando intervalos de classes, foi analisada através do teste do Exato de Fisher, uma vez que não se verificaram os pressupostos para a utilização do teste do Qui-quadrado (menos de 20% das células das tabelas de contingência apresentarem uma frequência esperada inferior a 5).

Para quantificar o grau de associação entre estas variáveis, calculou-se o coeficiente de associação V de *Cramer* e a classificação foi feita com base no seguinte critério: (10)

- $0 < V < 0,1$: associação muito fraca;
- $0,1 \leq V \leq 0,3$: associação fraca;
- $0,3 \leq V \leq 0,5$: associação moderada;
- $V \geq 0,5$: associação forte.

Por último, ajustou-se um modelo de Regressão Logística Múltipla (RLM) com o objetivo de perceber quais as variáveis com maior impacto na mortalidade. Através do Teste de *Hosmer-Lemeshow*, verificou-se a adequação do modelo ajustado. Para a seleção das variáveis foi utilizado o método Forward: LR.

3. Resultados

Neste estudo, com dados do CHCB entre 1 de janeiro e 2014 e 31 de dezembro de 2016, obteve-se uma amostra de 2823 utentes, com idades compreendidas entre os 18 e os 106 anos e em que a média de cTn foi de 2,446 ng/mL ($2,446 \pm 9,287$). Os resultados obtidos são apresentados e analisados em seguida.

3.1. Evolução das análises laboratoriais de cTn

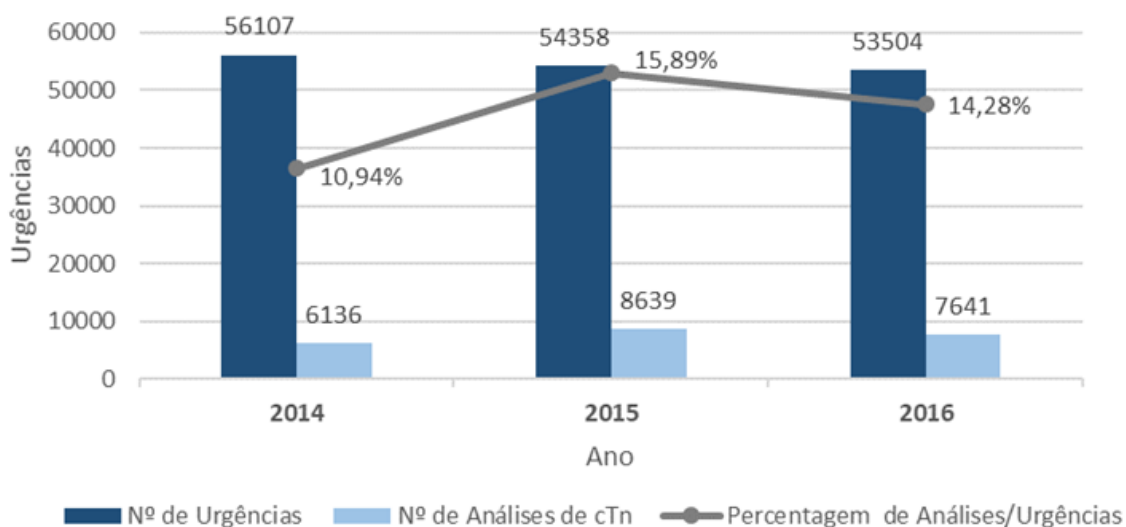


Gráfico 1 - Relação entre o número de urgências e análises efetuadas de cTn.

No Gráfico 1 destaca-se a tendência decrescente do número de episódios de urgência desde 2014, o que não é acompanhado pela diminuição proporcional de requisições de análises laboratoriais de cTn. Verifica-se, então, que durante os três anos considerados, foram requisitadas análises de cTn, em média, em 13,70% de todos os episódios da Urgência Geral do CHCB.

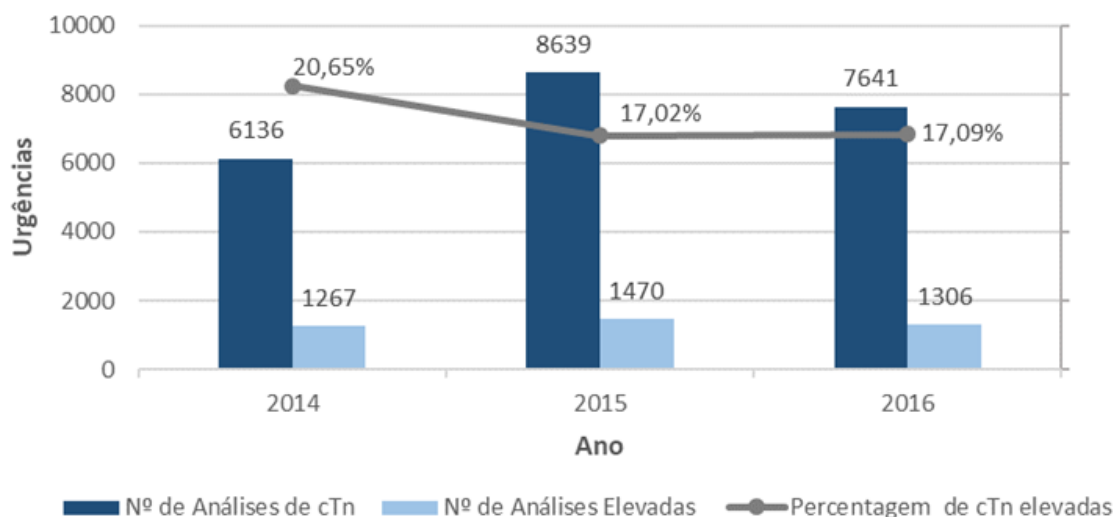


Gráfico 2 - Relação entre o número de análises de cTn e os seus resultados elevados

No Gráfico 2, é possível constatar que de todas as análises de cTn requisitadas, em média, 18,25% se encontravam elevadas, isto é, acima do 99º percentil do limite de referência superior.

3.2. Análise descritiva das variáveis quantitativas

Apresenta-se, na seguinte tabela, as estatísticas descritivas, obtidas para as variáveis quantitativas que integraram o presente estudo.

Tabela 1 - Descritiva das variáveis escalares: valores de cTn e idade

Variável escalar	N	Mínimo	Máximo	Média	Desvio Padrão
cTn aumentadas (ng/mL)	2823	0,05	94,61	2,446	9,287
Idade (anos)	2823	18	106	77,55	13,573

3.3. Estudo dos diagnósticos diferenciais

Através da análise da Tabela 2, é possível verificar que as médias dos valores de troponinas registaram diferenças significativas entre os grupos de diagnósticos diferenciais considerados, que cursaram com uma elevação analítica de valores de cTn ($p < 0,001$). Entre as causas cardíacas, destacam-se as Síndromes Coronárias Agudas (SCA) e a Miopericardite que obtiveram os valores mais elevados, em média. Por outro lado, nas causas de origem não cardíaca, os grupos de diagnósticos que assumem médias mais elevadas são o de Choque, Hipotensão e de Rabdomiólise.

Tabela 2 - Comparação entre grupos de diagnósticos e valores analíticos de cTn

Diagnóstico	n (%)	Valor de cTn				p-value ^{#1}
		Mín	Máx	Média	Desvio Padrão	
Cardíacos	536 (19,3)	0,05	94,61	7,136	15,931	
SCA	171 (6,1)	0,05	94,61	16,853	23,200	0,000
Dor precordial, retrosternal	265 (9,5)	0,05	57,25	2,606	7,541	
Taquicardia	56 (2,0)	0,05	3,04	0,358	0,572	
Insuficiência cardíaca	41 (1,6)	0,05	36,26	4,143	9,021	
Miopericardite	3 (0,1)	4,21	44,68	20,967	21,113	
Não cardíacos	1203 (42,3)	0,05	83,29	1,238	5,324	
Pneumonia, DPOC, TEP, Dispneia	699 (24,9)	0,05	83,29	1,173	5,532	
Insuficiência renal	16 (0,6)	0,05	1,96	0,525	0,599	
Distúrbios metabólicos e hidroeletrólitos	52 (1,8)	0,05	11,19	0,892	2,338	
AVC, AIT	53 (1,9)	0,05	11,68	0,555	1,700	
Sépsis, Febre	93 (3,4)	0,05	31,66	1,407	4,099	
Choque, Hipotensão	52 (1,8)	0,05	45,86	4,053	9,951	
Dor abdominal, Vômitos, Diarreia	164 (5,9)	0,05	61,68	1,112	5,370	
Rabdomiólise	3 (0,1)	0,06	14,56	4,967	8,309	
Queda, Trauma	54 (1,9)	0,05	7,81	0,421	1,293	
Outros diagnósticos	812 (28,8)	0,05	91,12	1,526	7,949	
Sem diagnósticos	272 (9,6)	0,05	59,42	1,294	5,329	

#1 - Teste de Kruskal-Wallis

3.4. Relação entre Sexo, Idade e Mortalidade e o valor de cTn

Tabela 3 - Relação entre o Sexo, a Mortalidade e Diagnóstico de SCA e os valores de cTn

Variável nominal	n (%)	Valor de Troponinas		
		Média	Desvio Padrão	p-value ^{#2}
Sexo				
Feminino	1433 (50,8)	1,965	8,361	0,142
Masculino	1390 (49,2)	2,943	10,132	
Mortalidade				
Sobrevida	1849 (65,5)	2,522	9,285	<u>0,009</u>
Falecimento	974 (34,5)	2,304	9,294	
Diagnóstico				
SCA	171 (6,1)	16,853	23,200	<u>0,000</u>
Restantes	2652 (93,9)	1,517	6,561	

#2 - Teste de Mann-Whitney

Através da análise da Tabela 3, é possível compreender que o sexo masculino apresenta uma média mais elevada em relação aos seus valores de cTn do que o sexo feminino, ainda que sem significância estatística ($p > 0,05$). Relativamente à mortalidade, os utentes que sobreviveram apresentam uma média significativamente maior de cTn que os que faleceram ($p < 0,05$). No que concerne ao diagnóstico de SCA verifica-se uma média de cTn significativamente maior do que para todos os restantes grupos de diagnósticos considerados ($p < 0,001$).

Tabela 4 - Relação entre os valores de cTn e a Idade

	Valores de cTn	Idade					p-value ^{#3}	V de Cramer
		<50	[50; 60[[60; 70[[70; 80[≥80		
[0,05;0,10[42	70	123	280	685	<u>0,000</u>	0,094
		3,5%	5,8%	10,3%	23,3%	57,1%		
	[0,10;0,50[33	51	88	210	542		
		3,6%	5,5%	9,5%	22,7%	58,7%		
	[0,50;1,00[10	16	23	47	94		
		5,3%	8,4%	12,1%	24,7%	49,5%		
	[1,00;5,00[17	24	30	80	122		
		6,2%	8,8%	11,0%	29,3%	44,7%		
[5,00;20,00[15	18	29	28	51			
	10,5%	12,8%	20,6%	19,9%	36,2%			
[20,00;50,00[6	8	10	13	21			
	10,3%	13,8%	17,2%	22,4%	36,3%			
[50,00;76,00[4	1	6	7	8			
	15,4%	3,8%	23,1%	26,9%	30,8%			
≥76,00	0	0	1	3	7			
	0,0%	0,0%	9,1%	27,3%	63,6%			

#3 - Teste Exato de Fisher

Relativamente à Tabela 4, é possível verificar a existência de uma relação significativa entre as diferentes classes etárias e os valores de cTn. Destaca-se o facto dos valores mais elevados de cTn ($\geq 76,00$ ng/mL) apenas se terem registado em idades mais avançadas (≥ 60 anos). Não obstante, pela análise do V de Cramer, as variáveis apresentaram um grau de associação muito fraco.

3.5. Fatores que influenciam a mortalidade

Para a construção do modelo de RLM foram inseridas na análise as seguintes variáveis: diagnóstico de SCA, sexo, idade e valor de cTn. A variável dependente considerada foi a mortalidade.

Assim, pela análise da Tabela 5, verifica-se que todas as variáveis independentes influenciam significativamente a mortalidade. Compreende-se que o aumento de cTn prevê maior probabilidade de morte, sendo que, com valores $\geq 76,00$ ng/mL a probabilidade é quase o triplo em relação aos valores mais baixos de cTn (OR=2,990; IC_{95%}: 0,828-10,800). Conforme expectável, o aumento da idade também prevê maior probabilidade de morte (a chance aumenta 11 vezes para pessoas com idade ≥ 80 anos em relação ao grupo de pessoas mais novas), assim como o sexo masculino (OR=1,213; IC_{95%}: 1,029-1,431) e o diagnóstico de SCA (OR=3,216; IC_{95%}: 1,987-5,203). De referir ainda, que a classificação global correta do modelo foi de 65,8% dos dados.

Tabela 5 - Fatores de risco no aumento de mortalidade

	n (%)	p-value ^{#4}	OR [IC _{95%}]
Diagnóstico		0,000	
Restantes	2652 (93,9)	-	1
SCA	171 (6,1)	0,000	3,216 [1,987; 5,203]
Sexo		0,021	
Feminino	1433 (50,8)	-	1
Masculino	1390 (49,2)	0,021	1,213 [1,029; 1,431]
Idade		0,000	
<50	127 (4,4)	-	1
[50; 60[188 (6,7)	0,101	1,969 [0,875; 4,427]
[60; 70[310 (11,0)	0,000	4,196 [2,020; 8,715]
[70; 80[668 (23,7)	0,000	5,803 [2,876; 11,712]
≥ 80	1530 (54,2)	0,000	11,123 [5,574; 22,194]
Valor de cTn		0,001	
[0,05; 0,10[1200 (42,5)	-	1
[0,10; 0,50[924 (32,7)	0,001	1,363 [1,132; 1,641]
[0,50; 1,00[190 (6,7)	0,011	1,537 [1,104; 2,140]
[1,00; 5,00[273 (9,7)	0,001	1,651 [1,229; 2,219]
[5,00; 20,00[141 (5,0)	0,024	1,634 [1,067; 2,504]
[20,00; 50,00[58 (2,1)	0,067	1,788 [0,961; 3,327]
[50,00; 76,00[26 (0,9)	0,134	2,117 [0,793; 5,648]
$\geq 76,00$	11 (0,4)	0,095	2,990 [0,828; 10,800]
<i>p-value</i> (Hosmer-Lemeshow)=0,842; R ² =0,110; AUC=0,662 IC _{95%} (AUC)=[0,642; 0,682]			

#4 - Teste de Wald

4. Discussão

O presente estudo identifica os principais diagnósticos que cursam com elevação analítica dos valores de cTn, o que possibilita uma melhor interpretação de resultados e um diagnóstico mais correto de SCA. As doenças cardiovasculares destacam-se como sendo a principal causa de morte a nível mundial, realidade que se tem mantido nos últimos quinze anos. (11) Na Europa, as SCA são responsáveis por aproximadamente 1,8 milhões de mortes anuais, o que corresponde a 20% de todas as causas de morte, ainda que com importantes variações entre países. (12)

As troponinas (I, C e T) pertencem a um complexo de proteínas que regulam a interação mediada pelo cálcio entre a actina e a miosina presentes nas células musculares. Foram identificados três isotipos de troponina I: um está associado ao músculo esquelético de contração rápida, outro ao músculo esquelético de contração lenta e o último ao músculo cardíaco, que se diferencia pela sua cauda N-terminal de 31 aminoácidos e por apresentar um peso molecular maior. Esta desigualdade constitui a base da criação de anticorpos monoclonais específicos, que se revelam como marcadores altamente sensíveis aos danos do miocárdio. (13)

Segundo *Anil & Nguyen*, as cTn são biomarcadores requisitados em 16,9% de todos os episódios de urgência hospitalar em adultos, sendo que cerca de um terço ocorrem em casos sem sintomatologia sugestiva de SCA, o que pode conduzir a resultados falsos-positivos de difícil correlação com a clínica. (14) Nos três anos que integraram o nosso estudo, verificou-se uma percentagem menor de pedidos, 13,7% de todos os episódios de Urgência Geral do CHCB, sendo que destes, 18,25% apresentaram valores acima do 99º percentil do limite de referência superior. Desta forma, é necessário salientar que o uso indiscriminado de cTn de alta sensibilidade sem a integração de toda a clínica e estratificação de doentes suspeitos de SCA tem como consequência a ocorrência de riscos desnecessários com tratamentos, assim como o aumento dos custos de saúde inerentes a estes. (15)

Devido à cinética de libertação de troponina I a partir de miocardiócitos lesados, doentes com EAM podem apresentar valores normais de cTnI no sangue nas primeiras horas após o episódio. Por este motivo, os testes foram desenvolvidos para níveis sistematicamente mais baixos, permitindo uma deteção o mais precoce possível: a desvantagem é surgirem diagnósticos diferenciais que também cursam com a elevação de cTn e cuja interpretação é fundamental para uma correta triagem e tratamento. (4)

Pelo exposto, numerosas patologias podem causar elevações dos níveis de troponina sem que esteja presente uma doença cardíaca isquémica. Neste estudo, o diagnóstico que obteve maior frequência, com 24,9% dos casos, foi o conjunto de doenças de acometimento respiratório que têm em comum uma possível diminuição no fornecimento de oxigénio aos

tecidos, nomeadamente ao cardíaco. No caso da DPOC, a elevação de cTn em exacerbações da doença foi associada, de forma independente, à necessidade de ventilação mecânica não invasiva e morte. (7,16) No caso de Tromboembolismo Pulmonar (TEP), as cTn elevadas poderão ser um indicador e justificar uma abordagem inicial mais agressiva através de trombólise ou embolectomia. Nesta patologia, o desenvolvimento de dilatação ventricular direita e choque cardiogénico com conseqüente isquémia por microenfartes contribuem para o aumento analítico de cTn. (3,7)

As situações de choque, quer pela hipotensão arterial quer pela taquicardia, condicionam diminuição da perfusão coronária, e o seu tratamento, através de vasopressores com estimulação α -adrenérgica podem contribuir para a troponinemia, através de vasoconstrição arterial. (4,17) O Acidente Vascular Cerebral (AVC) e o Acidente Isquémico Transitório (AIT), ainda que apresentando das médias mais baixas de cTn (0,555 ng/mL), podem resultar em aumento das mesmas por um mecanismo semelhante através de uma estimulação simpática, por desequilíbrio ao nível do sistema nervoso autónomo que causa lesão no miocárdio por vasoconstrição α -adrenérgica e aumento dos mediadores inflamatórios. (4,18)

Não obstante, no caso de doentes com insuficiência renal crónica o uso de cTn pode ser inapropriado para o diagnóstico de SCA, uma vez que os seus valores se podem apresentar sistematicamente elevados, quer por uma menor excreção urinária, quer pelos efeitos cardiovasculares inerentes à doença, em que as toxinas urémicas podem contribuir para um estado de “inflamação” crónica e dano ao miocárdio. (4,19)

Por outro lado, a elevação de cTn é observada em até 80% dos doentes com Síndrome de Resposta Inflamatória Sistémica (SIRS), Sépsis e Choque Séptico e a forma de abordagem nestes casos é, ainda, controversa. No presente estudo obteve uma média de cTn de 1,407 ng/mL e estão descritos na literatura diversos mecanismos patogénicos que incluem disfunção microvascular (por endotoxinas e citocinas inflamatórias), radicais livres de oxigénio e hipotensão com a conseqüente diminuição da perfusão coronária. (20,21) Este grupo de entidades patológicas conjugam um aumento do consumo de oxigénio por parte do miocárdio (pelo estado inflamatório agudo) com uma diminuição no seu fornecimento (pelas alterações hemodinâmicas associadas, pela hipoxia e pela formação de trombos microvasculares decorrentes do estado pró-trombótico). (4)

No presente estudo, entre os diagnósticos não cardíacos, a Rabdomiólise obteve a média mais elevada de cTn com um valor de 4,967 ng/mL. Segundo *Punukollu et al*, não se verifica uma relação entre os valores de cTn e o grau de lesão muscular verificada na Rabdomiólise, Insuficiência renal ou fatores de risco cardiovasculares. (22) Além disso, importa referir que os imunoensaios de primeira e segunda geração foram associados a resultados falsos positivos em doentes com doença do músculo esquelético grave por interferências com os tubos de teste e por reatividade cruzada. (3,23,24)

Segundo a ESC, a medição de cTn é útil para a detecção de SCA como causa secundária de Insuficiência Cardíaca (IC), que ocorre em até 65% dos doentes, sendo recomendada a sua análise em contexto de urgência hospitalar. Elevações modestas são encontradas também em doentes sem sinais de isquemia coronária, sugerindo um progressivo desenvolvimento de lesão nos miocardiócitos ou necrose nos doentes afetados. (25,26) Segundo *Peacock et al*, os doentes com cTn elevadas têm um risco de morte hospitalar maior do que aqueles com cTn indetetáveis (8,0% e 2,7%, respetivamente, $p < 0,001$). (27)

Outra causa cardíaca de destaque é a Miopericardite, em que existe inflamação e lesão direta dos miocardiócitos, tendo esta patologia obtido, neste estudo, o valor mais elevado de cTn, com uma média de 20,967 ng/mL. Na literatura está descrito que até 15% dos casos agudos de Miopericardite podem apresentar elevações substanciais de marcadores biológicos, no entanto, a sua dimensão não se correlaciona com o prognóstico clínico de uma forma consistente. (4,28,29)

Conforme expectável, doentes com diagnóstico de SCA apresentam valores médios de cTnI significativamente mais elevados do que os restantes grupos de diagnóstico. (15) No nosso estudo, é possível verificar que a média de cTn de SCA é significativamente maior do que para os restantes diagnósticos (16,853 e 1,517 ng/mL, respetivamente, $p < 0,001$). Por outro lado, a cinética de libertação de cTn segue um padrão clássico nas SCA: verifica-se um pico inicial menor, seguido de um pico mantido (entre as 12 e as 16h). Raramente outras etiologias demonstram o clássico padrão de aumento e diminuição observado num EAM, ressaltando a importância da monitorização em série quando o quadro clínico for duvidoso. (13,30) A própria definição universal de EAM implica uma variação entre os valores de cTn, sendo, portanto, necessário sempre mais do que uma medição. A sua magnitude “delta” continua sendo alvo de intenso debate. Contudo, diversos estudos demonstram que uma diferença entre valores seriados, com intervalo de 3-6 horas, de pelo menos 30% para a cTnI e de 20% para a cTnT, aumenta significativamente a especificidade e a estratificação de risco para o EAM. (13,30) Atendendo à cinética da cTnI que pode permanecer em circulação durante 4 a 9 dias, o diagnóstico de re-enfarte também poderá ser um desafio clínico. A ESC recomenda a verificação de 20% no aumento de cTn relativamente ao valor prévio para que se considere um re-enfarte. Por todas estas razões, importa salientar que a cTn é um marcador fundamental para o diagnóstico de EAM, mas não suficiente, sendo imperativo correlacionar o contexto clínico e a sintomatologia, com as alterações eletrocardiográficas e imagiológicas. (6,30)

Por outro lado, para além de cada imunoensaio específico necessitar de testes de controlo e qualidade e estudos para definir o seu 99º percentil, existem evidências crescentes da variabilidade entre sexo e idade. (31) No nosso estudo, é possível compreender que o sexo masculino apresenta uma média mais elevada dos seus valores de cTn do que o sexo feminino (2,943 e 1,965 ng/mL, respetivamente), ainda que sem significância estatística ($p > 0,05$). Esta

observação é concordante com um estudo realizado por *Humphries et al*, que sugere que o uso de um único valor *cutoff* para ambos os sexos leva a que o diagnóstico de EAM seja subdiagnosticado no sexo feminino. Esta diferença de valores pode ser explicada, em parte, por distintas prevalências de comorbilidades entre o sexo masculino e feminino. (32)

Relativamente à idade, através da Tabela 4, verifica-se a existência de uma relação significativa entre as diferentes classes etárias e os valores de cTn. Nos casos em que os valores de cTn são superiores a 76,00 ng/mL, apenas são registados doentes numa faixa etária igual ou superior a 60 anos. Estes achados são concordantes com a literatura que demonstra que os valores de cTn são maiores com o aumento da idade e no sexo masculino, existindo uma crescente recomendação para que o 99º percentil seja adaptado a estas variáveis, ou seja, diferentes valores *cutoff* para aumentar a sensibilidade de diagnóstico de EAM, tendo sempre em consideração o contexto clínico e comorbilidades que possam contribuir para uma elevação das cTn. (31,33)

No que concerne aos fatores que influenciam a mortalidade, compreende-se que quanto maior o valor de cTn, maior a probabilidade de morte, sendo que com valores entre 50,00 e 76,00 ng/mL duplica essa probabilidade (OR=2,117; IC_{95%}: 0,793-5,648) e com valores iguais ou superiores a 76,00 ng/mL esta quase triplica (OR=2,990; IC_{95%}: 0,828-10,800). Conforme expectável, na população em estudo, o aumento de idade também prevê maior probabilidade de morte, o que é marcante a partir dos 80 anos de idade (OR=11,123; IC_{95%}: 5,574-22,194). O sexo masculino (OR=1,213; IC_{95%}: 1,029-1,431) e o diagnóstico de SCA (OR=3,216; IC_{95%}: 1,987-5,203) também se associam a este aumento da probabilidade de morte. Diversos estudos demonstram que mesmo pequenas elevações das cTn, ainda que abaixo do 99º percentil do limite de referência superior têm significado prognóstico, particularmente quanto à ocorrência de eventos cardiovasculares adversos e a um aumento da mortalidade. (4,8)

Para terminar, importa também salientar a potencial subida falsa da cTn pela interação dos reagentes do teste com anticorpos heterofílicos, que são anticorpos humanos endógenos capazes de se ligarem aos anticorpos usados como reagentes dos imunoensaios. Esta interação já foi descrita na presença de artrite reumatóide, exacerbação de DPOC, infeção respiratória, transfusões sanguíneas, vacinação ou gravidez. Por outro lado, ocorre interferência no valor das cTn perante variações nos níveis de bilirrubina, coágulos de fibrina e hemólise (principalmente quando se verifica um decréscimo superior a 1g/dL de hemoglobina). (4,34,35)

4.1. Forças e limitações

Como aspetos positivos deste estudo destacam-se a dimensão da amostra com a inclusão de todos os doentes com cTn acima do 99º percentil entre 2014 e 2016, e o facto dos diagnósticos principais terem sido atribuídos por médicos credenciados do CHCB, de vários serviços. As variáveis idade e sexo permitem ter uma perspetiva de que existem múltiplos fatores que influenciam os valores de cTn e que devem ser considerados nos diversos diagnósticos que cursam com a sua elevação analítica, existindo uma concordância com outros estudos na literatura. Também a diversidade de diagnósticos são pontos fortes neste estudo, assim como a sua relação com o prognóstico de morte.

Como limitações a esta investigação, é necessário salientar que, nos utentes com vários episódios, considerou-se apenas o diagnóstico em que se verificou o valor mais elevado de cTn, excluindo-se eventuais comorbilidades que podem contribuir para um aumento de cTn, o que se verifica em idades mais avançadas.

5. Conclusões

As cTn são biomarcadores requisitados em larga escala, pedidos em 13,70% de todos os episódios de Urgência Geral do CHCB. No entanto, dos 18,25% que cursaram com uma elevação analítica, apenas 6,1% dos doentes foram diagnosticados com SCA. No nosso estudo a patologia respiratória (Pneumonia, DPOC, TEP e Dispneia) foi a mais frequente e apresentou uma média de cTn de 1,173 ng/mL. Entre outras causas destacaram-se a Insuficiência Renal, o AVC/AIT, a Sepsis, o Choque/Hipotensão e a Rabdomiólise. Por sua vez, nas causas cardíacas, a Miopericardite obteve o valor médio mais elevado de cTn, com 20,967 ng/mL, destacando-se também a Insuficiência Cardíaca e a Taquicardia.

As SCA obtiveram uma média de cTn significativamente maior que todos os restantes diagnósticos (16,853 e 1,517 ng/mL, respetivamente) e têm a particularidade dos seus níveis aumentarem nas primeiras horas após os sintomas de isquémia, com um pico entre as 12 e 16 horas, podendo permanecer elevadas por 4 a 9 dias. Esta diferença é a razão da importância de existirem medições seriadas dos valores de cTn, de modo a se obter um correto diagnóstico e tratamento.

Além disso, o sexo masculino e idades mais avançadas apresentam uma média maior de valores de cTn, o que se relaciona com diferentes prevalências de comorbilidades e progressivo dano ao miocárdio. Assim, os resultados de elevações analíticas de cTn devem ser interpretados em conjunto com outros testes de diagnóstico e contexto clínico. No entanto, na prática clínica, a elevação das cTn é frequentemente interpretada como um resultado falso-positivo de SCA quando este é excluído pelo ECG e angiografia coronária num doente assintomático, ficando o doente sem um seguimento adequado e o significado da elevação de cTn por esclarecer.

5.1. Perspetivas futuras

Priorizar análises seriadas de cTn, dado as particularidades das SCA, revela-se essencial para um correto diagnóstico e tratamento, sendo necessário formação médica nesse sentido. Importa, também, compreender outros diagnósticos que cursam com uma elevação analítica das mesmas e, através de futuros estudos, determinar a sua aplicabilidade clínica.

Diferentes valores de *cutoff* do 99º percentil de cTn que sejam ajustados à idade e ao sexo deverão ser alvo de investigação, de forma a melhorar a sensibilidade diagnóstica. Também a compreensão de outros testes laboratoriais que permitam detetar lesão isquémica, em conjugação com as cTn, podem levar a um diagnóstico mais atempado e aumentar a sobrevida, naquela que é, mundialmente, a maior causa individual de morte.

A criação dos mais sensíveis testes de diagnóstico tornou-se um objetivo apelativo ao longo da evolução da Medicina Moderna, contudo, acompanhando este crescimento científico deve estar sempre a anamnese, exame clínico e raciocínio médico. Deve ser fomentado o espírito crítico na sua análise, elucidando os profissionais de saúde para os diferentes significados de um resultado positivo.

Futuramente, como evolução deste estudo, particularmente no CHCB, recomenda-se uma abordagem prospetiva, de forma a ampliar informação, sugerindo-se a inclusão das causas de morte. Desta forma a correlação entre o evento que provocou a elevação de cTn e a morte será mais facilmente perceptível.

Referências

1. Steg PG, James SK, Atar D, Badano LP, Lundqvist CB, Borger MA, et al. ESC Guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation. *Eur Heart J.* 2012;33(20):2569-619.
2. Direção-Geral da Saúde. Portugal: Doenças Cérebro-Cardiovasculares em Números - 2015. Saúde em Números [Internet]. 2015;92. Disponível em: <https://www.dgs.pt/em-destaque/portugal-doencas-cerebro-cardiovasculares-em-numeros-201511.aspx>
3. Korff S, Katus H a, Giannitsis E. Differential diagnosis of elevated troponins. *Heart.* 2006;92(7):987-93.
4. Martins CS. Troponina: Estrutura, fisiopatologia e importância clínica para além da isquemia miocárdica. *Arq Med.* 2009;23(6):221-40.
5. Thygesen K, Alpert JS, Jaffe AS, Simoons ML, Chaitman BR, White HD, et al. Third universal definition of myocardial infarction. *Eur Heart J.* 2012;33(20):2551-67.
6. Roffi M, Valgimigli M, Bax JJ, Borger MA, Gencer B, Germany UL, et al. 2015 ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation. *Eur Heart J.* 2015;(32):2999-3054.
7. Apple FS, D P. Cardiac Troponin in Conditions Other Than Acute Coronary Syndromes. 2011;139-59.
8. Carlsson AC, Bandstein N, Roos A, Hammarsten O, Holzmann MJ. High-sensitivity cardiac troponin T levels in the emergency department in patients with chest pain but no myocardial infarction. *Int J Cardiol* [Internet]. 2017;228:253-9. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ijcard.2017.01.044>
9. Kaplan A, Orhan N, Ilhan' E. False Positive Troponin Levels due to Heterophil Antibodies in a Pregnant Woman. *Turkish J Emerg Med.* 2015;15(1):47-50.
10. Cohen J. Statistical power analysis for the behavioral sciences [Internet]. Vol. 2, Statistical Power Analysis for the Behavioral Sciences. 1988. p. 567. Disponível em: <http://books.google.com/books?id=TL0N2lRAO9oC&pgis=1>
11. World Health Organization. The top 10 causes of death. World Heal Organ [Internet]. 2011 [citado em 20 de Dezembro de 2017];2011(Maio):1. Disponível em: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs310/en/>

12. Ibanez B, James S, Agewall S, Antunes MJ, Bucciarelli-Ducci C, Bueno H, et al. 2017 ESC Guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation. *Eur Heart J* [Internet]. 2017;(Dezembro):1-66.
13. Beckman Coulter. Para o uso nos sistemas Access 2 com o nome de teste: TnIA2. 2013;
14. Anil M, Nguyen O. Use of Cardiac Biomarker Testing in the Emergency Department. *HHS Public Access*. 2016;8(5):444-54.
15. Vidali M, Verzotti E, Cabraz N, Santi F, Puma A, Bellomo G, et al. “Real life users” of troponin in the emergency department: a survey of over 3000 cases. *Orig Pap*. 2015;25(3):421-9.
16. Pavasini R, D’Ascenzo F, Campo G, Biscaglia S, Ferri A, Contoli M, et al. Cardiac troponin elevation predicts all-cause mortality in patients with acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease: Systematic review and meta-analysis. *Int J Cardiol*. 2015;191:187-93.
17. Mahajan N, Mehta Y, Rose M, Shani J, Lichstein E. Elevated troponin level is not synonymous with myocardial infarction. *Int J Cardiol*. 2006;111(3):442-9.
18. Cui Y, Ren H, Lee C, Li S, Song J, Gao X, et al. Characteristics of elevated cardiac troponin I in patients with acute ischemic stroke. *J Geriatr Cardiol*. 2017;
19. Ballocca F, D’Ascenzo F, Moretti C, Diletti R, Budano C, Palazzuoli A, et al. High sensitive Troponin levels in patients with chest pain and kidney disease: A multicenter registry – the TROPIC study. *Cardiol J*. 2017;24(2):139-50.
20. Hussain N. Elevated cardiac troponins in setting of systemic inflammatory response syndrome, sepsis, and septic shock. *ISRN Cardiol* [Internet]. 2013;2013:723435.
21. Sheyin O, Davies O, Duan W, Perez X. The prognostic significance of troponin elevation in patients with sepsis: A meta-analysis. *Hear Lung J Acute Crit Care* [Internet]. 2015;44(1):75-81. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1016/j.hrtlng.2014.10.002>
22. Pudukollu G, Gowda RM, Khan IA, Mehta NJ, Navarro V, Vasavada BC, et al. Elevated serum cardiac troponin I in rhabdomyolysis. *Int J Cardiol*. 2004;96(1):35-40.
23. Lavoine A, Hue G. Lavoine A et al. Serum Cardiac troponins I and T in early post traumatic rhabdo. 1998;(3):667-8.

24. Wongrakpanich S, Kallis C, Prasad P, Kanjanahattakij N, Sirinvaravong N, Rangaswami J, et al. Prevalence of false positive troponin I in elderly patients with rhabdomyolysis. *Geriatr Gerontol Int*. 2017;17(7):1137-40.
25. Task A, Members F, Ponikowski P, Poland C, Voors AA, Germany SDA, et al. 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure The Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC) Developed with the special contribution . 2017;(Dezembro):2129-200.
26. Shah KS, Maisel AS, Fonarow GC. Troponin in Heart Failure. *Heart Fail Clin* [Internet]. 2018;14(1):57-64. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.hfc.2017.08.007>
27. Peacock WF, De Marco T, Fonarow GC, Diercks D, Wynne J, Apple FS, et al. Cardiac troponin and outcome in acute heart failure. *N Engl J Med* [Internet]. 2008; 358(20): 2117-26.
28. Machado S, Roubille F, Gahide G, Vernhet-kovacsik H, Cornillet L, Cung TT, et al. Can troponin elevation predict worse prognosis in patients with acute pericarditis? 2010; 59:1-7.
29. Giannitsis E, Katus HA. Cardiac troponin level elevations not related to acute coronary syndromes. *Nat Publ Gr* [Internet]. 2013;10(11):623-34.
30. Muthu V, Kozman H, Liu K, Smulyan H, Villarreal D. Cardiac Troponins : Bench to Bedside Interpretation in. 2013;0(0):1-7.
31. Liu J, Jia Q, Zang X, Wang R, Li C. Age-sex distribution of patients with high-sensitivity troponin T levels below the 99th percentile. 2017;8(43):75638-45.
32. Humphries KH, Lee MK, Izadnegahdar M, Gao M, Holmes DT, Scheuermeyer FX, et al. Sex Differences in Diagnoses, Treatment and Outcomes for Emergency Department Patients with Chest Pain and Elevated Cardiac Troponin.
33. Monneret D, Gellerstedt M, Bonnefont-rousset D. Determination of age- and sex-specific 99th percentiles for high-sensitive troponin T from patients : an analytical imprecision- and partitioning-based approach. 2017;
34. Mair J, Lindahl B, Müller C, Giannitsis E, Huber K, Möckel M, et al. What to do when you question cardiac troponin values. *Eur Hear journal Acute Cardiovasc care* [Internet]. 2017;2048872617708973.

35. Vafaie M, Biener M, Mueller M, Schnabel PA, André F, Steen H, et al. Analytically false or true positive elevations of high sensitivity cardiac troponin: A systematic approach. *Heart*. 2014;100(6):508-14.

Anexos

Tabela A.1 - Verificação da normalidade das variáveis

	Valor cTn
Variável	<i>p-value</i> ^{#5}
Sexo	
Feminino	<u>0,000</u>
Masculino	<u>0,000</u>
Mortalidade	
Sobrevida	<u>0,000</u>
Falecimento	<u>0,000</u>
Diagnóstico	
SCA	<u>0,000</u>
Restantes	<u>0,000</u>

#5 - Teste de Kolmogorov-Smirnov

Pela análise da tabela 6 conclui-se que os valores de cTn não apresentam uma distribuição normal ($p < 0,05$)