

Humberto Andres Vaz¹, Raphael Boesche Guimaraes¹, Oscar Dutra¹

Desafios na interpretação dos ensaios de troponina ultrasensível em terapia intensiva

Challenges in high-sensitive troponin assay interpretation for intensive therapy

1. Unidade de Terapia Intensiva, Instituto de Cardiologia do Rio Grande do Sul, Fundação Universitária de Cardiologia - Porto Alegre (RS), Brasil.

RESUMO

As troponinas cardíacas T e I são marcadores considerados altamente sensíveis e específicos para o diagnóstico de infarto agudo do miocárdio. Atualmente, com o advento dos ensaios ultrasensíveis, uma série de anormalidades não primariamente cardíacas pode se manifestar por meio da elevação destes ensaios. A redução de seu limiar de detecção promoveu maior precocidade no diagnóstico e na utilização de medidas terapêuticas baseadas em evidência, no entanto, esta característica aumentou o

espectro de doenças cardíacas não coronarianas detectáveis, trazendo desafios para a caracterização das síndromes coronarianas agudas e um novo papel para estes testes nas desordens conhecidas no ambiente das unidades de tratamento intensivo, em especial na sepse. A abordagem de pacientes por meio de um maior entendimento do comportamento destes marcadores deve ser redimensionada para sua correta interpretação.

Descritores: Troponina T; Troponina I; Infarto do miocárdio; Biomarcadores; Sepse; Unidades de terapia intensiva

INTRODUÇÃO

A análise bioquímica de marcadores de necrose miocárdica, em especial as troponinas cardíacas (Tnc), ganhou espaço, no início da década de 1990, no diagnóstico e na avaliação prognóstica de pacientes com infarto agudo do miocárdio (IAM). As Tnc são hoje consideradas fundamentais para o manejo das síndromes coronarianas agudas (SCA) e constituem etapa fundamental para sua definição, juntamente de critérios clínicos e eletrocardiográficos. A utilização destes marcadores trouxe, além de elevada acurácia para a detecção de infarto, grande utilidade na escolha de diferentes estratégias terapêuticas existentes.⁽¹⁻⁶⁾ Incrementos substanciais, tanto no desempenho analítico, como no entendimento da cinética destas substâncias frente ao dano miocárdico trouxeram vasta aplicabilidade para as Tnc dentro e fora do cenário da cardiologia. Estas moléculas denominadas Tnc ultrasensíveis ou de alta sensibilidade T (hsTnT) e I (hsTnI) são detectadas mais precocemente e em níveis extremamente inferiores, reduzindo um intervalo “cego” de detecção, deixado pelas Tnc de quarta geração e auxiliando não somente na confirmação diagnóstica,⁽⁷⁾ mas também na detecção de pacientes com risco elevado para eventos cardiovasculares.⁽⁸⁾ Segundo a diretriz de IAM sem supradesnivelamento do segmento ST (IAMsST) e angina instável, estes exames resultaram em aumento relativo de 20% na detecção de IAM tipo 1 (decorrente de fissura e dissecação espontâneas de placa aterosclerótica) e redução nos casos de angina instável. Tais características, no

Conflitos de interesse: Nenhum.

Submetido em 10 de janeiro de 2018

Aceito em 10 de maio de 2018

Autor correspondente:

Humberto Andres Vaz
Unidade de Terapia Intensiva do
Instituto de Cardiologia do Rio Grande do Sul
Fundação Universitária de Cardiologia
Avenida Princesa Isabel, 395
CEP: 900400-371 - Porto Alegre (RS), Brasil
E-mail: humbertovaz@cardiol.br

Editor responsável: Pedro Póvoa

DOI: 10.5935/0103-507X.20190001



entanto, devem ser tratadas com cautela, pois estes marcadores estão presentes em dano miocárdico de diversas etiologias sem o envolvimento, em algumas circunstâncias, de necrose miocárdica clinicamente evidente (Tabela 1). É de extrema importância a valorização do contexto clínico e dos exames complementares, como recomendado por estas diretrizes para o diagnóstico correto e a definição da estratégia terapêutica a ser adotada.⁽⁹⁾

Tabela 1 - Razões para a elevação das troponinas cardíacas

Causas cardíacas coronarianas
Síndromes coronarianas agudas
Causas cardíacas não coronarianas
Insuficiência cardíaca agudamente descompensada
Embolia pulmonar
Dissecção de aorta
Taquiarritmias/bradiarritmias
Perimiocardite
Endocardite infecciosa
Takotsubo
Ablação por radiofrequência
Contusão cardíaca
Causas extracardíacas
Choque/hipotensão
Insuficiência renal
Acidente vascular cerebral
Atividade física extenuante
Drogas simpaticomiméticas
Sepse
Quimioterapia

Elevações das troponinas cardíacas no ambiente de terapia intensiva

O documento elaborado pela *European Society of Cardiology* (ESC), *American College of Cardiology Foundation* (ACCF), *American Heart Association* (AHA) e *World Heart Federation* (WHF) para a definição universal de IAM coloca a elevação e/ou queda das Tnc, de acordo com a situação clínica associada, como essencial para fins diagnósticos.⁽¹⁰⁾ De acordo com a diretriz, o critério utilizado para IAM consiste na demonstração de níveis de Tnc acima do percentil 99 com padrão de elevação ou queda do marcador e pelo menos um dos critérios envolvendo sinais clínicos ou complementares, como alterações eletrocardiográficas indicativas de nova isquemia (depressão de segmento ST, bloqueio de ramo esquerdo novo ou presumivelmente novo e ondas Q patológicas), e

a demonstração de nova área de infarto ou distúrbios de contratilidade segmentar em exames de imagem. Após intervenção coronariana percutânea e revascularização miocárdica, são aceitos valores três vezes o limite superior de referência (LSR) no percentil 99. Com base nas circunstâncias clínicas, foram caracterizados como tipo 1 o IAM espontâneo decorrente de ruptura de placa aterosclerótica, erosão, fissura ou dissecção; tipo 2 o IAM decorrente de aumentos da demanda de oxigênio ao miocárdio; tipo 3 relacionado à morte cardíaca súbita; tipo 4a associado a procedimento percutâneo; tipo 4b à trombose de stent intracoronariano; e o IAM tipo 5 associado à cirurgia de revascularização miocárdica. O ensaio ultrasensível ainda possui a utilidade de excluir o diagnóstico de IAM na apresentação inicial, pois o valor preditivo negativo do teste foi de 97 a 99%.⁽⁷⁾ Com os novos testes, elevações serão mais comumente encontradas em pacientes portadores de doença cardíaca estrutural, incluindo aqueles com doença coronariana obstrutiva, doença renal e angina estável.⁽¹¹⁾ Em situações de angina estável, valores no percentil 99 são encontrados em 37% dos casos com placas consideradas vulneráveis e em até 2% da população geral em outros estudos.⁽¹¹⁻¹⁴⁾ Estes últimos, além de doença coronariana, podem ser portadores de insuficiência cardíaca, insuficiência renal ou hipertrofia ventricular esquerda. Em pacientes com insuficiência cardíaca compensada, a hsTnT também pode ser encontrada muito próxima dos limites de decisão clínica (14ng/L).⁽¹³⁾ O contexto clínico deve ser considerado para a correta interpretação destes marcadores. Assim, a abordagem de um paciente crítico merece análise detalhada de condições preexistentes na avaliação de curvas anormais dos ensaios de Tnc. Os fluxogramas recomendados para pacientes com suspeita de SCA incluem estratégia que envolve a coleta em série do biomarcador em poucas horas de evolução. Com critérios clínicos, eletrocardiográficos e valores acima de cinco vezes o LSR, o diagnóstico é confirmado em grande parte dos casos. Alterações seriadas apresentam maior acurácia quando abaixo ou próximas do percentil 99, e valores muito elevados e sem variações expressivas na apresentação inicial geralmente são indicativos de injúria miocárdica crônica e reduzem de maneira considerável o seu potencial para diagnóstico de IAM do tipo 1 (Figura 1).⁽¹⁵⁾ Cada ensaio de hsTnT e hsTnI possui seus pontos de corte específicos, e valores muito baixos de ambos os testes podem descartar com precisão uma apresentação clínica com poucas horas de evolução.⁽⁹⁾ No ambiente das unidades de terapia intensiva (UTI), no entanto, situações clínicas diversas e a apresentação sempre pouco típica de SCA prejudicam a análise dos níveis de Tnc combinada aos dados clínicos. Não existe parâmetro

para avaliar a cinética destes marcadores partindo-se de valores já muito elevados no paciente crítico. O controle rigoroso do quadro hemodinâmico, o eletrocardiograma, a ecocardiografia à beira do leito ou exame de imagem que possa demonstrar perda de viabilidade em novo segmento do ventrículo esquerdo devem ser essenciais no diagnóstico diferencial e na confirmação de IAM. Diante de Tnc elevada, somente após exclusão de sintomas sugestivos de isquemia, eletrocardiograma e, ecocardiograma normais e ausência de uma curva do marcador de ascensão e/ou queda, uma condição crônica pode ser assumida.

Uma teoria conceitual importante para a interpretação destes testes é a da formação de vesículas contendo Tnc, presentes em cerca de 2 a 6% livres no citosol, com liberação de seu material para o meio extracelular em decorrência da reduzida oferta de oxigênio. Quando o dano tecidual se torna prolongado, vesículas aumentam e se rompem, desencadeando a morte celular. A perda do conteúdo estrutural da célula miocárdica traduz a curva prolongada de liberação das Tnc no IAM, por exemplo. Entretanto, se ocorre reperfusão ou se a injúria é transitória,

estas vesículas são reabsorvidas ou podem extravasar seu conteúdo citoplasmático na circulação, com a membrana celular ainda intacta. Este período curto de detecção representa uma liberação pontual do conteúdo citoplasmático, que corresponde à meia-vida das substâncias detectadas (Figura 2).⁽¹⁶⁾ Menores valores encontrados em avaliação inicial de pacientes para síndrome coronariana aguda podem não estar relacionados a IAM do tipo 1 (isquemia decorrente de ruptura de placa aterosclerótica, formação de trombo, fissura ou dissecação espontânea) e, em algumas situações, elevações transitórias podem ser detectadas sem evidência clínica de IAM.⁽¹⁷⁾ Elevações substanciais seguidas de queda devem ser consideradas para diagnóstico (a partir de 5 vezes o limite superior da normalidade), atingindo seu melhor valor preditivo positivo (90%).⁽⁹⁾ Na prática clínica, isto é visível e já detalhado em estudo de Apple et al., demonstrando que pacientes com quadro de SCA possuem níveis menores de Tnc e com descenso mais precoce na vigência de angina instável ou ausência de elevação persistente de segmento ST.⁽¹⁸⁾ Pacientes com elevação persistente do segmento ST ou evolução para

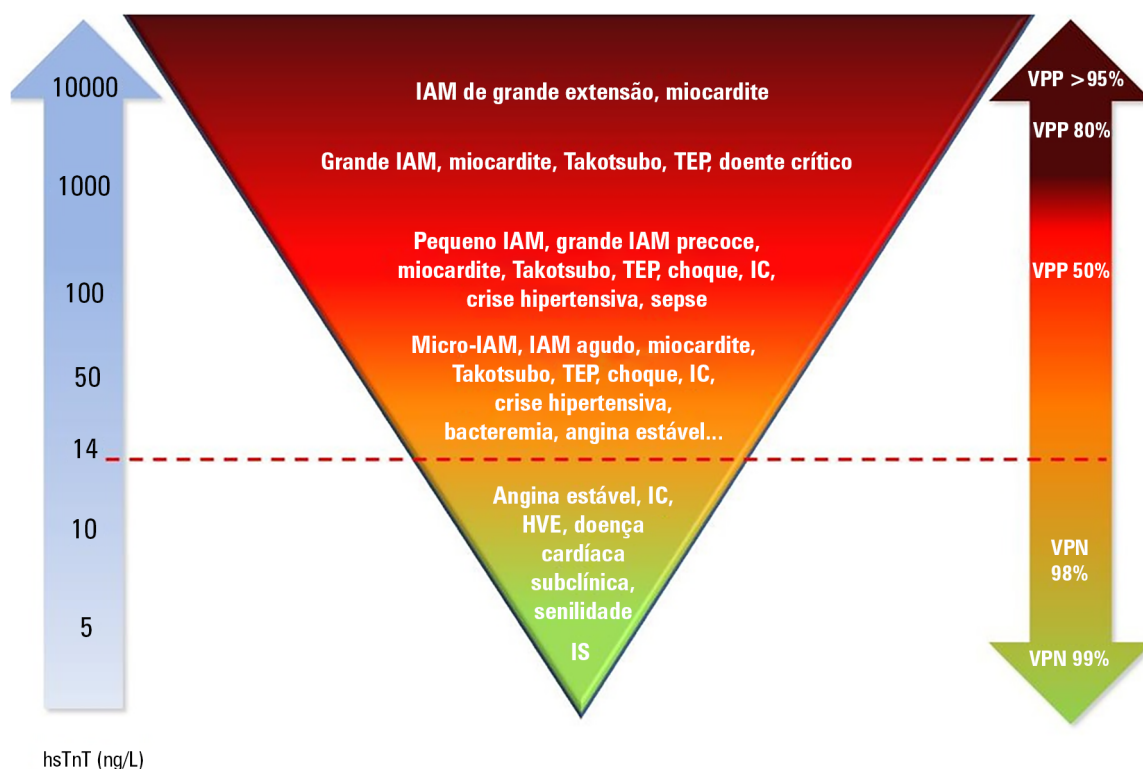


Figura 1 - Correlação entre os níveis de troponinas cardíacas ultrasensíveis T e patologias que causam sua elevação, bem como os valores preditivo negativo e positivo para o diagnóstico das síndromes coronarianas agudas. hsTnT - troponinas cardíacas ultrasensíveis T; IAM - infarto agudo do miocárdio; TEP - tromboembolismo pulmonar; IC - insuficiência cardíaca; HVE - hipertrofia ventricular esquerda; IS - indivíduos saudáveis; VPP - valor preditivo positivo; VPN - valor preditivo negativo.

Fonte: Traduzido e adaptado de Garg P, Morris P, Fazlanie AL, Vijayan S, Dancso B, Dastidar AG, et al. Cardiac biomarkers of acute coronary syndrome: from history to high-sensitivity cardiac troponin. Intern Emerg Med. 2017;12(2):147-55. Figure 3, High-sensitivity cardiac troponin as a quantitative marker; p. 150.⁽¹⁵⁾

IAM “Q” possuem picos mais elevados do biomarcador e de descenso tardio (7 - 10 dias). A primeira situação refere-se ao predomínio de liberação isquêmica das Tnc e a segunda, à liberação necrótica. Deverá, provavelmente, haver um comportamento intermediário de liberação das Tnc, na dependência da natureza do insulto, do tempo até terapia de reperfusão, da evolução clínica e do sucesso na terapêutica destes pacientes.

Sepse

Sepse e outras desordens sistêmicas podem levar à depressão miocárdica e à lesão celular ocasionada pelo aumento do consumo e/ou redução da oferta de oxigênio para o coração.⁽¹⁹⁾ Mecanismos propostos para a liberação de Tnc na vigência de choque séptico também incluem a isquemia focal e o efeito de endotoxinas, citocinas e espécies reativas de oxigênio no cardiomiócito. O fator de necrose tumoral (TNF) pode modular a ativação ou biossíntese de proteases, por exemplo, calpaínas e caspases, que podem participar na degradação de proteínas contráteis, inclusive as Tnc.^(20,21)

Estudos experimentais sugerem que disfunção microvascular generalizada é sinal proeminente no choque séptico e poderia indicar isquemia relativa por efeito de *shunt* microvascular ou heterogeneidade de fluxo secundária à disfunção endotelial, *plugs* capilares, edema intersticial e produção de radicais livres. Alguns estudos sugerem

áreas de *mismatch* reversível, devido à redistribuição da microcirculação por alterações no metabolismo.⁽²²⁻²⁴⁾ O débito cardíaco encontra-se tipicamente elevado, possuindo como significado aumento do trabalho cardíaco e da demanda de oxigênio. A presença de taquicardia com a diminuição do tempo de enchimento diastólico também aumenta o consumo de oxigênio. O fluxo de reserva coronariano se torna limitado, podendo haver isquemia. Finalmente, tratamento com altas doses de inotrópicos, para aumentar a oferta de oxigênio, pode aumentar a incidência de complicações cardiovasculares e afetar o desfecho de maneira desfavorável naqueles pacientes com ressuscitação volêmica adequada. É possível que a ressuscitação prolongada eleve o dano isquêmico com aumento das pressões de enchimento, tensão parietal e lesão adicional do cardiomiócito no choque séptico.⁽²⁵⁾

A taquicardia, durante o estado hiperdinâmico, é um achado marcante. O estiramento da fibra miocárdica e o aumento na tensão parietal são mecanismos prováveis, devido ao aumento paralelo do peptídeo natriurético e das Tnc em vários tipos de taquicardias.⁽²⁶⁾ Apesar de alguns estudos demonstrarem a associação entre diversos tipos de taquicardia e elevações de Tnc, outros fatores podem confundir esta associação, como presença de doença arterial coronariana (DAC), outras condições clínicas associadas e alterações hemodinâmicas.^(27,28) Ainda existe especulação se, de fato, a taquicardia presente na seps e no choque

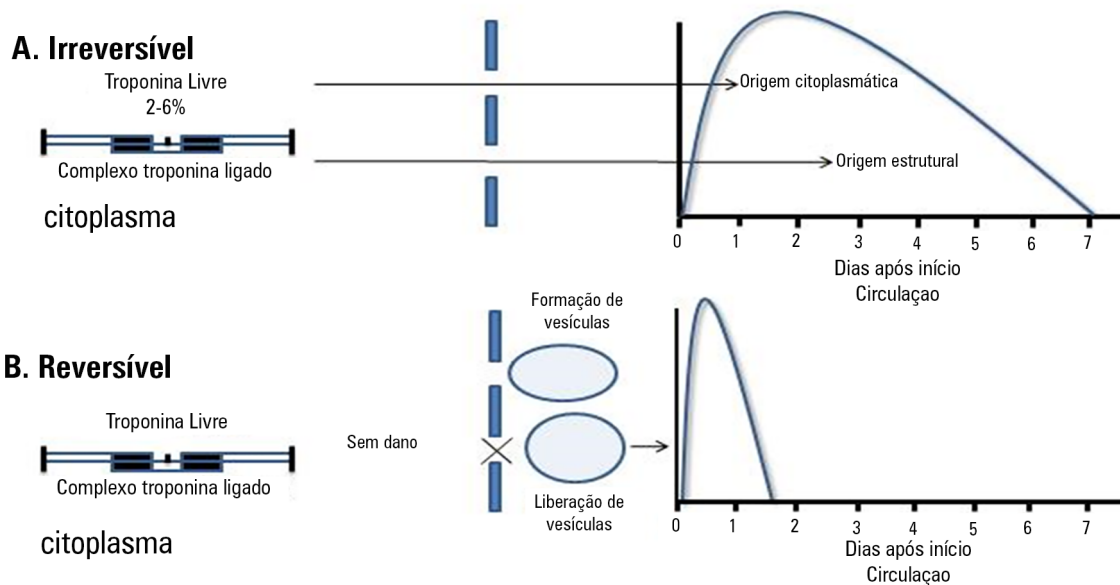


Figura 2 - Diferenças entre o comportamento da liberação das troponinas cardíacas em dano reversível versus irreversível.

Fonte: Traduzido e adaptado de Hickman PE, Potter JM, Aroney C, Koerbin G, Southcott E, Wu AH, et al. Cardiac troponin may be released by ischemia alone, without necrosis. Clin Chim Acta. 2010;411(5-6):318-23. Figure 3, Mechanism of troponin release; p.321.⁽¹⁶⁾

séptico pode causar liberação de Tnc na ausência de doença cardíaca estrutural, DAC e fatores depressores do miocárdio (sepse), sendo somente uma manifestação do desequilíbrio entre oferta e demanda de oxigênio (IAM tipo 2).

Mediadores, como o TNF, estão também implicados no aumento da permeabilidade na membrana do cardiomiócito. Este é um fenômeno que, como já relatado, poderia explicar a presença das Tnc na ausência de lesão celular irreversível.⁽²⁹⁾ Em humanos sadios testados com endotoxina, no entanto, os valores de TNF não estiveram correlacionados com elevações das Tnc, sugerindo que outros mecanismos devem estar envolvidos. Os níveis de interleucina 6 (IL-6) também contribuem para o aumento da permeabilidade celular. Seus níveis estiveram elevados de maneira significativa em pacientes portadores de choque séptico e Tnc positiva quando comparados àqueles com Tnc negativa.⁽³⁰⁾ Pacientes com Tnc positiva possuem nível maior de alterações histológicas. A necrose com bandas de contração (miocitólise coagulativa) e a ruptura fibrilar estão mais comumente associadas à sobrecarga de cálcio, sendo tipicamente associadas a lesões de reperfusão e ao uso de drogas catecolaminérgicas.⁽³¹⁾

O prognóstico da sepse depende da gravidade das disfunções orgânicas - em particular da disfunção cardiovascular. Muitos estudos debateram o fato de as Tnc serem parâmetro independente de desfecho, sem distinção entre as causas da elevação do biomarcador.⁽³²⁻³⁴⁾ Quando estrito aos casos de sepse, os níveis elevados se mostraram associados à gravidade da doença. Em termos gerais, estes resultados são muito similares àqueles que mostram níveis aumentados indicando pior função ventricular esquerda e, como consequência, desfecho desfavorável.⁽³⁵⁾ Estudo de Røsjø et al. indicou a hsTnT como importante marcador precoce de disfunção circulatória na, até então, denominada sepse grave, porém não houve acréscimo ao *Simplified Acute Physiology Score* (SAPS II) na predição de mortalidade hospitalar. A disfunção cardiovascular, nesta situação, pode não ser a única responsável pela mortalidade na sepse. A hsTnT esteve presente em todos os casos iniciais de sepse grave, ao passo que 60% dos pacientes apresentavam cTnT de quarta geração positiva. Os autores concluíram que hsTnT inicial inferior a 14ng/L (percentil 99) em quadro inicial de sepse grave pode indicar baixa probabilidade de evolução para o choque séptico.⁽³⁴⁾ Metanálise publicada em 2013 demonstrou que tanto a troponina cardíaca T como a I são fatores independentes de mortalidade, quaisquer sejam as causas ou as comorbidades implicadas em sua elevação e, ainda, corrigindo vieses de confusão, como

insuficiência renal ou cardiopatia preexistentes à inclusão no estudo.⁽³⁵⁾ No campo da Cardiologia, compartilhando da mesma hipótese, independentemente do agente causal da elevação das Tnc, a evidência sugere que a mortalidade eleva-se em pacientes admitidos a partir de uma hsTnT acima do percentil 99. O registro SWEDHEART apontou que pacientes admitidos com suspeita de síndrome coronariana aguda e níveis de hsTnT acima de 14ng/L apresentaram taxas de mortalidade crescentes, e apenas 18,2% dos pacientes tiveram, de fato, IAM tipo 1.⁽³⁶⁾

Acidente vascular cerebral

Após a introdução dos marcadores de necrose miocárdica com maior sensibilidade, a associação entre as Tnc e acidente vascular cerebral (AVC) foi extensamente demonstrada. Uma revisão sistemática de 15 estudos antes do uso das Tnc ultrasensíveis mostrou que 18,1% dos pacientes durante o evento apresentavam níveis elevados.⁽³⁷⁾ Após o uso dos testes ultrasensíveis, esta correlação chegou a 60% em algumas análises de coorte. Ao verificarem as alterações seriadas do biomarcador, 60% dos pacientes apresentavam níveis estáveis das Tnc, e o restante exibia padrão de elevação e queda de 20%.⁽³⁸⁾ Este último pode estar relacionado a um evento coronariano (IAM tipo 1) ou injúria miocárdica secundária ao AVC. Alterações agudas no controle autonômico, com liberação exagerada de catecolaminas, podem ser uma consequência não coronariana de aumento das Tnc no AVC.⁽³⁹⁾ A ínsula é uma região importante na regulação autonômica e encontra-se frequentemente afetada no envolvimento da circulação anterior, sendo demonstrada associação entre o AVC nesta área cortical e o aumento dos valores de Tnc.⁽⁴⁰⁾ No entanto, outros estudos não demonstraram correlação entre os valores de Tnc e localização ou volume do infarto.⁽⁴¹⁾ Acrescentamos que a exposição ao excesso de estimulação catecolaminérgica e a isquemia miocárdica, devido à vasoconstrição coronariana ou DAC preexistente, podem ocorrer no IAM tipo 2. A frequência de IAM tipo 1 associado é incerta, mas, ajustando-se para idade e sexo, pacientes com AVC isquêmico possuem menos provavelmente lesão coronariana associada, apesar de níveis semelhantes de elevações de Tnc comparados aos casos de IAMSST, sendo que a metade dos pacientes em um estudo não possuía lesões coronarianas ao angiograma.⁽⁴²⁾ A mortalidade hospitalar é maior em pacientes com hemorragia intracraniana comparada ao AVC isquêmico, e o risco associado à elevação de Tnc é maior no AVC isquêmico, em relação ao hemorrágico.⁽⁴³⁾

Assim, em pacientes com AVC e elevação das Tnc, é razoável avaliar, inicialmente, se existe aumento agudo do biomarcador ou se ele encontra-se elevado, porém estável. Após, é fundamental uma avaliação cuidadosa para a existência de SCA associada. Uma vez detectado um valor elevado, porém estável, deve-se procurar por comorbidades associadas à elevação das Tnc, que podem beneficiar-se de abordagem mais agressiva a longo prazo. Uma situação frequente é o encontro de níveis anormais das Tnc em pacientes com AVC que tiveram SCA recente ou miocardiopatia dilatada, complicadas por fibrilação atrial, antecedendo o evento.

Insuficiência cardíaca

Biomarcadores no contexto da insuficiência cardíaca agudamente descompensada tornaram-se importantes para os acessos de diagnóstico e prognóstico, fazendo parte da avaliação clínica padrão. As recomendações atuais indicam o uso dos peptídeos natriuréticos.⁽⁴⁴⁾ Entretanto, como a insuficiência cardíaca é uma síndrome complexa, uma avaliação com um único biomarcador pode não refletir todas suas características. A evidência acumulada enfatiza que as Tnc podem adicionar informações aos peptídeos natriuréticos. A partir de sua descrição, estudos subsequentes correlacionaram os níveis da Tnc com a gravidade da doença. Apesar de não possuírem habilidade para diagnóstico da etiologia, as Tnc podem refletir o aumento da massa ventricular esquerda e fornecer dados sobre a fração de ejeção e disfunção diastólica.⁽⁴⁵⁾ A elevação das Tnc esteve associada à gravidade dos sintomas, à maior necessidade de terapia de suporte com vasopressores e inotrópicos e a uma piora no desfecho em 30 dias.⁽⁴⁴⁾

Metanálise baseada em 77.297 pacientes concluiu que a detecção das Tnc na insuficiência cardíaca aumentou as taxas de mortalidade e readmissão em 1 ano, demonstrando um *hazard ratio* de 2,3 (IC95% 1,8 - 3,0).⁽⁴⁶⁾ Estes achados também se aplicam aos testes de alta sensibilidade. As alterações seriadas das concentrações de Tnc também são importantes, pois a persistência de valores elevados de Tnc durante ou após a hospitalização está relacionada a piores desfechos. Valores decrescentes ou estáveis estão associados a menores taxas de desfechos adversos.⁽⁴⁷⁾ Apesar disto, sua utilidade clínica é incerta. O desafio persiste na diferenciação entre liberação mediada por SCA, ou liberação não coronariana. Existe uma recomendação Classe I, com Nível de Evidência C, nas diretrizes europeias, para o uso das Tnc na insuficiência cardíaca aguda.⁽⁴⁴⁾ As concentrações de Tnc devem ser interpretadas em contexto amplo. Uma avaliação cuidadosa, com métodos de imagem

e coronariografia, deve fazer parte da investigação, especialmente em casos de insuficiência cardíaca com início recente, Tnc positiva e alta suspeita clínica para isquemia de origem coronariana.

Pericardites e miocardites

O envolvimento epicárdico pode ser achado marcante na pericardite aguda, sendo que as Tnc estão elevadas em cerca de 30 a 49% dos casos. Ao refletirem lesão miocárdica, o encontro das Tnc, junto de outros achados compatíveis com disfunção global ou regional do ventrículo esquerdo, pode indicar miopericardite.

A elevação do biomarcador não parece estar relacionada com o prognóstico de miopericardite, sendo considerado marcador fraco de extensão do acometimento miocárdico.⁽¹⁹⁾

Apesar de parecerem úteis para o diagnóstico de miocardite, as Tnc têm sensibilidade limitada, pelo menos em estudos usando marcadores menos sensíveis. Uma acurácia melhor foi adquirida com a hsTnT em um estudo (área sob a curva - ASC: 0,878; $p = 0,002$), com sensibilidade de 83% e especificidade de 80%, utilizando *cut-off* de 50ng/L.⁽⁴⁸⁾ As concentrações do marcador neste estudo apresentaram comportamento diferente, de acordo com a apresentação clínica. Pacientes com apresentação dos sintomas por mais que 13 dias tiveram valores substancialmente menores. Em contraste com outras condições clínicas, as concentrações de Tnc na miocardite não implicam prognóstico adverso. Aumento das Tnc não foram úteis para a predição de complicações durante acompanhamento de 486 pacientes com quadro de pericardite aguda ou miopericardite, e revisão sistemática incluindo oito estudos concluiu que as Tnc não foram capazes de prever eventos adversos durante seguimento clínico.^(49,50) No entanto, devem-se considerar a reduzida taxa de eventos e o pequeno tamanho amostral nestes estudos, certamente influenciando no efeito neutro da associação das Tnc com desfechos, refletindo, no caso, baixo poder estatístico.

Miocardiopatia por Takotsubo

Também chamada de miocardiopatia induzida por estresse, ou síndrome do baloneamento apical. Miocardiopatia de Takotsubo foi reportada em torno de 0,7 a 2,5% dos casos suspeitos de SCA.⁽⁵¹⁾

Apesar de observarmos miocardiopatia de Takotsubo mais comumente em mulheres com estresse emocional ou fisiológico na apresentação da miocardiopatia, ela pode ocorrer em espectro clínico mais amplo, incluindo a apresentação em homens jovens e ainda sem evento desencadeante.⁽⁵²⁾

A maioria dos pacientes possui aumento leve a moderado das Tnc dentro das 24 horas da apresentação.⁽⁵³⁾ Tal elevação é desproporcional ao achado de disfunção regional ventricular esquerda verificada em exames de imagem.⁽⁵⁴⁾

Alguns estudos procuraram, por meio do comportamento de biomarcadores, diferenciar aqueles com miocardiopatia de Takotsubo daqueles com SCA, visto que a confirmação diagnóstica, muitas vezes, é realizada somente após verificarmos coronariografia sem lesões obstrutivas e dados característicos da ventriculografia. Análise prospectiva da magnitude das elevações de troponina cardíaca T e I concluiu que a primeira abaixo de 6ng/mL e a segunda abaixo de 15ng/mL demonstram pouca probabilidade de se tratarem de miocardiopatia de Takotsubo.

Como a apresentação envolve mais alterações regionais do ventrículo esquerdo do que perda de viabilidade por necrose, a relação entre marcadores foi estudada na admissão de pacientes com SCA, sendo que a razão que melhor diferenciou miocardiopatia de takotsubo e IAM com supradesnivelamento do segmento ST foi a razão entre os picos da porção N-terminal do pró-hormônio do peptídeo natriurético do tipo B (NT-proBNP), em ng/L/troponina cardíaca T, em µg/L. Um valor de *cut-off* de 2.889, foi capaz de distinguir miocardiopatia de Takotsubo de IAM com supradesnivelamento do segmento ST (sensibilidade de 91% e especificidade de 95%), enquanto razão de 5.000 foi capaz de discriminar miocardiopatia de Takotsubo e IAMSST (sensibilidade de 83% e especificidade de 95%).⁽⁵⁵⁾

Contusão miocárdica

A incidência de contusão miocárdica em pacientes vítimas de trauma torácico fechado varia de 3% a 56% dos casos, dependendo dos critérios diagnósticos utilizados. A inexistência de sinais e sintomas específicos e o amplo espectro da apresentação clínica tornam sua avaliação difícil.⁽⁵⁶⁾

Tanto a troponina cardíaca T quanto a I possuem perfil de sensibilidade equivalente e maior precisão para a detecção de contusão miocárdica. Esses indicadores auxiliam na seleção dos pacientes que devem permanecer sob monitorização cardíaca intensiva.⁽⁵⁷⁾

Um estudo identificou que pacientes com lesão cerebral, lesão torácica, traumatismo torácico fechado e choque tiveram valores de troponina cardíaca I elevados com maior frequência. Nesta mesma análise, uma liberação sustentada (maior que 36 horas) e significativa de troponina I (pico de troponina I $\geq 2\mu\text{g/L}$) esteve mais frequentemente associada ao trauma torácico (82%) e à presença

de alterações eletrocardiográficas. Associadas aos dados do eletrocardiograma, a sensibilidade, a especificidade, o valor preditivo positivo e o negativo foram, respectivamente, 63%, 98%, 40% e 98%. Não foi possível discriminar mortalidade de acordo com os valores do marcador, porém pacientes com eletrocardiograma e troponina cardíaca I normais 8 horas após o trauma torácico teriam probabilidade quase nula de contusão miocárdica complicada, não requerendo avaliação adicional.⁽⁵⁸⁾ Pacientes que apresentam alterações eletrocardiográficas, elevação de troponinas, ou ambas, devem permanecer em observação em UTI, por, no mínimo, 24 horas, período em que se desenvolve a maioria das complicações decorrentes da contusão miocárdica.⁽⁵⁶⁾

Tromboembolismo pulmonar

Pacientes com sinais de choque e hipotensão, nestes casos, apresentam alta mortalidade. É geralmente aceito, após cuidadosa avaliação de risco, o uso de trombolíticos nestes pacientes.⁽⁵⁹⁾ Pacientes de risco intermediário são considerados aqueles com sinais de disfunção ventricular direita, hemodinamicamente estáveis e Tnc positiva. Kucher et al. concluíram que ecocardiograma normal e Tnc negativas foram úteis para identificar pacientes com menor risco de mortalidade precoce.⁽⁶⁰⁾ A razão do aumento destes marcadores no tromboembolismo pulmonar ainda é incerta. Em um estudo, 63% dos casos com dilatação de ventrículo direito tiveram Tnc elevadas, ao passo que 29% dos casos de Tnc positiva tiveram diâmetro diastólico final normal.⁽⁶¹⁾ A troponina cardíaca I também esteve associada com mais defeitos segmentares em cintilografia ventilação/perfusão. No entanto, a própria hipóxia secundária à queda da relação ventilação/perfusão, a hipoperfusão em decorrência do choque e a queda do fluxo coronariano, bem como embolia de veias sistêmicas para as coronárias por meio de forame oval patente, também podem ser consideradas como origem de aumento das Tnc. Infarto transmural do ventrículo direito, apesar de coronárias normais, também já foi encontrado em casos de tromboembolismo pulmonar maciço.⁽⁶²⁾ Ao avaliarmos a cinética, alguns estudos concluíram que o pico de troponina cardíaca T é menor e mais curto quando comparado ao IAM.⁽⁶³⁾ Apesar deste comportamento sugerir que a Tnc deva ser liberada do *pool* citosólico em vigência de isquemia, por apresentar esta cinética de liberação, tal teoria ainda exige comprovação. Metanálise de 20 estudos com 1.985 participantes demonstrou que elevações das Tnc estão significativamente associadas com aumento na mortalidade a curto prazo, resultante do tromboembolismo, inclusive em quadros com

estado hemodinâmico preservado.⁽⁶⁴⁾ Outra metanálise recente de 1.366 pacientes, 55 identificou risco quatro vezes maior de morte a curto prazo.⁽⁶⁵⁾

Doença renal avançada ou em estágio terminal

O mecanismo patofisiológico pelo qual as Tnc se elevam na insuficiência renal crônica (IRC) permanece incerto. As associações mais investigadas são a presença de DAC obstrutiva difusa com presença de microinfartos e hipertrofia ventricular esquerda. Existe forte associação entre os níveis de troponina cardíaca T e a presença de DAC multivascular em pacientes portadores de IRC assintomáticos submetidos à coronariografia.⁽¹⁰⁾

Um estudo ressaltou os desafios na interpretação de IAM em IRC utilizando como ponto de corte o percentil 99 derivado de população geral saudável. Em contraste com pacientes que possuem função renal preservada, aqueles com IRC mais comumente possuem Tnc basal acima do percentil 99, particularmente quando o ensaio é de alta sensibilidade.⁽⁶⁶⁾ Por isso, a análise seriada das Tnc com aumento relativo de cerca de 20%, assim como recomendado pelas diretrizes, deve ser realizada no contexto clínico apropriado para o diagnóstico de IAM.⁽⁹⁾ Tanto a troponina cardíaca T quanto a I podem ser utilizadas, não existindo consenso nas diretrizes sobre vantagens da troponina cardíaca I sobre a T no diagnóstico de IAM em portadores de IRC.⁽¹⁰⁾ Cabe ressaltar que ambos são os marcadores de eleição para diagnóstico, não sendo aceitos substitutos, como a fração MB da enzima creatinoquinase, com a prerrogativa de perda de especificidade das Tnc neste contexto.

Um estudo sugeriu a elevação LSR para este grupo de pacientes. Em análise de 75 pacientes com IRC, foi utilizada a hsTnT com elevada acurácia para o diagnóstico de IAM, utilizando-se o LSR duas vezes acima do percentil 99, resultando em sensibilidade de 94% e especificidade de 86%. No entanto, esta mudança pode mudar desfavoravelmente a sensibilidade do ensaio. É aconselhável, ainda, no entanto, a utilização do LSR do fabricante e/ou instituição para a exclusão ou confirmação de IAM nestes casos.⁽¹¹⁾ A acurácia diagnóstica dos ensaios de alta sensibilidade também está comprometida entre os pacientes em hemodiálise, pois quase todos os pacientes têm níveis basais acima do percentil 99. Em uma série de 670 pacientes em hemodiálise avaliados por dispneia ou dor torácica, a curva Característica de Operação do Receptor (COR) para um teste de hsTnT foi apenas 0,68 e melhorando significativamente para 0,9 com a avaliação seriada em 3 horas. O ponto de corte mais favorável para a variação relativa foi de 24%.⁽⁶⁷⁾ No entanto, julgamento clínico é

um componente crítico para a avaliação de dor torácica em pacientes em hemodiálise. Enquanto as alterações dinâmicas dos marcadores melhoram a especificidade para o diagnóstico de IAM em pacientes com IRC, confiar apenas neste parâmetro pode estar associado à perda de até 12% dos casos de IAMSSST.⁽⁶⁸⁾

Jamais, durante a avaliação de um paciente com IRC, um valor de troponina cardíaca T ou I basal deva ser interpretado como parte da queda da filtração glomerular apenas. Mesmo sem a associação com IAM, níveis elevados indicam pior prognóstico e devem ser valorizados.^(69,70)

Exercício físico extenuante

As Tnc podem estar elevadas imediatamente após exercício físico extenuante, sendo este um fenômeno estudado em corredores de longa distância.⁽⁷¹⁾ O acometimento da musculatura cardíaca se manifesta transitariamente com quedas nas funções sistólica e diastólica; trata-se de um fenômeno chamado “fadiga cardíaca”.⁽⁷²⁾

As Tnc ultrasensíveis são detectadas em cerca de 80 - 86% dos maratonistas após o exercício.⁽⁷³⁾ Estes ensaios, na verdade, podem estar elevados em períodos curtos de exercício em cardiopatas e não cardiopatas.^(17,74) Vários autores demonstraram que elevações transitórias não significam, de fato, dano miocárdico, pois os níveis normalizam em 24 a 48 horas.⁽¹⁹⁾ Estes dados também reforçam a teoria de liberação das Tnc presente no citosol - e não do conteúdo estrutural do miócito.

Em metanálise de 1.120 indivíduos, Shave et al. encontraram a duração do exercício relacionada com aumento dos níveis de troponina cardíaca T sem correlação com a idade dos participantes. Com o uso dos ensaios ultrasensíveis, também houve correlação negativa entre os achados das Tnc e desempenho, e correlação não significativa com a idade. Este é um achado que, na prática, pode ajudar o clínico na avaliação de pacientes sintomáticos após exercícios competitivos.⁽⁷⁵⁾

De maneira interessante, as alterações transitórias na função ventricular direita foram encontradas em atletas de alta intensidade. Este dado, no entanto, não adiciona informações de prognóstico até o momento.⁽⁷⁶⁾

O impacto clínico das elevações das Tnc induzidas ao exercício ainda não está esclarecido. Sintomas durante o exercício são relativamente comuns e maratonistas apresentando tonturas, precordialgia e, às vezes, colapso circulatório podem impor desafio ao diagnóstico na presença de uma Tnc elevada. Atualmente, não existem dados para afastarmos atletas de atividade competitivas, em razão da elevação das Tnc após esforço. Não apenas as Tnc podem

estar elevadas, mas também dímeros D e peptídeos natriuréticos, após exercícios.⁽¹⁹⁾

A falta de atenção aos achados compatíveis após esforços de alta intensidade, incluindo as elevações de biomarcadores e disfunção transitória do ventrículo direito na ausência de sinais clínicos indicativos de SCA, insuficiência cardíaca ou embolia pulmonar, pode desencadear investigação onerosa, invasiva e desnecessária. Tratar o paciente, e não o ensaio clínico, ainda é um preceito fundamental.

Infarto agudo do miocárdio tipo 1, tipo 2 e injúria miocárdica

Desde a última definição de IAM, os marcadores de eleição diagnóstica surgiram para fornecer suporte aos dados clínicos e eletrocardiográficos. Um dos maiores desafios no ambiente da UTI, no entanto, consiste na diferenciação entre aumentos das Tnc devido a

instabilidade hemodinâmica, sepse e outras desordens, e IAM tipo 1. As alterações eletrocardiográficas também podem não trazer ajuda diagnóstica, pois a presença de elevação do segmento ST pode ocorrer em casos de IAM tipo 2. De acordo com a presença ou ausência de DAC obstrutiva, Spatz encontrou, respectivamente, 17% e 15% de casos de IAM tipo 2 com elevação do segmento ST.⁽⁷⁷⁾ De maneira semelhante, outro estudo reportou 16% de DAC obstrutiva e 11% de DAC não obstrutiva.⁽⁷⁸⁾ A recomendação é a de que se não houver fator inequívoco como causa de IAM tipo 2, por exemplo, choque hemorrágico em coronariopata conhecido, a cinecoronariografia deva ser utilizada como investigação.⁽⁷⁹⁾

A ausência de ruptura e de dissecção espontânea de placa aterosclerótica é de análise puramente clínica, tornando o diagnóstico de IAM por desequilíbrio entre oferta e demanda de oxigênio ambíguo, contribuindo para

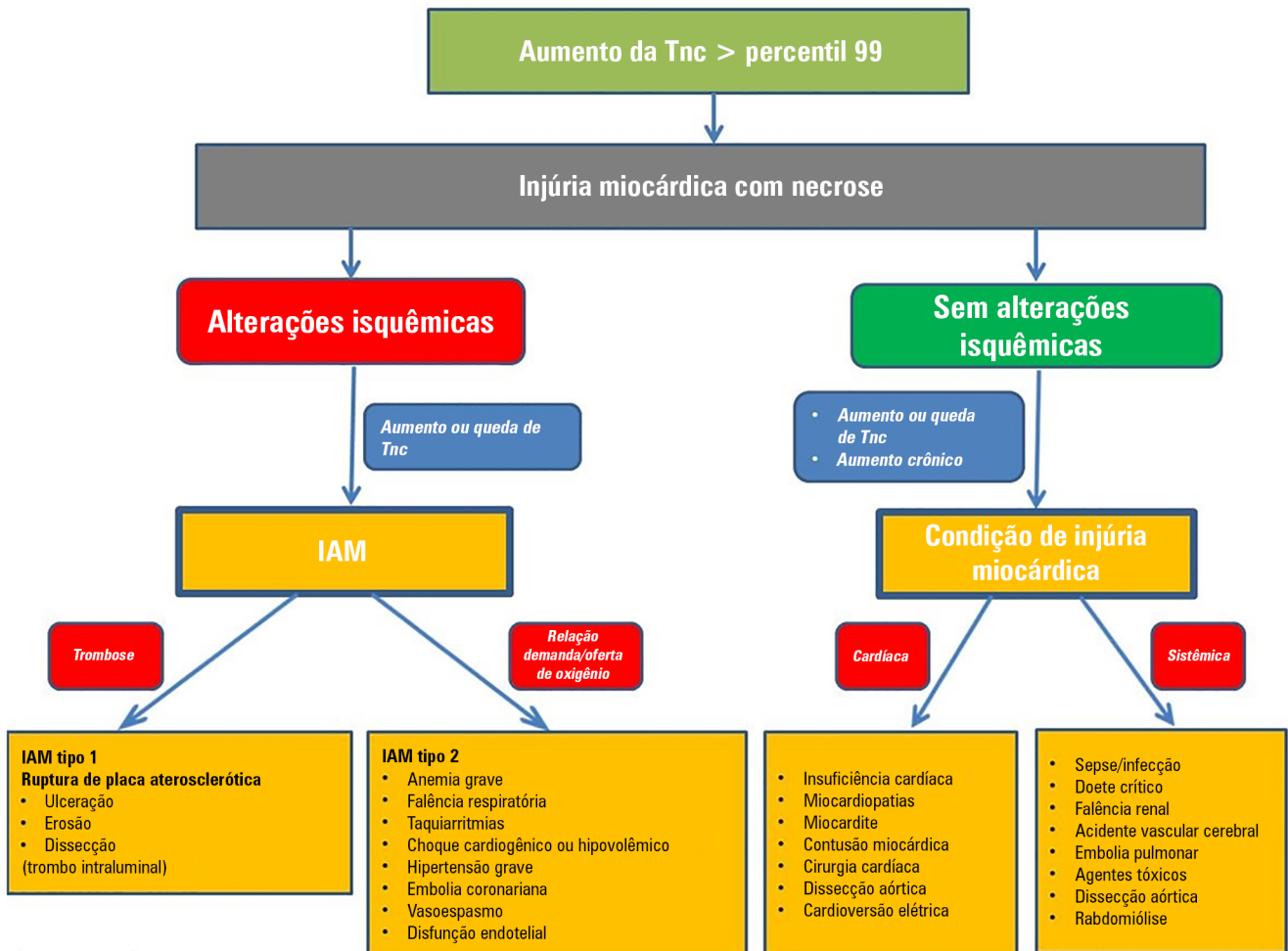


Figura 3 - Modelo de diferenciação entre infarto agudo do miocárdio e injúria miocárdica. Tnc - troponina cardíaca; IAM - infarto agudo do miocárdio.

Fonte: Traduzido e adaptado de Sandoval Y, Thygesen K. Myocardial infarction type 2 and myocardial injury. Clin Chem. 2017;63(1):101-7.⁽⁷⁹⁾

disparidades em sua incidência (1,6% a 26%). A incidência mais elevada foi obtida com critérios mais restritos. Além disso, vários estudos não colocam limiares de oferta ou demanda de oxigênio, pois diversos fatores anatômicos e fisiopatológicos podem ser responsabilizados. Diversos pacientes com sepse, inclusive, são incluídos nas análises com IAM tipo 2. Sepse e choque séptico compartilham outros fatores, além do desequilíbrio da demanda e da oferta de oxigênio em sua fisiopatologia. O IAM tipo 2 é diagnosticado quando existe evidência de necrose por aumento e queda da Tnc com pelo menos um valor acima do percentil 99, em situação clínica consistente com isquemia miocárdica, um evidente desequilíbrio entre oferta e demanda de oxigênio, sem ruptura de placa aterosclerótica e com mais um critério, de acordo com a definição universal. A figura 3 mostra modelo conceitual de diferenciação entre injúria miocárdica e IAM.⁽⁷⁹⁾

Manejo e prognóstico do infarto agudo do miocárdio tipo 2

Desde o termo criado em 2007, não existem diretrizes práticas para o manejo desta entidade. Estudos observacionais mostram como tais pacientes são manejados menos frequentemente com revascularização, betabloqueadores, inibidores de enzima de conversão da angiotensina, estatinas e antiagregantes plaquetários, mesmo quando existe a presença de DAC significativa.⁽⁷⁹⁾

Shah et al. examinaram o impacto da diminuição do limiar de um teste de troponina ultrasensível na incidência, no manejo e nos desfechos do IAM tipo 1, tipo 2 e injúria miocárdica. Houve maiores custos, maior utilização de recursos intra-hospitalares e melhor prognóstico para o IAM tipo 1.⁽⁸⁰⁾ No entanto, para pacientes com IAM tipo 2, houve aumento de indicações para avaliação cardiovascular especializada, ecocardiogramas e coronariografia; não houve impacto no tratamento e nem no prognóstico. Não houve terapia específica nestes casos, existindo, na verdade, uma oportunidade perdida. Na fase aguda, é

intuitivo realizarmos estratégias para a adequação da entrega e da redução da demanda de oxigênio, incluindo: ajuste do estado volêmico, suporte pressórico e inotrópico se necessário; uso de hemoderivados; controle da frequência cardíaca; e suporte ventilatório sempre com busca ativa do fator causal. Dependendo da situação clínica, a coronariografia deve pesquisar a existência de DAC. Se aplicável, as diretrizes devem ser seguidas. Entretanto, se DAC obstrutiva está ausente, as estratégias para redução de risco são escassas. Em geral, apesar das diferentes definições entre os estudos, existe prognóstico muito sombrio, em se tratando de IAM tipo 2, com mortalidade a longo prazo chegando a 63% após seguimento de 3 anos.⁽⁷⁸⁾ Estudos focaram em mortalidade por todas as causas em detrimento de causas cardiovasculares.

CONCLUSÃO

Com o advento dos ensaios de troponina ultrasensível, não apenas a sensibilidade para a detecção de infarto agudo do miocárdio aumentou, mas também a detecção de níveis elevados do marcador em situações não relacionadas às síndromes coronarianas agudas. O aumento da prevalência de condições não coronarianas, associadas a aumentos das troponinas cardíacas, traz desafios para o diagnóstico de infarto agudo do miocárdio, especialmente na população idosa, na qual patologias cardíacas coronarianas e não coronarianas são encontradas. Diversas estratégias para o uso destes marcadores vêm sendo estudadas ainda sem parecer definitivo nas diretrizes atuais. É importante considerarmos os valores elevados na apresentação inicial, visto que o valor preditivo do teste aumenta para patologias cardiovasculares e não cardiovasculares. O comportamento do teste seriado, em seguida, também pode trazer auxílio na identificação de diversas situações, dentre elas o infarto agudo do miocárdio. Esta avaliação, associada a uma rígida análise clínica, deve aumentar a utilização de estratégias terapêuticas com maior precocidade e excluir pacientes com maior segurança.

ABSTRACT

Cardiac troponins T and I are considered highly sensitive and specific markers for the diagnosis of acute myocardial infarction. Currently, a series of nonprimary cardiac abnormalities may manifest as an elevation in high-sensitive assays. The reduction in their detection limits has allowed earlier diagnosis and the use of evidence-based therapeutic measures; however, this characteristic has increased the spectrum of

detectable noncoronary heart diseases, which poses challenges for characterizing acute coronary syndromes and creates a new role for these tests in known disorders in intensive care units, especially sepsis. Management of patients through a greater understanding of how these markers behave should be re-evaluated to ensure their correct interpretation.

Keywords: Troponin T; Troponin I; Myocardial infarction; Biomarkers; Sepsis; Intensive care units

REFERÊNCIAS

1. Thygesen K, Mair J, Katus H, Plebani M, Venge P, Collinson P, Lindahl B, Giannitsis E, Hasin Y, Galvani M, Tubaro M, Alpert JS, Biasucci LM, Koenig W, Mueller C, Huber K, Hamm C, Jaffe AS; Study Group on Biomarkers in Cardiology of the ESC Working Group on Acute Cardiac Care. Recommendations for the use of cardiac troponin measurement in acute cardiac care. *Eur Heart J*. 2010;31(18):2197-204.
2. Newby LK, Ohman EM, Christenson RH, Moliterno DJ, Harrington RA, White HD, et al. Benefit of glycoprotein IIb/IIIa inhibition in patients with acute coronary syndromes and troponin t-positive status: the paragon-B troponin T substudy. *Circulation*. 2001;103(24):2891-6.
3. Venge P, Lagerqvist Bo, Diderholm E, Lindahl B, Wallentin L. Clinical performance of three cardiac troponin assays in patients with unstable coronary artery disease (a FRISC II substudy). *Am J Cardiol*. 2002;89(9):1035-41.
4. Spacek R, Widimský P, Straka Z, Jiresová E, Dvorák J, Polásek R, et al. Value of first day angiography/angioplasty in evolving Non-ST segment elevation myocardial infarction: an open multicenter randomized trial. *The VINO Study*. *Eur Heart J*. 2002;23(3):230-8.
5. Mehta SR, Cannon CP, Fox KA, Wallentin L, Boden WE, Spacek R, et al. Routine vs selective invasive strategies in patients with acute coronary syndromes: a collaborative meta-analysis of randomized trials. *JAMA*. 2005;293(23):2908-17.
6. O'Donoghue M, Boden WE, Braunwald E, Cannon CP, Clayton TC, de Winter RJ, et al. Early invasive vs conservative treatment strategies in women and men with unstable angina and non-ST-segment elevation myocardial infarction: a meta-analysis. *JAMA*. 2008;300(1):71-80.
7. Reichlin T, Hochholzer W, Bassetti S, Steuer S, Stelzig C, Hartwiger S, et al. Early diagnosis of myocardial infarction with sensitive cardiac troponin assays. *N Engl J Med*. 2009;361(9):858-67.
8. Twerenbold R, Jaffe A, Reichlin T, Reiter M, Mueller C. High-sensitive troponin T measurements: what do we gain and what are the challenges? *Eur Heart J*. 2012;33(5):579-86.
9. Roffi M, Patrono C, Collet JP, Mueller C, Valgimigli M, Andreotti F, Bax JJ, Borger MA, Brotons C, Chew DP, Gencer B, Hasenfuss G, Kjeldsen K, Lancellotti P, Landmesser U, Mehilli J, Mukherjee D, Storey RF, Windecker S; ESC Scientific Document Group. 2015 ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation: Task Force for the Management of Acute Coronary Syndromes in Patients Presenting without Persistent ST-Segment Elevation of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J*. 2016;37(3):267-315.
10. Thygesen K, Alpert JS, Jaffe AS, Simoons ML, Chaitman BR, White HD; Joint ESC/ACCF/AHA/WHF Task Force for Universal Definition of Myocardial Infarction; Authors/Task Force Members Chairpersons, et al. Third universal definition of myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol*. 2012;60(16):1581-98.
11. Chenevier-Gobeaux C, Meune C, Freund Y, Wahbi K, Claessens YE, Doumenc B, et al. Influence of age and renal function on high-sensitivity cardiac troponin T diagnostic accuracy for the diagnosis of acute myocardial infarction. *Am J Cardiol*. 2013;111(12):1701-7.
12. deFilippi C, Wasserman S, Rosanio S, Tiblier E, Sperger H, Tocchi M, et al. Cardiac troponin T and C-reactive protein for predicting prognosis, coronary atherosclerosis, and cardiomyopathy in patients undergoing long-term hemodialysis. *JAMA*. 2003;290(3):353-9.
13. Latini R, Masson S, Anand IS, Missov E, Carlsson M, Vago T, Angelici L, Barlera S, Parrinello G, Maggioni AP, Tognoni G, Cohn JN; Val-HeFT Investigators. Prognostic value of very low plasma concentrations of troponin T in patients with stable chronic heart failure. *Circulation*. 2007;116(11):1242-9.
14. Saunders JT, Nambi V, de Lemos JA, Chambless LE, Virani SS, Boerwinkle E, et al. Cardiac troponin T measured by a highly sensitive assay predicts coronary heart disease, heart failure, and mortality in the Atherosclerosis Risk in Communities Study. *Circulation*. 2011;123(13):1367-76.
15. Garg P, Morris P, Fazlanie AL, Vijayan S, Dancso B, Dastidar AG, et al. Cardiac biomarkers of acute coronary syndrome: from history to high-sensitivity cardiac troponin. *Intern Emerg Med*. 2017;12(2):147-55.
16. Hickman PE, Potter JM, Aroney C, Koerbin G, Southcott E, Wu AH, et al. Cardiac troponin may be released by ischemia alone, without necrosis. *Clin Chim Acta*. 2010;411(5-6):318-23.
17. Vaz HA, Vanz AP, Castro I. Serial high-sensitivity troponin T in post-primary angioplasty exercise test. *Arq Bras Cardiol*. 2016;106(4):304-10.
18. Apple FS, Sharkey SW, Falahati A, Murakami M, Miha N, Christensen D. Assessment of left ventricular function using serum cardiac troponin I measurements following myocardial infarction. *Clin Chim Acta*. 1998;272(1):59-67.
19. Agewall S, Giannitsis E, Jernberg T, Katus H. Troponin elevation in coronary vs. non-coronary disease. *Eur Heart J*. 2011;32(4):404-11.
20. van Bockel EA, Tulleken JE, Ligtenberg JJ, Zijlstra JG. Troponin in septic and critically ill patients. *Chest*. 2005;127(2):687-8; author reply 688.
21. Prabhu SD. Cytokine-induced modulation of cardiac function. *Circ Res*. 2004;95(12):1140-53.
22. Chagnon F, Bentourkia M, Lecomte R, Lessard M, Lesur O. Endotoxin-induced heart dysfunction in rats: assessment of myocardial perfusion and permeability and the role of fluid resuscitation. *Crit Care Med*. 2006;34(1):127-33.
23. Levy RJ, Piel DA, Acton PD, Zhou R, Ferrari VA, Karp JS, et al. Evidence of myocardial hibernation in the septic heart. *Crit Care Med*. 2005;33(12):2752-6.
24. Jeremias A, Gibson CM. Narrative review: alternative causes for elevated cardiac troponin levels when acute coronary syndromes are excluded. *Ann Intern Med*. 2005;142(9):786-91.
25. Wu AH. Increased troponin in patients with sepsis and septic shock: myocardial necrosis or reversible myocardial depression? *Intensive Care Med*. 2001;27(6):959-61.
26. Qi W, Kjekshus H, Klinge R, Kjekshus JK, Hall C. Cardiac natriuretic peptides and continuously monitored atrial pressures during chronic rapid pacing in pigs. *Acta Physiol Scand*. 2000;169(2):95-102.
27. Bakshi TK, Choo MK, Edwards CC, Scott AG, Hart HH, Armstrong GP. Causes of elevated troponin I with a normal coronary angiogram. *Intern Med J*. 2002;32(11):520-5.
28. Bukkapatnam RN, Robinson M, Turnipseed S, Tancredi D, Amsterdam E, Srivatsa UN. Relationship of myocardial ischemia and injury to coronary artery disease in patients with supraventricular tachycardia. *Am J Cardiol*. 2010;106(3):374-7.
29. Ammann P, Maggiorini M, Bertel O, Haenseler E, Joller-Jemelka HI, Oechslin E, et al. Troponin as a risk factor for mortality in critically ill patients without acute coronary syndromes. *J Am Coll Cardiol*. 2003;41(11):2004-9.
30. Ammann P, Fehr T, Minder EI, Günter C, Bertel O. Elevation of troponin I in sepsis and septic shock. *Intensive Care Med*. 2001;27(6):965-9.
31. Turner A, Tsamirios M, Bellomo R. Myocardial cell injury in septic shock. *Crit Care Med*. 1999;27(9):1775-80.
32. Dhainaut JF, Huyghebaert MF, Monsallier JF, Lefevre G, Dall'Ava-Santucci J, Brunet F, et al. Coronary hemodynamics and myocardial metabolism of lactate, free fatty acids, glucose, and ketones in patients with septic shock. *Circulation*. 1987;75(3):533-41.
33. Bessière F, Khenifer S, Dubourg J, Durieu I, Lega JC. Prognostic value of troponins in sepsis: a meta-analysis. *Intensive Care Med*. 2013;39(7):1181-9.
34. Røsjø H, Varpula M, Hagve TA, Karlsson S, Ruokonen E, Pettilä V, Ormland T; FINNSEPSIS Study Group. Circulating high sensitivity troponin T in severe sepsis and septic shock: distribution, associated factors, and relation to outcome. *Intensive Care Med*. 2011;37(1):77-85.

35. ver Elst KM, Spapen HD, Nguyen DN, Garbar C, Huyghens LP, Gorus FK. Cardiac troponins I and T are biological markers of left ventricular dysfunction in septic shock. *Clin Chem*. 2000;46(5):650-7.
36. Melki D, Lugnegård J, Alfredsson J, Lind S, Eggers KM, Lindahl B, et al. Implications of introducing high-sensitivity cardiac troponin T into clinical practice: data from the SWEDEHEART registry. *J Am Coll Cardiol*. 2015;65(16):1655-64.
37. Kerr G, Ray G, Wu O, Stott DJ, Langhorne P. Elevated troponin after stroke: a systematic review. *Cerebrovasc Dis*. 2009;28(3):220-6.
38. Anders B, Alonso A, Artemis D, Schäfer A, Ebert A, Kablau M, et al. What does elevated high-sensitive troponin I in stroke patients mean: concomitant acute myocardial infarction or a marker for high-risk patients? *Cerebrovasc Dis*. 2013;36(3):211-7.
39. Jespersen CM, Fischer Hansen J. Myocardial stress in patients with acute cerebrovascular events. *Cardiology*. 2008;110(2):123-8.
40. Ay H, Koroshetz WJ, Benner T, Vangel MG, Melinosky C, Arsava EM, et al. Neuroanatomic correlates of stroke related myocardial injury. *Neurology*. 2006;66(9):1325-9.
41. Král M, Šaňák D, Veverka T, Hutýra M, Vindiš D, Bártková A, et al. Troponin T: correlation with location and volume of acute brain infarction. *Int J Cardiol*. 2015;181:127-32.
42. Mochmann HC, Scheitz JF, Petzold GC, Haeusler KG, Audebert HJ, Laufs U, Schneider C, Landmesser U, Werner N, Endres M, Witzensichler B, Nolte CH; TRELAS Study Group. Coronary angiographic findings in acute ischemic stroke patients with elevated cardiac troponin: the Troponin Elevation in Acute Ischemic Stroke (TRELAS) Study. *Circulation*. 2016;133(13):1264-71.
43. Sandhu R, Aronow WS, Rajdev A, Sukhija R, Amin H, D'aquila K, et al. Relation of cardiac troponin I levels with in-hospital mortality in patients with ischemic stroke, intracerebral hemorrhage, and subarachnoid hemorrhage. *Am J Cardiol*. 2008;102(5):632-4.
44. Ponikowski P, Voors AA, Anker SD, Bueno H, Cleland JG, Coats AJ, Falk V, González-Juanatey JR, Harjola VP, Jankowska EA, Jessup M, Linde C, Nihoyannopoulos P, Parissis JT, Pieske B, Riley JP, Rosano GM, Ruilope LM, Ruschitzka F, Rutten FH, van der Meer P; Authors/Task Force Members; Document Reviewers. 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 of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. *Eur J Heart Fail*. 2016;18(8):891-975.
45. Kociol RD, Pang PS, Gheorghide M, Fonarow GC, O'Connor CM, Felker GM. Troponin elevation in heart failure prevalence, mechanisms, and clinical implications. *J Am Coll Cardiol*. 2010;56(14):1071-8.
46. Yousufuddin M, Abdalrhim AD, Wang Z, Murad MH. Cardiac troponin in patients hospitalized with acute decompensated heart failure: a systematic review and meta-analysis. *J Hosp Med*. 2016;11(6):446-54.
47. Felker GM, Mentz RJ, Teerlink JR, Voors AA, Pang PS, Ponikowski P, et al. Serial high sensitivity cardiac troponin T measurement in acute heart failure: insights from the RELAX-AHF study. *Eur J Heart Fail*. 2015;17(12):1262-70.
48. Ukena C, Kindermann M, Mahfoud F, Geisel J, Lepper PM, Kandolf R, et al. Diagnostic and prognostic validity of different biomarkers in patients with suspected myocarditis. *Clin Res Cardiol*. 2014;103(9):743-51.
49. Imazio M, Brucato A, Barbieri A, Ferroni F, Maestroni S, Ligabue G, et al. Good prognosis for pericarditis with and without myocardial involvement: results from a multicenter, prospective cohort study. *Circulation*. 2013;128(1):42-9.
50. Imazio M, Brucato A, Spodick DH, Adler Y. Prognosis of myopericarditis as determined from previously published reports. *J Cardiovasc Med (Hagerstown)*. 2014;15(12):835-9.
51. Pilgrim TM, Wyss TR. Takotsubo cardiomyopathy or transient left ventricular apical ballooning syndrome: a systematic review. *Int J Cardiol*. 2008;124(3):283-92.
52. Sharkey SW, Windenburg DC, Lesser JR, Maron MS, Hauser RG, Lesser JN, et al. Natural history and expansive clinical profile of stress (takotsubo) cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol*. 2010;55(4):333-41.
53. Ramaraj R, Sorrell VL, Movahed MR. Levels of troponin release can aid in the early exclusion of stress-induced (takotsubo) cardiomyopathy. *Exp Clin Cardiol*. 2009;14(1):6-8.
54. Rolf A, Nef HM, Möllmann H, Trold C, Voss S, Conradi G, et al. Immunohistological basis of the late gadolinium enhancement phenomenon in tako-tsubo cardiomyopathy. *Eur Heart J*. 2009;30(13):1635-42.
55. Fröhlich GM, Schoch B, Schmid F, Keller P, Sudano I, Lüscher TF, et al. Takotsubo cardiomyopathy has a unique cardiac biomarker profile: NT-proBNP/myoglobin and NT-proBNP/troponin T ratios for the differential diagnosis of acute coronary syndromes and stress induced cardiomyopathy. *Int J Cardiol*. 2012;154(3):328-32.
56. Corrêa TD, Passos RH, Noritomi DT, Figueiredo EJ, Capone Neto A. Papel da dosagem seriada de troponina nos pacientes com suspeita de contusão miocárdica após trauma torácico fechado. *Rev Bras Ter Intensiva*. 2007;19(2):216-20.
57. Swaanenburg JC, Klaase JM, DeJongste MJ, Zimmerman KW, ten Duis HJ. Troponin I, troponin T, CKMB-activity and CKMB-mass as markers for the detection of myocardial contusion in patients who experienced blunt trauma. *Clin Chim Acta*. 1998;272(2):171-81.
58. Edouard AR, Felten ML, Hebert JL, Cosson C, Martin L, Benhamou D. Incidence and significance of cardiac troponin I release in severe trauma patients. *Anesthesiology*. 2004;101(6):1262-8.
59. Torbicki A, Perrier A, Konstantinides S, Agnelli G, Galie N, Pruszczyk P, Bengel F, Brady AJ, Ferreira D, Janssens U, Klepetko W, Mayer E, Remy-Jardin M, Bassand JP; ESC Committee for Practice Guidelines (CPG). Guidelines on the diagnosis and management of acute pulmonary embolism: the Task Force for the Diagnosis and Management of Acute Pulmonary Embolism of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J*. 2008;29(18):2276-315.
60. Kucher N, Wallmann D, Carone A, Windecker S, Meier B, Hess OM. Incremental prognostic value of troponin I and echocardiography in patients with acute pulmonary embolism. *Eur Heart J*. 2003;24(18):1651-6.
61. Meyer T, Binder L, Hruska N, Luthe H, Buchwald AB. Cardiac troponin I elevation in acute pulmonary embolism is associated with right ventricular dysfunction. *J Am Coll Cardiol*. 2000;36(5):1632-6.
62. Coma-Canella I, Gamallo C, Martinez Onsurbe P, Lopez-Sendon J. Acute right ventricular infarction secondary to massive pulmonary embolism. *Eur Heart J*. 1988;9(5):534-40.
63. Müller-Bardorff M, Weidtmann B, Giannitsis E, Kurowski V, Katus HA. Release kinetics of cardiac troponin T in survivors of confirmed severe pulmonary embolism. *Clin Chem*. 2002;48(4):673-5.
64. Becattini C, Vedovati MC, Agnelli G. Prognostic value of troponins in acute pulmonary embolism: a meta-analysis. *Circulation*. 2007;116(4):427-33.
65. Jiménez D, Uresandi F, Otero R, Lobo JL, Monreal M, Martí D, et al. Troponin-based risk stratification of patients with acute nonmassive pulmonary embolism: systematic review and metaanalysis. *Chest*. 2009;136(4):974-82.
66. Twerenbold R, Wildi K, Jaeger C, Gimenez MR, Reiter M, Reichlin T, et al. Optimal cutoff levels of more sensitive cardiac troponin assays for the early diagnosis of myocardial infarction in patients with renal dysfunction. *Circulation*. 2015;131(23):2041-50.
67. Huang HL, Zhu S, Wang WQ, Nie X, Shi YY, He Y, et al. Diagnosis of acute myocardial infarction in hemodialysis patients with high-sensitivity cardiac troponin T assay. *Arch Pathol Lab Med*. 2016;140(1):75-80.
68. Bjurman C, Larsson M, Johanson P, Petzold M, Lindahl B, Fu ML, et al. Small changes in troponin T levels are common in patients with non-ST-segment elevation myocardial infarction and are linked to higher mortality. *J Am Coll Cardiol*. 2013;62(14):1231-8.

69. Stacy SR, Suarez-Cuervo C, Berger Z, Wilson LM, Yeh HC, Bass EB, et al. Role of troponin in patients with chronic kidney disease and suspected acute coronary syndrome: a systematic review. *Ann Intern Med.* 2014;161(7):502-12.
70. Dierkes J, Domröse U, Westphal S, Ambrosch A, Bosselmann HP, Neumann KH, et al. Cardiac troponin T predicts mortality in patients with end-stage renal disease. *Circulation.* 2000;102(16):1964-9.
71. Sahlén A, Gustafsson TP, Svensson JE, Marklund T, Winter R, Linde C, et al. Predisposing factors and consequences of elevated biomarker levels in long-distance runners aged > or = 55 years. *Am J Cardiol.* 2009;104(10):1434-40.
72. Douglas PS, O'Toole ML, Hiller WD, Hackney K, Reichek N. Cardiac fatigue after prolonged exercise. *Circulation.* 1987;76(6):1206-13.
73. Mingels A, Jacobs L, Michielsen E, Swaanenburg J, Wodzig W, van Dieijen-Visser M. Reference population and marathon runner sera assessed by highly sensitive cardiac troponin T and commercial cardiac troponin T and I assays. *Clin Chem.* 2009;55(1):101-8.
74. Shave R, Ross P, Low D, George K, Gaze D. Cardiac troponin I is released following high-intensity short-duration exercise in healthy humans. *Int J Cardiol.* 2010;145(2):337-9.
75. Shave R, George KP, Atkinson G, Hart E, Middleton N, Whyte G, et al. Exercise-induced cardiac troponin T release: a meta-analysis. *Med Sci Sports Exerc.* 2007;39(12):2099-106.
76. La Gerche A, Burns AT, Mooney DJ, Inder WJ, Taylor AJ, Bogaert J, et al. Exercise-induced right ventricular dysfunction and structural remodelling in endurance athletes. *Eur Heart J.* 2012;33(8):998-1006.
77. Spatz ES, Curry LA, Masoudi FA, Zhou S, Strait KM, Gross CP, et al. The variation in recovery: role of gender on outcomes of young AMI patients (VIRGO) classification system: a taxonomy for young women with acute myocardial infarction. *Circulation.* 2015;132(18):1710-8.
78. Baron T, Hambraeus K, Sundström J, Erlinge D, Jernberg T, Lindahl B; TOTAL-AMI study group. Impact on long-term mortality of presence of obstructive coronary artery disease and classification of myocardial infarction. *Am J Med.* 2016;129(4):398-406.
79. Sandoval Y, Thygesen K. Myocardial infarction type 2 and myocardial injury. *Clin Chem.* 2017;63(1):101-7.
80. Shah AS, McAllister DA, Mills R, Lee KK, Churchhouse AM, Fleming KM, et al. Sensitive troponin assay and the classification of myocardial infarction. *Am J Med.* 2015;128(5):493-501.e3.