



Este artigo completo só se encontra disponível na versão eletrónica: [www.revportcardiol.org](http://www.revportcardiol.org)

## Terceira definição universal de enfarte do miocárdio

**Kristian Thygesen, Joseph S. Alpert, Allan S. Jaffe, Maarten L. Simoons, Bernard R. Chaitman e Harvey D. White: o Grupo de Redacção em nome do Grupo de Trabalho Conjunto ESC/ACCF/AHA/OMS para a Definição Universal de Enfarte do Miocárdio**

**Autores / Membros do Grupo de Trabalho: Kristian Thygesen (Dinamarca)\*, Joseph S. Alpert, (EUA)\*, Harvey D. White, (Nova Zelândia)\*, Subcomité dos Biomarcadores: Allan S. Jaffe (EUA), Hugo A. Katus (Alemanha), Fred S. Apple (EUA), Bertil Lindahl (Suécia), David A. Morrow (EUA), Subcomité de ECG: Bernard R. Chaitman (EUA), Peter M. Clemmensen (Dinamarca), Per Johanson (Suécia), Hanoch Hod (Israel), Subcomité de Imagiologia: Richard Underwood (Reino Unido), Jeroen J. Bax (Países Baixos), Robert O. Bonow (EUA), Fausto Pinto (Portugal), Raymond J. Gibbons (EUA), Subcomité de Classificação: Keith A. Fox (Reino Unido), Dan Atar (Noruega), L. Kristin Newby (EUA), Marcello Galvani (Itália), Christian W. Hamm (Alemanha), Subcomité de Intervenção: Barry F. Uretsky (EUA), Ph. Gabriel Steg (França), William Wijns (Bélgica), Jean-Pierre Bassand (França), Phillippe Menasché (França), Jan Ravkilde (Dinamarca), Subcomité de Ensaio e Registos: E. Magnus Ohman (EUA), Elliott M. Antman (EUA), Lars C. Wallentin (Suécia), Paul W. Armstrong (Canadá), Maarten L. Simoons (Países Baixos), Subcomité de Insuficiência Cardíaca: James L. Januzzi (EUA), Markku S. Nieminen (Finlândia), Mihai Gheorghide (EUA), Gerasimos Filippatos (Grécia), Subcomité de Epidemiologia: Russell V. Luepker (EUA), Stephen P. Fortmann (EUA), Wayne D. Rosamond (EUA), Dan Levy (EUA), David Wood (Reino Unido), Subcomité de Perspetiva Global: Sidney C. Smith (EUA), Dayi Hu (China), José-Luis Lopez-Sendon (Espanha), Rose Marie Robertson (EUA), Douglas Weaver (EUA), Michal Tendera (Polónia), Alfred A. Bove (EUA), Alexander N. Parkhomenko (Ucrânia), Elena J. Vasilieva (Rússia), Shanti Mendis (Suíça).**

**Comissão da ESC para as Recomendações Práticas (CRP): Jeroen J. Bax, (Presidente da CPG) (Países Baixos), Helmut Baumgartner (Alemanha), Claudio Ceconi (Itália), Veronica Dean (França), Christi Deaton (Reino Unido), Robert Fagard (Bélgica), Christian Funck-Brentano (França), David Hasdai (Israel), Arno Hoes (Países Baixos), Paulus Kirchhof (Alemanha/Reino Unido), Juhani Knuuti (Finlândia), Philippe Kolh (Bélgica), Theresa McDonagh (Reino Unido), Cyril Moulin (França), Bogdan A. Popescu (Roménia), Željko Reiner (Croácia), Udo Sechtem (Alemanha), Per Anton Sirnes (Noruega), Michal Tendera (Polónia), Adam Torbicki (Polónia), Alec Vahanian (França), Stephan Windecker (Suíça).**

Autores/Vice-Presidentes para correspondência: Professor Kristian Thygesen, Department of Cardiology, Aarhus University Hospital, Tage-Hansens Gade 2, DK-8000 Aarhus C, Dinamarca. Telef: +45 7846-7614; Fax: +45 7846-7619 E-mail: [kristhyg@rm.dk](mailto:kristhyg@rm.dk). Professor Joseph S. Alpert, Department of Medicine, Univ. of Arizona College of Medicine, 1501 N. Campbell Ave., P.O. Box 245037, Tucson AZ 85724, EUA. Tel: +1 520 626 2763, Fax: +1 520 626 0967, Email: [jalpert@email.arizona.edu](mailto:jalpert@email.arizona.edu). Professor Harvey D. White, Green Lane Cardiovascular Service, Auckland City Hospital, Private Bag 92024, 1030 Auckland, Nova Zelândia. Telef: +64 9 630 9992, Fax: +64 9 630 9915, E-mail: [harveyw@adhb.govt.nz](mailto:harveyw@adhb.govt.nz).

© The European Society of Cardiology 2012. Todos os direitos reservados. Qualquer pedido de autorização deve ser dirigido por e-mail para o seguinte endereço: [journals.permissions@oxfordjournals.org](mailto:journals.permissions@oxfordjournals.org)

0870-2551/\$ – see front matter. Edição portuguesa da obra em inglês: European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice (version 2012). © da Edição Original, ESC 2012. © da Edição Portuguesa, Sociedade Portuguesa de Cardiologia, 2013.

Published by Elsevier España, S.L. All rights reserved. Todos os direitos reservados. Não poderá reproduzir-se a presente edição na totalidade ou em parte, armazenar-se sob qualquer sistema de recuperação ou transmitir-se por qualquer procedimento eletrónico ou mecânico, incluindo fotocópia, sem autorização escrita do titular do copyright.

**Revisores do documento: João Morais, (Coordenador da Revisão da CRP) (Portugal), Carlos Aguiar (Portugal), Wael Almahmeed (Emirados Árabes Unidos), David O. Arnar (Islândia), Fabio Barili (Itália), Kenneth D. Bloch (EUA), Ann F. Bolger (EUA), Hans Erik Bøtker (Dinamarca), Biykem Bozkurt (EUA), Raffaele Bugiardini (Itália), Christopher Cannon (EUA), James de Lemos (EUA), Franz R. Eberli (Suíça), Edgardo Escobar (Chile), Mark Hlatky (EUA), Stefan James (Suécia), Karl B. Kern (EUA), David J. Moliterno (EUA), Christian Mueller (Suíça), Aleksandar N. Neskovic (Sérvia), Burkert Mathias Pieske (Áustria), Steven P. Schulman (EUA), Robert F. Storey (Reino Unido), Kathryn A. Taubert (Suíça), Pascal Vranckx (Bélgica), Daniel R. Wagner (Luxemburgo)**

**A filiação de todos os autores e revisores pode ser encontrada na página dedicada a estas recomendações no sítio da Internet da ESC em [www.escardio.org/guidelines](http://www.escardio.org/guidelines)**

Disponível na Internet no dia 24 Agosto 2012 antes da publicação.

## Índice

Abreviaturas e acrónimos.....	e142
Definição universal de enfarte do miocárdio.....	e143
Critérios para enfarte do miocárdio.....	e143
Critérios para enfarte do miocárdio prévio.....	e143
Introdução.....	e143
Características patológicas da isquemia e do enfarte do miocárdio.....	e144
Deteção de lesões miocárdicas com necrose através de biomarcadores.....	e144
Características clínicas de isquemia e de enfarte do miocárdio.....	e145
Classificação clínica do enfarte do miocárdio.....	e146
Enfarte do Miocárdio Espontâneo (EM de tipo 1).....	e146
Enfarte do miocárdio decorrente de um desequilíbrio isquémico (EM de tipo 2).....	e146
Morte cardíaca por enfarte do miocárdio (EM de tipo 3).....	e147
Enfarte do miocárdio associado a procedimentos de revascularização (EM de tipo 4 e 5).....	e147
Deteção eletrocardiográfica do enfarte do miocárdio.....	e147
Enfarte do miocárdio prévio.....	e148
Enfarte do miocárdio silencioso.....	e149
Condições que confundem o diagnóstico eletrocardiográfico de enfarte do miocárdio.....	e149
Técnicas imagiológicas.....	e149
Ecocardiograma.....	e149
Cardiologia Nuclear.....	e149
Ressonância magnética.....	e150
Tomografia computadorizada.....	e150
Utilização da imagiologia no enfarte agudo do miocárdio.....	e150
Imagiologia na apresentação tardia de enfarte do miocárdio.....	e150
Critérios de diagnóstico para enfarte do miocárdio após ICP (EM de tipo 4).....	e150
Critérios de diagnóstico para enfarte do miocárdio após CABG (EM de tipo 5).....	e151
Avaliação de EM em doentes submetidos a outras intervenções cardíacas.....	e151
Enfarte do miocárdio associado a procedimentos não cardíacas.....	e152
Enfarte do miocárdio na unidade de cuidados intensivos.....	e152
Enfarte do miocárdio recorrente.....	e152
Reenfarte.....	e152
Lesão miocárdica ou enfarte associado a insuficiência cardíaca.....	e152
Aplicação do EM em ensaios clínicos e programas de garantia da qualidade.....	e153
Implicações do ajuste da definição de EM para as políticas públicas.....	e153
Perspetivas globais da definição de enfarte do miocárdio.....	e154
Conflitos de interesse.....	e154
Agradecimentos.....	e154
Referências.....	e155

## Abreviaturas e acrónimos

ACCF	American College of Cardiology Foundation
AHA	American Heart Association
BCRD	bloqueio completo do ramo direito
BCRE	bloqueio completo esquerdo
CABG	cirurgia de bypass do ramo aortocoronária
CKMB	fracção MB de creatina quinase
CPM	cintigrafia de perfusão do miocárdio
cTn	troponina cardíaca
CV	coeficiente de variação
DC	doença coronária
ECG	eletrocardiograma
EM	enfarte do miocárdio
EM com Q	enfarte do miocárdio com onda Q
EMCST	enfarte do miocárdio com elevação do segmento ST
EM sem Q	enfarte do miocárdio sem onda Q
EMSST	enfarte do miocárdio sem elevação do segmento ST
ESC	European Society of Cardiology
FDG	fluorodeoxiglicose
h	hora(s)
HVE	hipertrofia ventricular esquerda
IC	insuficiência cardíaca
ICP	intervenção coronária percutânea
LSR	limite superior de referência
mIBG	metaiodobenzilguanidina
min	minuto(s)
MONICA	Multinational MONItoring of trends and determinants in Cardiovascular disease
mv	milivolt(s)
ng/l	nanograma(s) por litro
OMS	Organização Mundial da Saúde
PET	tomografia por emissão de positrões
pg/ml	pictograma(s) por mililitro
RM	ressonância magnética
SCA	síndrome coronária aguda
seg	segundo(s)
SPECT	tomografia de emissão de fotão único
ST-T	segmento ST-onda T
TC	tomografia computadorizada
VE	ventrículo esquerdo
WHF	World Heart Federation

Definição de enfarte do miocárdio
Critérios para enfarte agudo do miocárdio
<p>O termo enfarte agudo do miocárdio (EM) deve ser utilizado quando houver evidência de necrose miocárdica num quadro clínico consistente com isquemia aguda do miocárdio. Nestas condições, qualquer um dos seguintes critérios conduz ao diagnóstico de EM:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Detecção de uma subida e/ou descida dos valores do biomarcador cardíaco [de preferência, troponina cardíaca (cTn)] com, pelo menos, um valor acima do percentil 99 do limite superior de referência (LSR) e, pelo menos, com um dos seguintes: <ul style="list-style-type: none"> <li>◆ Sintomas de isquemia.</li> <li>◆ Alterações significativas novas ou presumivelmente novas do segmento ST/onda T (ST- T) ou novo bloqueio completo do ramo esquerdo (BCRE).</li> <li>◆ Aparecimento de ondas Q patológicas no ECG.</li> <li>◆ Evidência imagiológica de nova perda de miocárdio viável ou nova anomalia na motilidade segmentar.</li> <li>◆ Identificação de um trombo intracoronário por angiografia ou autópsia.</li> </ul> </li> <li>• Morte cardíaca com sintomas que sugerem isquemia do miocárdio e alterações isquémicas presumivelmente novas no ECG, ou novo BCRE, mas em que a morte ocorreu antes de terem sido recolhidos os biomarcador cardíacos ou antes de os valores do biomarcador cardíaco terem aumentado.</li> <li>• O EM relacionado com uma intervenção coronária percutânea (ICP) é arbitrariamente definido pela elevação dos valores cTn (<math>&gt; 5 \times</math> percentil 99 do LSR) em doentes com valores de base normais (<math>\leq</math> percentil 99 do LSR) ou por uma subida dos valores cTn <math>&gt; 20\%</math> se os valores de base forem elevados e estiverem estáveis ou forem descendentes. Além disso, são necessários: (i) sintomas que sugiram isquemia do miocárdio ou (ii) novas alterações isquémicas no ECG ou (iii) resultados angiográficos consistentes com uma complicação de procedimento ou (iv) evidência imagiológica de nova perda de miocárdio viável ou nova anomalia na motilidade segmentar.</li> <li>• Trombose do <i>stent</i> associada a EM quando detetada por meio de uma angiografia coronária ou autópsia num quadro de isquemia do miocárdio e com subida e/ou descida dos valores do biomarcador cardíaco com, pelo menos, um valor acima do percentil 99 do LSR.</li> <li>• O EM relacionado com <i>bypass</i> coronário (CABG) é arbitrariamente definido pela elevação dos valores do biomarcador cardíaco (<math>&gt; 10 \times</math> percentil 99 do LSR) em doentes com valores cTn de linha de base normais (<math>\leq</math> percentil 99 do LSR). Além disso, ou (i) ondas Q patológicas novas ou novo BCRE, ou (ii) nova oclusão de enxerto ou de artéria coronária nativa documentado por angiografia ou (iii) evidência imagiológica de nova perda de miocárdio viável ou nova anomalia na motilidade segmentar.</li> </ul>
Critérios para enfarte do miocárdio prévio
<p>Qualquer um dos seguintes critérios corresponde ao diagnóstico de enfarte do miocárdio prévio:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Ondas Q patológicas com ou sem sintomas na ausência de causas não isquémicas.</li> <li>• Evidência imagiológica de uma região de perda de miocárdio viável que é fino e não se contrai, na ausência de uma causa não isquémica.</li> <li>• Indícios patológicos de um EM prévio.</li> </ul>

## Introdução

O enfarte do miocárdio (EM) pode ser reconhecido por características clínicas, incluindo resultados eletrocardiográficos (ECG), valores elevados de marcadores bioquímicos (biomarcadores) de necrose do miocárdio e exames imagiológicos ou anatomopatológicos. É uma causa *major* de incapacidade e morte em todo o mundo. O EM pode ser a primeira manifestação de doença coronária (DC) ou pode ocorrer repetidamente em doentes com doença estabelecida. A informação sobre as taxas de EM pode ser útil quanto ao peso da DC em determinada população ou entre várias populações, particularmente se forem recolhidos dados padronizados de uma forma que permita distinguir entre eventos pontuais e recorrentes. Sob o ponto de vista epidemiológico, a incidência de EM em determinada população pode ser utilizada como indicador da prevalência de DC nessa população. O termo «enfarte do miocárdio» pode ter grandes implicações psicológicas e legais para o indivíduo e para a sociedade. É indicador de um dos principais problemas de saúde no mundo e serve de medida de resultados em ensaios clínicos, estudos observacionais e programas de garantia da qualidade. Estes estudos e programas requerem uma definição precisa e consistente de EM.

No passado, havia um consenso geral em relação à síndrome clínica que se designava por EM. Em estudos de prevalência da doença, a Organização Mundial de Saúde (OMS) definia o EM partir de sintomas, anomalias eletrocardiográficas e enzimas cardíacas. Contudo, o desenvolvimento de biomarcadores cardíacos cada vez mais sensíveis e específicos do tecido miocárdico e de técnicas imagiológicas com maior sensibilidade, permite agora detetar lesões ou necroses de muito pequena dimensão no miocárdio. Além disso, o

tratamento de doentes com EM tem melhorado significativamente, o que resulta em menos lesão e menor necrose do miocárdio, apesar de uma apresentação clínica semelhante. Além disso, importa igualmente distinguir as várias doenças que podem causar EM, nomeadamente EM «espontâneo» e EM «relacionado com procedimentos». Deste modo, médicos, outros profissionais de saúde e doentes necessitam de uma definição de EM atualizada.

Em 2000, o Primeiro Grupo de Trabalho Global para o EM apresentou uma nova definição de EM, que pressupõe que qualquer necrose num quadro de isquemia do miocárdio deve ser categorizada como EM.<sup>1</sup> Estes princípios foram aperfeiçoados pelo Segundo Grupo de Trabalho para o EM, levando à elaboração de um documento de consenso relativo à Definição Universal de Enfarte do Miocárdio, em 2007, que realçou as diferentes condições que podem conduzir a um EM.<sup>2</sup> Este documento, que recebeu o apoio da *European Society of Cardiology* (ESC), da *American College of Cardiology Foundation* (ACCF), da *American Heart Association* (AHA) e da *World Heart Federation* (WHF), foi bem recebido pela comunidade médica e adotado pela OMS.<sup>3</sup> Contudo, o desenvolvimento de análises ainda mais sensíveis para os marcadores de necrose do miocárdio, impõe a revisão deste documento, em particular quando essa necrose ocorre num quadro de doença grave, após intervenções coronárias percutâneas ou depois de cirurgia cardíaca. O Terceiro Grupo de Trabalho Global para o EM deu continuidade aos esforços realizados pelo Grupo de Trabalho Conjunto da ESC/ACCF/AHA/OMS, integrando estes desenvolvimentos e novos dados no atual documento, que agora reconhece que lesões do miocárdio ou necroses de muito pequena dimensão podem ser detetadas por marcadores bioquímicos e/ou imagiologia.

## Características patológicas da isquemia e do enfarte do miocárdio

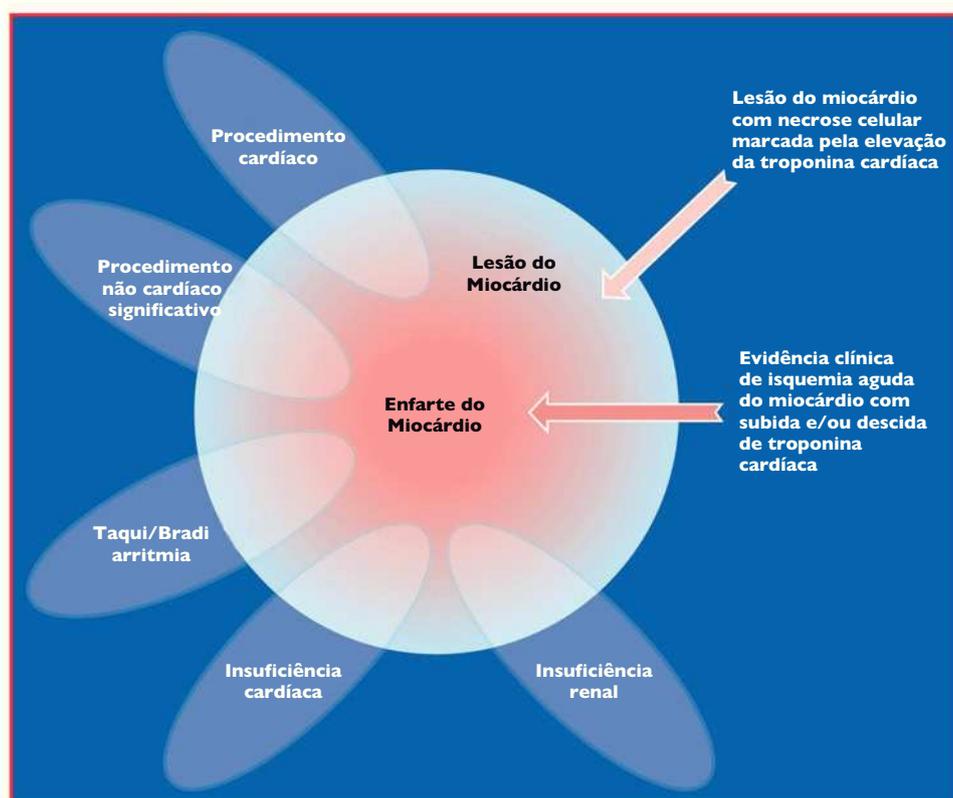
O enfarte do miocárdio define-se, em termos patológicos, como a morte celular miocárdica devida a isquemia prolongada. Após o início da isquemia miocárdica, a morte celular histológica não é imediata, demorando algum período de tempo para se desenvolver – apenas 20 minutos ou menos em alguns modelos animais.<sup>4</sup> São necessárias várias horas para que a necrose miocárdica possa ser identificada por meio de exame macro ou microscópico *post-mortem*. A necrose completa de células miocárdicas em risco, necessita de 2 a 4 horas, ou mais, dependendo da presença de circulação colateral à região isquêmica, da oclusão arterial coronária ser persistente ou intermitente, da sensibilidade dos miócitos à isquemia, do pré-condicionamento e das necessidades individuais de oxigênio ou nutrientes.<sup>2</sup> Geralmente, todo o processo até à cicatrização do enfarte, demora pelo menos, 5 a 6 semanas. A reperfusão pode alterar a aparência macro e microscópica.

## Deteção de lesões miocárdicas com necrose através de biomarcadores

A lesão miocárdica é detetada com a subida dos níveis sanguíneos de biomarcadores sensíveis e específicos, como a cTn ou a fracção MB da creatina quinase (CKMB).<sup>2</sup> A troponina cardíaca I e T são

componentes do aparelho contráctil das células miocárdicas e expressam-se quase exclusivamente no coração. Embora a elevação destes biomarcadores no sangue reflita lesões conducentes a necrose das células miocárdicas, não indica qual o mecanismo subjacente.<sup>5</sup> Foram avançadas várias possibilidades para a libertação das proteínas estruturais do miocárdio, incluindo o *turnover* normal de células miocárdicas, apoptose, libertação celular de produtos de degradação da troponina, aumento da permeabilidade das paredes celulares, formação e libertação de bolhas membranosas e necrose dos miócitos.<sup>6</sup> Independentemente da patologia, a necrose miocárdica causada por isquemia do miocárdio designa-se por EM.

É igualmente possível detetar evidência histológica de lesão miocárdica com necrose, em quadros clínicos associados a lesões miocárdicas predominantemente não isquémicas. Podem ser detetadas lesões miocárdicas com necrose de pequena dimensão, associadas a insuficiência cardíaca (IC), insuficiência renal, miocardite, arritmia, embolia pulmonar ou quaisquer intervenções coronárias percutâneas ou cirúrgicas sem complicações. Estas não devem ser inseridas na categoria de EM, nem consideradas complicações das intervenções, mas sim como lesões miocárdicas, tal como ilustrado na Figura 1. É natural que a complexidade das circunstâncias clínicas torna, por vezes, difícil a localização de casos individuais nos círculos da Figura 1. Neste contexto, é importante distinguir entre causas agudas de elevação da cTn, que requerem uma subida e/ou descida dos valores da cTn, e elevações crónicas que normalmente não sofrem alterações significativas. O Quadro 1 apresenta uma lista de tais circunstâncias clínicas, associadas a valores elevados de cTn. Os



**Figura 1** Esta ilustração representa várias condições clínicas, como insuficiência renal, insuficiência cardíaca, taquiarritmia ou bradiarritmia, procedimentos cardíacos ou não cardíacos que podem estar associados à lesão do miocárdio com necrose celular marcada por elevação da troponina cardíaca. Contudo, estas condições, podem igualmente estar associadas a enfarte do miocárdio no contexto de evidência clínica de isquemia aguda do miocárdio com elevação e/ou diminuição da troponina cardíaca.

vários fatores que provocam lesões miocárdicas devem ser descritos nos registos do doente.

O biomarcador preferencial – em termos gerais e para cada categoria específica de EM – é a cTn (I ou T), que tem uma grande especificidade para o tecido miocárdico, bem como uma elevada sensibilidade clínica. A deteção da subida e/ou descida destes valores é essencial para o diagnóstico de enfarte agudo do miocárdio.<sup>7</sup> Um aumento na concentração de cTn, define-se como um valor superior ao percentil 99, numa população normal de referência [limite superior de referência (LSR)]. Este percentil 99 discriminatório corresponde ao nível de decisão para o diagnóstico de EM, e deve ser determinado para cada teste específico, com controlo de qualidade adequado em cada laboratório.<sup>8,9</sup> Os valores do percentil 99 do LSR definidos pelos fabricantes, incluindo os de muitos dos testes de alta sensibilidade em desenvolvimento, podem ser encontrados nos folhetos informativos dos testes ou em publicações recentes.<sup>10-12</sup>

Os valores devem ser apresentados em nanogramas por litro (ng/l) ou picogramas por mililitro (pg/ml) de forma a evitar as casas decimais. Os critérios para o aumento dos valores da cTn dependem dos testes, mas podem ser definidos a partir dos perfis de precisão de cada teste individual, incluindo os testes de alta sensibilidade.<sup>10,11</sup> A precisão otimizada, tal como é descrita pelo coeficiente de variação (CV) no percentil 99 do LSR para cada teste, deve ser fixada em  $\leq 10\%$ . Uma melhor precisão ( $CV \leq 10\%$ ) permite testes mais sensíveis e permite detetar pequenas alterações nos valores.<sup>13</sup> A utilização de testes

sem precisão otimizada ( $CV > 10\%$  no percentil 99 do LSR) dificulta a deteção de alterações significativas, mas não produz resultados falsos positivos. Não devem ser usados testes com um  $CV > 20\%$  do percentil 99 do LSR.<sup>13</sup> Reconhece-se que problemas pré-analíticos e analíticos podem levar a valores de cTn elevados e reduzidos.<sup>10,11</sup>

Devem ser colhidas amostras de sangue para medir a cTn na primeira avaliação, com colheitas repetidas após 3 a 6 horas. Posteriormente, poderá ser necessário colher mais amostras se ocorrerem outros episódios isquémicos ou quando não se tem a certeza quanto ao momento exato em que surgiram os sintomas iniciais.<sup>14</sup> Para estabelecer o diagnóstico de EM, é necessário que haja uma subida e/ou descida nos valores com, pelo menos, um valor acima do nível de decisão, associado a uma forte probabilidade antes do teste. A demonstração de um padrão ascendente e/ou descendente é necessária para distinguir entre elevações agudas e crónicas das concentrações de cTn associadas a doença coronária estrutural.<sup>10,11,15-19</sup> Por exemplo, os doentes que sofrem de insuficiência renal ou IC podem apresentar elevações crónicas significativas da cTn. Estas elevações podem ser acentuadas, como se verifica em muitos doentes com EM, mas não se alteram significativamente.<sup>7</sup> Contudo, não é obrigatório verificar-se um padrão ascendente ou descendente para estabelecer o diagnóstico de EM se um doente com um risco elevado de EM pré-teste se apresentar tardiamente após o início dos sintomas. Por exemplo, detetar um padrão de mudança próximo do valor máximo da curva de concentração-tempo de cTn, ou no segmento descendente dessa curva, pode ser problemático. Os valores podem permanecer elevados durante 2 semanas ou mais, após o início da necrose dos miócitos.<sup>10</sup>

No caso dos testes de troponina de alta sensibilidade, podem ser recomendados valor de referência de acordo com o sexo dos doentes.<sup>20,21</sup> Um valor elevado da cTn (percentil  $> 99$  do LSR), com ou sem um padrão de valores dinâmico, ou na ausência de evidências clínicas de isquemia, deve motivar a procura de outros diagnósticos associados à lesão miocárdica, tais como miocardite, disseção da aorta, embolia pulmonar ou IC. A insuficiência renal, e outras doenças crónicas não isquémicas, que podem estar associadas a níveis de cTn elevados são apresentadas no Quadro 1.<sup>10,11</sup>

Em caso de não disponibilidade de um teste de cTn, a melhor alternativa é CKMB (medição por análise de massa). Tal como com a troponina, um valor de CKMB elevado é definido como uma medição acima do percentil 99 do LSR, que corresponde ao nível de decisão do diagnóstico de EM.<sup>22</sup> Devem ser sempre empregues valores específicos ao sexo do doente.<sup>22</sup>

**Quadro 1 Elevações dos valores da tropinina cardíaca devido a lesão do miocárdio**

<b>Lesão relacionada com isquemia primária do miocárdio</b>
Ruptura da placa Formação intraluminal de trombo na artéria coronária
<b>Lesão relacionada com o desequilíbrio irrigação/necessidades sanguíneas provocado por isquemia do miocárdio</b>
Taquiarritmias/bradiarritmias Disseção da aorta ou doença valvular aórtica grave Cardiomiopatia hipertrófica Choque cardiogénico, hipovolémico ou séptico Insuficiência respiratória grave Anemia grave Hipertensão com ou sem HVE (hipertrofia do ventrículo esquerdo) Espasmo coronário Embolia coronária ou vasculite Disfunção endotelial coronária sem doença coronária significativa
<b>Lesão não relacionada com isquemia do miocárdio</b>
Contusão cardíaca, cirurgia, ablação, <i>pacng</i> ou choques com desfibrilhador Rabdomiólise com envolvimento cardíaco Miocardite Agentes cardiotoxicos, por exemplo, antraciclina, herceptina
<b>Lesão do miocárdio multifactorial ou indeterminada</b>
Insuficiência cardíaca Cardiomiopatia de stress (Takotsubo) Embolia pulmonar grave ou hipertensão pulmonar Septicemia e doentes em estado crítico Insuficiência renal Doenças neurológicas agudas graves, por exemplo, AVC, hemorragia subaracnóidea Doenças infiltrativas, p.ex. amiloidose, sarcoidose Exercício vigoroso

**Características clínicas de isquemia e de enfarte do miocárdio**

O início da isquemia do miocárdio é o primeiro passo no desenvolvimento de EM e resulta de um desequilíbrio entre o fornecimento e a necessidade de oxigénio. A isquemia miocárdica num contexto clínico pode normalmente ser identificada a partir da história do doente e de um ECG. Nos sintomas possíveis de isquemia incluem-se várias combinações de desconforto torácico, mandibular, epigástrico ou nos membros superiores (em esforço físico ou em repouso) ou um equivalente isquémico, como a dispneia ou a fadiga. O desconforto associado ao enfarte agudo do miocárdio dura, normalmente, mais de 20 min. É normalmente difuso – não localizado, não posicional e não afetado pelo movimento da região – e pode ser acompanhado de diaforese, náuseas ou síncope. Contudo, estes sintomas não são específicos de isquemia do miocárdio. Consequentemente, podem ser mal diagnosticados e atribuídos a problemas gastrointestinais,

neurrológicos, pulmonares ou musculoesqueléticos. O EM pode manifestar-se com sintomas atípicos – tais como palpitações ou paragem cardíaca – ou mesmo não apresentar sintomas; por exemplo, nas mulheres, nos idosos, diabéticos ou doentes em pós-operatório com patologias críticas.<sup>2</sup> Aconselha-se uma avaliação cuidada destes doentes, especialmente quando há um padrão ascendente e/ou descendente dos biomarcadores cardíacos.

## Classificação clínica do enfarte do miocárdio

Em prol de estratégias de tratamento imediato, como a terapia de reperfusão, é comum atribuir-se EM a doentes com desconforto torácico ou com outros sintomas isquémicos que desenvolvem uma elevação do segmento ST em duas derivações contíguas (ver secção ECG), como um «EM com elevação do segmento ST» (EMCST). Pelo contrário, aos doentes sem elevação do segmento ST geralmente atribui-se «EM sem elevação do segmento ST» (EMSST). Muitos doentes com EM desenvolvem ondas Q (EM com ondas Q), mas outros não (EM não Q). Os doentes sem valores elevados do biomarcador podem ser diagnosticados com angina instável. Para além destas categorias, o EM classifica-se de vários tipos, com base em diferenças patológicas, clínicas e de prognóstico, juntamente com diferentes estratégias de tratamento (Quadro 2).

### Enfarte do Miocárdio Espontâneo (EM de tipo 1)

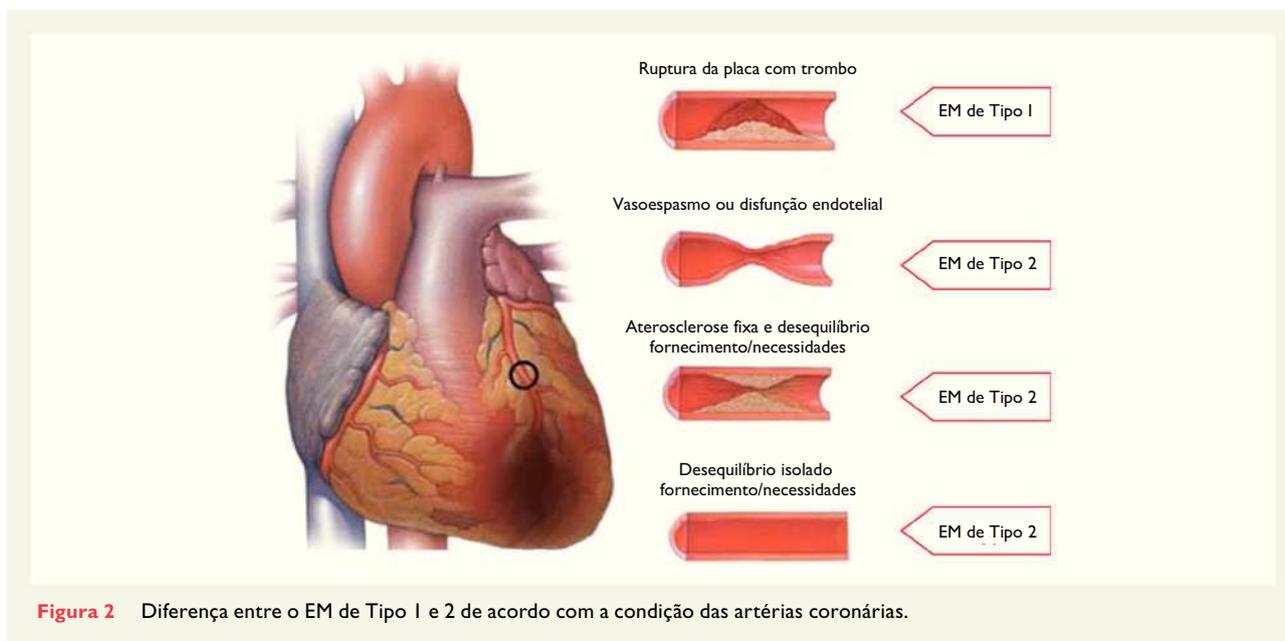
Este é um evento relacionado com rutura da placa aterosclerótica, ulceração, fissuração, erosão ou dissecação com o consequente trombo intraluminal numa ou mais artérias coronárias, dando origem a uma diminuição do fluxo sanguíneo do miocárdio ou êmbolos plaquetários distais com a necrose dos miócitos daí resultante. O doente pode sofrer DC grave subjacente mas, ocasionalmente (5 a 20%), poderá ser encontrada DC não obstrutiva ou nenhuma DC angiográfica, em particular nas mulheres.<sup>23-25</sup>

### Enfarte do miocárdio decorrente de um desequilíbrio isquémico (EM de tipo 2)

Nos casos de lesão miocárdica com necrose, na qual uma condição que não a DC contribua para um desequilíbrio entre o fornecimento e/ou a necessidade de oxigénio do miocárdio, utiliza-se o termo «EM de tipo 2». (Figura 2). Em doentes em estado crítico, ou doentes submetidos a grandes cirurgias (não cardíacas), podem surgir valores elevados dos biomarcadores cardíacos devido aos efeitos tóxicos directos de níveis endógenos ou exógenos elevados de catecolaminas em circulação. Vasoespasmos coronários e/ou disfunções endoteliais podem igualmente causar EM.<sup>26-28</sup>

**Quadro 2 Classificação universal de enfarte do miocárdio**

<b>Tipo 1: Enfarte do miocárdio espontâneo</b>
Enfarte do miocárdio espontâneo relacionado com rutura da placa aterosclerótica, ulceração, fissuração, erosão, ou dissecação com o consequente trombo intraluminal em uma ou mais artérias coronárias, dando origem a uma diminuição do fluxo sanguíneo do miocárdio ou êmbolos plaquetários distais com necrose dos miócitos daí resultante. O doente pode sofrer de DC grave subjacente mas, ocasionalmente, de DC não obstrutiva ou nenhuma DC.
<b>Tipo 2: Enfarte do miocárdio decorrente de um desequilíbrio isquémico</b>
Casos de lesão do miocárdio com necrose, nos quais uma doença que não a DC aterosclerótica, contribui para um desequilíbrio entre o fornecimento de oxigénio ao miocárdio e/ou a necessidade do mesmo, designadamente: disfunção endotelial coronária, espasmo da artéria coronária, embolia coronária, taqui/bradibraditmia, anemia, insuficiência respiratória, hipotensão ou hipertensão com ou sem HVE.
<b>Tipo 3: Enfarte do miocárdio que resulta em morte sem valores dos biomarcadores disponíveis</b>
Morte cardíaca com sintomas que sugerem isquemia do miocárdio e alterações de ECG isquémico presumivelmente novas ou novo BCRE, mas em que a morte ocorre antes da obtenção de amostras de sangue, antes da elevação dos biomarcadores cardíacos ou, mais raramente, não tendo sido feita análise aos biomarcadores cardíacos.
<b>Tipo 4a: Enfarte do miocárdio relacionado com intervenção coronária percutânea (ICP)</b>
O enfarte do miocárdio associado a ICP é arbitrariamente definido pela elevação dos valores cTn > 5 X percentil 99 do LSR em doentes com valores basais normais (≤ percentil 99 do LSR) ou pela subida dos valores cTn > 20% se os valores basais forem elevados, estáveis ou decrescentes. Além disso, são necessários: (i) sintomas que sugiram isquemia do miocárdio, ou (ii) novas alterações isquémicas no ECG ou novo BCRE, ou (iii) resultados angiográficos que revelem perda de patência de uma artéria coronária importante ou de um ramo lateral ou fluxo inexistente ou persistentemente reduzido ou embolização, ou (iv) evidência imagiológica de nova perda de miocárdio viável ou nova anomalia regional na motilidade segmentar.
<b>Tipo 4b: Enfarte do miocárdio relacionado com trombose do stent</b>
O enfarte do miocárdio relacionado com trombose de stent, é detetado por meio de uma angiografia coronária ou autópsia, num quadro de isquemia do miocárdio e subida e/ou descida de biomarcadores cardíacos, com pelo menos um valor superior ao percentil 99 do LSR.
<b>Tipo 5: Enfarte do miocárdio relacionado com bypass da artéria coronária (CAGB)</b>
O enfarte do miocárdio associado a bypass coronário (CABG) é arbitrariamente definido pela elevação de valores cTn > 10 X percentil 99 do LSR em doentes com valores cTn basais normais (≤ percentil 99 do LSR). Além disso, ou (i) ondas Q patológicas novas ou novo BCRE, ou (ii) nova oclusão de enxerto ou de artéria coronária nativa documentado por angiografia, ou (iii) evidência imagiológica de nova perda de miocárdio viável ou nova anomalia regional na motilidade segmentar.



### Morte cardíaca por enfarte do miocárdio (EM de tipo 3)

Os doentes em quem ocorra morte cardíaca, com sintomas que sugiram isquemia miocárdica, acompanhada de presumíveis novas alterações isquémicas no ECG ou BCRE novo – mas sem valores dos biomarcadores disponíveis – representam um grupo desafiante de diagnóstico. Estes indivíduos poderão falecer sem que antes tenham sido colhidas amostras de sangue para os biomarcadores, ou sem que tenham sido identificados biomarcadores cardíacos elevados. Se os doentes apresentarem características clínicas de isquemia miocárdica, ou presumivelmente novas alterações isquémicas no ECG, deverão ser classificados como tendo sofrido um EM fatal, mesmo na falta de evidência de biomarcador cardíaco de EM.

### Enfarte do miocárdio associado a procedimentos de revascularização (EM de tipo 4 e 5)

A lesão do miocárdio ou o enfarte do miocárdio peri-procedimento, podem ocorrer em alguns passos da instrumentação do coração, necessária em intervenções de revascularização mecânica, seja por ICP ou *bypass* da artéria coronária (CABG). Valores de cTn elevados poderão ser detetados após estes procedimentos, uma vez que podem ocorrer várias agressões, que podem dar origem à lesão do miocárdio com necrose.<sup>29-32</sup> É uma limitação, que provavelmente essa agressão é benéfica para o doente, contudo, não há um limite bem definido para um prognóstico agravado, relacionado com um aumento assintomático dos valores dos biomarcadores cardíacos, na ausência de complicações com a intervenção.<sup>33-35</sup> As sub-categorias de EM relacionado com ICP estão ligadas a trombose do *stent* e restenose que pode ocorrer depois do procedimento primário.

### Deteção eletrocardiográfica do enfarte do miocárdio

O ECG constitui parte integrante do diagnóstico clínico dos doentes com suspeita de EM, devendo ser realizado e interpretado

rapidamente (de preferência, no prazo de 10 min.) após a apresentação clínica.<sup>2</sup> As alterações dinâmicas nos traçados de ECG durante os episódios agudos de isquemia do miocárdio, normalmente obrigam à aquisição de vários ECG, especialmente se o ECG efetuado durante a apresentação inicial for não diagnóstico. Em doentes sintomáticos com um ECG inicial não diagnóstico, devem ser efetuados vários registos a cada 15-30 min. ou, caso exista, um registo computadorizado de ECG contínuo de 12 derivações. A recorrência dos sintomas após um intervalo assintomático, é uma indicação de que o traçado deve ser repetido e, em doentes com anomalias no ECG, deve ser realizado um ECG antes da alta, que servirá de referência para comparações futuras. Alterações agudas ou do segmento ST-T e ondas Q, quando existem, devem permitir ao médico contabilizar o tempo da ocorrência, identificar a artéria implicada no enfarte, calcular a dimensão do miocárdio em risco, bem como o prognóstico, e determinar a terapêutica a aplicar. Alterações do segmento ST mais profundas ou inversão da onda T envolvendo várias derivações/territórios estão associadas a um maior grau de isquemia do miocárdio e a um prognóstico mais desfavorável. Outros sinais eletrocardiográficos associados a isquemia miocárdica aguda incluem arritmias cardíacas, perturbações da condução interventricular ou aurículo-ventricular e perda de amplitude da onda R pré-cordial. O tamanho da artéria coronária e a distribuição dos segmentos arteriais, os vasos colaterais, a localização, extensão e gravidade da estenose coronária e necrose miocárdica prévia, são elementos que podem influenciar as manifestações electrocardiográficas de isquemia miocárdica.<sup>36</sup> Por essa razão, o ECG inicial deve ser sempre comparado com registos eletrocardiográficos anteriores, caso existam. O ECG isoladamente é frequentemente insuficiente para diagnosticar isquemia ou enfarte agudo do miocárdio, uma vez que também se pode observar alteração do segmento ST noutras condições, como padrões de pericardite aguda, hipertrofia do ventrículo esquerdo (HVE), bloqueio completo do ramo esquerdo (BCRE), síndrome de Brugada, cardiomiopatia de stress e padrão de repolarização precoce.<sup>37</sup> Nova elevação prolongada do segmento ST (por ex. > 20 min), especialmente quando associada a depressão recíproca do segmento ST, normalmente reflete oclusão coronária aguda e provoca lesões no miocárdio com necrose. Tal

### Quadro 3 Manifestações eletrocardiográficas de isquemia aguda do miocárdio (na ausência de HVE e BCRE)

#### Elevação do segmento ST

Nova elevação do segmento ST no ponto J em duas derivações contíguas com os limites:  $\geq 0,1$  mV em todas as derivações para além das derivações  $V_2$ - $V_3$  em que se aplicam os limites seguintes:  $\geq 0,2$  mV nos Homens  $\geq 40$  anos;  $\geq 0,25$  mV nos Homens  $< 40$  anos, ou  $\geq 0,15$  mV nas Mulheres.

#### Depressão do segmento ST e alterações da onda T

Nova depressão horizontal ou descendente do segmento ST  $\geq 0,05$  mV em duas derivações contíguas e/ou inversão T  $\geq 0,1$  mV em duas derivações contíguas com onda R proeminente ou rácio R/S  $> 1$ .

como na cardiomiopatia, as ondas Q podem também surgir como consequência da fibrose miocárdica na ausência de DC.

As anomalias de isquemia miocárdica ou enfarte no ECG podem estar presentes no segmento PR, no complexo QRS, no segmento ST ou na onda T. As alterações na onda T e no segmento ST são normalmente as manifestações mais precoces de isquemia do miocárdio. Uma maior amplitude hiperaguda da onda T, com ondas T simétricas proeminentes em pelo menos duas derivações contíguas, constitui um sinal precoce que poderá anteceder a elevação do segmento ST. Durante um episódio de isquemia aguda ou (raramente) durante EM agudo com reperfusão bem-sucedida, podem ser observadas ondas Q transitórias. O Quadro 3 descreve os critérios de segmento ST-T para o diagnóstico de isquemia aguda do miocárdio que poderão conduzir ou não a EM. O ponto J é usado para determinar a dimensão do desvio do segmento ST. Terá de existir nova, ou presumivelmente nova, elevação do ponto J  $\geq 0,1$  mV em todas as derivações menos na  $V_2$  e  $V_3$ . Nos homens saudáveis com idade inferior a 40 anos, a elevação do ponto J poderá atingir os 0,25 mV nas derivações  $V_2$  ou  $V_3$ , mas diminui à medida que a idade aumenta. As diferenças entre géneros obriga a que se fixe limites diferentes para as mulheres, uma vez que a elevação do ponto J em mulheres saudáveis nas derivações  $V_2$  e  $V_3$  é inferior à dos homens.<sup>38</sup> Por «derivações contíguas» entende-se grupos de derivações, como derivações anteriores ( $V_1$ - $V_6$ ), derivações inferiores (II, III, aVF) ou derivações laterais/apicais (I, aVL). As derivações acessórias, como  $V_3R$  e  $V_4R$  refletem a parede livre do ventrículo direito e as  $V_7$ ,  $V_9$  a parede ífero-basal.

Os critérios no Quadro 3 obrigam a que o desvio do ST esteja presente em duas ou mais derivações contíguas. Por exemplo,  $\geq 0,2$  mV de elevação do segmento ST na derivação  $V_2$ , e  $\geq 0,1$  mV na derivação  $V_1$ , responde ao critério de duas derivações contíguas anormais nos homens com idade  $> 40$  anos. No entanto,  $\geq 0,1$  mV e  $< 0,2$  mV de elevação do segmento ST, manifesta apenas nas derivações  $V_2$ - $V_3$  nos homens (ou  $< 0,15$  mV nas mulheres), pode representar uma observação normal. Convém referir que, por vezes, a isquemia aguda do miocárdio pode criar um desvio do segmento ST suficientemente grande para responder aos critérios numa derivação, ao mesmo tempo que o desvio do segmento ST é ligeiramente inferior ao necessário numa derivação contígua. Desvios do ST ou inversões da onda T em graus menores não excluem isquemia aguda do miocárdio ou EM em progressão, porque um registo estático único poderá não detetar as alterações ECG mais dinâmicas que poderão ser detetadas através de uma sequência de registos. A elevação do segmento ST ou ondas Q de diagnóstico em grupos de derivações contíguas são mais específicas do que a depressão ST para a localização de isquemia miocárdica ou

necrose.<sup>39,40</sup> As derivações acessórias, bem como os registos ECG em série, devem ser consideradas sempre em doentes que apresentam dor torácica típica de isquemia e um ECG inicial não diagnóstico.<sup>41,42</sup>

As evidências eletrocardiográficas de isquemia miocárdica na distribuição da artéria circunflexa, passam muitas vezes despercebidas e são mais bem captadas utilizando derivações posteriores no quinto espaço intercostal ( $V_7$  na linha axilar posterior esquerda,  $V_8$  na linha escapular, e  $V_9$  na linha paravertebral esquerda). Recomenda-se fortemente o registo destas derivações em doentes em que existe um elevado grau de suspeita clínica de oclusão aguda da circunflexa (por exemplo, ECG inicial não diagnóstico, ou depressão do segmento ST nas derivações  $V_{1-3}$ ).<sup>41</sup> Recomenda-se um limite de 0,05 mV de elevação do segmento ST nas derivações  $V_7$ - $V_9$ ; a especificidade aumenta com um limite  $\geq 0,1$  mV de elevação do segmento ST e este limite deve ser utilizado nos homens com idades  $< 40$  anos. A depressão do segmento ST nas derivações  $V_1$ - $V_3$  pode sugerir isquemia do miocárdio infero-basal (enfarte posterior), especialmente quando a onda T terminal é positiva (equivalente a elevação ST), embora não seja específica.<sup>41-43</sup> Em doentes com enfarte inferior e suspeita de enfarte do ventrículo direito, devem ser registadas as derivações pré-cordiais direitas  $V_3R$  e  $V_4R$ , uma vez que uma elevação do segmento ST  $\geq 0,05$  mV ( $\geq 0,1$  mV em homens com idades  $< 30$  anos) é um critério que permite sustentar o diagnóstico.<sup>42</sup>

Num episódio de desconforto torácico agudo, a pseudo normalização de ondas T antes invertidas pode indicar isquemia aguda do miocárdio. Embolia pulmonar, processos intracranianos, alterações eletrolíticas, hipotermia ou peri/miocardite podem igualmente causar anomalias do segmento ST-T e devem ser considerados num diagnóstico diferencial. O diagnóstico de EM é dificultado na presença de BCRE.<sup>44,45</sup> No entanto, a elevação concordante do segmento ST ou um ECG anterior podem ajudar no diagnóstico de EM agudo neste contexto. Em doentes com bloqueio completo do ramo direito (BCRD), é frequente ocorrerem irregularidades do segmento ST-T nas derivações  $V_1$ - $V_3$ , dificultando a avaliação de isquemia nestas derivações. No entanto, sempre que é identificada nova elevação do segmento ST ou ondas Q, deve ser considerada isquemia ou enfarte do miocárdio.

## Enfarte do miocárdio prévio

Como indicado no Quadro 4, as ondas Q ou os complexos QS, na ausência de QRS, são patognomónicos de EM prévio, em doentes com doença cardíaca isquémica, independentemente dos sintomas.<sup>46,47</sup> A especificidade do diagnóstico eletrocardiográfico de EM é maior quando as ondas Q ocorrem em várias derivações ou grupos de derivações. Sempre que as ondas Q estão associadas a desvios do

### Quadro 4 Alterações eletrocardiográficas associadas a enfarte do miocárdio prévio

Qualquer onda Q nas derivações  $V_2$ - $V_3$   $> 0,02$  seg ou complexo QS nas derivações  $V_2$  e  $V_3$ .

Onda Q  $\geq 0,03$  seg e  $\geq 0,1$  mV de profundidade ou complexo de QS nas derivações I, II, aVL, aVF ou  $V_4$ - $V_6$  em quaisquer duas derivações de um grupo contíguo de derivações (I, aVL;  $V_1$ - $V_6$ ; II, III, aVF).<sup>a</sup>

Onda R  $\geq 0,04$  seg nas derivações  $V_1$ - $V_2$  e R/S  $\geq 1$  com uma onda T positiva concordante na ausência de perturbações da condução.

<sup>a</sup>São aplicados os mesmos critérios às derivações suplementares  $V_7$ - $V_9$ .

segmento ST ou alterações da onda T nas mesmas derivações, a probabilidade de ocorrência de EM aumenta; por exemplo, pequenas ondas Q  $\geq 0,02$  seg e  $< 0,03$  seg com uma profundidade  $\geq 0,1$  mV sugerem a existência de EM prévio, se acompanhadas de ondas T invertidas no mesmo grupo de derivações. Foram utilizados outros algoritmos de codificação do EM validados, como o Código de Minnesota e o MONICA da OMS, em estudos epidemiológicos e ensaios clínicos.<sup>3</sup>

## Enfarte do miocárdio silencioso

Os doentes assintomáticos que desenvolvem novas ondas Q patológicas com critérios para EM, detetadas durante um ECG de rotina, ou que revelam evidências de EM em exames imagiológicos cardíacos que não podem ser atribuídos diretamente a qualquer intervenção de revascularização coronária, devem ser apelidados de «EM silencioso».<sup>48-51</sup> Em estudos realizados, o EM com onda Q silenciosa era responsável por 9-37% de todos os EM não fatais e estava associado a um risco de mortalidade significativamente superior.<sup>48,49</sup> A colocação errada de uma derivação ou fatores confusionais ligados ao QRS, podem resultar em aparentes novas ondas Q ou complexos de QS, quando comparado com um registo anterior. Por conseguinte, o diagnóstico de um novo EM silencioso com onda Q, deve ser confirmado com a repetição ECG, com as derivações corretamente colocadas, ou através de um exame imagiológico e por meio de perguntas específicas sobre sintomas isquémicos possivelmente temporários.

## Condições que confundem o diagnóstico eletrocardiográfico de enfarte do miocárdio

Um complexo de QS na derivação  $V_1$  é normal. Uma onda Q  $< 0,03$  seg e  $< 25\%$  da amplitude da onda R na derivação III é normal se o eixo QRS frontal estiver entre  $-30^\circ$  e  $0^\circ$ . Uma onda Q pode também ser normal

na aVL se o eixo QRS frontal estiver entre  $60^\circ$  e  $90^\circ$ . As ondas Q septais são pequenas, ondas Q não patológicas  $< 0,03$  seg. e  $< 25\%$  da amplitude da onda R nas derivações I, aVL, aVF e  $V_4-V_6$ . Pré-excitação, cardiomiopatia obstrutiva, dilatada ou de stress, amiloidose cardíaca, BCRE, hemibloqueio anterior esquerdo, HVE, hipertrofia ventricular direita, miocardite, cor pulmonale agudo ou hipercalemia, podem estar associados a ondas Q ou complexos QS na ausência de EM. O Quadro 5. descreve as anomalias eletrocardiográficas que imitam isquemia miocárdica ou EM.

## Técnicas imagiológicas

A imagiologia não invasiva desempenha vários papéis em doentes com suspeita ou EM conhecido, mas esta secção centrar-se-á apenas no seu papel no diagnóstico e caracterização do EM. A lógica subjacente, é de que a hipoperfusão miocárdica regional, e a isquemia, provocam uma cascata de eventos, incluindo disfunção miocárdica, morte celular e cicatrização por fibrose. Assim, a perfusão, a viabilidade dos miócitos, a espessura, o espessamento e o movimento do miocárdio e os efeitos da fibrose sobre a cinética de agentes de contraste paramagnéticos ou radiopacos, constituem parâmetros imagiológicos importantes.

A ecocardiografia, a ventriculografia com radionucléidos, a cintigrafia de perfusão miocárdica (CPM) com tomografia de emissão de fóton único (SPECT) e a ressonância magnética (RM) são as técnicas imagiológicas mais utilizadas no enfarte agudo e crónico. A tomografia por emissão de positrões (PET) e a tomografia computadorizada (TC) são menos comuns.<sup>52</sup> As funções das técnicas sobrepõem-se consideravelmente, e cada uma tem a capacidade, em maior ou menor grau, de avaliar a viabilidade, perfusão e função miocárdicas. Apenas as técnicas radionucléicas proporcionam uma avaliação direta da viabilidade dos miócitos, graças às propriedades inerentes aos marcadores utilizados. Outras técnicas proporcionam avaliações indiretas da viabilidade miocárdica, como a resposta contrátil à dobutamina via ecocardiograma ou fibrose miocárdica por RM.

## Ecocardiograma

A vantagem do ecocardiograma é permitir a avaliação da estrutura e da função cardíacas, especialmente a espessura, o espessamento e o movimento do miocárdio. Os agentes de contraste ecocardiográficos permitem melhorar a visualização da margem endocárdica, podendo ser utilizados para avaliar a perfusão miocárdica e a obstrução microvascular. O Doppler tecidual e a ecocardiografia de stress, permitem quantificar a função geral e regional.<sup>53</sup> Foram desenvolvidos agentes de contraste ecocardiográfico intravascular que visam processos moleculares específicos, mas estas técnicas não foram ainda utilizadas no contexto do EM.<sup>54</sup>

## Cardiologia Nuclear

Vários marcadores com radionucléidos permitem a visualização directa de miócitos viáveis, incluindo os marcadores SPECT tálio-201, tecnécio-99m MIBI e tetrofosmina, e os marcadores PET F-2-fluorodeoxiglucose (FDG) e rubídio-82.<sup>18,52</sup> A vantagem das técnicas SPECT é que estes são os únicos métodos directos comumente disponíveis para avaliar a viabilidade, embora a resolução relativamente baixa das imagens não permita detetar pequenas áreas de EM. Os produtos radiofarmacêuticos SPECT comuns são igualmente marcadores de perfusão miocárdica e as técnicas utilizadas facilmente detetam as áreas de EM e alterações na perfusão indutíveis. Métodos imagiológicos síncronos com o ECG permitem avaliar com fiabilidade o movimento,

**Quadro 5 Armadilhas comuns do ECG no diagnóstico do enfarte do miocárdio**

### Falsos positivos

- Repolarização precoce
- BCRE
- Pré-excitação
- Síndromes de elevação do ponto J, p. ex. Síndrome de Brugada
- Peri/miocardite
- Embolia pulmonar
- Hemorragia subaracnóide
- Perturbações metabólicas tais como hipercalemia
- Cardiomiopatia
- Transposição de eléctrodos dos membros
- Colecistite
- Padrão juvenil persistente
- Posicionamento errado dos eléctrodos precordiais
- Anti-depressivos tricíclicos ou fenotiazinas

### Falsos negativos

- EM prévio com ondas Q e/ou elevação ST persistente
- Pacing ventricular direito
- BCRE

o espessamento e a função global do miocárdio. Entre as técnicas com radionúcleos em evolução relevantes para avaliar o EM, encontra-se a imagem de enervação simpática com metaiodobenzilguanidina marcada com iodo (mIBG),<sup>55</sup> a imagem da ativação de metaloproteinase de matriz na remodelação ventricular,<sup>56,57</sup> e a avaliação refinada do metabolismo miocárdico.<sup>58</sup>

## Ressonância magnética

O elevado contraste tecidual da RM cardiovascular permite avaliar rigorosamente a função miocárdica e tem uma capacidade equivalente à do ecocardiograma em doentes com suspeita de EM agudo. Os agentes de contraste paramagnéticos podem ser utilizados para avaliar a perfusão miocárdica e o aumento do espaço extracelular associado a fibrose do EM prévio. Estas técnicas têm sido utilizadas no contexto de EM agudo<sup>59,60</sup> e a imagem de fibrose do miocárdio por realce tardio com contraste, permite detetar mesmo pequenas áreas do enfarte subendocárdico. Desempenha também um papel importante na deteção de estados da doença miocárdica que podem imitar o EM, como é o caso da miocardite.<sup>61</sup>

## Tomografia computadorizada

No início, o enfarte do miocárdio é visível como uma área focal de menor realce no ventrículo esquerdo (VE), mas numa imagem posterior o realce é acentuado, nomeadamente o realce tardio com gadolínio por RM.<sup>62</sup> Esta conclusão é clinicamente relevante, porque a TC com contraste pode ser realizada em situações de suspeita de embolia pulmonar e disseção da aorta com características clínicas que se sobrepõem às de EM agudo – embora a técnica não seja utilizada de forma rotineira. Do mesmo modo, a avaliação com TC da perfusão do miocárdio é viável tecnicamente, mas não foi ainda totalmente validada.

## Utilização da imagiologia no enfarte agudo do miocárdio

As técnicas de imagem podem ajudar a diagnosticar o EM agudo, graças à sua capacidade de detetar anomalias no movimento das paredes ou perda de miocárdio viável na presença de valores biomarcadores cardíacos elevados. Caso, por alguma razão, os biomarcadores não tenham sido medidos ou tenham normalizado, a nova perda comprovada de viabilidade miocárdica na ausência de causas não isquémicas corresponde ao critério de EM. Uma função e viabilidade normais têm um valor preditivo negativo muito elevado e praticamente excluem EM agudo.<sup>63</sup> Por conseguinte, as técnicas de imagem facilitam a triagem precoce e a alta de doentes com suspeita de EM. Se, todavia, os biomarcadores tiverem sido medidos nos momentos adequados e forem normais, o EM agudo é excluído sobrepondo-se aos critérios de imagem.

O movimento e espessamento anormais do miocárdio, podem ser provocados por EM agudo ou por uma ou mais outras condições, incluindo EM prévio, isquemia aguda, *stunning* ou hibernação. Condições não isquémicas, como a cardiomiopatia e doenças inflamatórias ou infiltrativas, podem também conduzir a perda regional de miocárdio viável ou anomalia funcional. Portanto, o valor preditivo positivo da imagem de EM agudo não é elevado, salvo em caso de exclusão destas condições, e salvo se for detetada uma anomalia nova ou que tenha presumivelmente surgido no contexto de outras características de EM agudo.

O ecocardiograma permite avaliar várias causas não isquémicas de dor torácica aguda, como a peri-miocardite, doença valvular cardíaca,

cardiomiopatia, embolia pulmonar ou disseção da aorta.<sup>53</sup> Trata-se da técnica de imagem de eleição para a deteção de complicações de EM agudo, incluindo ruptura miocárdica da parede livre, defeito agudo do septo ventricular e regurgitação mitral secundária à ruptura do músculo papilar ou isquemia.

As imagens com radionúcleos podem ser usadas para avaliar a extensão de miocárdio salvo por revascularização aguda.<sup>64</sup> O marcador é injetado no momento em que o doente se apresenta e o exame imagiológico é adiado para depois da revascularização, indicando a extensão do miocárdio em risco. Antes de o doente ter alta, uma segunda injeção em repouso permite calcular a extensão final do enfarte e a diferença corresponde ao miocárdio salvo.

## Imagiologia na apresentação tardia de enfarte do miocárdio

No caso de apresentação tardia após suspeita de EM, a presença de anomalias da motilidade segmentar, a diminuição da espessura ou a cicatriz da parede, na ausência de causas não isquémicas, são evidências da ocorrência de EM prévio. A alta resolução e a especificidade da RM por realce tardio com gadolínio, para a deteção de fibrose miocárdica, tornaram esta técnica extremamente valiosa. Concretamente, a capacidade de distinguir entre padrões de fibrose subendocárdicos e outros padrões, permite diferenciar a doença cardíaca isquémica de outras alterações miocárdicas. As técnicas de imagem servem também para estratificar o risco após o diagnóstico definitivo de EM. A deteção de isquemia residual ou remota e/ou disfunção ventricular, constituem fortes indicadores prognósticos.

## Critérios de diagnóstico para enfarte do miocárdio após ICP (EM de tipo 4)

É frequente a insuflação do balão durante ICP causar isquemia transitória, quer seja ou não acompanhada por dor torácica ou alterações do segmento ST-T. Os danos miocárdicos com necrose podem resultar de ocorrências durante e após a intervenção – isoladas ou combinadas – tais como disseção coronária, oclusão de uma grande artéria coronária ou um ramo lateral, interrupção do fluxo colateral, fluxo lento ou sem fluxo, embolização distal e oclusão microvascular. Poderá não ser possível evitar a embolização de trombo intracoronário ou de partículas ateroscleróticas, não obstante a administração combinada corrente de terapêutica anticoagulante e antiplaquetária, aspiração ou dispositivos de proteção. Tais eventos provocam inflamação do miocárdio em torno de pequenas formações de necrose miocárdica.<sup>65</sup> Novas áreas de necrose miocárdica foram reveladas por RM após ICP.<sup>66</sup>

A ocorrência de lesões das células do miocárdio com necrose relacionadas com a intervenção, pode ser detetada através da medição dos biomarcadores cardíacos antes da intervenção, repetida 3-6 horas mais tarde, e, opcionalmente 12 horas depois. Níveis aumentados, só podem ser interpretados como lesões miocárdicas relacionadas com a intervenção, se o valor cTn antes da intervenção for normal ( $\leq$  percentil 99do LSR) ou se os níveis forem estáveis ou caírem.<sup>67,68</sup> Em doentes com valores normais antes da intervenção, a elevação dos valores dos marcadores cardíacos acima do percentil 99 do LSR após ICP é indicativa de lesões miocárdicas relacionadas com a intervenção. Em estudos mais recentes, valores mais elevados de biomarcadores cardíacos pós-intervenção, principalmente CKMB, estavam associados a desfecho comprometido.<sup>69,70</sup> No entanto, quando as concentrações de cTn são normais antes de uma ICP e

passam a valores anormais após a intervenção, o limite superior ao percentil 99 do LSR – em que um prognóstico adverso é manifesto – não está bem definido<sup>71</sup> e poder-se-á discutir se esse limite sequer existe.<sup>72</sup> Se um único valor de base de cTn for elevado, é impossível determinar se mais subidas resultam da intervenção ou do processo inicial que provocou o aumento. Em tais circunstâncias, considera-se que o prognóstico é largamente determinado pelo nível de cTn antes da intervenção.<sup>71</sup> Estas relações provavelmente tornar-se-ão ainda mais complexas nos novos testes de troponina de alta sensibilidade.<sup>70</sup>

Nos doentes submetidos a uma ICP com concentrações basais normais de cTn ( $\leq$  percentil 99 do LSR), subidas de cTn  $> 5 \times$  percentil 99 do LSR que ocorram nas primeiras 48 horas após a intervenção — e quer (i) evidência de isquemia prolongada ( $\geq 20$  min) manifesta através de dor torácica prolongada, quer (ii) alterações isquémicas do segmento ST ou novas ondas Q patológicas, quer (iii) evidências angiográficas de uma complicação limitadora do fluxo, como a perda de permeabilidade de um ramo lateral, fluxo lento ou ausência de refluxo persistente, embolização, quer (iv) evidência imagiológica de nova perda de miocárdio viável ou nova anomalia regional na motilidade da parede — são definidas como EM associado à ICP (tipo 4a). Este limite dos valores de cTn  $> 5 \times$  percentil 99 LSR foi fixado arbitrariamente, com base na avaliação clínica e nas implicações para a sociedade da designação de EM peri-procedimento. Quando o valor de cTn é  $\leq 5 \times$  o percentil 99 do LSR pós-ICP e o valor de cTn pré-ICP era normal — ou quando o valor de cTn é  $> 5 \times$  o percentil 99 do LSR na ausência de dados isquémicos, angiográficos ou imagiológicos — aplica-se a expressão «lesões miocárdicas».

Se os valores basais de cTn forem elevados e estáveis ou estiverem em queda, então é necessário um aumento  $> 20\%$  para que seja diagnosticado um EM do tipo 4a, tal como com acontece com um novo enfarte. Dados recentes sugerem que, quando a ICP é adiada após EM até as concentrações de biomarcadores caírem ou normalizarem e os valores dos biomarcadores voltarem a subir, este facto poderá ser relevante a longo prazo. No entanto, são necessários mais dados para confirmar esta conclusão.<sup>73</sup>

A trombose do *stent* é uma subcategoria de EM relacionado com ICP, documentada por angiografia e/ou na autópsia e por um aumento e/ou queda dos valores de cTn  $>$  percentil 99 do LSR (identificada como EM de tipo 4b). Para classificar a ocorrência de trombose do *stent* em relação ao momento da ICP, o *Academic Research Consortium* recomenda a classificação em categorias temporais que vão de «precoce» (0 a 30 dias), a «tardio» (31 dias a 1 ano) e «muito tardio» ( $> 1$  ano) a fim de distinguir entre as diferenças prováveis em termos do contributo dos vários processos fisiopatológicos durante cada um destes intervalos.<sup>74</sup> Por vezes, o EM ocorre num contexto clínico que aparenta ser trombose de *stent*. Na angiografia, todavia, a restenose é observada sem evidência de trombo (ver secção sobre ensaios clínicos).

## Critérios de diagnóstico para enfarte do miocárdio após CABG (EM de tipo 5)

Durante o CABG, existem vários factores que podem causar lesões miocárdicas peri-operatórias, nomeadamente trauma miocárdico direto por (i) suturação ou manipulação cardíaca, (ii) dissecação coronária, (iii) isquemia global ou regional associada a protecção cardíaca intraoperatória insuficiente, (iv) eventos microvasculares relacionados com reperfusão, (v) lesão miocárdica induzida pela formação de radicais livres de oxigénio ou (vi) não reperfusão de zonas do miocárdio que não são irrigadas por vasos pontáveis.<sup>75-77</sup> Estudos

com RM apontam para o surgimento de necrose difusa e não focal e localizada no subendocárdio em tais circunstâncias.<sup>78</sup>

Em doentes com valores normais antes da cirurgia, qualquer aumento dos valores dos biomarcadores cardíacos após CABG indica necrose miocárdica, sugerindo que uma crescente concentração de biomarcadores estará muito provavelmente relacionada com um desfecho comprometido. Isto mesmo foi demonstrado em estudos clínicos com CKMB, em que elevações 5, 10 e 20 vezes o LSR após CABG, estavam associadas a um prognóstico menos favorável. Paralelamente, foi reportado um desfecho comprometido quando os valores de cTn ascenderam ao quartil ou quintil máximo das medições.<sup>79-83</sup>

Ao contrário do prognóstico, existe escassa literatura sobre o uso de biomarcadores para a determinação de um EM associado a ocorrência vascular primária num enxerto ou num vaso nativo no contexto de CABG. Por outro lado, quando o valor base de cTn é elevado ( $>$  percentil 99 do LSR), os valores dos biomarcadores sobem após CABG. Por conseguinte, os biomarcadores não podem ser os utilizados isoladamente no diagnóstico do EM neste contexto. Considerando o efeito negativo sobre a sobrevida observado em doentes com elevação significativa das concentrações dos biomarcadores, este Grupo de Trabalho sugere, por convenção arbitrária, valores de cTn  $> 10 \times$  percentil 99 do LSR durante as primeiras 48 horas pós-CABG num quadro de um valor base de cTn normal ( $\leq$  percentil 99 do LSR). Para além disso, (i) ondas Q patológicas novas ou BCRE *de novo* ou (ii) documentação angiográfica de nova oclusão de enxerto ou artéria coronária nativa, ou (iii) evidências imagiológicas de nova perda de miocárdio viável ou nova anomalia na motilidade segmentar, devem ser considerados elementos para diagnóstico do EM (de tipo 5) relacionado com CABG. A libertação dos biomarcadores cardíacos é substancialmente superior após a substituição da válvula com CABG, do que apenas com cirurgia de *bypass*, assim como com CABG com circulação extracorpórea (CEC) comparativamente com CABG sem CEC.<sup>84</sup> O limite descrito anteriormente é mais robusto em CABG com CEC. Tal como para a ICP, os princípios inerentes à definição universal de EM devem ser aplicados à definição de EM  $> 48$  horas pós-cirurgia.

## Avaliação de EM em doentes submetidos a outras intervenções cardíacas

As anomalias *de novo* no segmento ST-T são frequentes em doentes submetidos a cirurgia cardíaca. Quando surgem ondas Q patológicas novas em áreas diferentes das identificadas anteriormente à cirurgia, deve ser considerado EM (de tipo 1 ou 2), especialmente se estiverem associados valores elevados de biomarcadores cardíacos, nova anomalia regional na motilidade da parede ou instabilidade hemodinâmica.

Novas intervenções, como o implante da válvula aórtica percutânea (TAVI) ou o clipe mitral, podem provocar lesões miocárdicas com necrose, tanto por traumatismo direto do miocárdio, como provocando isquemia regional por obstrução coronária ou embolização. É bem provável que, à semelhança da CABG, quanto mais elevados forem os valores dos biomarcadores, pior será o prognóstico — mas não existem dados a este respeito.

Foram propostos critérios diferentes para o diagnóstico de EM peri-cirúrgico  $\leq 72$  horas após implante da válvula aórtica.<sup>85</sup> No entanto, devido à escassez de evidências, parece razoável aplicar ao EM relacionado com cirurgia os mesmos critérios aplicados a CABG, referidos anteriormente.

A ablação de arritmias envolve lesão controlada do miocárdio com necrose, através de calor ou frio aplicado ao tecido.

A extensão da lesão com necrose pode ser avaliada através da medição de cTn. No entanto, o aumento dos valores de cTn neste contexto não deve ser apelidado de EM.

## Enfarte do miocárdio associado a procedimentos não cardíacos

O EM peri-operatório é a complicação vascular peri-operatória mais comum nas cirurgias *major* não cardíacas e está associado a um mau prognóstico.<sup>86,87</sup> A maioria dos doentes com EM peri-operatório não tem sintomas isquémicos. Não obstante, o EM assintomático peri-operatório está tão estreitamente relacionado com a mortalidade a 30 dias quanto o EM sintomático.<sup>86</sup> Por essa razão, recomenda-se a monitorização regular dos biomarcadores cardíacos em doentes de alto risco, tanto antes, como 48-72 horas após uma cirurgia *major*. A medição de cTn de elevada sensibilidade em amostras pós-operatórias revela que 45% dos doentes apresentam valores superiores ao percentil 99 do LSR e 22% revelam valores elevado e um padrão ascendente de valores, que indicam necrose do miocárdio em evolução.<sup>88</sup> Estudos com doentes submetidos a cirurgia não cardíaca *major* defendem a ideia de que muitos dos enfartes diagnosticados neste contexto decorrem de um desequilíbrio prolongado entre o fornecimento de oxigénio ao miocárdio e/ou a necessidade do mesmo, contra um fundo de DC.<sup>89,90</sup> Se acrescermos um aumento e/ou descida dos valores de cTn, a indicação é de EM do tipo 2. No entanto, um estudo patológico de doentes com EM peri-operatório fatal identificou ruptura da placa e agregação plaquetária conducente à formação de trombo em cerca de metade destes eventos;<sup>91</sup> por outras palavras, EM do tipo 1. Considerando as diferenças que provavelmente existem entre as abordagens terapêuticas a cada um, é necessário efetuar uma análise clínica rigorosa.

## Enfarte do miocárdio na unidade de cuidados intensivos

Valores elevados de cTn são comuns em doentes internados na unidade de cuidados intensivos e estão associados a um prognóstico adverso, independentemente do estado da doença subjacente.<sup>92,93</sup> Algumas das elevações podem refletir EM do tipo 2 por DC subjacente e maior procura de oxigénio por parte do miocárdio.<sup>94</sup> Outros doentes podem apresentar valores elevados de biomarcadores cardíacos, devido aos danos provocados no miocárdio com necrose pelas catecolaminas ou efeito tóxico direto das toxinas em circulação. Além disso, em alguns doentes, pode ainda ocorrer EM de tipo 1. Constitui ainda um desafio para o médico, ao tratar um doente grave com uma patologia severa em um ou vários órgãos, ter de escolher um plano de acção quando o doente apresenta valores de cTn elevados. Se e quando o doente recuperar da doença grave, deverá ser submetido a uma avaliação clínica para se decidir se e em que medida será aconselhável efetuar mais exames para avaliar a DC ou outra doença cardíaca estrutural.<sup>95</sup>

## Enfarte do miocárdio recorrente

«Incidente de EM» significa o primeiro EM do indivíduo. Quando os primeiros sinais de EM se manifestam até 28 dias após o incidente, este não é considerado um evento para efeitos epidemiológicos.

Se aparecerem manifestações de EM no prazo de 28 dias após um incidente de EM, este é considerado EM recorrente.<sup>3</sup>

## Reenfarte

O termo «reenfarte» designa um EM agudo que ocorre no prazo de 28 dias após um incidente de EM ou EM recorrente.<sup>3</sup> O diagnóstico eletrocardiográfico de suspeita de novo enfarte após EM inicial pode ser confundido com as alterações evolutivas do ECG inicial. Deve considerar-se novo enfarte quando a elevação do segmento ST  $\geq 0,1$  mv é recorrente ou aparecem novas ondas Q patognomónicas, pelo menos em duas derivações contíguas, principalmente na presença de sintomas isquémicos que se prolongam por 20 min. ou mais. No entanto, nova elevação do segmento ST pode também ser visível em ameaça de rotura do miocárdio e deve igualmente levar à realização de uma bateria de exames de diagnóstico adicionais. A depressão do segmento ST ou BCRE isoladamente são observações não específicas que não devem servir para diagnosticar um reenfarte.

Em doentes em quem os sinais clínicos ou sintomas após EM inicial fazem suspeitar a existência de reenfarte, recomenda-se a medição imediata dos valores de cTn. Deve ser obtida uma segunda amostra entre 3 e 6 horas mais tarde. Se a concentração de cTn for elevada mas estável, ou diminuir no momento em que houver suspeita de novo enfarte, para que haja diagnóstico de novo enfarte deverá existir um aumento de 20% ou mais dos valores de cTn na segunda amostra. Se a concentração de cTn inicial for normal, aplicam-se os critérios de novo EM agudo.

## Lesão miocárdica ou enfarte associado a insuficiência cardíaca

Conforme o tipo de teste aplicado, podem ser visíveis valores detetáveis ou claramente elevados de cTn, indicadores de lesão do miocárdio com necrose, em doentes com síndrome de insuficiência cardíaca.<sup>96</sup> Com a ajuda de testes de cTn de alta sensibilidade, é possível identificar concentrações de cTn mensuráveis em quase todos os doentes com IC, com uma percentagem significativa acima do percentil 99 do LSR, especialmente naqueles doentes com síndrome de IC mais grave, por exemplo nos casos com descompensação aguda da IC.<sup>97</sup>

Embora o EM de tipo 1 seja uma causa importante de descompensação aguda da IC - e deva ser sempre considerado no contexto de uma manifestação aguda - valores elevados de cTn isolados, num doente com síndrome de IC, não permitem diagnosticar EM de tipo 1 e podem estar presentes em doentes com IC não isquémica. Para além do EM de tipo 1, vários mecanismos têm sido evocados para explicar concentrações elevadas de cTn mensuráveis a patológicas em doentes com IC.<sup>96,97</sup> Por exemplo, o EM de tipo 2 pode resultar de pressão transmural elevada, obstrução coronária de pequenos vasos, disfunção endotelial, anemia ou hipotensão. Para além do enfarte do miocárdio de tipo 1 ou 2, têm também sido demonstradas experimentalmente apoptose de cardiomiócitos e autofagia causados por estiramento da parede. A toxicidade celular direta associada a inflamação, neurohormonas em circulação, processos de infiltração e ainda miocardite e cardiomiopatia de stress, podem manifestar-se juntamente com IC e valores de cTn anormais.<sup>97</sup>

Embora estejam presentes e compliquem o diagnóstico de EM, a presença, dimensão e persistência de valores de cTn elevados são cada vez mais reconhecidas como fatores independentes de previsão de resultados adversos em síndrome de IC tando aguda com crónica.<sup>97,98</sup>

Perante um caso de descompensação aguda da IC, devem medir-se imediatamente os valores de cTn I ou T e efetuado um ECG, com o objetivo de identificar ou excluir EM de tipo I como fator precipitante. Neste contexto, valores elevados de cTn devem ser interpretados como fortes indicadores de EM de tipo I caso se verifique uma subida e/ou queda acentuada do marcador, ou se forem acompanhados de sintomas isquémicos, novas alterações isquémicas visíveis no ECG ou perda de função miocárdica nos testes não invasivos. Muitas vezes a anatomia da artéria coronária é bem conhecida. Esse conhecimento pode ser utilizado para interpretar resultados irregulares dos níveis de troponina. Caso as artérias coronárias tenham um aspeto normal, pode ser evocado um EM de tipo 2 ou um mecanismo não coronário de libertação de troponinas.<sup>97</sup>

Por outro lado, quando a anatomia coronária não é conhecida, o reconhecimento isolado de valores de cTn superiores ao percentil 99 do LSR não é suficiente para diagnosticar um EM agudo por DC, nem permite identificar o mecanismo ativador de valores anormais de cTn. Neste contexto, são normalmente necessárias mais informações, como estudos de perfusão miocárdica, angiografia coronária ou RM, para entender melhor a causa dos valores irregulares de cTn. No entanto, poderá ser difícil estabelecer o motivo dos valores de cTn anormais, mesmo após todos estes exames.<sup>96,97</sup>

## Aplicação do EM em ensaios clínicos e programas de garantia da qualidade

Em ensaios clínicos, o EM poderá ser um critério de entrada ou um *endpoint*. Uma definição universal de EM é de grande utilidade para os estudos clínicos, uma vez que permite adoptar uma abordagem padronizada na interpretação e comparação de diferentes ensaios. A definição de EM estabelecido como critério de entrada, por exemplo, EM de tipo I e não EM de tipo 2, determina as características do doente no ensaio. Por vezes ocorre EM e, na angiografia, a restenose é a única explicação angiográfica.<sup>99,100</sup> Este tipo de EM relacionado com a ICP pode ser designado como «EM de tipo 4c», definido como  $\geq 50\%$  de estenose na angiografia coronária ou uma lesão complexa associada a um aumento e/ou descida dos valores cTn > percentil 99 do LSR e sem qualquer outra DC obstrutiva significativa de maior gravidade após: (i) aplicação de stent

inicialmente bem sucedida ou (ii) dilatação de uma estenose arterial coronária com angioplastia por balão (< 50%).

Em estudos recentes, foram empregues definições diferentes de EM, o que dificulta a comparação e a generalização destes ensaios. O consenso entre investigadores e autoridades reguladoras relativamente à definição de EM utilizada como *endpoint* em ensaios clínicos reveste-se da máxima importância. Em certas circunstâncias, poderá ser conveniente adaptar a definição para os fins de determinado estudo clínico, mas sempre com base em argumentos bem fundamentados. Independentemente de tudo o resto, os investigadores devem garantir que qualquer ensaio apresenta dados para todos os tipos de EM e inclui o percentil 99 do LSR como limite de decisão de cTn ou outros biomarcadores empregues. Podem ser indicados múltiplos dos percentis 99 do LSR, como revelado no Quadro 6. Assim ficará facilitada a comparação entre ensaios e metanálises.

Como os ensaios clínicos multicêntricos de grande dimensão poderão utilizar testes diferentes, incluindo testes de cTn mais recentes de alta sensibilidade, aconselha-se a aplicação consistente do percentil 99 do LSR, o que não permite uma harmonização total dos valores de troponina em todos os testes, mas reforça a coerência nos resultados. Em doentes submetidos a procedimentos cardíacos, a incidência de EM pode ser utilizada como medida de qualidade, na condição de que seja utilizada a mesma definição em todos os centros que participam no programa de garantia da qualidade. Para garantir uma maior eficácia e evitar a dualidade, este tipo de avaliação terá de desenvolver um paradigma para a harmonização dos diferentes resultados dos testes de cTn nos vários locais.

## Implicações do ajuste da definição de EM para as políticas públicas

A revisão da definição de EM tem inúmeras implicações para os indivíduos e a sociedade em geral. Um diagnóstico preliminar ou final ajuda a tomar decisões relativamente a testes de diagnóstico adicionais, alterações ao estilo de vida, tratamento e prognóstico para o doente. O conjunto de doentes com o mesmo diagnóstico constitui a base para a planificação e as políticas de saúde e para a distribuição de recursos.

**Quadro 6 Classificação em ensaios clínicos dos tipos de EM de acordo com múltiplos do limite superior de referência do percentil 99 do biomarcador cardíaco aplicado**

Múltiplos ×99%	EM tipo I Espontâneo	EM tipo 2 <sup>a</sup> Secundário	EM tipo 3 Morte	EM tipo 4a ICP	EM tipo 4b Trombo do stent	EM tipo 4c <sup>b</sup> Restenose	EM tipo 5 CABG
1-3							
3-5							
5-10							
>10							
Total							

EM – enfarte do miocárdio; ICP – intervenção coronária percutânea; CABG – Cirurgia de *bypass* das artérias coronárias.

<sup>a</sup>Valores do biomarcador não disponíveis porque a morte ocorreu antes da obtenção das amostras de sangue (área a azul).

As áreas a vermelho indicam valores cTn definidos arbitrariamente abaixo do limite de decisão de EM, seja por ICP ou CABG.

<sup>b</sup>A restenose é definida como estenose  $\geq 50\%$  em angiografia coronária ou lesão complexa associada a uma subida e/ou descida dos valores cTn > percentil 99 do LSR sem outra DC obstrutiva significativa de maior gravidade após: (i) colocação de stent inicialmente bem sucedida ou (ii) dilatação de estenose arterial coronária com angioplastia por balão (< 50%).

Um dos objetivos da boa prática clínica é obter um diagnóstico definitivo e específico, assente em conhecimentos científicos atualizados. A abordagem à definição de EM descrita no presente documento atende a esse objetivo. Em geral, o significado conceptual do termo «enfarte do miocárdio» não se alterou, embora tenham sido desenvolvidos novos métodos de diagnóstico sensíveis para diagnosticar esta condição. Por conseguinte, o diagnóstico de EM agudo é um diagnóstico clínico baseado nos sintomas do doente, alterações detetadas no ECG e marcadores bioquímicos altamente sensíveis, assim como em informações recolhidas a partir de várias técnicas de imagem. É importante caracterizar o tipo de EM, bem como a extensão do enfarte, a função VE residual e a gravidade da DC, assim como outros fatores de risco, em vez de apenas efetuar o diagnóstico de EM. A informação transmitida acerca do prognóstico do doente e a sua capacidade de trabalho não deve resumir-se a uma mera declaração de que o doente sofreu um EM. Os vários fatores que acabam de ser referidos são igualmente necessários para que possam ser tomadas as decisões sociais, familiares e profissionais apropriadas. Foram desenvolvidas várias classificações de risco para a previsão do diagnóstico pós-EM. A classificação dos vários outros prognósticos associados a EM deve instigar a revisão dos códigos das condições clínicas atualmente utilizados em doentes com as múltiplas condições que podem causar necrose do miocárdio, com a consequente elevação dos valores dos biomarcadores.

Convém reconhecer que a atual modificação da definição de EM poderá ter consequências para os doentes e seus familiares em termos do seu estado psicológico, seguro de vida, carreira profissional e carta de condução e pilotagem. O diagnóstico está também associado a implicações para a sociedade, relativamente aos códigos de diagnóstico, reembolsos de despesas hospitalares, estatísticas de saúde pública, baixas por doença e atestados de incapacidade. Para poderem responder a este desafio, os médicos têm de estar suficientemente informados acerca das alterações aos critérios de diagnóstico. Deverão de ser criados materiais educativos e as orientações para tratamento deverão ser adaptadas adequadamente. As sociedades profissionais e os responsáveis pelo planeamento na área da saúde devem tomar as medidas necessárias a fim de promover a rápida divulgação da definição revista junto dos médicos, outros profissionais de saúde, administradores e a população em geral.

## Perspetivas globais da definição de enfarte do miocárdio

A doença cardiovascular é um problema de saúde à escala mundial. Compreender o peso e os efeitos da DC nas populações é fundamental. As definições clínicas, critérios e biomarcadores em mudança desafiam o nosso entendimento e capacidade de melhorar a saúde pública. A definição de EM tem implicações terapêuticas

importantes e imediatas para os médicos. Para os epidemiologistas, os dados são normalmente retrospectivos, pelo que definições coerentes são essenciais para a comparação e análise de tendências. Os padrões descritos no presente relatório podem ser utilizados em estudos epidemiológicos. No entanto, para a análise de tendências temporais, é importante ter definições coerentes e quantificar os ajustes sempre que os biomarcadores ou outros critérios de diagnóstico mudam.<sup>101</sup> Por exemplo, a descoberta da cTn contribuiu para um aumento significativo do número de EM diagnosticáveis em benefício dos epidemiologistas.<sup>3,102</sup>

Nos países em que os recursos económicos são escassos, os biomarcadores cardíacos e as técnicas de imagem podem estar disponíveis em apenas alguns centros e poderá mesmo não existir a possibilidade de registos ECG. Nestes locais, a OMS refere que os testes com biomarcadores ou outros testes de diagnóstico de elevado custo não são apropriados como critérios de diagnóstico obrigatórios.<sup>3</sup> A OMS recomenda o uso da definição universal de EM da ESC/ACCF/AHA/OMS nos locais onde não existem estrangimentos de recursos, mas recomenda normas mais flexíveis nas partes do globo onde os recursos não abundam.<sup>3</sup>

Os problemas culturais, financeiros, estruturais e organizacionais que o diagnóstico e o tratamento do EM agudo enfrentam nos diferentes países do mundo carecem ainda de mais investigação. A distância entre os avanços terapêuticos e de diagnóstico necessita de ser urgentemente resolvida nesta área em expansão da doença cardiovascular.

## Conflitos de interesse

Os membros do Grupo de Trabalho da ESC, ACCF, AHA e OMS participaram de forma independente na preparação deste documento, tendo como base a sua experiência académica e clínica e conduzindo uma análise clínica e objetiva de toda a literatura disponível. A maioria trabalhou e está a trabalhar em colaboração com a indústria e com fornecedores públicos ou privados de cuidados de saúde (em estudos de investigação, conferências, consultas), mas acredita que estas atividades não influenciaram a sua avaliação. A qualidade do seu trabalho científico passado e atual constitui a melhor garantia que podem oferecer da sua independência. No entanto, para garantir o máximo de abertura, as suas ligações com a indústria, o governo e fornecedores privados de cuidados de saúde encontram-se disponíveis no Website da Internet da ESC ([www.escardio.org/guidelines](http://www.escardio.org/guidelines)). As despesas do grupo de Trabalho/ Comissão de Redacção e com a preparação deste documento foram asseguradas na totalidade pelas associações acima referidas.

## Agradecimentos

Agradecemos todo o esforço e dedicação da equipa do Departamento de Recomendações Práticas da ESC.



A publicação da CME sobre “Terceira definição universal de enfarte do miocárdio” está acreditada pela *European Board for Accreditation in Cardiology (EBAC)*. A EBAC opera em conformidade com as normas de qualidade do *European Accreditation Council for Continuing Medical Education (EACCME)*, uma instituição da União Europeia dos Médicos Especialistas (UEMS). Em conformidade com as recomendações da EBAC/EACCME, todos os autores envolvidos neste projeto revelaram potenciais conflitos de interesse que poderiam estar na origem de parcialidade no artigo. A Comissão Organizadora será responsável por garantir que quaisquer potenciais conflitos de interesse inerentes ao programa são declarados aos participantes antes do início das atividades da CME.



As questões da CME relativas a este artigo estão disponíveis em: *European Heart Journal* <http://www.oxford-learning.com/eurheartj> e *European Society of Cardiology* <http://www.escardio.org/guidelines>.

## Referências

1. The Joint European Society of Cardiology/American College of Cardiology Committee. Myocardial infarction redefined – A consensus document of the Joint European Society of Cardiology/American College of Cardiology Committee for the redefinition of myocardial infarction. *Eur Heart J* 2000;**21**:1502-1513; *J Am Coll Cardiol* 2000;**36**:959-969.
2. Thygesen K, Alpert JS, White HD, Joint ESC/ACCF/AHA/WHF Task Force for the Redefinition of Myocardial Infarction. Universal definition of myocardial infarction. *Eur Heart J* 2007;**28**:2525-2538; *Circulation* 2007;**116**:2634-2653; *J Am Coll Cardiol* 2007;**50**:2173-2195.
3. Mendis S, Thygesen K, Kuulasmaa K, Giampaoli S, Mahonen M, Ngu Blackett K, Lisheng L and Writing group on behalf of the participating experts of the WHO consultation for revision of WHO definition of myocardial infarction. World Health Organization definition of myocardial infarction: 2008-09 revisão. *Int J Epidemiol* 2011;**40**:139-146.
4. Jennings RB, Ganote CE. Structural changes in myocardium during acute ischemia. *Circ Res* 1974;**35** Suppl 3:156-172.
5. Jaffe AS, Babuin L, Apple FS. Biomarkers in acute cardiac disease. *J Am Coll Cardiol* 2006;**48**:1-11.
6. White HD. Pathobiology of troponin elevations. *J Am Coll Cardiol* 2011; **57**:2406-2408.
7. Jaffe AS. Chasing troponin: how low can you go if you can see the rise? *J Am Coll Cardiol* 2006;**48**:1763-1764.
8. Apple FS, Jesse RL, Newby LK, Wu AHB, Christenson RH. National Academy of Clinical Biochemistry and IFCC Committee for Standardization of Markers Cardiac Damage Laboratory Medicine Practice Guidelines: Analytical issues for biochemical markers of acute coronary syndromes. *Circulation* 2007;**115**: e352-e355.
9. Morrow DA, Cannon CP, Jesse RL, Newby LK, Ravkilde J, Storrow AB, Wu AHB, Christenson RH. National Academy of Clinical Biochemistry Laboratory Medicine Practice Guidelines: Clinical characteristics and utilization of biochemical markers of acute coronary syndromes. *Circulation* 2007;**115**: e356-e375.
10. 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**:2197-2204.
11. Thygesen K, Mair J, Giannitsis E, Mueller C, Lindahl B, Blankenberg S, Huber K, Plebani M, Biasucci LM, Tubaro M, Collinson P, Venge P, Hasin Y, Galvani M, Koenig W, Hamm C, Alpert JS, Katus H, Jaffe AS; Study Group on Biomarkers in Cardiology of the ESC Working Group on Acute Cardiac Care. How to use high-sensitivity cardiac troponins in acute cardiac care. *Eur Heart J* 2012 Jun 21. [Epub ahead of print.]
12. Apple FS, Collinson PO; IFCC Task Force on Clinical Applications of Cardiac Biomarkers. Analytical characteristics of high-sensitivity cardiac troponin assays. *Clin Chem* 2012;**58**:54-61.
13. Jaffe AS, Apple FS, Morrow DA, Lindahl B, Katus HA. Being rational about (im)- precision: a statement from the Biochemistry Subcommittee of the Joint European Society of Cardiology/American College of Cardiology Foundation/ American Heart Association/World Heart Federation Task Force for the definition of myocardial infarction. *Clin Chem* 2010;**56**:941-943.
14. MacRae AR, Kavsak PA, Lustig V, Bhargava R, Vandersluis R, Palomaki GE, Yerna M-J, Jaffe AS. Assessing the requirement for the six-hour interval between specimens in the American Heart Association classification of myocardial infarction in epidemiology and clinical research studies. *Clin Chem* 2006;**52**: 812-818.
15. de Lemos JA, Drazner MH, Omland T, Ayers CR, Khera A, Rohatgi A, Hashim I, Berry JD, Das SR, Morrow DA, McGuire DK. Association of troponin T detected with a highly sensitive assay and cardiac structure and mortality risk in the general population. *JAMA* 2010;**304**:2503-2512.
16. Omland T, de Lemos JA, Sabatine MS, Christophi CA, Rice MM, Jablonski KA, Tjora S, Domanski MJ, Gersh BJ, Rouleau JL, Pfeffer MA, Braunwald E. Prevention of Events with Angiotensin Converting Enzyme Inhibition (PEACE) Trial Investigators. A sensitive cardiac troponin T assay in stable coronary artery disease. *N Engl J Med* 2009;**361**:2538-2547.
17. Mills NL, Churchhouse AM, Lee KK, Anand A, Gamble D, Shah ASV, Paterson E, MacLeod M, Graham C, Walker S, Denvir MA, Fox KAA, Newby DE. Implementation of a sensitive troponin I assay and risk of recurrent myocardial infarction and death in patients with suspected acute coronary syndrome. *JAMA* 2011;**305**: 1210-1216.
18. Saunders JT, Nambi V, de Lemos JA, Chambless LE, Virani SS, Boerwinkle E, Hoogeveen RC, Liu X, Astor BC, Mosley TH, Folsom AR, Heiss G, Coresh J, Ballantyne CM. 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**:1367-1376.
19. Kavsak PA, Xu L, Yusuf S, McQueen MJ. High-sensitivity cardiac troponin I measurement for risk stratification in a stable high-risk population. *Clin Chem* 2011;**57**: 1146-1153.
20. Apple FS, Simpson PA, Murakami MM. Defining the serum 99th percentile in a normal reference population measured by a high-sensitivity cardiac troponin I assay. *Clin Biochem* 2010;**43**:1034-1036.
21. Giannitsis E, Kurz K, Hallermayer K, Jarausch J, Jaffe AS, Katus HA. Analytical validation of a high-sensitivity cardiac troponin T Assay. *Clin Chem* 2010;**56**: 254-261.
22. Apple FS, Quist HE, Doyle PJ, Otto AP, Murakami MM. Plasma 99th percentile reference limits for cardiac troponin and creatine kinase MB mass for use with European Society of Cardiology/American College of Cardiology consensus recommendations. *Clin Chem* 2003;**49**:1331-1336.
23. Roe MT, Harrington RA, Prosper DM, Pieper KS, Bhatt DL, Lincoff AM, Simoons ML, Akkerhuis M, Ohman EM, Kitt MM, Vahanian A, Ruzyllo W, Karsch K, Califf RM, Topol EJ. Clinical and therapeutic profile of patients presenting with acute coronary syndromes who do not have significant coronary artery disease. The Platelet Glycoprotein IIb/IIIa in Unstable Angina: Receptor Suppression Using Integrilin Therapy (PURSUIT) trial Investigators. *Circulation*. 2000;**102**:1101-1106.
24. Bugiardini R, Manfrini O, De Ferrari GM. Unanswered questions for management of acute coronary syndrome: risk stratification of patients with minimal disease or normal findings on coronary angiography. *Arch Intern Med* 2006; **166**:1391-1395.
25. Reynolds HR, Srichai MB, Iqbal SN, Slater JN, Mancini GB, Feit F, Pena-Sing I, Axel L, Attubato MJ, Yatskar L, Kalhorn RT, Wood DA, Lobach IV, Hochman JS. Mechanisms of myocardial infarction in women without angiographically obstructive coronary artery disease. *Circulation* 2011;**124**:1414-1425.
26. Bertrand ME, LaBlanche JM, Tilmant PY, Thieuleux FA, Delforge MR, Carre AG, Asseman P, Berzin B, Libersa C, Laurent JM. Frequency of provoked coronary arterial spasm in 1089 consecutive patients undergoing coronary arteriography. *Circulation* 1982;**65**:1299-1306.
27. Suwaidi JA, Hamasaki S, Higano ST, Nishimura RA, Holmes DR Jr, Lerman A. Long-term follow-up of patients with mild coronary artery disease and endothelial dysfunction. *Circulation* 2000;**101**:948-954.
28. Bugiardini R, Manfrini O, Pizzi C, Fontana F, Morgagni G. Endothelial function predicts future development of coronary artery disease: a study on women with chest pain and normal angiograms. *Circulation* 2004;**109**:2518-2523.
29. Harris BM, Nageh T, Marsden JT, Thomas MR, Sherwood RA. Comparison of cardiac troponin T and I and CK-MB for the detection of minor myocardial damage during interventional cardiac procedures. *Ann Clin Biochem* 2000;**37**: 764-769.
30. Januzzi JL, Lewandrowski K, MacGillivray TE, Newell JB, Kathiresan S, Servoss SJ, Lee-Lewandrowski E. A comparison of cardiac troponin T and creatine kinase-MB for patient evaluation after cardiac surgery. *J Am Coll Cardiol* 2002; **39**:1518-1523.
31. Holmvang L, Jurlander B, Rasmussen C, Thiis JJ, Grande P, Clemmensen P. Use of biochemical markers of infarction for diagnosing perioperative myocardial infarction and early graft occlusion after coronary artery bypass surgery. *Chest* 2002; **121**:103-111.
32. Miller WL, Garratt KN, Burritt MF, Reeder GS, Jaffe AS. Timing of peak troponin T and creatine kinase-MB elevations after percutaneous coronary intervention. *Chest* 2004;**25**:275-280.
33. Lansky AJ, Stone GW. Periprocedural myocardial infarction: prevalence, prognosis, and prevention. *Circ Cardiovasc Inters* 2010;**3**:602-610.
34. Cavallini C, Verdecchia P, Savonitto S, Arraiz G, Violini R, Olivari Z, Rubartelli P, De Servi S, Plebani M, Steffenino G, Sbarzaglia P, Ardissino D; Italian Atherosclerosis, Thrombosis and Vascular Biology and Society for Invasive Cardiology-GISE Investigators. Prognostic value of isolated troponin I elevation after percutaneous coronary intervention. *Circ Cardiovasc Inters* 2010;**3**:431-435.
35. Prasad A Jr, Rihal CS, Lennon RJ, Singh M, Jaffe AS, Holmes DR Jr. Significance of periprocedural myonecrosis on outcomes following percutaneous coronary intervention. *Circ Cardiovasc Intervent* 2008;**1**: 10-19.
36. Zimetbaum PJ, Josephson ME. Use of the electrocardiogram in acute myocardial infarction. *N Engl J Med* 2003;**348**:933-940.
37. Wang K, Asinger RW, Marriot HJ. ST-segment elevation in conditions other than acute myocardial infarction. *N Engl J Med* 2003;**349**:2128-2135.
38. McFarlane PV. Age, sex, and the ST amplitude in health and disease. *J Electrocardiol* 2001;**34**:S35-S41.

77. Noora J, Ricci C, Hastings D, Hills S, Cybulsky I. Determination of Troponin I release after CABG surgery. *J Card Surg* 2005;**20**:129-135.
78. Selvanayagam JB, Pigott D, Balacumaraswami L, Petersen SE, Neubauer S, Taggart DP. Relationship of irreversible myocardial injury to troponin I and creatine kinase-MB elevation after coronary artery bypass surgery: insights from cardiovascular magnetic resonance imaging. *J Am Coll Cardiol* 2005;**45**:629-631.
79. Costa MA, Carere RG, Lichtenstein SV, Foley DP, de Valk V, Lindenboom W, Roose PCH, van Geldorp TR, Macaya C, Castanon JL, Fernandez-Aviles F, Gonzales JH, Heyer G, Unger F, Serruys PW. Incidence, predictors, and significance of abnormal cardiac enzyme rise in patients treated with bypass surgery in the arterial revascularization therapies study (ARTS). *Circulation* 2001;**104**: 2689-2693.
80. Klatte K, Chaitman BR, Theroux P, Gavad JA, Stocke K, Boyce S, Bartels C, Keller B, Jessel A. Increased mortality after coronary artery bypass graft surgery is associated with increased levels of postoperative creatine kinase-myocardial band isoenzyme release. *J Am Coll Cardiol* 2001;**38**:1070-1077.
81. Brener SJ, Lytle BW, Schneider JP, Ellis SG, Topol EJ. Association between CK-MB elevation after percutaneous or surgical revascularization and three-year mortality. *J Am Coll Cardiol* 2002;**40**:1961-1967.
82. Domanski M, Mahaffey K, Hasselblad V, Brener SJ, Smith PK, Hillis G, Engoren M, Alexander JH, Levy JH, Chaitman BR, Broderick S, Mack MJ, Pieper KS, Farkouh ME. Association of myocardial enzyme elevation and survival following coronary artery bypass graft surgery. *JAMA* 2011;**305**:585-589.
83. Croal BL, Hillis GS, Gibson PH, Fazal MT, El-Shafei H, Gibson G, Jeffrey RR, Buchan KG, West D, Cuthbertson BH. Relationship between postoperative cardiac troponin I levels and outcome of cardiac surgery. *Circulation* 2006;**114**: 1468-1475.
84. Selvanayagam JB, Petersen SE, Francis JM, Robson MD, Kardos A, Neubauer S, Taggart DP. Effects of off-pump versus on-pump coronary surgery on reversible and irreversible myocardial injury: a randomized trial using cardiovascular magnetic resonance imaging and biochemical markers. *Circulation* 2004;**109**: 345-350.
85. Leon MB, Piazza N, Nikolsky E, Blackstone EH, Cutlip DE, Kappetein AP, Krucoff MW, Mack M, Mehran R, Miller C, Morel MA, Petersen J, Popma JJ, Takkenberg JJ, Vahanian A, van Es GA, Vranckx P, Webb JG, Windecker S, Serruys PW. Standardized endpoint definitions for transcatheter aortic valve implantation clinical trials: a consensus report from the Valve Academic Research Consortium. *Eur Heart J* 2011;**32**:205-217; *J Am Coll Cardiol* 2011;**57**:253-269.
86. Devereaux PJ, Xavier D, Pogue J, Guyatt G, Sigamani A, Garutti I, Leslie K, Rao-Melacini P, Chrolavicius S, Yang H, Macdonald C, Avezum A, Lanthier L, Hu W, Yusuf S; POISE (PeriOperative ISchemic Evaluation) Investigators. Characteristics and short-term prognosis of perioperative myocardial infarction in patients undergoing noncardiac surgery: a cohort study. *Ann Intern Med* 2011; **154**:523-528.
87. The Vascular Events in Noncardiac Surgery Patients Cohort Evaluation (VISION) Study Investigators. Association between postoperative troponin levels and 30-day mortality among patients undergoing noncardiac surgery. *JAMA* 2012;**307**:2295-2304.
88. Kavsak PA, Walsh M, Srinathan S, Thorlacius L, Buse GL, Botto F, Pettit S, McQueen MJ, Hill SA, Thomas S, Mrkobrada M, Alonso-Coello P, Berwanger O, Biccari BM, Cembrowski G, Chan MT, Chow CK, de Miguel A, Garcia M, Graham MM, Jacka MJ, Kueh JH, Li SC, Lit LC, Martinez-Bm C, Naidoo P, Nagele P, Pearse RM, Rodseth RN, Sessler DI, Sigamani A, Szczeklik W, Tiboni M, Villar JC, Wang CY, Xavier D, Devereaux PJ. High sensitivity troponin T concentrations in patients undergoing noncardiac surgery: a prospective cohort study. *Clin Biochem* 2011;**44**:1021-1024.
89. Fleisher LA, Nelson AH, Rosenbaum SH. Postoperative myocardial ischemia: etiology of cardiac morbidity or manifestation of underlying disease? *J Clin Anesth* 1995;**7**:97-102.
90. Landesberg G, Mosseri M, Shatz V, Akopnik I, Bocher M, Mayer M, Anner H, Berlatzky Y, Weissman C. Cardiac troponin after major vascular surgery: The role of perioperative ischemia, preoperative thallium scanning, and coronary revascularization. *J Am Coll Cardiol* 2004;**44**:569-575.
91. Cohen MC, Aretz TH. Histological analysis of coronary artery lesions in fatal postoperative myocardial infarction. *Cardiovasc Pathol* 1999;**8**:133-139.
92. Guest TM, Ramanathan AV, Tuteur PG, Schechtman KB, Ladenson JH, Jaffe AS. Myocardial injury in critically ill medical patients: A surprisingly frequent complication. *JAMA* 1995;**273**:1945-1949.
93. Babuin L, Vasile VC, Rio Perez JA, Alegria JR, Chai HS, Afessa B, Jaffe AS. Elevated cardiac troponin is an independent risk factor for short- and long-term mortality in medical intensive care unit patients. *Crit Care Med* 2008;**36**:759-765.
94. Landesberg G, Vesselov Y, Einaiv S, Goodman S, Sprung CL, Weissman C. Myocardial ischemia, cardiac troponin, and long-term survival of high-cardiac risk critically ill intensive care unit patients. *Crit Care Med* 2005;**33**:1281-1287.
95. Thygesen K, Alpert JS, Jaffe AS, White HD. Diagnostic application of the universal definition of myocardial infarction in the intensive care unit. *Curr Opin Crit Care* 2008;**14**:543-548.
96. 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**:1071-1078.
97. Januzzi JL Jr, Filippatos G, Nieminen M, Gheorghide M, on Behalf of the Third Universal Task Force for the Definition of Myocardial Infarction: Heart Failure Section. Troponin elevation in patients with heart failure. *Eur Heart J* 2012, Jun 28. [Epub ahead of print.]
98. Miller WL, Hartman KA, Burritt MF, Grill DE, Jaffe AS. Profiles of serial changes in cardiac troponin T concentrations and outcome in ambulatory patients with chronic heart failure. *J Am Coll Cardiol* 2009; **54**:1715-1721.
99. Dangas GD, Claessen BE, Caixeta A, Sanidas EA, Mintz GS, Mehran R. In-stent restenosis in the drug-eluting era. *J Am Coll Cardiol* 2010;**56**:1897-1907.
100. White HD, Reynolds HR, Carvalho AC, Pearte CA, Liu L, Martin CE, Knatterud GL, Dzavik V, Kruk M, Steg PG, Cantor WJ, Menon V, Lamas GA, Hochman JS. Reinfarction after percutaneous coronary intervention or medical management using the universal definition in patients with total occlusion after myocardial infarction: Results from long-term follow-up of the Occluded Artery Trial (OAT) cohort. *Am Heart J* 2012;**163**:563-571
101. Rosamond W, Chambless L, Heiss G, Mosley T, Coresh J, Whitsel E, Wagenknecht L, Ni H, Folsom A. Twenty-two year trends in incidence of myocardial infarction, CHD mortality, and case-fatality in four US communities, 1987 to 2008. *Circulation* 2012;**125**:1848-1857.
102. Luepker R, Duval S, Jacobs D, Smith L, Berger A. The effect of changing diagnostic algorithms on acute myocardial infarction rates. *Ann Epidemiology* 2011;**21**: 824-829.