

Autor correspondente:

João Carlos Ribeiro Felício da Costa
Alameda Armando Gonçalves, nº 20, 102
3000-059 Coimbra
Tel: 96 40 65 946
E-mail: joaocosta@gmail.com

Lista de Abreviaturas

SCA	Síndrome(s) Coronária(s) Aguda(s)
EAM	Enfarte Agudo do Miocárdio
IMC	Índice de Massa Corporal
CABG	<i>Coronary Artery Bypass Graft</i>
ACTP	Angioplastia Coronária Transluminal Percutânea
KK	Killip-Kimball
TIMI	<i>Thrombolysis In Myocardial Infarction</i>
ECG	Electrocardiograma
HDL	<i>High-density Lipoprotein</i>
LDL	<i>Low-density Lipoprotein</i>
DM	Diabetes Mellitus
HTA	Hipertensão Arterial
FEVE	Fracção de Ejecção do Ventrículo Esquerdo
TFG	Taxa de Filtração Glomerular
EMA	<i>European Medicines Agency</i>

Índice

Abstract	4
Introdução.....	8
Métodos.....	10
Resultados	11
Características demográficas.....	11
Características à admissão.....	14
Laboratório de hemodinâmica e terapêutica farmacológica nas primeiras 24h.....	16
Discussão.....	18
Factores de risco primários	18
Antecedentes	20
Diagnóstico e terapêutica durante o internamento	21
Aplicabilidade	23
Limitações	24
Conclusão	25
Agradecimentos.....	26
Bibliografia.....	27

Abstract

Introdução: As Síndromes Coronárias Agudas (SCA) recorrentes são uma das principais complicações em sobreviventes a uma primeira SCA, e associam-se a piores *outcomes* cardiovasculares globais que o evento indexante. Apesar dos avanços terapêuticos das últimas décadas terem contribuído para uma diminuição significativa da incidência e mortalidade da totalidade dos eventos coronários, a taxa de recorrência é o indicador que menos alterações sofreu. Aliando-se a ainda hoje elevada recorrência, a uma população crescente de sobreviventes a primeira SCA, é óbvia a importância crescente de intervir neste grupo de risco. A recorrência no primeiro ano é paradigmática pelo mau prognóstico e perfil mais característico, constituindo um alvo primário de investigação e intervenção.

Objectivos: Caracterizar e pesquisar preditores de recorrência numa população de SCA.

Métodos: Estudo observacional, longitudinal e retrospectivo de uma população internada numa Unidade de Cuidados Intensivos Coronários por primeiro SCA registado, com comparação estatística de características de um grupo reinternado *versus* não reinternado por SCA no 1º ano após o evento indexante.

Resultados: O grupo reinternado por SCA recorrente era em média mais idoso (70 ± 12 anos vs. 67 ± 13 anos, $p<0,001$), com maior prevalência de antecedentes isquémicos generalizados, mais doença multivascular (64,2% vs. 55,5%, $p=0,001$) e mais frequentemente com SCA sem supradesnivelamento ST (32,9% vs. 40,5%, $p=0,002$). Houve correlação significativa de recorrência precoce com antecedentes de Diabetes Mellitus (DM) (41,0% vs. 29,2%, $p<0,001$) e

função renal mais baixa no internamento (66 ± 33 mL/min/ $1,73\text{m}^2$ vs. 75 ± 36 mL/min/ $1,73\text{m}^2$, $p<0,001$).

Conclusão: A recorrência precoce de SCA parece correlacionar-se com maior carga aterosclerótica generalizada prévia e factores de reconhecida aterogénese acelerada, como DM e disfunção renal. Olhando em frente, importa validar preditores de recorrência para identificação de doentes de risco e posterior desenvolvimento de estratégias terapêuticas especificamente dirigidas aos mesmos.

Palavras-chave: Síndrome Coronária Aguda; Enfarte Agudo do Miocárdio; Instável, Angina; Recorrência; Factores de Risco; Comorbilidade

Background: Acute Coronary Syndromes (ACS) are one of the main complications in survivors of a first ACS, and lead to worst global cardiovascular outcomes than the index event. Despite the contributions of therapeutic advances in the last decades towards a significant reduction of the incidence and mortality of all coronary events, the recurrence rate is the least changed indicator. Coupling the still high recurrence today, with a growing population of first ACS survivors, the increasing importance of intervening in this risk group is clear. Recurrence in the first year is paradigmatic, because of its poor prognosis and characteristic profile, constituting a primary target of investigation and intervention.

Objectives: Characterize and research recurrence predictors in an ACS population.

Methods: Observational, longitudinal and retrospective study of a population admitted into an Intensive Coronary Care Unit for first registered ACS, with statistical comparison of characteristics of a readmitted versus non-readmitted group for ACS in the first year after discharge.

Results: The readmitted group was, on average, older (70 ± 12 years vs. 67 ± 13 years, $p<0,001$), had a higher prevalence of generalized ischemic illnesses, more multivessel disease (64,2% vs. 55,5%, $p=0,001$), and presented more commonly with non ST-elevation ACS (32,9% vs. 40,5%, $p=0,002$). There was a significant correlation between early recurrence and Diabetes Mellitus (DM) (41.0% vs. 29,2%, $p<0,001$) and a lower renal function at admission (66 ± 33 mL/min/1,73m² vs. 75 ± 36 mL/min/1,73m², $p<0,001$).

Conclusion: Early recurrent ACS seems to correlate with a heavier history of generalized atherosclerosis, and known factors of accelerated atherogenesis, such as DM and renal

dysfunction. Looking ahead, it's important to validate recurrence predictors, in order to identify patients at risk, and ultimately, develop specific therapeutic strategies to target them.

Keywords: Acute Coronary Syndrome; Myocardial Infarction; Angina, Unstable; Recurrence; Risk Factors; Comorbidity

Introdução

Síndromes Coronárias Agudas recorrentes são uma das principais complicações em sobreviventes a uma primeira SCA, e estão historicamente associadas a uma mortalidade superior à do primeiro evento, constituindo um forte preditor independente de mortalidade a longo prazo.¹⁻⁷ Adicionalmente, a probabilidade de recorrência tende a aumentar até 39% com cada novo evento,⁶ contribuindo para um aumento da mortalidade cumulativa.

A incidência e mortalidade de primeira SCA tem vindo a diminuir progressivamente ao longo das três últimas décadas,⁸⁻¹² em virtude das sucessivas melhorias na terapêutica e prevenção,^{13,14} tendência igualmente constatada em Portugal.¹⁵ Poucos estudos, no entanto, exploram especificamente a evolução das taxas de recorrência e respectiva mortalidade, embora apontem, no geral, para uma diminuição similar. A evidência disponível varia entre reduções proporcionais às registadas para primeira SCA,^{5,6} e reduções proporcionalmente mais acentuadas, presumivelmente associadas a melhorias mais drásticas da qualidade da terapêutica e prevenção secundária.^{9,10} Em Portugal, os dados mais recentes disponibilizados pelo Registo Nacional de Síndromes Coronárias Agudas, entre 2002 e 2008, mostram uma incidência cumulativa de SCA recorrente não-fatal nos 6 meses após hospitalização por SCA indexante de 6,7%, constituindo a segunda complicação mais frequente após a alta em sobreviventes.¹⁵

Temos hoje, portanto, uma maior e crescente população de sobreviventes a uma primeira SCA, em associação a uma taxa de recorrência que apesar de declinante, permanece significativa. Há ainda limitada mas valorizável evidência que aponta para uma potencial subvalorização da incidência de SCA recorrentes, em particular quando há insuficiência cardíaca ou disfunção ventricular como consequência da primeira SCA. Em estudos incidindo em causas de morte pós fase aguda de SCA

indexante neste contexto, foram encontrados em autópsia achados sugestivos de EAM clinicamente despercebido em percentagens significativas de mortes clinicamente atribuídas a outras causas, particularmente em 54% a 60% dos casos de morte súbita.^{1,4,16}

Um estudo a longo prazo sobre a função de risco de SCA recorrente, com recurso à base de dados de EAM da Suécia, uma das mais importantes nesta área, mostra um risco alto mas rapidamente declinante nos primeiros 2 anos, seguido de uma estabilização e declínio mais lento até aos 5 anos, a partir dos quais o risco volta a aumentar lentamente, num padrão sobreponível ao do aumento de risco para uma primeira SCA com a idade.⁶ Estes dados são congruentes com a evidência histórica de SCA recorrentes serem mais frequentes no primeiro ano após o evento indexante, associadas a maior mortalidade, e serem um maior preditor independente de mortalidade a longo prazo, comparativamente aos anos subsequentes.^{2,3,17}

Apesar disto, tem havido dificuldade na validação de preditores de recorrência, particularmente a precoce, e conseqüentemente, no desenvolvimento de estratégias específicas de prevenção. Apesar de actualmente se considerar a doença aterosclerótica como progressiva, fazendo pouco sentido a distinção estanque entre prevenção primária e secundária, e de se saber que os factores de risco clássicos para primeiro SCA e SCA recorrente serem fundamentalmente iguais,¹⁸ a elevada incidência, mortalidade, e tendência para recorrência sucessiva associadas a SCA de recorrência precoce, urgem a uma exploração mais específica dos factores que possam estar envolvidos na sua génese.

O objectivo do presente estudo passa, portanto, pela caracterização clínica de uma população com SCA recorrente precoce, à data da SCA indexante. Com esta população, representativa da realidade nacional, com acesso às melhores armas terapêuticas disponíveis em Portugal nos últimos 8 anos,

e exaustivamente caracterizada numa das bases de dados em SCA mais completa a nível nacional, almeja-se a exploração de potenciais preditores de recorrência precoce.

Métodos

Trata-se de um estudo observacional, longitudinal, retrospectivo, com base em informação recolhida numa base de dados com registo padronizados de uma Unidade de Cuidados Intensivos Coronários, integrada num centro hospitalar terciário, entre 2004 e 2012. Foram incluídos todos os casos internados com um diagnóstico de SCA neste período, e divididos em grupo de estudo (B) e grupo de controlo (A), conforme tenha havido ou não, respectivamente, reinternamento por novo SCA no prazo de um ano após a alta do evento indexante. Com o objectivo de estudar uma população representativa da realidade, e dada a impossibilidade de validação precisa de eventos prévios codificados na base de dados como antecedentes, foi definido como SCA indexante o primeiro internamento por SCA registado para cada doente, independentemente da existência ou não de SCA prévias.

Os registos analisados compreendem múltiplas características clínicas, diagnósticas e terapêuticas, permitindo uma caracterização compreensiva da população em estudo. Não estava disponível registo completo de todas as variáveis em cada doente, tendo sido incluídas, ainda assim, todas as variáveis seleccionadas. Foi feita uma análise descritiva, com comparação das variáveis contínuas por análise univariada.

Resultados

Características demográficas

Registou-se um total de 4116 doentes internados por SCA durante o período estudado. Destes, 630 (15,3%) viriam a ser reinternados por SCA no ano subsequente. A maioria foram do sexo masculino (68,5%), sem diferenças significativas entre os dois grupos. A idade média foi de 67±13 anos, com o grupo reinternado a ser significativamente mais idoso (70±12 vs. 67±13, p<0,001).

Tabela 1- Características demográficas

	Não reinternados (A)	Reinternados (B)	P
Nº total de doentes	3486	630	
Sexo Masculino	1385 (68.4%)	435 (69.0%)	0.754
Idade (anos) *	67 ± 13	70 ± 12	<0.001
IMC			
Baixo / Normal	884 (28.5%)	190 (31.8%)	0.228
Excesso de peso	1546 (49.8%)	289 (48.4%)	
Obesidade	672 (21.7%)	118 (19.8%)	
Tabagismo			
Não fumador	2276 (68.0%)	436 (69.0%)	0.016
Ex-fumador	517 (15.5%)	116 (18.4%)	
Fumador	552 (16.5%)	79 (12.5%)	
Actividade física			
Inexistente	692 (25.7%)	158 (29.6%)	0.010
Ocasional	1021 (37.9%)	217 (40.7%)	
Regular	978 (36.3%)	158 (29.6%)	

IMC – índice de massa corporal

* Média ± Desvio Padrão

Não se registaram diferenças significativas entre o IMC médio (não mostrado) ou categorias de IMC (Tabela 1) nos dois grupos. Houve uma diferença moderadamente significativa entre o historial de tabagismo entre os dois grupos, com proporções similares de não-fumadores (Tabela 1), mas inferior de fumadores à data do internamento no grupo que viria a ser reinternado (12,5% vs. 16,5%, $p=0,016$) e superior de ex-fumadores (18,4% vs. 15,5%, $p=0,016$). Verificou-se uma correlação moderada ($p=0,010$) de proporcionalidade inversa entre o nível de exercício físico e a recorrência de SCA no primeiro ano (Tabela 1).

No respeitante ao historial prévio de factores de risco e antecedentes cardiovasculares, houve uma proporção maior de todos os antecedentes no grupo que viria a ser reinternado (Tabela 2). Esta diferença foi muito significativa ($p<0,001$) para diabetes mellitus, doença coronária, angina, enfarte agudo do miocárdio e insuficiência cardíaca congestiva, moderadamente significativa para hipertensão arterial ($p=0,005$) e doença arterial periférica ($p=0,002$) e não significativa para isquémia cerebral e dislipidémia. O recurso a procedimentos de revascularização e medicação prévia acompanharam esta tendência (Tabela 2), com mais doentes reinternados submetidos previamente a CABG, cateterismo e ACTP ($p<0,001$), e com maior uso de medicação, diferença esta fortemente significativa ($p<0,001$) para nitratos, diuréticos e insulina, não significativa para bloqueadores dos canais de cálcio e antidiabéticos orais, e moderadamente significativa para as restantes classes de fármacos (Tabela 2).

Tabela 2 - Características demográficas (cont.)

	Não reinternados (A)	Reinternados (B)	P
Antecedentes Pessoais			
HTA	2378 (74.0%)	465 (79.5%)	0.005
Dislipidemia	1875 (72.5%)	353 (76.1%)	0.110
DM	1007 (29.2%)	258 (41.0%)	<0.001
DC	2049 (61.6%)	474 (75.2%)	<0.001
Angina	1983 (62.5%)	438 (74.9%)	<0.001
EAM	692 (22.7%)	211 (32.7%)	<0.001
ICC	72 (2.7%)	32 (6.0%)	<0.001
AVC / AIT	267 (7.7%)	50 (7.9%)	0.813
DAP	134 (3.8%)	41 (6.5%)	0.002
Procedimentos invasivos prévios			
Cateterismo	923 (27.2%)	250 (40.8%)	<0.001
ACTP	534 (15.9%)	142 (23.6%)	<0.001
CABG	196 (5.8%)	61 (9.9%)	<0.001
Hospitalização recente	177 (5.3%)	101 (16.0%)	<0.001
Medicação prévia			
AAS	1047 (47.1%)	252 (55.4%)	0.001
Clopidogrel	504 (22.7%)	131 (28.8%)	0.005
IECA	1041 (46.9%)	245 (53.8%)	0.007
BB	753 (33.9%)	183 (40.2%)	0.010
BCC	489 (22.0%)	112 (24.6%)	0.226
Estatina	1050 (47.3%)	239 (52.5%)	0.041
Nitratos	385 (17.3%)	109 (24.0%)	<0.001
Diurético	580 (26.1%)	156 (34.3%)	<0.001
Insulina	227 (10.2%)	80 (17.6%)	<0.001
ADO	394 (17.7%)	81 (17.8%)	0.975

HTA – hipertensão arterial; DM – diabetes mellitus; DC – doença coronária; EAM – infarto agudo do miocárdio; ICC – insuficiência cardíaca congestiva; AVC – acidente vascular cerebral; AIT – acidente isquêmico transitório; DAP – doença arterial periférica; ACTP – angioplastia coronária transluminal percutânea; CABG – *coronary artery bypass graft*; AAS – ácido acetilsalicílico; IECA – inibidor da enzima de conversão da angiotensina; BB – β -bloqueante; BCC – bloqueador dos canais de cálcio; ADO – antidiabético oral

Características à admissão

Menos doentes que viriam a ser reinternados tiveram o diagnóstico de SCA com supradesnivelamento ST durante o internamento indexante (32,9% vs. 40,5%, $p=0,002$). Estes doentes tenderam a ter uma pontuação mais alta em *scores* de estratificação de risco, de forma moderadamente significativa para as classes Killip-Kimball ($p=0,019$) e fortemente significativa para a *score* TIMI ($p>0,001$). Os *cutoffs* apresentados na Tabela 2 (KK>I e TIMI>2) correspondem aos pontos de inflexão verificados para as proporções de ambos os grupos em cada categoria das *scores* (não mostrado).

À avaliação ecocardiográfica, registou-se uma fracção de ejeção ventricular esquerda significativamente menor no grupo de SCA recorrente ($48\pm 12\%$ vs. $52\pm 11\%$, $p<0,001$) e uma maior prevalência de insuficiência mitral em graus de gravidade em função da fracção regurgitante (não mostrado, $p<0,001$). Na Tabela 3, apresentam-se os *cutoffs* correspondentes aos pontos de inflexão das proporções parcelares de cada grupo para ambas estas variáveis.

No ECG, verificaram-se mais frequentemente achados de fibrilhação auricular, bloqueio completo do ramo esquerdo, e infradesnivelamento ST (Tabela 3). Não foram encontradas diferenças significativas de outros achados electrocardiográficos (não mostrado).

Não se encontraram diferenças significativas para a maioria dos parâmetros analíticos registados (Tabela 4). Exceptuam-se um valor de colesterol HDL médio mais baixo (40 ± 11 mg/dL vs. 42 ± 11 mg/dL, $p=0,016$) no grupo reinternado, e uma tendência para um valor mais baixo de hemoglobina, apenas se verificando significância ao comparar a proporção de doentes abaixo de um *cutoff* de 10g/dL (6,8% vs. 3,9%, $p=0,011$). A excepção mais notável foi uma forte tendência para uma clearance de creatinina mais baixa no grupo que viria a ser reinternado (66 ± 33 mL/min/1,73m² vs.

75±36 mL/min/1,73m², p<0,001), tendência extensível a estadios de função renal (não mostrado), com uma maior proporção (48,4% vs. 35,3%, p<0,001) abaixo dos 60 mL/min/1,73m².

Tabela 3 - Características à admissão

	Não reinternados (A)	Reinternados (B)	P
Tipo de SCA e scores			
EAMcSST	1025 (40.5%)	150 (32.9%)	0.002
Classe Killip-Kimball > 1	467 (13.4%)	113 (17.9%)	0.003
Score TIMI > 2	1820 (52.2%)	429 (68.1%)	<0.001
Parâmetros vitais			
TA sistólica (mmHg) *	136 ± 23	138 ± 25	0.095
TA diastólica (mmHg) *	74 ± 13	73 ± 14	0.154
Frequência cardíaca (bpm) *	77 ± 15	77 ± 17	0.389
Ecocardiograma			
FEVE (%) *	52 ± 11	48 ± 12	<0.001
FEVE < 50%	786 (32.1%)	235 (47.3%)	<0.001
IM – fracção regurgitante ≥ 20%	307 (36.8%)	102 (53.7%)	<0.001
ECG			
Ritmo Sinusal	2968 (89.2%)	532 (84.4%)	<0.001
Fibrilhação auricular	252 (7.6%)	66 (10.5%)	0.014
BCRE	121 (3.6%)	38 (6.0%)	0.005
Infradesnivelamento ST	315 (9.5%)	93 (14.8%)	<0.001

EAMcSST – enfarte agudo do miocárdio com supradesnivelamento do segment ST; TIMI – *thrombolysis in myocardial infarction*; TA – tensão arterial; FEVE – fracção de ejeção do ventrículo esquerdo; IM – insuficiência mitral; ECG – electrocardiograma; BCRE – bloqueio completo do ramo esquerdo
* Média ± Desvio Padrão

Tabela 4 - Características à admissão (cont.)

	Não reinternados (A)	Reinternados (B)	P
Parâmetros analíticos			
CK-MB massa máx. (ng/mL) *	18.50 (3.00 - 97.30)	16.80 (2.60 - 65.40)	0.060
Troponina I máxima (ng/mL) *	10.97 (1.91 - 18.54)	10.18 (1.70 - 33.77)	0.800
Colesterol Total (mg/dL) †	188 ± 50	183 ± 50	0.125
Colesterol HDL (mg/dL) †	42 ± 11	40 ± 11	0.016
Colesterol LDL (mg/dL) †	126 ± 38	123 ± 38	0.211
Triglicerídeos (mg/dL)	164 ± 115	159 ± 102	0.506
HbA1C ≥ 6.5 (%)	212 (30.0%)	69 (36.9%)	0.072
TFGe (mL/min/1.73m ²) †	75 ± 36	66 ± 33	<0.001
TFGe < 60	874 (35.3%)	237 (48.4%)	<0.001
Hemoglobina (g/dL) †	13.5 ± 1.8	13.3 ± 2.0	0.051
Hemoglobina ≤ 10	78 (3.9%)	26 (6.8%)	0.011

CK-MB – creatinaquinase isoenzima MB; HDL – *high-density lipoprotein*; LDL – *low-density lipoprotein*; HbA1C – hemoglobina A1C; TFGe – taxa de filtração glomerular estimada (Cockcroft – Gault)

* Mediana (p25 – p75)

† Média ± Desvio Padrão

Laboratório de hemodinâmica e terapêutica farmacológica nas primeiras 24h

Os doentes que viriam a ser reinternados por SCA foram menos frequentemente submetidos a coronariografia (53,5% vs. 63,9%, $p < 0,001$), mas apresentaram mais frequentemente lesão superior a 50% em mais que um vaso (64,2% vs. 55,5%, $p = 0,001$), e mais lesões significativas das principais artérias (Tabela 5). Não se verificaram diferenças significativas no recurso a ACTP (Tabela 5), com exceção de uma mais frequente revascularização da artéria descendente anterior (37,1% vs. 31,1%, $p = 0,029$) e veia safena (não mostrado). Não houve diferenças significativas no recurso a *stents*, nem no tipo utilizado.

Tabela 5 - Laboratório de hemodinâmica e terapêutica farmacológica nas primeiras 24h

	Não reinternados (A)	Reinternados (B)	P
Hemodinâmica			
<i>Coronariografia</i>	2228 (63.9%)	337 (53.5%)	<0.001
<i>Lesão > 50% em 2 ou mais vasos</i>	1603 (55.5%)	253 (64.2%)	0.001
<i>Lesão Descendente anterior</i>	1269 (57.0%)	238 (70.6%)	<0.001
<i>Lesão Circunflexa</i>	882 (39.6%)	176 (52.2%)	<0.001
<i>Lesão Coronária direita</i>	1035 (46.5%)	189 (56.1%)	<0.001
<i>ACTP Descendente anterior</i>	694 (31.1%)	125 (37.1%)	0.029
<i>ACTP Circunflexa</i>	345 (15.5%)	53 (15.7%)	0.909
<i>ACTP Coronária direita</i>	517 (23.2%)	67 (19.9%)	0.175
<i>Stent</i>	1297 (58.2%)	195 (57.9%)	0.903
<i>DES</i>	932 (73.9%)	135 (72.2%)	0.631
Terapêutica primeiras 24h			
<i>AAS</i>	3327 (95.4%)	603 (95.7%)	0.759
<i>Clopidogrel</i>	2893 (83.0%)	521 (82.7%)	0.858
<i>Enoxaparina</i>	3087 (88.6%)	557 (88.4%)	0.918
<i>IGp IIb/IIIa</i>	1058 (30.3%)	186 (29.5%)	0.678
<i>Nitratos</i>	940 (27.0%)	213 (33.8%)	<0.001
<i>BB</i>	2951 (84.7%)	545 (86.5%)	0.231
<i>BCC</i>	283 (8.1%)	63 (10.0%)	0.117
<i>IECA</i>	3119 (89.5%)	572 (90.8%)	0.316
<i>Estatina</i>	3380 (97.0%)	613 (97.3%)	0.642
<i>Aminas</i>	112 (3.2%)	16 (2.5%)	0.370
<i>Diuréticos</i>	865 (24.8%)	228 (36.2%)	<0.001
<i>Ansiolíticos</i>	2036 (58.4%)	369 (58.6%)	0.938

ACTP – angiografia coronária transluminal percutânea; DES – *drug eluting stent*; AAS – ácido acetilsalicílico; IGp IIb/IIIa – inibidores das glicoproteínas IIb/IIIa; BB – β-bloqueante; BCC – bloqueador dos canais de cálcio; IECA – inibidor da enzima de conversão da angiotensina

Não se registaram diferenças significativas na terapêutica farmacológica das primeiras 24h (Tabela 5), com excepção de um maior recurso a nitratos (33,8% vs. 27,0%, $p < 0,001$) e diuréticos (36,2% vs. 24,8%, $p < 0,001$).

Discussão

Durante o período estudado, 15,3% dos doentes internados por SCA indexante viriam a ser reinternados por SCA recorrente, valor significativamente superior ao da taxa de recorrência de SCA descrita na literatura para o primeiro ano.^{2,3,5} Este achado é potencialmente atribuível a um viés de selecção de casos. Tratando-se de uma população internada num único centro, altamente especializado, é plausível que haja uma maior proporção de casos mais graves que nos estudos citados. Por outro lado, outras variáveis desconhecidas, nomeadamente pós-alta, poderão estar implicadas. Concretamente, a quebra de adesão à terapêutica nos 6 meses pós alta verificada em Portugal¹⁵ é significativamente superior à verificada num registo mais globalizado como o GRACE,¹⁹ mesmo comparando períodos temporais que tenderiam a favorecer a situação nacional.

Factores de risco primários

A frequência de dislipidemia, prévia ou avaliada à admissão, e IMC, foi relativamente semelhante em ambos os grupos. Noutros estudos, com uma maior janela temporal para recorrência, foi identificado um IMC mais elevado como potencial preditor.²⁰⁻²² No entanto, parece haver uma diminuição da mortalidade e recorrência precoces, que poderá ser até aos 6 meses,²² com uma inflexão dessa relação posteriormente. Para além disto, os doentes com IMC acima do normal que vêm a ter SCA, têm geralmente menor idade e menos comorbilidades, tendo de haver ajustamento para essas variáveis. Ambos estes factores podem explicar a inexistência de diferenças encontradas neste estudo. Níveis baixos de colesterol HDL têm sido apontados como preditores de recorrência

noutros estudos, particularmente em mulheres,^{20,23} observação consistente com os resultados encontrados, embora sem uma correlação significativa. No entanto, poderá haver uma tendência para a influência deste factor se manifestar mais tardiamente,¹⁷ e não foi feito ajustamento para o sexo, pelo que a correlação encontrada pode ser tentativamente considerada relevante. Verificou-se uma frequência significativamente maior de DM no grupo reinternado por SCA, sugestiva de uma associação relevante, achado congruente com múltiplos outros estudos que apontam DM como um dos, senão o principal preditor de recorrência,^{2,7,20,23-26} inclusivamente em doentes submetidos a angioplastia.²⁷ A associação com antecedentes de HTA foi igualmente constatada, embora menos significativamente, e tendo que ter em consideração que a idade, moderadamente superior no grupo de SCA recorrente, possa ser uma variável de confundimento neste caso. Estes achados parecem contrastar com a forte associação encontrada no passado,^{2,3} mas são relativamente congruentes com estudos mais recentes.^{7,20,23} Dados do registo Framingham apontam também para uma correlação mais significativa no sexo feminino,²⁶ achado que não nos foi possível confirmar, na ausência de correcção para o sexo. A confirmação ou não e eventual explicação desta aparente mudança de tendência carece de exploração adicional. A correlação encontrada com o nível de exercício físico foi moderadamente significativa e congruente com o conhecimento actual,¹⁸ esboçando uma proporcionalidade inversa entre o grau de actividade e a taxa de recorrência.

Verificou-se uma associação moderadamente significativa de presença de hábitos tabágicos no internamento indexante, com menor recorrência de SCA, particularmente em comparação com ex-fumadores. Esta associação aparentemente paradoxal foi explorada em estudos anteriores,²⁸⁻³⁰ com achados sobreponíveis aos que encontrámos. Nestes estudos, após correcção por análise multivariada, esta associação revelou-se espúria. A explicação passa, contrariamente ao que uma

interpretação incauta sugeriria, pela elevada aterogenicidade do tabaco por si só, levando a que os fumadores tenham, como encontrado nestes estudos, um perfil de outros factores de risco mais favorável, nomeadamente a idade mais jovem e menos doença multivaso. Não se verifica este “*smoker’s paradox*” em estudos sobre SCA recorrente a mais longo prazo,^{7,20} precocidade esta também sugerida por um estudo numa pequena população que comparou recorrência até e após 1 ano.¹⁷ No entanto, em estudos mais recentes, sobre influência da adesão a modificações do estilo de vida e recorrência precoce de SCA,³¹ e especificamente sobre o impacto do tabagismo em SCA recorrente,³² este paradoxo não foi encontrado, e a não cessação tabágica assumiu-se como importante factor de risco para eventos recorrentes, fatais ou não.

Antecedentes

Observou-se uma frequência significativamente maior de antecedentes patológicos, nomeadamente cardiovasculares, na população reinternada, bem como de achados de fibrilhação auricular e bloqueio completo do ramo esquerdo no ECG à admissão. Doença aterosclerótica prévia, traduzida quer por doença coronária estabelecida, angina ou doença arterial periférica, mostraram uma forte correlação com a recorrência precoce de SCA, observações consistentes com outros estudos,^{2,3,7,20,23} e com o conhecimento estabelecido de aterosclerose como processo vitalício, progressivo e sistémico.¹⁸ Foi também observada uma forte correlação com insuficiência cardíaca prévia, concordante com a evidência disponível,^{2,3,7,20,23,27} e com a constatação de uma FEVE significativamente mais baixa à admissão no grupo de SCA recorrente. Doentes com insuficiência cardíaca e disfunção ventricular podem vir a constituir alvo de uma estratégia preventiva mais vigorosa após SCA indexante. É necessária uma validação mais criteriosa desta associação, tendo em conta não só a aparentemente maior recorrência de SCA constatada em

estudos observacionais, mas também os dados que apontam para uma recorrência de SCA clinicamente despercebida e causadora de elevada mortalidade em séries de autópsias.^{1,4}

Neste contexto de *clustering* de antecedentes cardiovasculares no grupo reinternado, a maior frequência de hábitos medicamentosos do foro cardiovascular encontrada, bem como de procedimentos invasivos de diagnóstico e revascularização prévios, traduzirá logicamente uma consequência dos mesmos.

Diagnóstico e terapêutica durante o internamento

O tipo de SCA indexante parece correlacionar-se com recorrência. À admissão, menos doentes que viriam a ser reinternados apresentaram EAM com supradesnivelamento do segmento ST. No entanto, estudos de grandes dimensões comparando *outcomes* em SCA com e sem supradesnivelamento ST, não encontraram diferenças significativas na recorrência a um ano, após correção para outras variáveis, nomeadamente a idade.^{33,34} De facto, o perfil dos doentes nos braços de SCA sem supradesnivelamento ST nestes estudos têm características sobreponíveis às dos doentes de SCA recorrente no presente estudo: maior idade, mais disfunção renal, mais doença multivaso e mais antecedentes de doença isquémica e terapêutica de revascularização. Esta coincidência reforça que estes factores, e não o tipo de SCA, serão responsáveis pela recorrência.

A taxa de filtração glomerular estimada à admissão parece correlacionar-se significativamente com a recorrência de SCA. Houve uma forte associação entre uma menor TFG, quer média quer agrupada em categorias de função renal, com a recorrência de SCA no 1º ano. Este achado é consistente com estudos anteriores, que estabeleceram a disfunção renal como um forte preditor independente de recorrência de SCA,^{7,20,22,35,36} inclusivamente a nível nacional,³⁷ bem como com a conhecida mortalidade e morbilidade cardiovascular associada à disfunção renal.³⁸ No entanto,

este resultado tem de ser interpretado com cautela por ausência de correção para factores como a idade, disfunção ventricular, hipertensão, anemia, e estado inflamatório, factores de risco em si próprios de doença coronária, e todos eles propiciados pela insuficiência renal.^{38,39}

Os doentes que viriam a desenvolver SCA recorrente foram mais submetidos a coronariografia, mas não se verificaram diferenças no recurso a angioplastia e colocação de *stent*, apesar de apresentarem mais frequentemente doença multivaso, em si um factor descrito como associado a recorrência,^{3,27} e terem mais frequentemente lesão superior a 50% nas artérias descendente anterior, circunflexa e coronária direita. Esta assimetria de achados e terapêutica é um dado que poderá eventualmente ser explicado pela ausência de critérios para intervenção percutânea, ou por impossibilidade de realização em tempo útil. Não obstante, a redução de eventos recorrentes em EAM com supradesnivelamento ST está bem documentada,^{14,40} e a evidência mais recente aponta para um benefício extensível a SCA sem supradesnivelamento ST, particularmente em doentes de maior risco,⁴¹⁻⁴³ dados também constatados a nível nacional.⁴⁴ Dos critérios de gravidade com indicação para ACTP em EAM sem supra de ST,¹³ o grupo que viria a ter recorrência a 1 ano apresentou mais frequentemente DM, TFG < 60 mL/min/1.7m², e FEVE < 40%, pelo que mesmo os casos de SCA sem supradesnivelamento ST poderiam eventualmente ter tido maior recurso a ACTP. Assim, apesar de não conseguirmos excluir variáveis de confundimento, poderá ter havido uma sub-utilização de terapêutica de revascularização no grupo que viria a ter SCA recorrente.

Por último, a correlação verificada entre o score TIMI e a recorrência, levam a ponderar a sua potencial, ainda que limitada, utilidade prognóstica. Trata-se de um *score* criado para SCA sem supradesnivelamento ST e validado apenas para essa população e para *outcomes* a curto prazo.⁴⁵

No entanto, foi já aplicado a *outcomes* a 1 ano, numa população de SCA não selecionada, com uma capacidade preditora razoável.⁴⁶

Aplicabilidade

A prevenção secundária tem um papel fundamental na redução de eventos recorrentes. A maioria dos grandes ensaios randomizados utiliza SCA recorrente como um dos *outcomes*, isolado ou composto. De facto, as estratégias terapêuticas recomendadas têm sido progressivamente eficazes na redução da recorrência, como evidenciado pelas tendências das últimas décadas.^{5,6,9,10} No entanto, a inexistência de preditores bem validados tem limitado a aplicação individualizada de estratégias terapêuticas mais direccionadas a grupos de maior risco de recorrência.

A adesão à terapêutica e a modificação de estilo de vida com controlo de factores de risco evitáveis têm um papel bem estabelecido e transversal à prevenção primária e secundária.¹⁸ No entanto, os efeitos da modificação do estilo de vida tendem a ser máximos apenas quando há reversão de múltiplos factores, num *clustering* de estilo de vida saudável.^{31,47} O mesmo se passa com a adesão terapêutica, com os efeitos de cada fármaco a ter um efeito aditivo, e uma falta de *compliance* total a ter consequências desastrosas.⁴⁷⁻⁴⁹ O grande obstáculo passa pela implementação, como tem sido sucessivamente demonstrado pelos EUROASPIRE,⁵⁰ e programas de reabilitação focalizados, intensivos e a longo prazo, embora marginalmente eficazes,⁴⁷ têm importantes obstáculos financeiros e logísticos à sua aplicabilidade clínica generalizada. Podem, no entanto, constituir uma opção a considerar para doentes de risco para recorrência precoce.

A terapêutica farmacológica desempenha um papel fundamental na prevenção de recorrência, e tem estado em constante evolução nos últimos anos. As estatinas têm sido armas extraordinariamente úteis, e hoje progride-se no sentido de as utilizar muito mais agressivamente,

com bons *outcomes*, sendo previsível uma modificação dos objectivos terapêuticos de LDL e HDL em recomendações futuras.⁵¹ No entanto, há ainda dificuldades na adesão, em particular em idosos,⁵² e não tem havido provas da sua utilidade em doentes dialisados,⁵³ ambos grupos que seriam alvos preferenciais de prevenção de recorrência. As maiores promessas actuais estão no campo dos fármacos antitrombóticos. O prasugrel e o ticagrelor assumem-se como superiores ao clopidogrel,^{54,55} havendo já evidência de redução da recorrência com o prasugrel,⁵⁶ e de eficácia sem acréscimo significativo de risco hemorrágico em contexto de disfunção renal do ticagrelor.⁵⁷ Por outro lado, há muito que o efeito preventivo de recorrência com anticoagulantes é conhecido, mas o elevado risco hemorrágico, janela de INR estreita (2-3) e dificuldade de acerto das doses com a varfarina, sempre impossibilitaram a sua aplicabilidade em contexto de SCA.⁵⁸ No entanto, os novos anticoagulantes minoram significativamente estas restrições, e o rivaroxabano em particular, mostra evidência de redução significativa de eventos recorrentes,⁵⁹ sendo que perante a recomendação recente da EMA, pode vir a constituir uma importante arma terapêutica em doentes seleccionados com elevado risco de recorrência.

Limitações

Este estudo teve como alvo uma população numerosa, diversificada e contemporânea, com acesso aos melhores meios terapêuticos disponíveis à data, e informação completa e padronizada registada numa base de dados informatizada. No entanto, as conclusões possíveis têm os limites inerentes a uma análise retrospectiva, com algum viés de selecção por se tratar de uma unidade de cuidados de saúde terciários. É também um estudo meramente descritivo, não tendo sido feita uma análise multivariada para validar as potenciais correlações encontradas. Por outro lado, não se avaliaram características de *follow-up*, entre a alta do evento indexante e a admissão por evento recorrente, como a terapêutica à data da alta, adesão a longo prazo à mesma, e modificação de estilo de vida.

Conclusão

Encontrou-se uma forte associação, consistente com estudos prévios, entre recorrência precoce e factores associados a um processo aterosclerótico acelerado, como DM e disfunção renal, bem como a variáveis tradutoras de uma carga aterosclerótica mais estabelecida, como a idade, antecedentes de doenças isquémicas, e evidência de lesões mais significativas à coronariografia. Por outro lado, a associação com outros factores correlacionados noutros estudos com recorrência a mais longo prazo, como hipertensão arterial, IMC, dislipidémia, tabagismo e ICC, foi, na recorrência precoce, menos forte, inexistente, ou até paradoxal. Pode-se constatar, portanto, como seria de esperar, que os factores de risco para incidência ou recorrência de SCA não diferem significativamente. No entanto, a recorrência tardia parece associar-se a uma constelação de preditores de risco mais similar à clássica para um primeiro evento coronário, pelo que será de esperar que a génese dos eventos seja semelhante. Já a recorrência precoce, porém, pode ter na sua génese factores fisiopatológicos de aterosclerose mais acelerada e de maior impacto prognóstico a curto prazo.

Perante as novas terapêuticas disponíveis, será útil validar futuramente preditores de recorrência, em particular a precoce, e eventualmente desenvolver *scores* de risco, de forma a identificar mais eficazmente doentes com elevado risco de recorrência. Estabelecendo-se esta população alvo, estudos subsequentes de aplicabilidade clínica destas terapêuticas seriam úteis para validar a sua eficácia nesta população, e abrir caminho a novas estratégias terapêuticas baseadas na evidência.

Agradecimentos

Ao Prof. Doutor Pedro Monteiro, pela inspiração e paciência.

À Filipa, por estar sempre, e ser, comigo.

Aos meus pais, por tudo o que sou.

Ao R. e ao S.

Obrigado

Bibliografia

- 1 Marcus FI, Cobb LA, Edwards JE, *et al.* Mechanism of death and prevalence of myocardial ischemic symptoms in the terminal event after acute myocardial infarction. *Am J Cardiol.* 1988;61(1):8–15.
- 2 Kornowski R, Goldbourt U, Zion M, *et al.* Predictors and long-term prognostic significance of recurrent infarction in the year after a first myocardial infarction. *Am J Cardiol.* 1993;72(12):883–8.
- 3 Mueller HS, Forman SA, Menegus MA, *et al.* Prognostic significance of nonfatal reinfarction during 3-year follow-up: results of the Thrombolysis in Myocardial Infarction (TIMI) phase II clinical trial. The TIMI Investigators. *J Am Coll Cardiol.* 1995;26(4):900–7.
- 4 Ørn S, Cleland JGF, Romo M, *et al.* Recurrent infarction causes the most deaths following myocardial infarction with left ventricular dysfunction. *Am J Med.* 2005;118(7):752–8.
- 5 Buch P, Rasmussen S, Gislason GH, *et al.* Temporal decline in the prognostic impact of a recurrent acute myocardial infarction 1985 to 2002. *Heart.* 2007;93(2):210–5.
- 6 Gulliksson M, Wedel H, Köster M, *et al.* Hazard function and secular trends in the risk of recurrent acute myocardial infarction: 30 years of follow-up of more than 775,000 incidents. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes.* 2009;2(3):178–85.
- 7 Thune JJ, Signorovitch JE, Kober L, *et al.* Predictors and prognostic impact of recurrent myocardial infarction in patients with left ventricular dysfunction, heart failure, or both following a first myocardial infarction. *Eur J Heart Fail.* 2011;13(2):148–53.
- 8 Tunstall-Pedoe H, Kuulasmaa K, Mähönen M, *et al.* Contribution of trends in survival and coronary event rates to changes in coronary heart disease mortality: 10-year results from 37 WHO MONICA Project populations. *Lancet.* 1999;353(9164):1547–57.
- 9 McGovern PG, Jacobs DR, Shahar E, *et al.* Trends in Acute Coronary Heart Disease Mortality, Morbidity, and Medical Care From 1985 Through 1997: The Minnesota Heart Survey. *Circulation.* 2001;104(1):19–24.
- 10 Salomaa V, Ketonen M, Koukkunen H, *et al.* Trends in coronary events in Finland during 1983–1997; The FINAMI study. *Eur Heart J.* 2003;24(4):311–9.
- 11 Yeh RW, Sidney S, Chandra M, *et al.* Population trends in the incidence and outcomes of acute myocardial infarction. *N Engl J Med.* 2010;362(23):2155–65.

- 12 Rosamond WD, Chambless LE, Heiss G, *et al.* Twenty-two-year trends in incidence of myocardial infarction, coronary heart disease mortality, and case fatality in 4 US communities, 1987-2008. *Circulation*. 2012;125(15):1848–57.
- 13 Hamm CW, Bassand J-P, Agewall S, *et al.* ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation: The Task Force for the management of acute coronary syndromes (ACS) in patients presenting without persistent ST-segment elevation of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J*. 2011;32(23):2999–3054.
- 14 Steg PG, James SK, Atar D, *et al.* ESC Guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation: The Task Force on the management of ST-segment elevation acute myocardial infarction of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J*. 2012;33(20):2569–619.
- 15 Santos JF, Aguiar C, Gavina C, *et al.* Registo nacional de síndromes coronárias agudas: sete anos de actividade em Portugal. *Rev Port Cardiol*. 2009;28(12):1465–500.
- 16 Uretsky BF, Thygesen K, Armstrong PW, *et al.* Acute Coronary Findings at Autopsy in Heart Failure Patients With Sudden Death : Results From the Assessment of Treatment With Lisinopril and Survival (ATLAS) Trial. *Circulation*. 2000;102(6):611–6.
- 17 Sakakura K, Kubo N, Ako J, *et al.* Clinical features of early recurrent myocardial infarction. *Heart Vessels*. 2009;24(5):347–51.
- 18 Perk J, De Backer G, Gohlke H, *et al.* European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice (version 2012). The Fifth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice (constituted by representatives of nine societies and by invited experts) Developed with the special contribution of the European Association for Cardiovascular Prevention & Rehabilitation (EACPR). *Eur Heart J*. 2012;33(13):1635–701.
- 19 Eagle KA, Kline-Rogers E, Goodman SG, *et al.* Adherence to evidence-based therapies after discharge for acute coronary syndromes: an ongoing prospective, observational study. *Am J Med*. 2004;117(2):73–81.
- 20 Kaplan RC, Heckbert SR, Furberg CD, *et al.* Predictors of subsequent coronary events, stroke, and death among survivors of first hospitalized myocardial infarction. *J Clin Epidemiol*. 2002;55(7):654–64.
- 21 Rea TD, Heckbert SR, Kaplan RC, *et al.* Body mass index and the risk of recurrent coronary events following acute myocardial infarction. *Am J Cardiol*. 2001;88(5):467–72.

- 22 Nigam A, Wright RS, Allison TG, *et al.* Excess weight at time of presentation of myocardial infarction is associated with lower initial mortality risks but higher long-term risks including recurrent re-infarction and cardiac death. *Int J Cardiol.* 2006;110(2):153–9.
- 23 Leander K, Wiman B, Hallqvist J, *et al.* Primary risk factors influence risk of recurrent myocardial infarction/death from coronary heart disease: results from the Stockholm Heart Epidemiology Program (SHEEP). *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil.* 2007;14(4):532–7.
- 24 Stone PH, Muller JE, Hartwell T, *et al.* The effect of diabetes mellitus on prognosis and serial left ventricular function after acute myocardial infarction: Contribution of both coronary disease and diastolic left ventricular dysfunction to the adverse prognosis. *J Am Coll Cardiol.* 1989;14(1):49–57.
- 25 McGuire DK, Emanuelsson H, Granger CB, *et al.* Influence of diabetes mellitus on clinical outcomes across the spectrum of acute coronary syndromes. Findings from the GUSTO-IIb study. GUSTO IIb Investigators. *Eur Heart J.* 2000;21(21):1750–8.
- 26 D’Agostino RB, Russell MW, Huse DM, *et al.* Primary and subsequent coronary risk appraisal: new results from the Framingham study. *Am Heart J.* 2000;139(2 Pt 1):272–81.
- 27 Stein B, Weintraub WS, Gebhart SSP, *et al.* Influence of Diabetes Mellitus on Early and Late Outcome After Percutaneous Transluminal Coronary Angioplasty. *Circulation.* 1995;91(4):979–89.
- 28 Barbash GI, Reiner J, White HD, *et al.* Evaluation of paradoxical beneficial effects of smoking in patients receiving thrombolytic therapy for acute myocardial infarction: Mechanism of the “smoker’s paradox” from the GUSTO-I trial, with angiographic insights. *J Am Coll Cardiol.* 1995;26(5):1222–9.
- 29 Andrikopoulos GK, Richter DJ, Dilaveris PE, *et al.* In-hospital mortality of habitual cigarette smokers after acute myocardial infarction; the “smoker’s paradox” in a countrywide study. *Eur Heart J.* 2001;22(9):776–84.
- 30 Weisz G, Cox DA, Garcia E, *et al.* Impact of smoking status on outcomes of primary coronary intervention for acute myocardial infarction--the smoker’s paradox revisited. *Am Heart J.* 2005;150(2):358–64.
- 31 Chow CK, Jolly S, Rao-Melacini P, *et al.* Association of diet, exercise, and smoking modification with risk of early cardiovascular events after acute coronary syndromes. *Circulation.* 2010;121(6):750–8.
- 32 Rea TD, Heckbert SR, Kaplan RC, *et al.* Smoking status and risk for recurrent coronary events after myocardial infarction. *Ann Intern Med.* 2002;137(6):494–500.

- 33 Montalescot G, Dallongeville J, Van Belle E, *et al.* STEMI and NSTEMI: are they so different? 1 year outcomes in acute myocardial infarction as defined by the ESC/ACC definition (the OPERA registry). *Eur Heart J.* 2007;28(12):1409–17.
- 34 Abbott JD, Ahmed HN, Vlachos H a, *et al.* Comparison of outcome in patients with ST-elevation versus non-ST-elevation acute myocardial infarction treated with percutaneous coronary intervention (from the National Heart, Lung, and Blood Institute Dynamic Registry). *Am J Cardiol.* 2007;100(2):190–5.
- 35 Anavekar NS, McMurray JJ V, Velazquez EJ, *et al.* Relation between renal dysfunction and cardiovascular outcomes after myocardial infarction. *N Engl J Med.* 2004;351(13):1285–95.
- 36 Weiner DE, Tighiouart H, Stark PC, *et al.* Kidney disease as a risk factor for recurrent cardiovascular disease and mortality. *Am J Kidney Dis.* 2004;44(2):198–206.
- 37 Lourenço C, Teixeira R, António N, *et al.* Impacto da função renal na mortalidade e incidência de eventos cardiovasculares adversos em doentes com síndromes coronárias agudas. *Rev Port Cardiol.* 2010;29(9):1331–52.
- 38 Go AS, Chertow GM, Fan D, *et al.* Chronic kidney disease and the risks of death, cardiovascular events, and hospitalization. *N Engl J Med.* 2004;351(13):1296–305.
- 39 Sarnak MJ, Levey AS, Schoolwerth AC, *et al.* Kidney disease as a risk factor for development of cardiovascular disease: a statement from the American Heart Association Councils on Kidney in Cardiovascular Disease, High Blood Pressure Research, Clinical Cardiology, and Epidemiology and Prevention. *Circulation.* 2003;108(17):2154–69.
- 40 Keeley EC, Boura JA, Grines CL. Primary angioplasty versus intravenous thrombolytic therapy for acute myocardial infarction: a quantitative review of 23 randomised trials. *Lancet.* 2003;361(9351):13–20.
- 41 Bavry AA, Kumbhani DJ, Rassi AN, *et al.* Benefit of early invasive therapy in acute coronary syndromes: a meta-analysis of contemporary randomized clinical trials. *J Am Coll Cardiol.* 2006;48(7):1319–25.
- 42 O'Donoghue M, Boden WE, Braunwald E, *et al.* Early invasive vs conservative treatment strategies in women and men with unstable angina and non-ST-segment elevation myocardial infarction: a meta-analysis. *JAMA.* 2008;300(1):71–80.
- 43 Fox KA, Clayton TC, Damman P, *et al.* Long-term outcome of a routine versus selective invasive strategy in patients with non-ST-segment elevation acute coronary syndrome a meta-analysis of individual patient data. *J Am Coll Cardiol.* 2010;55(22):2435–45.

- 44 Teixeira R, Lourenço C, Baptista R, *et al.* Abordagem invasiva versus conservadora nas Síndromes Coronárias Agudas sem supradesnivelamento do segmento ST – contributo para o conhecimento e avaliação da realidade nacional. *Rev Port Cardiol.* 2009;28(4):355–73.
- 45 Antman EM, Cohen M, Bernink PJ, *et al.* The TIMI risk score for unstable angina/non-ST elevation MI: A method for prognostication and therapeutic decision making. *JAMA.* 2000;284(7):835–42.
- 46 De Araújo Gonçalves P, Ferreira J, Aguiar C, *et al.* TIMI, PURSUIT, and GRACE risk scores: sustained prognostic value and interaction with revascularization in NSTEMI-ACS. *Eur Heart J.* 2005;26(9):865–72.
- 47 Giannuzzi P, Temporelli PL, Marchioli R, *et al.* Global secondary prevention strategies to limit event recurrence after myocardial infarction: results of the GOSPEL study, a multicenter, randomized controlled trial from the Italian Cardiac Rehabilitation Network. *Arch Intern Med.* 2008;168(20):2194–204.
- 48 Van der Elst ME, Bouvy ML, De Blaey CJ, *et al.* Effect of drug combinations on admission for recurrent myocardial infarction. *Heart.* 2007;93(10):1226–30.
- 49 Tuppin P, Neumann A, Danchin N, *et al.* Evidence-based pharmacotherapy after myocardial infarction in France: adherence-associated factors and relationship with 30-month mortality and rehospitalization. *Arch Cardiovasc Dis.* 2010;103(6-7):363–75.
- 50 Kotseva K, Wood D, De Backer G, *et al.* EUROASPIRE III: a survey on the lifestyle, risk factors and use of cardioprotective drug therapies in coronary patients from 22 European countries. *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil.* 2009;16(2):121–37.
- 51 Baigent C, Blackwell L, Emberson J, *et al.* Efficacy and safety of more intensive lowering of LDL cholesterol: a meta-analysis of data from 170,000 participants in 26 randomised trials. *Lancet.* 2010;376(9753):1670–81.
- 52 Jackevicius CA. Adherence With Statin Therapy in Elderly Patients With and Without Acute Coronary Syndromes. *JAMA.* 2002;288(4):462–7.
- 53 Fellström BC, Jardine AG, Schmieder RE, *et al.* Rosuvastatin and cardiovascular events in patients undergoing hemodialysis. *N Engl J Med.* 2009;360(14):1395–407.
- 54 Wiviott SD, Braunwald E, McCabe CH, *et al.* Prasugrel versus clopidogrel in patients with acute coronary syndromes. *N Engl J Med.* 2007;357(20):2001–15.
- 55 Wallentin L, Becker RC, Budaj A, *et al.* Ticagrelor versus clopidogrel in patients with acute coronary syndromes. *N Engl J Med.* 2009;361(11):1045–57.

- 56 Murphy SA, Antman EM, Wiviott SD, *et al.* Reduction in recurrent cardiovascular events with prasugrel compared with clopidogrel in patients with acute coronary syndromes from the TRITON-TIMI 38 trial. *Eur Heart J.* 2008;29(20):2473–9.
- 57 James S, Budaj A, Aylward P, *et al.* Ticagrelor versus clopidogrel in acute coronary syndromes in relation to renal function: results from the Platelet Inhibition and Patient Outcomes (PLATO) trial. *Circulation.* 2010;122(11):1056–67.
- 58 Andreotti F, Testa L, Biondi-Zoccai GGL, *et al.* Aspirin plus warfarin compared to aspirin alone after acute coronary syndromes: an updated and comprehensive meta-analysis of 25,307 patients. *Eur Heart J.* 2006;27(5):519–26.
- 59 Mega JL, Braunwald E, Wiviott SD, *et al.* Rivaroxaban in patients with a recent acute coronary syndrome. *N Engl J Med.* 2012;366(1):9–19.