

**AVALIAÇÃO DO IMPACTO DA REALIZAÇÃO
PRÉVIA DE CIRURGIA CORONÁRIA OU
ANGIOPLASTIA CORONÁRIA NA OCORRÊNCIA DE
EVENTOS ADVERSOS MAJOR FATAIS E NÃO FATAIS**

Inês Nobre Góis Pires Rombo*

Orientador: Prof. Doutor Lino Manuel Martins Gonçalves**

Co-Orientador: Prof. Doutor Pedro Filipe Lopes da Silva Monteiro**

* Aluna do 6º ano do ciclo de estudos de Mestrado Integrado em Medicina da Faculdade de Medicina da Universidade de Coimbra

** Professor Auxiliar da Faculdade de Medicina da Universidade de Coimbra

AGRADECIMENTOS

À Faculdade de Medicina da Universidade de Coimbra e ao Serviço de Cardiologia dos Hospitais da Universidade de Coimbra, pelo acolhimento e por fornecerem as condições imprescindíveis para a execução desta dissertação.

Ao Professor Doutor Luís A. Providência, director do Serviço de Cardiologia dos Hospitais da Universidade de Coimbra, os meus agradecimentos e respeito.

Ao Professor Doutor Lino Gonçalves, orientador deste mestrado, por todo o conhecimento transmitido, conselhos e orientação.

Ao Professor Doutor Pedro Monteiro, pela disponibilidade demonstrada, paciência, orientação e cuidado no desenrolar de todo o projecto.

Ao Dr. Rui Baptista, pela colaboração fundamental no tratamento estatístico dos dados apresentados.

A todos os meus professores, pela formação académica e pessoal.

À minha família e amigos.

ÍNDICE

AGRADECIMENTOS	III
ÍNDICE	IV
LISTA DE ABREVIATURAS	V
1. RESUMO	1
2. ABSTRACT	3
3. INTRODUÇÃO	5
4. POPULAÇÃO E MÉTODOS	8
4.1. Análise Estatística	9
5. RESULTADOS	11
5.1. Caracterização geral da população	11
5.2. Caracterização da SCA	15
5.3. Abordagem terapêutica complementar	16
5.4. Prognóstico intra-hospitalar	16
5.5. Seguimento clínico após a alta hospitalar	17
6. DISCUSSÃO	21
6.1. Limitações	25
6.2. Conclusões	26
7. REFERÊNCIAS / BIBLIOGRAFIA	27

LISTA DE ABREVIATURAS

AAS	Ácido acetilsalicílico
ACTP	Angioplastia coronária transluminal percutânea
AE	Angina estável
AI	Angina instável
AIT	Acidente isquêmico transitório
AVC	Acidente vascular cerebral;
BCRE	Bloqueio completo do ramo esquerdo
BEC	Antagonistas dos canais de cálcio
CD	Coronária direita
CK	Creatina fosfoquinase
CK-MB	Fracção MB da creatina fosfoquinase
Col	Colesterol
CRM	Cirurgia de revascularização miocárdica
CX	Circunflexa
DA	Descendente anterior
DAP	Doença arterial periférica
DCV	Doenças cardiovasculares
EAM	Enfarte agudo do miocárdio
EAMNST	Enfarte agudo do miocárdio sem elevação do segmento ST
EAMST	Enfarte agudo do miocárdio com elevação do segmento ST
FC	Frequência cardíaca
FEVE	Fracção de ejeção do ventrículo esquerdo
GP	Glicoproteínas

Hb	Hemoglobina
HTA	Hipertensão arterial
ICC	Insuficiência cardíaca congestiva
iECA	Inibidores da enzima de conversão da angiotensina
IH	Intra-hospitalar
Int	Internamento
MACE	Major adverse cardiovascular events
Máx	Máximo
Mín	Mínimo
S3	Terceiro tom cardíaco
SCA	Síndromes coronárias agudas
Supra dST	Supra-desnívelamento do segmento ST
TA	Tensão arterial
TC	Tronco comum
WHO	Organização Mundial de Saúde

1. RESUMO

INTRODUÇÃO: As estratégias terapêuticas actuais para as síndromes coronárias agudas incluem frequentemente o recurso a medidas de revascularização coronária, não sendo ainda unânime qual a melhor modalidade a empregar.

OBJECTIVOS: Avaliar o impacto da realização prévia de cirurgia coronária ou angioplastia coronária na ocorrência de eventos adversos major, fatais e não fatais, no contexto de síndromes coronárias agudas.

METODOLOGIA: Estudo observacional, longitudinal, retrospectivo em que se procedeu à análise de uma base de dados única, onde foram incluídos todos os doentes consecutivamente admitidos por síndromes coronárias agudas entre os anos de 2004 e 2006.

Na população em estudo foram considerados dois grupos, o dos doentes não sujeitos a medidas de revascularização (grupo A) e o daqueles a elas submetidos (grupo B). Este último foi ainda subdividido em três subgrupos, dependendo da realização de angioplastia coronária, de cirurgia coronária ou de ambas as técnicas (grupos B1, B2 e B3, respectivamente). Foi realizada a caracterização basal da população e analisado, em cada grupo, o risco de ocorrência de acidente vascular cerebral, reenfarte, insuficiência cardíaca e necessidade de nova revascularização nos primeiros 36 meses após a alta hospitalar.

RESULTADOS: Foram incluídos 1877 doentes; os do grupo B apresentavam com maior frequência história de stresse/sedentarismo, antecedentes de doença coronária, recurso a medicação cardiovascular e cateterismo prévios ($p<0,05$). A *diabetes mellitus* foi mais frequente nos doentes do grupo B2 ($p=0,038$). Os pacientes do grupo A tinham uma classe Killip superior na admissão e valores mais favoráveis de fracção de ejeção do ventrículo esquerdo, triglicérideos e HDL ($p<0,05$). Porém, apresentavam níveis mais elevados de CK-MB ($p=0,013$) e uma maior prevalência de enfarte agudo do miocárdio com

supradesnivelamento do segmento ST ($p<0,001$), enquanto o enfarte agudo do miocárdio sem supradesnivelamento foi mais frequente nos doentes do grupo B2. Os doentes do grupo B3 apresentavam com maior frequência angina instável e maior extensão da doença coronária segundo critérios angiográficos. Os doentes do grupo B1 revelaram menos complicações a nível intra-hospitalar, traduzindo-se numa menor mortalidade neste período ($p=0,048$). Quanto à ocorrência de eventos cardiovasculares *major*, a cirurgia de revascularização miocárdica apresentou resultados superiores em relação à angioplastia coronária, tendo sido identificado um pior prognóstico nos doentes do grupo B3.

CONCLUSÕES: O estudo aponta para a necessidade de escolha criteriosa na abordagem de revascularização inicial. Aconselham-se novos estudos no sentido de esclarecer qual o melhor método de revascularização a ser empregue no tratamento das síndromes coronárias agudas.

PALAVRAS-CHAVE: síndromes coronárias agudas, revascularização, cirurgia de revascularização miocárdica, angioplastia coronária transluminal percutânea, prognóstico.

2. ABSTRACT

INTRODUCTION: Current treatment strategies for acute coronary syndromes frequently include the use of coronary revascularization. However it is still not unanimous which one is the best method, percutaneous coronary intervention or coronary artery bypass grafting.

OBJECTIVES: To evaluate the impact of previous coronary surgery or percutaneous coronary intervention in the occurrence of major adverse events, fatal and non fatal, in the context of acute coronary syndromes.

METHODS: Observational, longitudinal and retrospective study based on a database which included all patients consecutively admitted for acute coronary syndromes between 2004 and 2006.

Two groups were considered in the study population: patients not submitted to revascularization (group A) and those submitted to it (group B). The later was still subdivided into three subgroups, depending on the performance of percutaneous coronary intervention, coronary artery bypass grafting and both techniques (group B1, B2 and B3, respectively). Population's baseline characteristics were ascertained, and each group was evaluated for the risk of stroke, reinfarction, heart failure and the need for a new revascularization procedure in the first 36 months upon discharge.

RESULTS: 1877 patients were included; group B patients had more frequently a history of stress/sedentary life, known coronary artery disease and previous cardiovascular medication and catheterization ($p<0.05$). *Diabetes mellitus* was more frequent in patients from group B2 ($p=0.038$). Patients from group A had a higher Killip class at admission, and better left ventricle ejection fraction, triglycerides and HDL ($p<0.05$). Nonetheless, they had higher levels of CK-MB ($p=0.013$) and a larger prevalence of ST segment elevation myocardial infarction, whereas non-ST segment elevation myocardial infarction was more frequent in group B2. Patients from group B3 more frequently presented with unstable angina and,

according to angiography, more extensive coronary artery disease. Group B1 patients revealed fewer in-hospital complications, and a lower mortality in this period ($p=0.048$). There were no significant differences between the groups in terms of mortality, occurrence of cerebrovascular disease and congestive heart failure at three years of follow-up. Regarding major adverse cardiovascular events, surgery showed better results than percutaneous coronary intervention. A worse prognosis was verified in group B3 patients.

CONCLUSIONS: The study points toward the need for a criterious thinking when it comes to choosing the initial revascularization procedure. Therefore, new studies should be performed in order to clarify which technique should be applied for the treatment of acute coronary syndromes.

KEY WORDS: acute coronary syndromes, revascularization, coronary artery bypass grafting, percutaneous coronary intervention, prognostic.

3. INTRODUÇÃO

As doenças cardiovasculares (DCV) constituem uma das principais causas de morte em todo o mundo, numa dimensão equivalente à mortalidade conjunta por doenças infecciosas, carências nutricionais e doenças maternas e perinatais (WHO, 2005). Segundo a Organização Mundial de Saúde (WHO), em 2005 terão falecido cerca de 17,5 milhões de pessoas por DCV (WHO, 2007), estimando-se que a doença coronária isquémica venha a constituir a principal causa de morte e incapacidade a nível mundial em 2020 (WHO, 2002).

A doença coronária isquémica é caracterizada pelo inadequado suprimento sanguíneo ao miocárdio, condicionando um desequilíbrio entre o aporte e as necessidades de oxigénio e nutrientes por parte do músculo cardíaco. A isquémia miocárdica é habitualmente causada por doença aterosclerótica com diminuição do fluxo sanguíneo, gerando assim uma inadequada perfusão de um ou mais territórios miocárdicos.

Os doentes com cardiopatia isquémica podem ser incluídos em dois grandes grupos: aqueles com doença coronária estável, e os que apresentam síndromes coronárias agudas (SCA). Enquanto o primeiro inclui os doentes com angina estável (AE), o último compreende os que apresentam enfarte agudo do miocárdio com elevação do segmento ST (EAMST), enfarte sem elevação do segmento ST (EAMNST) ou angina instável (AI).

O conhecimento mais aprofundado da fisiopatologia dos SCA permitiu o desenvolvimento de estratégias terapêuticas baseadas na optimização do tratamento farmacológico, incluindo novos fármacos (Maynard *et al*, 2000; Fox *et al*, 2002), e a aplicação de técnicas de revascularização coronária, destacando-se a cirurgia de revascularização miocárdica (CRM) e a angioplastia coronária transluminal percutânea (ACTP).

No contexto da doença coronária estável, vários ensaios randomizados ajudaram a definir o papel da ACTP e CRM (Hamm *et al*, 1994; CABRI Investigators, 1995; BARI

Investigators, 1996; Henderson *et al*, 1998; Serruys *et al*, 2001; SoS Investigators, 2002), verificando-se resultados semelhantes em termos de mortalidade a longo prazo para as duas técnicas, com excepção dos doentes com diabetes mellitus e doença coronária multivaso, nos quais a CRM parece estar associada a um melhor prognóstico (BARI Investigators, 2000). No entanto, em pacientes com SCA, a estratégia óptima de revascularização não está ainda completamente definida. Por um lado, nos casos de EAMST, é consensual a escolha de ACTP ou trombólise sistémica como métodos de reperfusão (Antman *et al*, 2008), reservando-se a CRM sobretudo para situações potencialmente fatais, nomeadamente o envolvimento grave do tronco comum da artéria coronária esquerda ou a presença de complicações mecânicas do enfarte (Eagle *et al*, 2004). Por outro lado, nos casos de AI ou EAMNST recomenda-se a aplicação de um sistema de estratificação de risco, baseado na dor torácica, nas alterações electrocardiográficas e nos marcadores cardíacos (Anderson *et al*, 2007). Nos doentes de alto risco preconiza-se a realização de angiografia coronária, seguida, se necessário, de revascularização. Esta estratégia invasiva precoce parece estar associada a melhores resultados em termos de sobrevida e de recorrência de episódios isquémicos (FRISC II Investigators, 2001; Cannon *et al*, 2001; Fox *et al*, 2002a). Porém, não existe ainda consenso quanto ao melhor modo de revascularização a ser empregue, se ACTP ou CRM.

No sentido de ajudar a esclarecer esta questão, o objectivo do presente trabalho consiste na avaliação do impacto que a realização prévia de cirurgia coronária ou angioplastia coronária tem na ocorrência de eventos adversos major, fatais e não fatais, no contexto de SCA.

Para cumprir este propósito, o estudo foi realizado recorrendo a uma base de dados da Unidade de Cuidados Intensivos de Cardiologia dos H.U.C., sendo seleccionados os doentes previamente sujeitos a medidas de revascularização (CRM e ACTP) e avaliado, em cada um

dos grupos, o risco de ocorrência dos seguintes eventos: acidente vascular cerebral, reenfarte, insuficiência cardíaca e necessidade de nova revascularização.

4. POPULAÇÃO E MÉTODOS

Estudo observacional, longitudinal, retrospectivo, em que foram incluídos, de forma consecutiva, todos os doentes admitidos por SCA na Unidade de Cuidados Intensivos Cardíacos dos Hospitais da Universidade de Coimbra (UCIC), entre os anos de 2004 e 2006.

O diagnóstico de SCA foi estabelecido pela presença de dor torácica de natureza isquémica, com pelo menos 20 minutos de duração em repouso, com início nas 48 horas que antecederam o internamento e/ou pela elevação dos biomarcadores cardíacos (creatina fosfoquinase – CK e/ou troponinas) em relação as valores laboratoriais de referência e/ou por alterações no ECG de apresentação sugestivas de isquémia miocárdica (elevação do segmento ST maior ou igual a 0,2 mV no homem ou 0,15 mV na mulher em V2 e V3, ou de pelo menos 0,1 mV nas outras derivações e/ou depressão do segmento ST no ECG de apresentação maior ou igual a 0,05 mV ou inversão da onda T de pelo menos 0,1 mV).

Para crítica comparativa, a população em estudo foi dividida em 2 grupos: Grupo A – doentes não submetidos a medidas de revascularização; Grupo B – Doentes submetidos a medidas de revascularização. Os pacientes do grupo B foram ainda divididos em 3 subgrupos: aqueles submetidos a ACTP (grupo B1), os que foram submetidos a CRM (grupo B2) e os que foram sujeitos às duas técnicas de revascularização, ACTP e CRM (grupo B3). Cada um destes grupos foi sujeito a uma análise retrospectiva das suas características basais e a uma avaliação dos principais eventos cardiovasculares e cerebro-vasculares ocorridos durante o internamento e nos primeiros 36 meses após a alta hospitalar, sendo o seguimento clínico realizado presencialmente e mediante contacto telefónico.

A terapêutica aplicada a cada doente, incluindo a necessidade de revascularização miocárdica, foi estabelecida pela equipa de Cardiologistas assistente, respeitando as indicações de Anderson *et al* (2007) e Antman *et al* (2008).

O diagnóstico de acidente vascular cerebral baseou-se no aparecimento de sintomas característicos resultantes do súbito déficit neurológico de origem vascular, designadamente hemiparésia, hemianópsia, afasia, agnosia ou apraxia, ou por aspectos imagiológicos compatíveis com a presença de enfarte ou hemorragia cerebral, que persistiram por mais de 24 horas ou condicionaram a morte do doente neste período de tempo. O diagnóstico de acidente isquémico transitório foi feito mediante o aparecimento de quadro clínico semelhante completamente resolvido nas primeiras 24 horas após o seu início.

A identificação de reenfarte, na fase intra-hospitalar, baseou-se na elevação do valor da fracção MB da creatina fosfoquinase (CK-MB) em pelo menos 20% acima do limite superior da normalidade e/ou na recorrência de elevação do segmento ST de pelo menos 0,1 mv nos pacientes com menor grau de elevação do segmento ST ou no aparecimento de ondas Q patognomónicas, em pelo menos duas derivações contíguas, com ou sem sintomas isquémicos.

O diagnóstico de insuficiência cardíaca congestiva foi estabelecido mediante o reconhecimento de sintomas como dispneia, fadiga ou limitação da tolerância ao exercício, ou sinais clínicos característicos como a presença de edemas periféricos, engorgitamento jugular, hepatomegália, refluxo hepato-jugular, auscultação de ferveores pulmonares ou do terceiro tom cardíaco (S3) ou ainda alterações radiológicas designadamente aumento do índice cardio-torácico, cefalização da vasculatura, linhas de Kerley ou edema intersticial.

A realização de nova revascularização (não programada), a ocorrência de nova SCA e de AVC/AIT após a alta hospitalar, foram questionadas durante o *follow-up*.

4.1. ANÁLISE ESTATÍSTICA

A análise estatística dos dados foi realizada através do programa SPSS[®] (*Statistical Package for the Social Sciences*), versão 13.0, Chicago, Illinois, USA.

As variáveis contínuas são expressas nas respectivas unidades como média e respectivo desvio padrão, tendo sido utilizado o teste ANOVA para a análise de significância. As variáveis categoriais são apresentadas em termos de frequência e percentagem, tendo sido analisadas através do teste do χ^2 . Considerou-se existir significado estatístico para um valor de p menor ou igual a 0,05. A análise de Kaplan-Meier e o teste Log-Rank foram utilizados a fim de avaliar o impacto da realização de revascularização na sobrevivência e ocorrência de MACE (major adverse cardiovascular events), AVC/AIT e ICC no *follow-up*.

5. RESULTADOS

5.1. CARACTERIZAÇÃO GERAL DA POPULAÇÃO

Foram incluídos 1877 doentes, 1608 (85,7%) dos quais não foram submetidos a qualquer medida de revascularização (Grupo A), e 269 (14,3%) em quem foi aplicada pelo menos uma técnica de revascularização (Grupo B).

Na tabela I são apresentadas as características gerais da população em estudo no que respeita aos dados demográficos, factores de risco, antecedentes de patologia vascular e medicação cardiovascular prévia.

O sexo masculino representava 69,3% da população em estudo e era mais prevalente nos doentes submetidos a revascularização, em particular a CRM (grupos B2 e B3). A média de idades era de 67,0±12,6 anos, sendo os doentes do grupo B2 mais idosos. Quanto aos factores de risco de doença coronária, em especial hipertensão arterial (HTA), dislipidémia, hábitos tabágicos e antecedentes familiares, as diferenças entre os grupos não apresentavam significado estatístico. Já a *diabetes mellitus*, conhecida em 29,7% da população, era mais prevalente no grupo B2, enquanto o stresse e estilo de vida sedentário estavam mais presentes nos doentes do grupo B1. Dos antecedentes de doença vascular destaca-se a maior frequência de doença coronária prévia, EAM prévio e angor prévio nos doentes do grupo B, o que se reflecte também na maior frequência de cateterismo prévio e na maior utilização de medicação cardiovascular com impacto na sobrevivência nestes doentes. No que toca aos antecedentes de doença cerebrovascular verificava-se ser o grupo A o mais afectado, seguido do grupo B3.

Tabela I

Comparação de dados demográficos, factores de risco de doença coronária, antecedentes de doença vascular e medicação prévia nos 4 grupos.

	Grupo A n=1608	Grupo B n=269			p
		Grupo B1 n=170	Grupo B2 n=81	Grupo B3 n=18	
Dados demográficos					
Sexo masculino	67%	80%	88,9%	88,9%	<0,001
Idade (anos)	67,2±12,8	64,3±11,6	70,0±9,2	66,83±11,6	0,005
Factores de risco de doença coronária					
HTA	70,6%	75,2%	76,6%	88,9%	n.s.
Dislipidemia	69,9%	76,7%	76,7%	83,3%	n.s.
Diabetes mellitus	28,5%	34,5%	41,8%	27,8%	0,038
Tabagismo	17,6%	16,5%	9,9%	5,6%	n.s.
Antecedentes familiares	11,9%	13,6%	7,0%	14,3%	n.s.
Stresse/Sedentarismo	16,1%	25,3%	18,5%	16,7%	0,025
Antecedentes de doença vascular					
Doença coronária prévia	53,4%	100,0%	100,0%	100,0%	<0,001
EAM prévio	10,2%	64,4%	60,0%	64,3%	<0,001
Angor prévio	55,4%	90,5%	88,8%	94,4%	<0,001
Cateterismo prévio	8,0%	96,5%	98,8%	88,9%	<0,001
Antecedentes AVC/AIT	7,5%	2,9%	1,3%	5,6%	0,027
Antecedentes DAP	3,6%	2,9%	3,8%	0%	n.s.
Medicação prévia					
AAS	31,1%	77,6%	77,0%	87,5%	<0,001
Clopidogrel	13,3%	26,8%	11,1%	33,3%	0,001
β-bloqueante	17,8%	59,9%	37,7%	50,0%	<0,001
iECA	40,3%	54,4%	50,8%	56,3%	0,004
BEC	24,1%	29,3%	19,7%	37,5%	n.s.
Estatina	27,4%	61,9%	54,1%	75,0%	<0,001

AAS – Ácido acetilsalicílico; AIT – Acidente isquémico transitório; AVC – Acidente vascular cerebral; BEC – Antagonistas dos canais de cálcio; DAP – Doença arterial periférica; EAM – Enfarte agudo do miocárdio; HTA – Hipertensão arterial; iECA – Inibidores da enzima de conversão da angiotensina

Na tabela II estão indicadas as principais características hemodinâmicas, electrocardiográficas e laboratoriais da população em estudo.

A frequência cardíaca (FC) média era de 77,8±16,4 b.p.m., apresentado o grupo B3 o valor mais baixo. Não se verificavam diferenças estatisticamente significativas quanto aos valores tensionais nos vários grupos. Quanto aos sistemas de estratificação de risco,

verificava-se no grupo B, em particular nos doentes do grupo B1, uma tendência para se apresentarem numa classe Killip mais baixa. O score TIMI obtido foi habitualmente superior nos doentes submetidos a revascularização cirúrgica (grupos B2 e B3), seguido dos doentes do grupo B1 e finalmente A.

A fracção de ejeção do ventrículo esquerdo (FEVE) era superior nos doentes do grupo A. No primeiro electrocardiograma (ECG) realizado após admissão hospitalar, 25,9% dos doentes não apresentavam alterações. O bloqueio completo do ramo esquerdo, presente em 4,3% da população, era significativamente mais prevalente nos doentes do grupo B3. Os valores dos marcadores de necrose miocárdica, em particular da CK-MB, estavam mais frequentemente elevados nos doentes do grupo A, sendo muito inferiores nos doentes do grupo B3. No que respeita à ficha lipídica verificava-se uma maior tendência para hipertrigliceridémia (grupo B2) ou níveis borderline (grupo B1 e B3) nos doentes submetidos a revascularização. Os níveis de HDL máximos eram mais favoráveis nos doentes do grupo A, enquanto os valores de LDL se apresentavam mais elevados nos doentes do grupo B3. Relativamente aos parâmetros de avaliação da função renal, os doentes do grupo B1 apresentavam valores de *clearance* da creatinina significativamente mais elevados, sendo que o grupo B2 apresentava os valores mais elevados de creatinina inicial e máxima. Os níveis de hemoglobina (Hb) mínima mais baixos verificavam-se nos doentes do grupo A, apesar de não existirem diferenças estatísticas entre os grupos relativamente aos níveis de Hb inicial. O nível de plaquetas inicial era mais baixo nos doentes do grupo B3, sendo mais elevado nos doentes do grupo A.

Tabela II

Caracterização hemodinâmica, electrocardiográfica e laboratorial da população.

	Grupo B n=269				p
	Grupo A n=1608	Grupo B1 n=170	Grupo B2 n=81	Grupo B3 n=18	
Parâmetros hemodinâmicos					
FC (b.p.m)	78,6±16,4	72,0±17,0	75,7±13,4	66,4±10,2	<0,001
TA Sistólica (mmHg)	137,0±24,6	138,2±22,4	137,2±30,3	145,9±24,8	n.s.
TA Diastólica (mmHg)	73,8±14,3	72,6±13,4	72,78±12,4	78,17±14,5	n.s.
Classe Killip na admissão	1,21±0,56	1,08±0,30	1,12±0,43	1,18±0,53	0,016
Score TIMI	2,51±1,31	3,72±1,35	4,10±1,56	3,94±1,43	<0,001
FEVE (%)	51,6±11,0	50,9±11,4	48,0±10,2	44,6±13,0	0,010
Parâmetros Electrocardiográficos					
Normal	25,5%	31,8%	22,0%	28,6%	n.s.
Fibrilhação auricular	9,1%	4,8%	6,3%	0%	n.s.
BCRE	3,9%	4,8%	8,9%	16,7%	0,010
Biomarcadores cardíacos					
Troponina I máx (µg/L)	35,20±58,48	29,69±70,70	21,23±43,78	3,41±7,16	n.s.
CK máx (µg/L)	1176,94±1699,15	1058,91±2422,60	725,06±1036,19	130,83±95,39	n.s.
CK-MB massa máx (µg/L)	112,09±180,10	68,62±118,95	73,23±135,23	6,80±11,25	0,013
Dados metabólicos					
Colesterol total máx (mg/dL)	191,43±49,24	178,76±45,84	189,11±74,26	197,23±58,34	n.s.
Triglicéridos máx (mg/dL)	165,56±116,74	190,76±142,24	225,03±477,84	186,62±115,72	0,013
HDL máx (mg/dL)	43,16±11,16	39,96±9,19	39,30±9,68	41,38±9,82	0,002
LDL máx (mg/dL)	128,66±37,12	118,07±32,50	120,62±37,59	132,77±42,39	0,013
Glicémia jejum máx (mg/dL)	140,20±68,46	134,81±53,15	139,77±58,53	147,67±115,34	n.s.
HbA1C máx (%)	6,55±1,41	6,41±1,41	7,19±1,89	6,87±1,60	n.s.
Avaliação da função renal					
Clearance da Creatinina (mL/min)	67,39±36,52	80,54±70,39	55,56±28,60	66,00±32,70	0,003
Creatinina inicial (mL/min)	1,24±0,80	1,35±1,06	1,95±2,39	1,54±0,82	<0,001
Creatinina máx (mL/min)	1,53±1,15	1,56±1,30	2,32±2,65	1,63±0,85	<0,001
Valores hematológicos					
Hb inicial (g/dL)	13,68±1,83	13,84±1,78	13,68±1,87	13,39±1,04	n.s.
Hb mín (g/dL)	11,98±1,86	12,48±1,85	12,09±1,83	12,52±1,14	0,027
Plaquetas inicial	233,80±74,32	227,85±68,30	211,94±59,47	201,38±35,26	0,042
Plaquetas mín	191,94±63,18	189,50±58,54	174,03±50,52	181,69±33,77	n.s.

BCRE – Bloqueio completo do ramo esquerdo; CK – Cretina fosfoquinase; Col – Colesterol; FC – Frequência cardíaca; FEVE – Fracção de ejeção do ventrículo esquerdo; Hb – Hemoglobina; Máx – Máximo; Mín – Mínimo; Supra dST – Supra-desnívelamento do segmento ST; TA – Tensão arterial

5.2. CARACTERIZAÇÃO DA SCA

Na população geral, verificou-se uma frequência de 33,5% de EAMST, 45,5% de EAMNST e 18,4% de AI. Na comparação entre os grupos, apresentada na tabela III, destaca-se a frequência elevada de EAMST no grupo A e a sua ausência no grupo B3, verificando-se uma maior prevalência de EAMNST no grupo B2 e de AI no grupo B3.

Tabela III

Comparação do tipo de SCA nos 4 grupos

	Grupo A n=1608	Grupo B n=269			p
		Grupo B1 n=170	Grupo B2 n=81	Grupo B3 n=18	
EAMST	36,9%	16,8%	9,1%	0%	} <0,001
EAMNST	45,7%	37,7%	61,0%	38,9%	
AI	14,8%	43,7%	27,3%	61,1%	
Indeterminado	2,6%	1,8%	2,6%	0%	

AI – Angina instável; EAMNST – Enfarte agudo do miocárdio sem supra-desnívelamento do segmento ST; EAMST – Enfarte agudo do miocárdio com supra-desnívelamento do segmento ST

A coronariografia permitiu identificar uma maior frequência de lesões nos doentes do grupo B2 (tabela IV), sendo estatisticamente significativas as diferenças entre os grupos relativamente a lesões do tronco comum (TC) e territórios da coronária direita (CD) e circunflexa (CX). As lesões de 1 vaso eram menos frequentes nos doentes do grupo B2, sendo neste grupo muito mais prevalentes as lesões de 3 vasos em comparação com os restantes.

Tabela IV

Comparação da extensão da doença coronária segundo critérios angiográficos nos 4 grupos

	Grupo A n=1608	Grupo B n=269			p
		Grupo B1 n=170	Grupo B2 n=81	Grupo B3 n=18	
Lesão DA	59,0%	63,9%	76,9%	41,7%	n.s.
Lesão TC	3,4%	1,6%	15,4%	8,3%	0,001
Lesão CD	46,0%	50,8%	71,8%	33,3%	0,009
Lesão CX	38,4%	40,2%	74,4%	41,7%	<0,001
Lesão de 1 vaso	42,5%	44,0%	14,8%	36,4%	0,037
Lesão de 2 vasos	23,0%	24,0%	11,1%	27,3%	n.s.
Lesão de 3 vasos	19,2%	17,3%	63%	18,2%	<0,001

CD – Coronária direita; CX – Circunflexa; DA – Descendente anterior; TC – Tronco comum

5.3. ABORDAGEM TERAPÊUTICA COMPLEMENTAR

Relativamente à terapêutica médica inicial instituída no internamento, apenas se verificam diferenças estatísticas em relação à utilização de clopidogrel, mais frequente nos grupos B3 e B1 (tabela V).

Tabela V

Comparação da terapêutica farmacológica hospitalar instituída nas primeiras 24 horas nos 4 grupos

	Grupo A n=1608	Grupo B n=269			p
		Grupo B1 n=170	Grupo B2 n=81	Grupo B3 n=18	
AAS	96,0%	93,5%	95,1%	100%	n.s.
Clopidogrel	66,5%	82,7%	61,0%	85,7%	0,001
Enoxaparina	94,6%	94,1%	96,3%	88,9%	n.s.
Inibidores GP IIb/IIa	42,0%	48,8%	46,9%	33,3%	n.s.
β-bloqueante	81,1%	88,2%	80,2%	72,2%	n.s.
iECA	90,0%	85,9%	90,1%	94,4%	n.s.
Estatina	96,6%	98,2%	98,8%	100%	n.s.

AAS – Ácido acetilsalicílico; GP – Glicoproteínas; iECA – Inibidores da enzima de conversão da angiotensina

5.4. PROGNÓSTICO INTRA-HOSPITALAR

A duração média do internamento foi de 5,1±3,2 dias, não existindo diferenças significativas nos vários grupos (tabela VI). As complicações intra-hospitalares, em que se incluem o re-enfarte, as hemorragias major, a ICC, a angina recorrente, as complicações mecânicas e a morte, foram inferiores no grupo B1, traduzindo-se igualmente numa menor mortalidade no internamento neste grupo.

Tabela VI

Comparação da duração do internamento e prognóstico intra-hospitalar nos 4 grupos

	Grupo A n=1608	Grupo B n=269			p
		Grupo B1 n=170	Grupo B2 n=81	Grupo B3 n=18	
Duração do int. (dias)	5,1±3,3	4,7±2,5	5,4±3,3	5,1±3,5	n.s.
Complicações IH	7,8%	0,9%	10,5%	7,1%	0,048
Mortalidade IH	6,5%	1,2%	7,4%	5,6%	0,048

IH – Intra-hospitalar; Int – Internamento

5.5. SEGUIMENTO CLÍNICO APÓS A ALTA HOSPITALAR

A observação da tabela VII permite constatar a maior utilização, após a alta hospitalar, de AAS, iECA e estatinas nos doentes do grupo A. A prescrição de AAS foi efectuada em 86,7% dos doentes enquanto o recurso ao clopidogrel foi, à semelhança do que se verificava no primeiro dia de internamento, maior nos doentes dos grupos B1 e B3. Dos outros fármacos com valor confirmado na prevenção secundária da DCV, as estatinas foram prescritas a 91,2% dos doentes, os iECA a 84,2%, sendo que não se verificaram diferenças significativas relativamente ao uso de β -bloqueantes nos vários grupos, tendo sido prescritos em 76,0% dos doentes.

Tabela VII

Comparação da terapêutica farmacológica da alta hospitalar nos 4 grupos

	Grupo A n=1608	Grupo B n=269			p
		Grupo B1 n=170	Grupo B2 n=81	Grupo B3 n=18	
AAS	87,7%	80,6%	84,0%	72,2%	0,014
Clopidogrel	52,6%	57,1%	37,0%	61,1%	0,021
β -bloqueante	76,7%	71,8%	71,6%	72,2%	n.s.
iECA	85,2%	78,2%	80,2%	72,2%	0,034
Estatina	92,5%	82,9%	85,2%	77,8%	<0,001

AAS – Ácido acetilsalicílico; iECA – Inibidores da enzima de conversão da angiotensina

Aos 3 anos de seguimento clínico, a taxa de mortalidade foi de 13,1%, sendo a taxa de *major adverse cardiovascular events* (MACE) de 22,9%, a de AVC de 4,2% e a de ICC de 7,3%. Na tabela VIII e figuras 1 a 4 indicam-se as frequências relativas destes eventos nos vários grupos. Apenas a ocorrência de MACE apresenta diferenças estatisticamente significativas, verificando-se ser o grupo B3 o mais afectado.

Tabela VIII

Comparação dos resultados do follow-up nos 4 grupos: end-point aos 3 anos

	Grupo A n=1608	Grupo B n=269			p
		Grupo B1 n=170	Grupo B2 n=81	Grupo B3 n=18	
Mortalidade	14%	6,2%	11,9%	7,1%	n.s.
MACE	22,2%	27,9%	18,8%	53,3%	0,011
AVC/AIT	4,3%	4,4%	3,9%	0%	n.s.
ICC	6,6%	11,7%	10,6%	14,3%	n.s.

AIT – Acidente isquêmico transitório; AVC – Acidente vascular cerebral; ICC – Insuficiência cardíaca congestiva; MACE – Major Adverse Cardiac Events

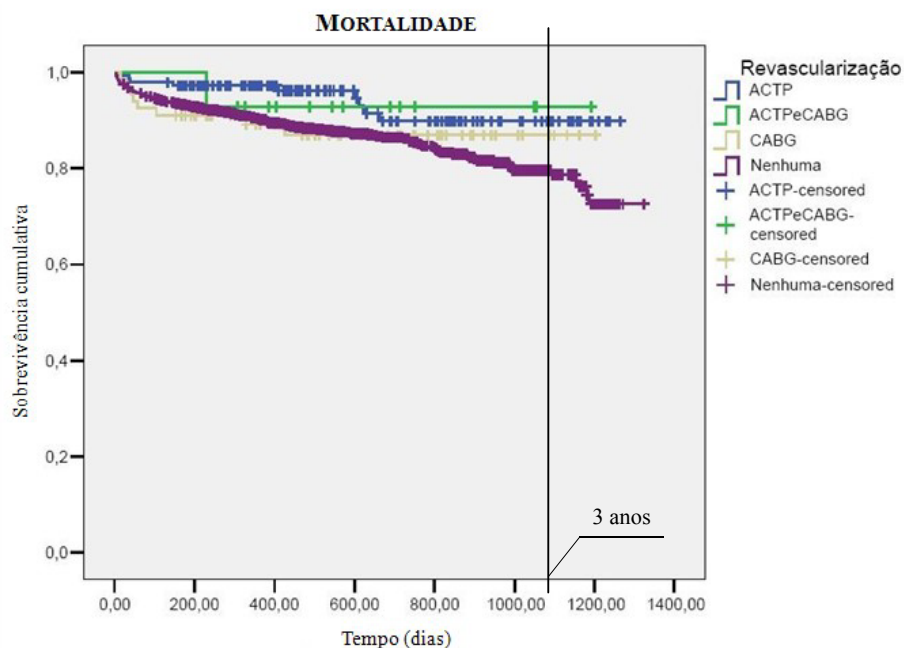


Figura 1. Sobrevivência aos 3 anos nos 4 grupos. Não se verificam diferenças estatisticamente significativas entre os grupos quanto à mortalidade aos 3 anos. Teste Log-Rank $p=0,064$ (eventos censurados: 87,5%)

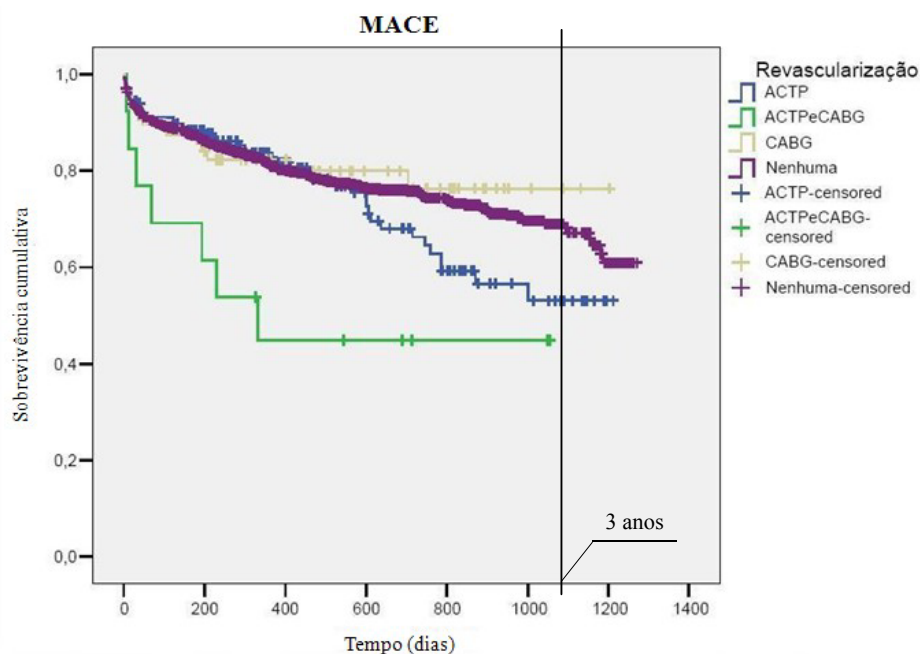


Figura 2. MACE aos 3 anos nos 4 grupos. Verifica-se uma tendência para a ocorrência mais precoce de MACE no grupo B3. As diferenças entre os grupos A, B1 e B2 manifestam-se sobretudo a partir do segundo ano, verificando-se aos 3 anos melhores resultados para o grupo B2, seguidos do grupo A e B1. Teste Log-Rank $p=0,019$ (eventos censurados: 76,6%)

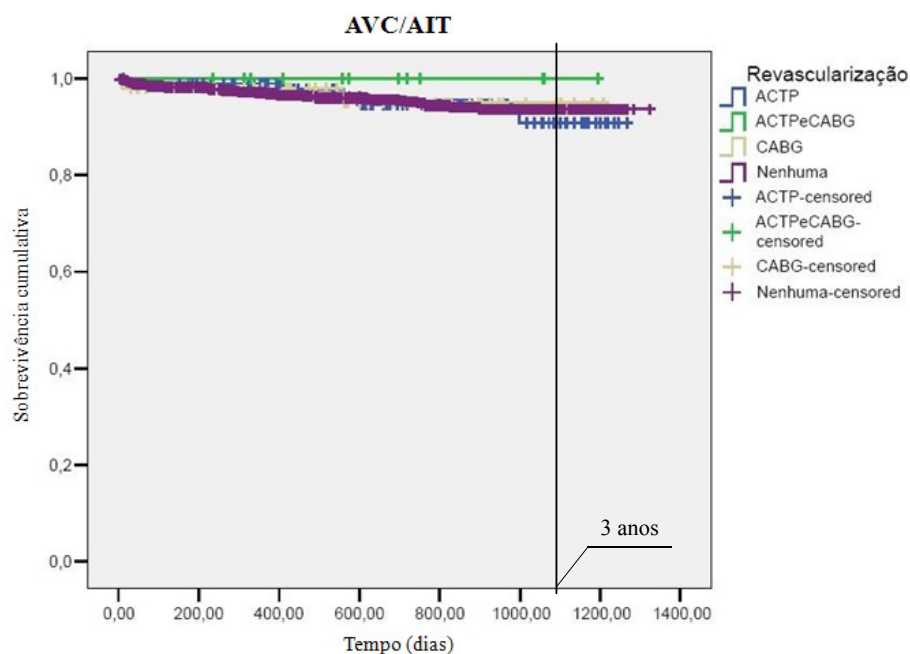


Figura 3. AVC/AIT aos 3 anos nos 4 grupos. Não se verificam diferenças estatisticamente significativas entre os grupos quanto à ocorrência de AVC/AIT aos 3 anos. Teste Log-Rank $p=0,900$ (eventos censurados: 95,7%).

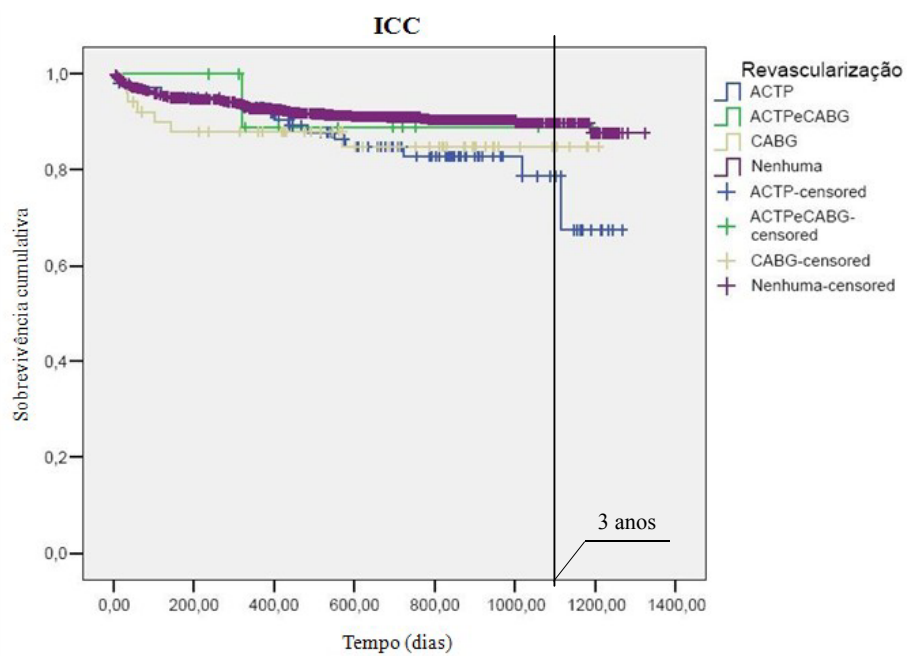


Figura 4. ICC aos 3 anos nos 4 grupos. Não se verificam diferenças estatisticamente significativas entre os grupos quanto à ocorrência de ICC aos 3 anos. Teste Log-Rank $p=0,085$ (eventos censurados: 90,7%)

6. DISCUSSÃO

O diagnóstico, caracterização e tratamento das SCA sofreu importantes modificações nos últimos anos, desde logo na própria remodelação da definição do EAM (Thygesen *et al*, 2007). A estratégia invasiva precoce, fruto da maior disponibilidade da angiografia coronária, é, à luz do conhecimento actual, a abordagem a adoptar no manuseamento das SCA (Cannon *et al*, 2001), apesar de não unanimemente aceite (Riezebos *et al*, 2008). Por outro lado, a introdução dos *stents* farmacológicos e o desenvolvimento de novos fármacos, como os inibidores das glicoproteínas IIB/IIIA e o clopidogrel, têm vindo a condicionar uma redução progressiva do recurso a CRM (Levine *et al*, 2005).

Vários ensaios clínicos randomizados compararam a CRM e a ACTP no tratamento da doença coronária multivaso. Naqueles, ambos os métodos parecem apresentar resultados semelhantes em termos de sobrevivência e EAM a longo prazo (Reynolds *et al*, 2003), mas a ACTP está associada a uma maior necessidade de revascularização adicional. Se, por um lado, os avanços atrás referidos no domínio da Cardiologia têm melhorado a eficácia e os resultados dos procedimentos invasivos, por outro lado, os progressos na área da Cirurgia Cardio-Torácica têm sido mais limitados, destacando-se no entanto a CRM, sem circulação extra-corpórea. No entanto, deve ressaltar-se o facto de alguns estudos observacionais recentes apontarem em sentido contrário, atribuindo vantagem à CRM (Brener *et al*, 2004; Hannan *et al*, 2005; van Domburg *et al*, 2005; Bair *et al*, 2007).

O presente estudo foi realizado numa era em que a ACTP ganha cada vez mais aceitação como método invasivo, em detrimento da CRM, e em que os *stents* farmacológicos e novos fármacos são cada vez mais utilizados. A modalidade de revascularização aplicada a cada doente foi definida pelo critério do cardiologista assistente mediante a aceitação do doente.

Na “vida real”, verifica-se uma heterogeneidade marcada nas populações com SCA de estudos conduzidos na prática clínica, com diferenças substanciais em relação às populações seleccionadas para integrar os ensaios clínicos (Caro *et al*, 1999). Desta forma, o recurso a registos de bases de dados é extremamente útil no fornecimento de informação acerca de doentes que não são habitualmente incluídos nos ensaios clínicos, como idosos e mulheres (Steg *et al*, 2002). Por outro lado, estes arquivos permitem aferir a aceitação e aplicação de novos tratamentos pela comunidade médica, que tende a resistir à mudança, não obstante a publicação de estudos bem fundamentados e o lançamento de linhas orientadoras detalhadas de boas práticas clínicas no sentido da adopção de novas modalidades terapêuticas (Alexander *et al*).

No presente artigo foi incluída a população total de pacientes admitidos por SCA na Unidade de Cuidados Intensivos Cardíacos dos Hospitais da Universidade de Coimbra (UCIC), no período decorrido entre 2004 e 2006, pelo que foi possível caracterizá-la no que às modalidades de revascularização aplicadas diz respeito, traçando assim o seu perfil. Em comparação ao trabalho apresentado por Ferreira *et al* (2004), relativo aos resultados da fase hospitalar de 2002 do Registo Nacional de SCA, os dados são semelhantes no que toca à idade média de aparecimento das SCA e à prevalência relativa nos dois sexos. No entanto, verifica-se que, em confronto com os resultados de Ferreira *et al*, o presente estudo revela uma menor proporção de EAMST na população (33,5% vs 45,4%) e maior de EAMNST (45,5% vs 38,9%) o que poderá ser explicado pela modificação dos critérios de inclusão utilizados, com base na redefinição de EAM de 2007 por Thygesen *et al*. A frequência relativa de AI é sobreponível nos dois estudos (18,4% vs 15,7%), mas claramente inferior à observada nos registos internacionais ENACT (46%) e GRACE (38%).

A morfologia das lesões coronárias foi altamente significativa na selecção do tratamento. Verifica-se assim que, apesar de muitos dos doentes com lesões de 2 e 3 vasos

poderem beneficiar de ambas as técnicas, a ACTP foi sobretudo utilizada em doentes com lesões de 1 vaso, situação em que a CRM está mais raramente recomendada (Anderson *et al*, 2007). As lesões de 3 vasos e as lesões envolvendo o tronco comum da artéria coronária esquerda foram alvo preferencial de abordagem cirúrgica, o que vai de encontro aos resultados do estudo FRISC II (2001) e das recomendações clínicas actuais.

No que toca ao tratamento farmacológico, é evidente que os doentes submetidos às diferentes modalidades de revascularização, todos eles com antecedentes de doença coronária previamente diagnosticada, apresentam um maior recurso a medicação prévia com fármacos de acção cardiovascular de reconhecido impacto na sobrevida, fruto de uma intervenção médica mais activa. A maior utilização de clopidogrel nos doentes dos grupos B1 e B3 está provavelmente relacionada com a implantação de *stents* coronários, situação em que a associação de um segundo anti-agregante plaquetar por um período não inferior a um ano é fortemente aconselhada (Fox *et al*, 2004; Banerjee *et al*, 2008). Destaca-se igualmente a optimização terapêutica dos doentes, mesmo daqueles não submetidos a medidas de revascularização (grupo A), manifesta no maior recurso aos vários grupos farmacológicos durante o internamento e após a alta hospitalar, à semelhança do ocorrido em outros estudos observacionais (Ferreira *et al*, 2004).

A análise dos dados referentes ao prognóstico intra-hospitalar permite identificar uma mortalidade mais elevada nos doentes submetidos a cirurgia (Grupos B2 e B3), associada a maior número de complicações intra-hospitalares, acompanhando os primeiros resultados do estudo ERACI II, descritos por Rodriguez *et al* (2001), mas revelando-se algo contraditória em relação a outros estudos. De facto, em relação aos resultados apresentados por Monteiro (2006), o presente trabalho apresenta uma mortalidade intra-hospitalar semelhante para os doentes não submetidos a revascularização (6,5% vs 6,8%), mas manifestamente diferente no que diz respeito ao grupo submetido a CRM (7,4% vs 1,1%) ou mesmo a ACTP, apesar de a

diferença ser, neste caso, menos evidente (1,2% vs 2,2%). A tendência para um maior número de complicações nos doentes submetidos a CRM foi, no entanto, idêntica nos dois estudos.

Na avaliação dos resultados do seguimento clínico após a alta hospitalar, a 3 anos, não se verificaram diferenças estatisticamente significativas quanto à ocorrência de AVC/AIT, ICC ou mortalidade, entre os grupos. São vários os indícios na literatura que apontam neste mesmo sentido, incluindo os resultados do seguimento clínico dos estudos ARTS, ERACI II e MASS II, que indicam valores de mortalidade idênticos, a 5 anos, para os doentes submetidos a CRM ou ACTP (Serruys *et al*, 2005; Rodriguez *et al*, 2005; Hueb *et al*, 2007). No entanto, esta opinião não é consensual, tendo o recente artigo referente ao *follow-up* a 6 anos do ensaio SoS atribuído vantagem, em termos de sobrevida, aos doentes submetidos a CRM. (Booth *et al*, 2008).

A meta-análise efectuada por Mercado *et al* (2005), indica igualmente não existir diferença na mortalidade a 1 ano para doentes submetidos a CRM ou PCI, atribuindo às duas modalidades de revascularização indicadas um grau semelhante de protecção contra a ocorrência de EAM ou AVC/AIT, indicando apenas uma necessidade acrescida de repetição do procedimento de revascularização para a ACTP. De facto, o presente estudo aponta para valores claramente diferentes entre os grupos no que respeita à ocorrência MACE, verificando-se serem estes eventos mais frequentes no grupo B1 em relação ao grupo B2, mas destacando-se o grupo B3 como o mais afectado. De facto, em 2006, Thielmann *et al* sugeriu que os pacientes submetidos a CRM após ACTP com colocação de *stent* apresentam uma maior mortalidade e complicações a nível intra-hospitalar em comparação com os doentes não submetidos previamente a ACTP. Apesar destas observações não se confirmarem nos resultados do presente trabalho, o que pode estar relacionado com o pequeno número de doentes incluído no grupo B3, verifica-se efectivamente um pior prognóstico a longo prazo

neste grupo quanto à ocorrência de MACE, indo de encontro ao reportado por Rao *et al* (2008).

Vários estudos indicam que cerca de 8 a 20% dos doentes submetidos a colocação de *stent* coronário terão de realizar CRM nos 5 anos seguintes (SoS Investigators, 2002; Serruys *et al*, 2005; Rodriguez *et al*, 2005, Hannan *et al*, 2005; Cutlip *et al*, 2004). Por outro lado, constata-se que um número progressivamente maior de doentes submetidos a CRM tem antecedentes de ACTP (Keogh, 2004).

Os mecanismos fisiopatológicos subjacentes ao pior prognóstico do grupo B3 não estão ainda completamente esclarecidos, existindo no entanto várias hipóteses: 1) a presença de *stents* pode condicionar a união do enxerto a um nível mais distal; 2) a medicação anti-agregante plaquetar pode causar um maior número de hemorragias major pós-operatórias, mas a sua interrupção tem sido associada a trombose *in stent* principalmente em doentes que realizam CRM sem circulação extra-corpórea (Gao *et al*, 2006; Vicenzi *et al*, 2006); 3) a resposta fisiopatológica à presença de um corpo estranho intravascular pode afectar negativamente o prognóstico cirúrgico; de acordo com Gomes *et al* (2003, 2006) e Caramori *et al* (1999), os *stents* podem provocar disfunção endotelial prolongada, uma resposta inflamatória local persistente e a ruptura da parede vascular; 4) Gaudino *et al* (2005) aponta que a re-estenose *in stent* está associada a um maior risco de falência precoce do enxerto venoso. Por outro lado, nesta mesma publicação, surge indicada a possibilidade de o pior prognóstico cirúrgico poder dever-se não propriamente à implantação do *stent* mas antes ao processo aterosclerótico coronário, particularmente agressivo nestes doentes.

6.1. LIMITAÇÕES

O estudo incluiu dados observacionais, não randomizados. Apesar de várias publicações confirmarem que os estudos observacionais bem desenhados fornecem resultados

válidos quando comparados com os resultados de ensaios controlados randomizados (Benson *et al*, 2000; Concato *et al*, 2000), existem naturalmente limitações inerentes às diferentes características basais dos grupos e à presença de variáveis de confundimento não consideradas. Por outro lado, a análise estatística no presente estudo pode ter sido menos assertiva no estabelecimento dos efeitos do tratamento instituído, devido ao reduzido número de pacientes em alguns subgrupos da população e à elevada percentagem de eventos censurados, o que limita naturalmente a interpretação dos dados.

6.2. CONCLUSÕES

Este estudo permitiu avaliar o impacto da realização prévia de ACTP e CRM no prognóstico dos doentes com SCA. Tendo em conta as limitações atrás referidas, os resultados a 3 anos apontam para a inexistência de diferenças significativas entre os grupos quanto à mortalidade, ocorrência de AVC/AIT e ICC. Quanto ao aparecimento de MACE, a realização de CRM apresenta-se mais vantajosa do que a ACTP, enquanto os doentes submetidos às duas técnicas de revascularização revelam um pior prognóstico, pelo que a abordagem de revascularização inicial deverá ser cautelosamente seleccionada.

O esclarecimento quanto ao melhor método de revascularização a ser empregue no contexto das SCA carece por isso de mais investigação, quer sob a forma de trabalhos prospectivos e randomizados, quer mediante a execução de estudos observacionais bem desenhados, por forma a tentar acompanhar o acelerado ritmo de mudança condicionado pelos avanços contínuos das técnicas de revascularização, em prol do benefício último do doente.

7. REFERÊNCIAS / BIBLIOGRAFIA

Alexander KP, Peterson ED, Granger CB, *et al* (1998) Potential impact of evidence-based medicine in acute coronary syndromes: insights from GUSTO-IIb. *J Am Coll Cardiol* 32:2023-2030.

Anderson JL, Adams CD, Antman EM, *et al* (2007) ACC/AHA 2007 guidelines for the management of patients with unstable angina/non–ST-elevation myocardial infarction: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Writing Committee to Revise the 2002 Guidelines for the Management of Patients With Unstable Angina/Non–ST-Elevation Myocardial Infarction). *Circulation* 116:e148-e304.

Antman EM, Hand M, Armstrong PW, *et al* (2008) 2007 focused update of the ACC/AHA 2004 Guidelines for the Management of Patients With ST-Elevation Myocardial Infarction: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Writing Group to Review New Evidence and Update the ACC/AHA 2004 Guidelines for the Management of Patients With ST-Elevation Myocardial Infarction). *Circulation* 117:296-329.

Bair TL, Muhlestein JB, May HT, *et al* (2007) Surgical Revascularization Is Associated With Improved Long-Term Outcomes Compared With Percutaneous Stenting in Most Subgroups of Patients With Multivessel Coronary Artery Disease. *Circulation* 116:I-226-I-231.

Banerjee S, Varghese C, Samuel J, *et al* (2008) Comparison of the impact of short (<1 year) and long-term (> or =1 year) clopidogrel use following percutaneous coronary intervention on mortality. *Am J Cardiol* 102:1159-1162.

BARI Investigators (1996) Comparison of coronary bypass surgery with angioplasty in patients with multivessel disease. *N Engl J Med* 335:217-225.

BARI Investigators (2000) Seven-year outcome in the Bypass Angioplasty Revascularization Investigation (BARI) by treatment and diabetic status. *J Am Coll Cardiol* 35:1122-1129.

Benson K, Hartz AJ (2000) A comparison of observational studies and randomized, controlled trials. *N Engl J Med* 342:1878-1886.

Booth J, Clayton T, Pepper J, *et al* (2008) Randomized, controlled trial of coronary artery bypass surgery versus percutaneous coronary intervention in patients with multivessel coronary artery disease: six-year follow-up from the Stent or Surgery Trial (SoS). *Circulation* 118:381-388.

Brener SJ, Lytle BW, Casserly IP, Schneider JP, Topol EJ, Lauer MS (2004) Propensity analysis of long-term survival after surgical or percutaneous revascularization in patients with multivessel coronary artery disease and high-risk features. *Circulation* 109:2290-2295.

CABRI Investigators (1995) First-year results of CABRI (Coronary Angioplasty versus Bypass Revascularisation Investigation). CABRI Trial Participants. *Lancet* 346:1179-1184.

Cannon CP, Weintraub WS, Demopoulos LA, *et al* (2001) Comparison of early invasive and conservative strategies in patients with unstable coronary syndromes treated with the glycoprotein IIb/IIIa inhibitor tirofiban. *N Engl J Med* 344:1879-1887.

Caramori PR, Lima VC, Seidelin PH, Newton GE, Parker JD, Adelman AG (1999) Long-term endothelial dysfunction after coronary artery stenting. *J Am Coll Cardiol* 34:1675-1679.

Caro JJ, Migliaccio-Walle K (1999) Generalizing the results of clinical trials to actual practice: the example of clopidogrel therapy for the prevention of vascular events. *Am J Med* 107:568-572.

Concato J, Shah N, Horwitz RI (2000) Randomized, controlled trials, observational studies, and the hierarchy of research designs. *N Engl J Med* 342:1887-1892.

Cutlip DE, Chhadra AG, Baim DS, *et al* (2004) Beyond restenosis: five-year clinical outcomes from second-generation coronary stent trials. *Circulation* 110:1226-1230.

Eagle KA, Guyton RA, Davidoff R, *et al* (2004) ACC/AHA 2004 guideline update for coronary artery bypass graft surgery: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Committee to Update the 1999 Guidelines for Coronary Artery Bypass Graft Surgery). *Circulation* 110:e340-e437.

Ferreira J, Monteiro P, Mimoso J (2004) Registo Nacional de Síndromas Coronárias Agudas. Resultados da Fase Hospitalar de 2002. *Rev Port Cardiol* 23:1251-1272.

Fox KA, Cokkinos DV, Deckers J, Keil U, Maggioni A, Steg G (2000) The ENACT study: a pan-European survey of acute coronary syndromes. European Network for Acute Coronary Treatment. *Eur Heart J* 21:1440-1449.

Fox KA, Goodman SG, Klein W, *et al* (2002) Management of acute coronary syndromes. Variations in practice and outcome. *Eur Heart J* 23:1177-1189.

Fox KA, Mehta SR, Peters R, *et al* (2004) Benefits and risks of the combination of clopidogrel and aspirin in patients undergoing surgical revascularization for non-ST-elevation acute coronary syndrome: the Clopidogrel in Unstable angina to prevent Recurrent ischemic Events (CURE) Trial. *Circulation* 110:1202-1208.

Fox KA, Poole-Wilson PA, Henderson RA, *et al* (2002a) Interventional versus conservative treatment for patients with unstable angina or non-ST elevation myocardial infarction: the British Heart Foundation RITA 3 randomised trial. *Lancet* 360:743-751.

FRISC II Investigators (2001) Invasive compared with non-invasive treatment in unstable coronary artery disease. Fragmin and fast revascularisation during instability in coronary artery disease. *Lancet* 354:708-715.

Gao G, Wu Y, Grunkeimeier GL, Furnary AP, Starr A (2006) Long-term survival of patients after coronary artery bypass graft surgery: comparison of the pre-stent and post-stent eras. *Ann Thorac Surg* 82:806-810.

Gaudino M, Cellini C, Pragliola C, *et al* (2005) Arterial versus venous bypass grafts in patients with in-stent restenosis. *Circulation* 112:1265-1269.

Gomes WJ, Buffolo E (2006) Coronary stentig and inflammation: implications for further surgical and medical treatment. *Ann Thorac Surg* 81:1918-1925.

Gomes WJ, Giannotti-Filho O, Paez RP, Hossne NA Jr, Catani R, Buffolo E (2003) Coronary artery and myocardial inflammatory reaction induced by intracoronary stent. *Ann Thorac Surg* 76:1528-1532.

Hamm CW, Reimers J, Ischinger T, Rupprecht HJ, Berger J, Bleifeld W (1994) A randomized study of coronary angioplasty compared with bypass surgery in patients with symptomatic multivessel coronary disease. German Angioplasty Bypass Surgery Investigation (GABI). *N Engl J Med* 331:1037-1043.

Hannan EL, Racz MJ, Walford G, *et al* (2005) Long-term outcomes of coronary-artery bypass grafting versus stent implantation. *N. Engl J Med* 352:2174-2183.

Henderson RA, Pocock SJ, Sharp SJ, *et al* (1998) Long-term results of RITA-1 trial: clinical and cost comparisons of coronary angioplasty and coronary-artery bypass grafting. Randomised Intervention Treatment of Angina. *Lancet* 352:1419-1425.

Hueb W, Lopes NH, Gersh BJ, *et al* (2007) Five-year follow-up of the Medicine, Angioplasty, or Surgery Study (MASS II): a randomized controlled clinical trial of 3 therapeutic strategies for multivessel coronary artery disease. *Circulation* 115:1082-1089.

Keogh B (2004) Adult Cardiac Surgical Database Report. In: Fifth National Adult Cardiac Surgical Database Report 2003: improving outcomes for patients (Keogh B, Kinsman R, eds), p352. Henley-on-Thames: Dendrite Clinical Systems.

Levine GN, Lincoff AM, Ferguson JJ 3rd, *et al* (2005) Utilization of catheterization and revascularization procedures in patients with non-ST segment elevation acute coronary syndrome over the last decade. *Catheter Cardiovasc Interv* 66:149-157.

Maynard SJ, Scott GO, Riddell JW, Adgey AAJ (2000) Management of acute coronary syndromes. *BMJ* 321:220-223.

Mercado N, Wijns W, Serruys PW, *et al* (2005) One-year outcomes of coronary artery bypass graft surgery versus percutaneous coronary intervention with multiple stenting for multisystem disease: a meta-analysis of individual patient data from randomized clinical trials. *J Thorac Cardiovasc Surg* 130:512-519.

Monteiro P (2006) Impact of early coronary artery bypass graft in an unselected acute coronary syndrome patient population. *Circulation* 114[suppl I]:I-467-I-472.

Reynolds MR, Neil N, Ho KK, *et al* (2003) Clinical and economic outcomes of multivessel coronary stenting compared with bypass surgery: a single-center US experience. *Am Heart J* 145:334-342.

Riezebos RK, Ronner E, Ter Bals E, *et al* (2008) Immediate versus deferred coronary angioplasty in non-ST-elevation acute coronary syndromes. *Heart* [Epub ahead of print].

Rodriguez A, Baldi J, Fernández Pereira C, *et al* (2005) Five-year follow-up of the Argentine randomized trial of coronary angioplasty with stenting versus coronary bypass surgery in patients with multiple vessel disease (ERACI II). *J Am Coll Cardiol* 46:582-588.

Rodriguez A, Bernardi V, Navia J, *et al* (2001) Argentine randomized study: coronary angioplasty with stenting versus coronary bypass surgery in patients with multiple-vessel disease (ERACI II): 30-Day and one-Year follow-up results. (*J Am Coll Cardiol* 37:51-58).

Serruys PW, Ong ATL, van Herwerden LA, *et al* (2005) Five-year outcomes after coronary stenting versus bypass surgery for the treatment of multivessel disease: the final analysis of the Arterial Revascularization Therapies Study (ARTS) randomized trial. *J Am Coll Cardiol* 46:575-81.

Serruys PW, Unger F, Sousa JE, *et al* (2001) Comparison of coronary-artery bypass surgery and stenting for the treatment of multivessel disease. *N Engl J Med* 344:1117-1124.

SoS Investigators (2002) Coronary artery bypass surgery versus percutaneous coronary intervention with stent implantation in patients with multivessel coronary artery disease (the Stent or Surgery Trial): a randomized controlled trial. *Lancet* 360:965-970.

Steg PG, Goldberg RJ, Gore JM, *et al* (2002) Baseline characteristics, management practices, and in-hospital outcomes of patients hospitalized with acute coronary syndromes in the Global Registry of Acute Coronary Events (GRACE). *Am J Cardiol* 90:358-363.

Thielmann M, Leyh R, Massoudy P, *et al* (2006) Prognostic significance of multiple previous coronary interventions in patients undergoing elective coronary artery bypass surgery. *Circulation* 114:I-441-I-447.

Thygesen K, Alpert JS, White HD; Joint ESC/ACCF/AHA/WHF Task Force for the Redefinition of Myocardial Infarction (2007) Universal definition of myocardial infarction. *Circulation* 116:2634-2653.

van Domburg RT, Takkenberg JJ, Noordzij LJ, *et al* (2005) Late outcome after stenting or coronary artery bypass surgery for the treatment of multivessel disease: a single-center matched-propensity controlled cohort study. *Ann Thorac Surg* 79:1563-1569.

Vicenzi MN, Meislitzer T, Heitzinger B, Halaj M, Fleisher LA, Metzler H (2006) Coronary artery stenting and non-cardiac surgery – a prospective outcome study. *Br J Anaesth* 96:686-693.

WHO (2007) Fact sheet N°317: cardiovascular diseases.

WHO (2005) Preventing chronic disease: a vital investment.

WHO (2002) The World Health Report 2002: reducing risks, promoting healthy life.