



ARTIGO ORIGINAL

Síndromes coronárias agudas sem supradesnivelamento-ST nos octogenários: aplicabilidade dos *scores* GRACE e CRUSADE



Ana Faustino*, Paula Mota, Joana Silva, em nome dos Investigadores do Registo Nacional de Síndromes Coronárias Agudas da Sociedade Portuguesa de Cardiologia¹

Serviço de Cardiologia, Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra – Hospital Geral, Coimbra, Portugal

Recebido a 18 de novembro de 2013; aceite a 24 de janeiro de 2014

Disponível na Internet a 12 de outubro de 2014

PALAVRAS-CHAVE

Hemorragia;
Intervenção;
Mortalidade;
Octogenários;
Prognóstico
intra-hospitalar;
Síndromes coronárias
agudas

Resumo

Introdução: A avaliação do risco isquémico e hemorrágico é fundamental na abordagem dos idosos com síndromes coronárias agudas, mas tem sido pouco estudada.

Objetivo: Este estudo pretende avaliar a adequação dos *scores* GRACE e CRUSADE a doentes com síndrome coronária aguda sem supradesnivelamento-ST e idade ≥ 80 anos, e identificar os principais preditores de mortalidade intra-hospitalar e hemorragia *major* nesta população.

Métodos: Foram avaliados 544 doentes com idade ≥ 80 anos com síndrome coronária aguda sem supradesnivelamento-ST, incluídos no Registo Português de Síndromes Coronárias Agudas. Foram identificados os preditores de mortalidade intra-hospitalar e de hemorragia *major* durante o internamento. Criaram-se modelos preditores destes *endpoints*, posteriormente comparados com os *scores* GRACE e CRUSADE, e avaliada a sua adequação à população em estudo.

Resultados: A realização de coronariografia associou-se a redução do risco de mortalidade intra-hospitalar e não se associou a aumento do risco de hemorragia *major* (OR 0,2, IC 95% 0,006-0,49, $p = 0,001$). A hemorragia *major* foi preditora independente de mortalidade intra-hospitalar (OR 10,9, IC 95% 2,36-50,74, $p = 0,002$), e associou-se a comorbilidades e à terapêutica farmacológica instituída. O *score* GRACE apresentou boa acuidade diagnóstica para mortalidade intra-hospitalar (AUC 0,75, IC 95% 0,63-0,87, $p < 0,001$), mas o CRUSADE mostrou fraca capacidade discriminatória de hemorragia *major* (AUC 0,51, IC 95% 0,30-0,63, $p = 0,942$), contrariamente ao modelo preditor (AUC 0,68, IC 95% 0,52-0,84, $p = 0,032$).

Conclusões: O *score* GRACE é adequado para avaliação de risco nos octogenários, mas o CRUSADE é desajustado, sendo necessários novos *scores* para a avaliação de risco hemorrágico nesta faixa etária.

© 2013 Sociedade Portuguesa de Cardiologia. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Todos os direitos reservados.

* Autor para correspondência.

Correio eletrónico: anacatarina.faustino@gmail.com (A. Faustino).

¹ Centro Nacional de Coleção de Dados em Cardiologia, Sociedade Portuguesa de Cardiologia.

KEYWORDS

Bleeding;
Intervention;
Mortality;
Octogenarian
patients;
In-hospital prognosis;
Acute coronary
syndromes

Non-ST-elevation acute coronary syndromes in octogenarians: Applicability of the GRACE and CRUSADE scores

Abstract

Introduction: Assessment of ischemic and bleeding risk is critical for the management of elderly patients with acute coronary syndromes, but it has been little studied.

Objective: This study aims to assess the applicability of the GRACE and CRUSADE scores in patients aged ≥ 80 years with non-ST-elevation acute coronary syndrome (NSTEMI-ACS), and to identify the main predictors of in-hospital mortality and major bleeding in this population.

Methods: We analyzed 544 patients aged ≥ 80 years with NSTEMI-ACS included in the Portuguese Registry on Acute Coronary Syndromes and identified the predictors of in-hospital mortality and major bleeding during hospitalization. Prediction models were created for these endpoints, then compared with the GRACE and CRUSADE scores, and their applicability to the study population was assessed.

Results: Use of coronary angiography was associated with reduced risk of in-hospital mortality, without increasing risk of major bleeding (OR 0.2, 95% CI 0.006-0.49, $p=0.001$). Major bleeding was an independent predictor of in-hospital mortality (OR 10.9, 95% CI 2.36-50.74, $p=0.002$), and was associated with comorbidities and pharmacological therapy during hospitalization. The GRACE score showed good diagnostic accuracy for in-hospital mortality (AUC 0.75, 95% CI 0.63-0.87, $p<0.001$), but the CRUSADE score had weak discriminatory capacity for major bleeding (AUC 0.51, 95% CI 0.30-0.63, $p=0.942$), unlike our prediction model (AUC 0.68, 95% CI 0.52-0.84, $p=0.032$).

Conclusions: The GRACE score is suitable for risk assessment in octogenarians with NSTEMI-ACS, but the CRUSADE score is inadequate, and new scores are required to assess bleeding risk in this age-group.

© 2013 Sociedade Portuguesa de Cardiologia. Published by Elsevier España, S.L.U. All rights reserved.

List of abbreviations

AAS	Ácido acetilsalicílico
AI	Angina instável
AUC	Área debaixo da curva
DPOC	Doença pulmonar obstrutiva crónica
EAMNST	Enfarte agudo do miocárdio sem supradesnívelamento do segmento ST
HM	Hemorragia major
MIH	Mortalidade intra-hospitalar
MP	Modelo predictor
RNSCA	Registo Nacional de Síndromes Coronárias Agudas
SCANST	Síndromes Coronárias Agudas sem supradesnívelamento do segmento ST

Introdução

A estratégia terapêutica invasiva associada a medicação antitrombótica mais agressiva nos doentes com síndrome coronária aguda sem supradesnívelamento do segmento ST (SCANST) tem demonstrado reduzir as complicações isquémicas, associando-se, contudo, ao aumento de complicações hemorrágicas¹⁻⁴. A ponderação do risco-benefício destas terapêuticas é fundamental para a redução da

mortalidade nesta população de doentes, sendo atualmente recomendada pela Sociedade Europeia de Cardiologia a utilização de *scores* de estratificação de risco isquémico, como o GRACE⁵, e de risco hemorrágico, como o CRUSADE⁶.

A idade avançada associa-se a maior prevalência e extensão de doença coronária, maior risco de complicações isquémicas e mortalidade, sendo que 30% das mortes relacionadas com enfarte agudo do miocárdio ocorrem em doentes com mais de 85 anos⁷ e que a principal causa de morte nos doentes com ≥ 75 anos se deve a complicações isquémicas⁸. Tendo em conta este aumento de risco, os mais idosos serão, em teoria, os que mais beneficiam das terapêuticas com impacto prognóstico⁹⁻¹¹. Contudo, esta faixa etária apresenta características próprias, como a presença de múltiplas comorbilidades, redução da capacidade para as atividades de vida diária, fragilidade fisiológica, psicológica e cognitiva, que influenciam o prognóstico após SCANST e que limitam o benefício de terapêuticas mais agressivas¹¹. Por outro lado, nos idosos também se encontra alterada a metabolização de fármacos, em virtude da deterioração da função renal e hepática, interação medicamentosa por polimedicação, alteração da composição corporal e comorbilidades. Estes fatores condicionam maior vulnerabilidade à terapêutica e são responsáveis pelo aumento significativo das complicações hemorrágicas nesta faixa etária¹¹, conduzindo ao receio da utilização de terapêuticas invasivas e medicação antitrombótica agressiva nos idosos, apesar do potencial benefício. Este facto tem-se traduzido, nas

diferentes séries publicadas, numa percentagem baixa de acesso às referidas terapêuticas nas faixas etárias mais avançadas, mesmo na ausência de contraindicações^{10,11}.

Apesar da complexidade acrescida na orientação dos idosos com SCANST, os dados existentes são limitados para a faixa etária acima dos 80 anos, em virtude destes doentes terem sido frequentemente excluídos dos ensaios clínicos^{7,11}. As recomendações atuais para esta população baseiam-se, portanto, na extrapolação de dados obtidos para doentes mais jovens, que pode não refletir a realidade deste extremo cronológico, não se conhecendo, nomeadamente, se os *scores* recomendados para avaliação de risco isquémico e hemorrágico se adequam a esta faixa etária.

A obtenção de conhecimento através de outras fontes, como os registos, adquire, por isso, especial relevância nesta população. O Registo Nacional de Síndromes Coronárias Agudas da Sociedade Portuguesa de Cardiologia (RNSC)¹² apresenta a robustez necessária para a avaliação desta população, como demonstrado por outros trabalhos resultantes da sua atividade^{13,14}.

Este trabalho tem como principal objetivo avaliar a adequação dos *scores* GRACE e CRUSADE em doentes com SCANST e idade ≥ 80 anos, e adicionalmente identificar os principais preditores de mortalidade intra-hospitalar (MIH) e hemorragia *major* (HM) nesta população.

Métodos

Desenho do estudo

Estudo observacional, multicêntrico, de doentes incluídos prospetivamente na segunda fase do Registo Nacional de Síndromes Coronárias Agudas (RNSCA)¹³, com o diagnóstico de SCANST e idade ≥ 80 anos. Foram avaliados os preditores de MIH e HM durante o internamento e criados modelos preditores (MP) destes *endpoints*. Os *scores* GRACE, CRUSADE, MP-MIH e MP-HM foram posteriormente avaliados e comparados na predição de MIH e HM.

Seleção de doentes

Foram avaliados 544 doentes consecutivos com idade ≥ 80 anos e diagnóstico de SCANST incluídos no RNSCA no período de 1 de outubro de 2010 a 25 de outubro de 2012, provenientes de 14 hospitais portugueses.

A definição de SCANST incluiu os diagnósticos de admissão: enfarte agudo do miocárdio sem supradesnivelamento do segmento ST (EAMNST: ausência de supradesnivelamento persistente [< 30 minutos] do segmento ST associada a elevação dos marcadores de necrose miocárdica [troponina ou CK-mb] em contexto clínico sugestivo de isquemia miocárdica), e angina instável (AI: clínica sugestiva de angor ou equivalente anginoso, associada ou não a alterações eletrocardiográficas indicativas de isquemia, na ausência de elevação de biomarcadores de necrose do miocárdio).

O RNSCA¹² é um estudo observacional com inclusão contínua e prospetiva de doentes adultos (> 18 anos) com o diagnóstico de síndrome coronária aguda com < 48 h de evolução. Foram excluídos deste registo enfartes dos tipos 4, 5 e 2 (classificação de acordo com a redefinição do

enfarte do miocárdio de 2007 da *Joint ESC/ACCF/AHA/WHF Task Force*)¹⁵. Informação adicional em relação ao protocolo deste registo pode ser consultada no sítio da Sociedade Portuguesa de Cardiologia¹⁶.

Colheita de dados

De entre as variáveis existentes no RNSCA, foram avaliadas as seguintes, que foram incluídas na análise univariável: dados demográficos (idade, género, índice de massa corporal); fatores de risco cardiovascular (definidos por história conhecida de hipertensão arterial, diabetes, dislipidemia, tabagismo atual [se consumo até 30 dias antes da admissão], e história familiar de doença coronária); antecedentes pessoais cardiovasculares (antecedentes de enfarte agudo do miocárdio, insuficiência cardíaca, acidente vascular cerebral/acidente isquémico transitório) e antecedentes não-cardiovasculares (neoplasia, hemorragia [clínicamente significativa ou que tenha colocado a vida em risco], demência, doença pulmonar obstrutiva crónica [DPOC], insuficiência renal crónica [definida como história prévia ou presença de pelo menos um dos seguintes critérios: creatinina prévia ao internamento > 2 mg/dL, diálise ou transplante renal]); medicação prévia à admissão (antiagregantes [aspirina, clopidogrel, ambos, outros]; anticoagulantes [antagonistas da vitamina K, outros]); dados relativos à admissão hospitalar (local, forma de transporte para o hospital, clínica, tensão arterial, frequência cardíaca, classe Killip¹⁷, infradesnivelamento do segmento ST no eletrocardiograma, e avaliação analítica à admissão [elevação isolada de troponina, valor de hemoglobina, hematócrito, plaquetas, glicemia, HbA1c e creatinina]). O valor do hematócrito foi calculado a partir da hemoglobina, de acordo com a equação descrita por Bain e Bates¹⁸ (hematócrito = hemoglobina [g/dL] $\times 3$). O valor do *clearance* de creatinina foi estimado através da fórmula de Cockcroft-Gault¹⁹. Foram ainda avaliados dados relativos ao internamento, tais como a duração, variáveis analíticas (hemoglobina mínima, creatinina máxima), medicação administrada (antiagregantes: ácido acetilsalicílico [AAS]), clopidogrel, outros não-AAS/clopidogrel; anticoagulantes: heparina não fracionada, enoxaparina, fondaparinux, antagonistas da vitamina K, outros; inibidores da glicoproteína IIb/IIIa, bloqueador-beta, inibidor do enzima de conversão da angiotensina ou antagonista dos recetores de angiotensina, estatina, nitratos, antagonistas do cálcio, ivabradina, antagonistas da aldosterona, diuréticos, antiarrítmicos, insulina, antidiabéticos orais, inotrópicos, levosimendan), realização de coronariografia, acesso vascular, uso de sistemas de encerramento arterial, artéria *culprit*, número de vasos com estenose $\geq 50\%$, angioplastia, tipo de *stent* utilizado, revascularização cirúrgica, função ventricular esquerda, tratamentos como implantação de *pacemaker* provisório, balão intra-aórtico, ventilação mecânica invasiva e não invasiva, e ainda complicações verificadas durante o internamento (re-enfarte, complicações mecânicas, arritmias, paragem cardiorrespiratória reanimada, acidente vascular cerebral, insuficiência cardíaca, HM e morte).

Os *scores* GRACE⁵ (avaliação de MIH) e CRUSADE⁶ foram calculados para todos os doentes.

Esclarecimentos adicionais no que respeita à definição das diferentes variáveis podem ser obtidos por consulta do sítio da Sociedade Portuguesa de Cardiologia²⁰.

Endpoints do estudo

Os *endpoints* deste estudo corresponderam à avaliação de MIH e HM.

A MIH foi definida como morte de qualquer causa ocorrida durante o internamento por SCANST. A HM foi definida como ocorrência durante o internamento de hemorragia intracraniana ou hemorragia com compromisso hemodinâmico requerendo intervenção (critérios *Global Use of Strategies to Open Occluded Arteries*²¹ – GUSTO). A seleção dos critérios GUSTO para definição de HM deveu-se ao facto de ser esta a classificação utilizada no RNSCA. Contudo, os autores consideram que se trata também da classificação mais adequada à população e aos objetivos do estudo, uma vez que importa identificar a hemorragia suficientemente grave para justificar a não utilização de terapêuticas efetivas na redução das complicações isquémicas, mas que aumentam o risco hemorrágico no SCA.

Análise estatística

Foi realizada uma caracterização global da amostra considerando todos os parâmetros avaliados. As variáveis categóricas foram caracterizadas por frequências absolutas e relativas, e as variáveis contínuas recorrendo à média e desvio padrão.

Foram determinados os preditores independentes de cada um dos *endpoints* considerados, MIH e HM, tendo-se realizado uma análise univariável em que se testou a associação entre o *endpoint* e cada um dos potenciais preditores. No caso das variáveis categóricas recorreu-se ao teste Qui-Quadrado e no caso de variáveis contínuas recorreu-se ao teste T. Sempre que os pressupostos de utilização do teste T não eram satisfeitos utilizou-se o teste Mann-Whitney. A normalidade da distribuição dos valores das variáveis contínuas e a igualdade das suas variâncias foram testadas usando o teste Kolmogorov-Smirnov e o teste de Levene, respetivamente.

Foram aplicadas técnicas de regressão logística para identificar os preditores independentes de MIH e HM tendo em conta todas as variáveis com significância estatística (método *Stepwise Forward* com teste razão de verosimilhanças). As variáveis identificadas como preditoras independentes de HM foram adicionalmente avaliadas por regressão logística (método *Stepwise Forward* com teste razão de verosimilhanças), incluindo-se no modelo as variáveis utilizadas no *score* CRUSADE, e separadamente variáveis relativas à medicação realizada durante o internamento: dupla antiagregação, ou a associação desta a anticoagulantes (terapêutica tripla) ou a inibidores da glicoproteína IIb/IIIa (antiagregação tripla). Os valores *p* de entrada e saída do modelo considerados foram 0,10 e 0,15, respetivamente. O risco de ocorrência de cada *endpoint* associado a cada preditor foi estimado por intermédio do *Odds ratio* e respetivo intervalo de confiança (IC) a 95%.

Por regressão logística (método *enter*) foram criados MP de MIH e de HM com base em variáveis presentes à

admissão hospitalar, com significância estatística para cada *endpoint* ou que adicionalmente apresentavam interesse clínico: MP-MIH – fração de ejeção do ventrículo esquerdo < 30%, classe Killip > 1, infradesnivelamento do segmento ST no eletrocardiograma, tensão arterial sistólica, frequência cardíaca, glicemia, creatinina, elevação isolada de troponina; MP-MH – antecedentes de hemorragia, antecedentes de DPOC, classe Killip à admissão > 1 e creatinina à admissão. A calibração dos modelos foi avaliada através do teste de Hosmer-Lemeshow.

A partir dos coeficientes de regressão estimados foram determinados os valores preditos de cada modelo para posterior avaliação da sua capacidade discriminatória, que foi feita estimando a área sob as curvas ROC (*Receiver Operating Characteristic Curve*), para além da determinação da sensibilidade e especificidade. Estas curvas avaliam a capacidade de um modelo atribuir uma probabilidade mais elevada de eventos aos doentes que atingiram o *endpoint* em estudo. Desta forma avaliou-se a acuidade diagnóstica do *score* GRACE e do MP-MIH para MIH, e do *score* CRUSADE e do MP-HM para HM. A comparação das curvas ROC para MIH e para HM foi feita com recurso ao software MedCalc para Windows versão 9.2.0.1. A restante análise estatística foi realizada usando o software SPSS versão 19, com o teste definido por Hanley e McNeil (1982, 1983). O nível de significância utilizado nesta análise foi de 5%.

Resultados

Caracterização da população

As características dos 544 doentes avaliados são apresentadas na [Tabela 1](#). A idade mínima incluída na amostra foi de 80 anos, enquanto a máxima foi de 92 anos, com uma média de 84 anos. O diagnóstico de admissão foi EAMNST em 91% (n = 495) dos doentes, e AI em 9% (n = 49). A [Figura 1](#) apresenta a distribuição da população e dos doentes com MIH e HM pelos diferentes grupos de risco dos *scores* GRACE e CRUSADE, respetivamente. Na população em estudo, 93,6% dos doentes que atingiram o *endpoint* MIH foram classificados no grupo de alto risco pelo *score* GRACE; já o *score* CRUSADE classificou apenas 53,9% dos doentes com HM na classe de risco alto ou muito alto ([Figura 1](#)).

Cerca de 98% dos doentes foram medicados com AAS, 86,9% com clopidogrel e 5,9% com inibidores da glicoproteína IIb/IIIa . A enoxaparina foi o anticoagulante mais frequentemente utilizado. Foi realizada coronariografia em 59,4% dos doentes, angioplastia em 34,7% e cirurgia de revascularização em 14,7%. Esta população apresentou um *score* GRACE de 161 ± 27 e CRUSADE de 44 ± 14 . A duração mediana do internamento foi de cinco dias (P25: 3; P75: 8), tendo sido observado o *endpoint* MI em 6,6% e HM em 2,9% ([Tabela 1](#)).

Preditores de mortalidade intra-hospitalar

Em análise univariada, a MIH associou-se a valores mais elevados de frequência cardíaca e creatinina à admissão, creatinina máxima, presença à admissão de classe Killip > 1, infradesnivelamento do segmento ST, elevação não isolada de troponina e valores mais baixos de tensão

Tabela 1 Características basais da população em estudo

Descrição população, n = 544		Apresentação clínica (admissão)	
Dados demográficos		Apresentação clínica (admissão)	
Idade, anos	84 ± 4	Insuficiência cardíaca, % (n)	35,1% (191)
Sexo masculino, % (n)	53,1% (289)	Paragem cardíaca, % (n)	1,8% (10)
IMC, kg/m ²	26 ± 4	Frequência cardíaca, bpm	81 ± 21
Fatores de risco cardiovascular, % (n)		TA sistólica, mmHg	142 ± 30
Hipertensão arterial	85,7% (466)	ECG com infra-ST, % (n)	43,8% (238)
Diabetes	29,2% (159)	Parâmetros laboratoriais (admissão)	
Dislipidemia	49,1% (267)	Hematócrito, %	37,6 ± 7,2
Fumador	1,5% (8)	Glicemia, mg/dL	127 (106; 170)
Ex-fumador	12,1% (66)	Creatinina, mg/dL	1,1(0,9; 1,5)
História familiar de DC	0,6% (3)	<i>Clearance</i> , mL/min*	42,8 (31,8; 55,4)
Antecedentes, % (n)		Elevação MNM, % (n)	20,7% (97)
Enfarte	30% (163)	BNP, pg/mL	127 (106; 170)
Revascularização prévia	22,8% (124)	NT-proBNP, pg/mL	5.400 (1.714; 12.600)
AVC/AIT	13,4% (73)	Coronariografia e revascularização miocárdica	
Doença arterial periférica	9,6% (52)	Coronariografia	59,4% (323)
Insuficiência renal crónica	17,8% (97)	Angioplastia	34,7% (189)
DPOC, % (n)	7,9% (43)	Cirurgia (revascularização)	14,7% (80)
Hemorragia	3,5% (19)	Outras terapêuticas	
Neoplasia	6,8% (37)	VM invasiva	1,8% (10)
Demência	4,6% (25)	VM não-invasiva	4,0% (22)
Insuficiência cardíaca	17,8% (97)	<i>Pacemaker</i> provisório	1,3% (7)
Scores de risco		Balão intra-aórtico	0,4% (2)
GRACE (MIH)	161 ± 27	Inotrópicos	3,9% (21)
CRUSADE	44 ± 14	Levosimendan	0,9% (5)
Diagnóstico de admissão		AAS	97,6% (531)
Enfarte sem supra-ST, % (n)	91% (495)	Clopidogrel	86,9% (473)
Angina instável, % (n)	9% (49)	Inibidores Gp IIb/IIIa	5,9% (32)
Eventos (internamento)		Heparina não-fraccionada	13,6% (74)
Hemorragia <i>major</i>	2,9% (16)	Enoxaparina	76,3% (415)
Morte intra-hospitalar	6,6% (36)	Fondaparinux	13,8% (75)

AAS: ácido acetilsalicílico; AIT: acidente isquémico transitório; AVC: acidente vascular cerebral; BNP: peptídeo natriurético do tipo B; DC: doença coronária; DPOC: doença pulmonar obstrutiva crónica; ECG: eletrocardiograma; IMC: índice de massa corporal; MNM: marcadores de necrose do miocárdio; NT-proBNP: porção N-terminal do pro-BNP; TA: tensão arterial; VM: ventilação mecânica.

As variáveis com distribuição não-normal são apresentadas como: mediana (percentil 25; percentil 75).

* *Clearance* de creatinina estimado pela fórmula Cockcroft-Gault.

arterial sistólica (Tabela 2). A sobrevivência durante o internamento associou-se a medicação mais frequente com bloqueadores-beta, antagonistas do cálcio e IECA/ARA, a realização de coronariografia e angioplastia, e à ausência de

doença do tronco comum (Tabela 2). Os doentes que faleceram no internamento necessitaram mais frequentemente de terapêutica com levosimendan, inotrópicos, ventilação mecânica e *pacemaker* provisório. Também apresentaram

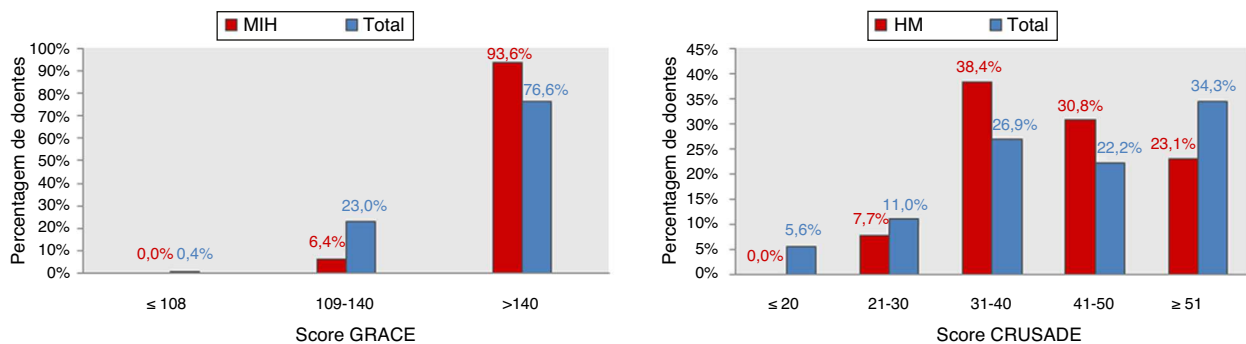


Figura 1 Distribuição da população total e dos doentes com eventos de acordo com a pontuação dos scores GRACE e CRUSADE. HM: hemorragia *major*; MIH: mortalidade intra-hospitalar.

Tabela 2 Variáveis associadas a mortalidade intra-hospitalar em análise univariada

Preditores de MIH – análise univariada	MIH = 0	MIH = 1	p
<i>Avaliação clínica e laboratorial</i>			
FC admissão, bpm	81 ± 21	89 ± 24	0,021
TAS admissão, mmHg	144 ± 30	121 ± 30	< 0,001
Classe Killip > 1 admissão, % (n)	24,6% (125)	69,4% (25)	< 0,001
Infra-ST admissão, % (n)	39,5% (215)	63,9% (23)	0,014
Elevação isolada de troponina, % (n)	18,7% (95)	5,6% (2)	0,037
Creatinina admissão, mg/dL	1,41 ± 1,34	1,46 ± 0,57	0,022
Creatinina máxima, mg/dL	1,6 ± 1,08	2,28 ± 1,02	< 0,001
Glicemia admissão, mg/dL	148 ± 70	178 ± 132	0,015
<i>Terapêutica (internamento)</i>			
Bloqueador-beta, % (n)	73,8% (375)	44,4% (16)	< 0,001
IECA/ARA, % (n)	84,2% (428)	58,3% (21)	< 0,001
Antagonista do cálcio, % (n)	15,7% (80)	2,8% (1)	0,033
Inotrópico, % (n)	2,6% (13)	22,2% (8)	< 0,001
Levosimendan, % (n)	0,4% (2)	8,3% (3)	< 0,001
Coronariografia, % (n)	62,2% (316)	19,4% (7)	< 0,001
TC sem estenose significativa, % (n)	45,7% (232)	8,3% (3)	0,002
Angioplastia, % (n)	36,8% (187)	5,6% (2)	< 0,001
Ventilação mecânica invasiva, % (n)	1,2% (6)	11,1% (4)	< 0,001
Ventilação mecânica não invasiva, % (n)	2,4% (12)	27,7% (10)	< 0,001
Pacemaker provisório, % (n)	0,8% (4)	7,7% (3)	< 0,001
<i>Complicações (internamento)</i>			
Fração ejeção VE < 30%, % (n)	3,1% (16)	30,6% (11)	< 0,001
Insuficiência cardíaca, % (n)	26,6% (135)	75% (27)	< 0,001
Complicação mecânica, % (n)	0%	11,1% (4)	< 0,001
Re-enfarte, % (n)	1,4% (7)	7,7% (3)	0,003
TV mantida, % (n)	0,6% (3)	13,9% (5)	< 0,001
Paragem CR reanimada, % (n)	1,2% (6)	11,1% (4)	< 0,001
Hemorragia <i>major</i> , % (n)	2,6% (13)	8,3% (3)	< 0,001

CR: cardiopulmonar; FC: frequência cardíaca; MIH: mortalidade intra-hospitalar; TAS: tensão arterial sistólica; TC: tronco comum.

maior prevalência de complicações isquêmicas e hemorrágicas (Tabela 2). Não foi identificada associação da MIH com a idade, fatores de risco CV, medicação prévia, acesso vascular ou sistemas de encerramento arterial utilizados na coronariografia, no tipo de *stent* utilizado na angioplastia ou na realização de cirurgia de revascularização miocárdica.

Em análise multivariada, foram preditores independentes de MIH a classe Killip à admissão > 1, fração de ejeção do ventrículo esquerdo < 30% e a ocorrência de HM – a qual aumentou quase 11 vezes o risco de MIH (Tabela 3). A realização de coronariografia nesta população mostrou ser protetora (Tabela 3).

Score GRACE e Modelo Preditor de Mortalidade Intra-hospitalar para identificação de mortalidade intra-hospitalar

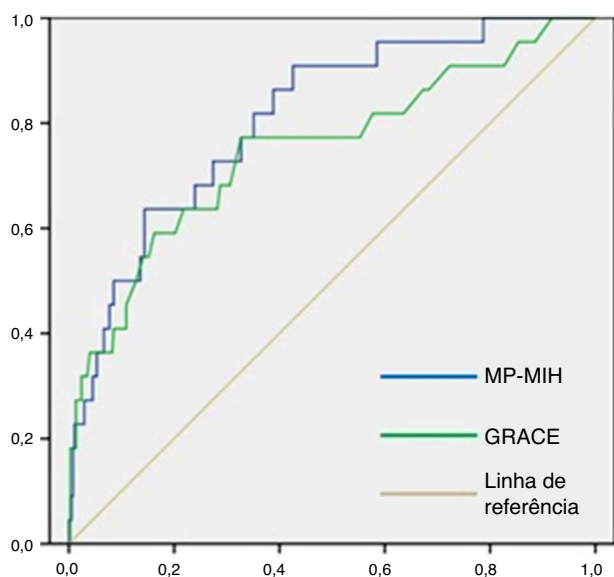
O *score* GRACE mostrou uma boa acuidade diagnóstica para identificar os doentes que faleceram durante o internamento, com uma área debaixo da curva ROC (AUC) de 0,75, IC 95% 0,63-0,87, $p < 0,001$ (Figura 1). O *Youden index* identificado para este *score* foi 170 (sensibilidade 77%, especificidade 67%).

O MP-MIH apresentou uma boa calibração para MIH, de acordo com o teste de *Hosmer-Lemeshow* ($p = 0,533$).

Tabela 3 Variáveis associadas a mortalidade intra-hospitalar em análise multivariada

Preditores de MIH – análise multivariada	OR	IC 95%	p
Classe Killip > 1 admissão	3,5	1,41–8,87	0,007
Fração de ejeção do VE < 30%	16,9	6,17–50,74	< 0,001
Hemorragia <i>major</i>	10,9	2,36–50,74	< 0,001
Coronariografia	0,2	0,006–0,49	0,001

IC: intervalo de confiança; MIH: mortalidade intra-hospitalar; OR: *Odds ratio*; p: significância estatística.



	MIH	AUC	IC 95%	p
GRACE		0,75	0,63-0,87	<0,001
MP-MIH		0,81	0,72-0,90	<0,001
Diferença		0,06	0,239

Figura 2 Análise de curvas ROC do GRACE e do MP-MIH para avaliação de mortalidade intra-hospitalar.

Diferença: diferença entre as áreas debaixo das duas curvas ROC.

A análise de curvas ROC mostrou uma excelente capacidade discriminativa de MIH (AUC 0,81, IC 95% 0,72-0,90, $p < 0,001$) sem que, no entanto, se tenha verificado diferença significativa (0,06, $p = 0,239$) entre as AUC dos dois modelos (Figura 2).

Preditores de hemorragia *major* durante o internamento

O *endpoint* HM associou-se a antecedentes de hemorragia ou de DPOC, a classe Killip à admissão > 1 , a valores mais elevados de creatinina máxima e a mais baixos de hemoglobina mínima, a terapêuticas durante o internamento com heparina não-fracionada, antiagregantes diferentes de AAS ou clopidogrel, ou antagonistas da aldosterona. Também se associou a prolongamento do internamento e a uma taxa superior de MIH (Tabela 4). Em análise univariada não foi verificada associação entre HM e idade, género, outros fatores de risco cardiovascular, medicação prévia, índice de massa corporal, valores à admissão de hemoglobina, creatinina ou plaquetas, medicação durante o internamento com inibidores da glicoproteína IIb/IIIa , ou com a realização de coronariografia, angioplastia, cirurgia de revascularização miocárdica, quanto ao tipo de *stent* ou acesso vascular utilizado, ou quanto ao uso de sistemas de encerramento arterial.

Quando incluídas em análise multivariada todas as associações significativas previamente referidas, apenas terapêutica médica administrada durante o internamento, nomeadamente heparina não-fracionada, outros antiagregantes que não AAS ou clopidogrel e antagonistas da aldosterona, foram preditores independentes de HM (Tabela 5). A mesma análise incluindo estes preditores independentes e os parâmetros incluídos no score CRUSADE identificou como preditores de HM antecedentes de DPOC, medicação com heparina não-fracionada e com antagonistas da aldosterona (Tabela 5). Incluindo em análise multivariada os preditores independentes iniciais e a terapêutica com dupla antiagregação ou com terapêutica tripla, separadamente, foram obtidos valores marginalmente significativos para DPOC e heparina não-fracionada, tendo sido preditores de HM a terapêutica com antiagregantes não AAS/clopidogrel e com antagonistas da aldosterona

Tabela 4 Variáveis associadas a hemorragia *major* em análise univariada

Preditores de HM – análise univariada	HM = 0	HM = 1	p
Antecedentes			
DPOC, % (n)	7,4% (39)	25% (4)	0,011
Hemorragia, % (n)	3,2% (17)	12,5% (2)	0,039
Avaliação clínica e laboratorial (internamento)			
Classe Killip > 1 admissão, % (n)	10% (53)	31,2% (5)	0,022
Creatinina máxima, mg/dL	1,63 \pm 1,08	2,18 \pm 1,20	0,037
Hemoglobina mínima, g/dL	11,2 \pm 1,9	9,1 \pm 2,4	0,022
Terapêutica (internamento)			
Heparina não-fracionada, % (n)	13,1% (69)	31,2% (5)	0,038
Antiagregantes não-AAS/clopidogrel, % (n)	2,1% (11)	12,5% (2)	0,007
Antagonista da aldosterona, % (n)	12,1% (64)	37,5% (6)	0,003
Duração do internamento			
Dias de internamento	6 \pm 5	10 \pm 3	<0,001
Complicações (internamento)			
Morte intra-hospitalar, % (n)	6,25% (33)	18,8% (3)	0,048

AAS: ácido acetilsalicílico; DPOC: doença pulmonar obstrutiva crónica; HM: hemorragia *major*; p: significância estatística.

Tabela 5 Variáveis associadas a hemorragia *major* em análise multivariada

Preditores de HM – análise multivariada	OR	IC 95%	p
<i>Associações significativas (análise univariada)</i>			
Heparina não-fractionada (internamento)	3,2	1,02–10,1	0,046
Antiagregantes não-AAS/clopidogrel (internamento)	6,6	1,19–36,7	0,031
Antagonista da aldosterona (internamento)	4,1	1,34–12,6	0,014
<i>Preditores prévios (análise multivariada) + parâmetros do score CRUSADE</i>			
DPOC	3,8	1,05–3,87	0,042
Heparina não-fractionada (internamento)	3,4	1,02–11,13	0,047
Antagonista da aldosterona (internamento)	4,9	1,51–15,61	0,008
<i>Preditores prévios (análise multivariada) + dupla anti-agregação (internamento)</i>			
DPOC	3,4	0,96–12,27	0,057
Antiagregantes não-AAS/clopidogrel (internamento)	6,6	1,18–36,58	0,031
Antagonista da aldosterona (internamento)	4,1	1,34–12,54	0,014
<i>Preditores prévios (análise multivariada) + terapêutica tripla (internamento)</i>			
DPOC	3,4	0,96–12,24	0,057
Heparina não-fractionada (internamento)	3,2	1,02–10,07	0,047
Antiagregantes não-AAS/clopidogrel (internamento)	6,6	1,18–36,49	0,031
Antagonista da aldosterona (internamento)	4,1	1,33–12,50	0,014
<i>Preditores prévios (análise multivariada) + tripla antiagregação (internamento)</i>			
DPOC	4,0	1,16–14,01	0,028
Antagonista da aldosterona (internamento)	4,7	1,54–14,35	0,006
Tripla antiagregação (internamento)	16,6	1,64–168,10	0,017

DPOC: doença pulmonar obstrutiva crónica; HM: hemorragia *major*; IC: intervalo de confiança; OR: *Odds ratio*; p: significância estatística.

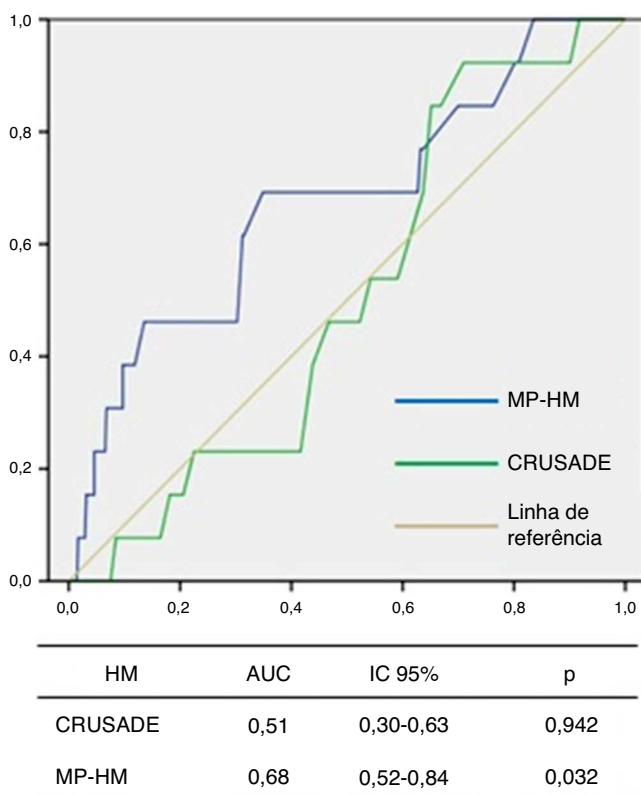


Figura 3 Análise de curvas ROC do CRUSADE e do MP-HM para avaliação de hemorragia *major*.

(Tabela 5). Em análise semelhante incluindo a terapêutica antiagregante tripla, esta foi preditora independente de HM, assim como a DPOC e a terapêutica com antagonistas da aldosterona (Tabela 5).

Score CRUSADE e Modelo Preditor de Hemorragia Major para identificação de hemorragia *major*

Através de análise de curvas ROC, o *score* CRUSADE mostrou não ter acuidade diagnóstica para a identificação de HM nesta população (AUC 0,51, IC 95% 0,30-0,63, $p=0,942$; Figura 3).

O MP-HM apresentou uma boa calibração no teste de *Hosmer-Lemeshow* ($p=0,111$) e, em análise de curvas ROC, mostrou um bom poder discriminatório de HM para a população em estudo (AUC 0,68, IC 95% 0,52-0,84, $p=0,032$; Figura 3).

Discussão

Os dados apresentados sugerem que o *score* GRACE é adequado para avaliação de risco de MIH em octogenários com SCANST, enquanto o CRUSADE parece ser desajustado para avaliação de risco hemorrágico nesta faixa etária. Do que é nosso conhecimento, este é o primeiro estudo realizado até ao momento a avaliar a adequação dos *scores* GRACE e CRUSADE a esta população.

As comorbilidades e os fatores de risco cardiovascular verificados foram semelhantes aos publicados noutras séries de SCANST em doentes idosos^{7,9}.

A incidência de terapêutica antitrombótica nesta amostra atingiu valores idênticos aos apresentados num subestudo da iniciativa CRUSADE (*Can Rapid risk stratification of Unstable angina patients Suppress Adverse outcomes with Early implementation of the ACC/AHA guidelines*)⁷, em doentes com SCANST e idade compreendida entre os 75 e os 89 anos, com exceção de no CRUSADE haver uma frequência maior de medicação com inibidores da glicoproteína IIb/IIIa (29,2 versus 5,9%). A realização de coronariografia e angioplastia reportada nesse grupo de doentes do CRUSADE também foi inferior à verificada nesta população, embora apenas tenham sido apresentados resultados para os procedimentos realizados nas primeiras 48 h após admissão, numa faixa etária com limites diferentes⁷. Uma análise do registo *Acute Coronary Syndromes Israeli Survey*⁹ publicou resultados para doentes com EAMNST com mais de 80 anos, tendo sido verificada uma frequência de coronariografia (55%) ligeiramente inferior à da nossa população (59,4%), em que 91% dos doentes foram admitidos por EAMNST. Ainda assim, em 40% destes idosos não foi realizada coronariografia e 50% não foram submetidos a revascularização.

A realização de coronariografia associou-se a um prognóstico favorável em termos de MIH, mas não se associou a HM. A revascularização com angioplastia também se associou a menor MIH, embora de modo não-independente. Estes dados são consistentes com os apresentados pelo subestudo do *Acute Coronary Syndromes Israeli Survey*⁹ acima mencionado, em que se observou uma redução da mortalidade a um ano com procedimentos de revascularização (HR 0,5, $p=0,004$), redução da mortalidade a um ano (HR 0,4, $p=0,04$) e a 30 dias (HR 0,38, $p=0,02$) com a realização de coronariografia nas primeiras 24 h de evolução de EAMNST em doentes com mais de 80 anos. Também o subestudo do registo CRUSADE⁷ concluiu que a adesão a terapêuticas recomendadas pelas *guidelines*, incluindo cateterização nas primeiras 48 h de evolução, se encontrava associada a redução da MIH em doentes com ACSNST e idade superior a 75 anos.

O valor preditivo superior da coronariografia face à angioplastia verificado nesta população poderá refletir as diferentes estratégias de revascularização realizadas. Por outro lado, a angioplastia não se associou à ocorrência de HM.

Deve-se, contudo, ressaltar o possível viés de seleção originado pelo *status* fisiológico, cognitivo e social dos idosos, que poderá ter contribuído para a seleção dos mais aptos e viáveis para a estratégia invasiva, mas que tem também reconhecido impacto prognóstico⁹. Estes dados salientam a importância do ajuste dos *scores* utilizados na estratificação de risco às características próprias desta faixa etária.

A incidência de MIH e de HM encontrada no RNSCA foi inferior à reportada noutros estudos com população idêntica, nomeadamente no subestudo do registo CRUSADE⁷ – o maior estudo realizado em idosos com SCANST ($n=5.557$), em que se verificou uma MIH de 7,8% (*versus* 6,6%) e HM em 13,1% (*versus* 2,9%). Neste último caso, foi utilizada uma definição de hemorragia mais abrangente, tendo sido também incluídos outros critérios que poderão justificar essa diferença (queda de hematócrito em $\geq 12\%$, hemorragia retroperitoneal, transfusão de glóbulos vermelhos em contexto de hemorragia documentada e com hematócrito basal $< 28\%$, ou transfusão com hematócrito basal $\geq 28\%$)⁷.

A importância das comorbilidades no prognóstico a curto prazo dos doentes com ≥ 80 anos foi bem evidenciada pelos resultados obtidos, sobretudo o contributo da insuficiência cardíaca como predisponente a MIH e HM, e da DPOC para a HM. Ambas se associam a um estado inflamatório crónico, condicionando uma maior fragilidade fisiológica e propiciando anemia. No caso da DPOC, poderão ainda contribuir para HM terapêuticas frequentemente utilizadas neste contexto, como a corticoterapia.

Os nossos resultados reforçam também a relação estreita e independente da HM com a MIH.

O risco acrescido de HM verificado para terapêuticas como a heparina não-fracionada, antiagregantes não-AAS/clopidogrel, antiagregação tripla (inibidores da glicoproteína IIb/IIIa associados a dupla antiagregação) ou antagonistas da aldosterona, poderá relacionar-se com sobredosagem dos mesmos. Com efeito, este tem sido um problema frequentemente reportado nos idosos, associado à deterioração da função renal. Também nas terapêuticas com ajuste de dose em função do peso corporal, como a heparina não-fracionada, tem sido documentada sobredosagem associada a alteração da composição corporal e dos níveis de proteínas nos idosos¹¹. No caso dos antitrombóticos, a sobredosagem poderá aumentar o risco de complicações hemorrágicas. A associação da HM com os antagonistas da aldosterona poderá advir de múltiplos fatores, tais como o possível agravamento da função renal pelo fármaco e a sua maior utilização em doentes com clínica de insuficiência cardíaca.

A escolha das variáveis incluídas em cada um dos modelos criados prendeu-se com o objetivo destes poderem ser aplicados no momento da admissão hospitalar. Por esse motivo, no MP-HM, optou-se por incluir a variável creatinina à admissão, apesar de a significância estatística ter sido verificada para a creatinina máxima, face ao reduzido número de variáveis que seriam incluídas no modelo seguindo o critério inicial. Não se incluiu a hemoglobina de admissão pelo facto do seu valor mínimo, que demonstrou associação a HM, refletir uma consequência óbvia da mesma.

Segundo a nossa análise, o *score* GRACE discriminou de modo adequado os eventos de MIH nesta população, sem diferença significativa em relação ao MP-MIH ajustado; o seu *Youden index* foi superior ao ponto de corte de alto risco de MIH recomendado pelas *guidelines* da Sociedade Europeia de Cardiologia para doentes com SCANST^{1,2} e corresponderá a um ajuste para a faixa etária em avaliação. Contudo, o *score* CRUSADE, também recomendado pelas mesmas *guidelines*, mostrou-se completamente desajustado à predição de HM nesta população. Em parte, este desajuste poderia ser explicado por se ter utilizado uma definição de HM diferente da utilizada no estudo CRUSADE. Ainda assim, seria esperado que o *score* CRUSADE apresentasse alguma capacidade discriminativa para hemorragia grave, como a HM definida pelos critérios GUSTO, o que não se verificou. Numa análise do RNSCA apresentada no ESC Congress 2012²², o *score* CRUSADE mostrou uma capacidade discriminatória bem superior à verificada nesta análise (AUC 0,755, IC 95% 0,69-0,82, $p < 0,001$); contudo, a idade média desta população era 66 ± 13 anos. Estes resultados põem em evidência a necessidade de novos *scores* para predição de risco hemorrágico nos octogenários. O MP-HM criado poderia ser uma alternativa, já que demonstrou uma boa acuidade diagnóstica para

HM. Contudo, tratando-se de um modelo ajustado a esta população, teria de ser validado com outra amostra para garantir a extensibilidade destes resultados à população geral de octogenários com SCANST.

Neste trabalho são apresentados dados do mundo real, com uma distribuição geográfica alargada e um número significativo de doentes para a patologia e faixa etária. Contudo, algumas limitações devem ser consideradas na interpretação dos resultados.

Tratando-se de um estudo observacional, tem de ser considerado um possível viés de seleção das estratégias terapêuticas em função do *status* fisiológico, psicológico, cognitivo e meio social dos doentes, que por sua vez também são fatores com impacto prognóstico. Uma das limitações inerentes a este trabalho prende-se com a falta de informação relativa à fragilidade dos doentes. O RNSCA inclui informação relativa a comorbilidades potencialmente associadas a maior fragilidade como demência, antecedentes de acidente vascular cerebral, neoplasia, insuficiência renal, DPOC, contudo, a fragilidade associada é variável de acordo com a severidade da doença. Assim, e à semelhança de outros estudos abordando esta temática, não se encontra adequadamente descrita e definida a fragilidade nas suas diferentes vertentes: debilidade fisiológica, cognitiva, psicológica ou social, limitações funcionais e qualidade de vida, que, no entanto, tem sido descrita como um fator de prognóstico adverso mais importante nos idosos do que os fatores de risco cardiovascular clássicos ou as comorbilidades¹¹. Estes dados seriam importantes na interpretação das terapêuticas efetuadas, da HM e da MIH.

Apesar de se tratar de um estudo multicêntrico, esta amostra baseia-se nos critérios de admissão do RNSCA: apresentação clínica sugestiva em doentes com < 48 horas de evolução, o que poderá ter conduzido à exclusão de idosos com apresentação atípica, frequente nesta faixa etária e condicionadora de atraso no diagnóstico. Do mesmo modo, apenas foram incluídos os octogenários com SCANST que sobreviveram até à admissão hospitalar, impedindo, assim, que doentes mais graves pudessem ser incluídos na análise. A participação no RNSCA de apenas 14 centros portugueses também não garante a representatividade destes resultados à população portuguesa de octogenários com SCANST.

Neste estudo só foi avaliada a MIH, no entanto, a mortalidade a longo prazo e a informação relativa à qualidade de vida após a alta seriam importantes na avaliação do risco-benefício das diferentes terapêuticas. A MIH foi utilizada como *endpoint* para avaliação de risco isquémico, contudo, tal como se verificou neste trabalho, este *endpoint* reflete também risco hemorrágico. A avaliação do risco isquémico seria mais correta utilizando um *endpoint* como enfarte fatal e não-fatal, mas tal implicaria um seguimento a longo prazo, que limitaria ainda mais a dimensão da amostra.

Conclusões

Nos doentes com SCANST e idade ≥ 80 anos o *score* GRACE adequou-se à predição de MIH, enquanto o CRUSADE se mostrou desajustado na avaliação de risco hemorrágico nesta faixa etária. A presença de sinais de insuficiência cardíaca à admissão, uma fração de ejeção do ventrículo esquerdo < 30% e a ocorrência de HM foram preditores independentes

de MIH. Os principais preditores de HM corresponderam a medicação instituída no internamento e a antecedentes de DPOC. A realização de coronariografia associou-se a um prognóstico favorável durante o internamento em termos de MIH e não aumentou o risco de HM. Estes dados sugerem o benefício de uma estratégia invasiva em doentes selecionados, bem como a necessidade de novos *scores* para avaliação do risco hemorrágico nestes doentes.

Responsabilidades éticas

Proteção de pessoas e animais. Os autores declaram que para esta investigação não se realizaram experiências em seres humanos e/ou animais.

Confidencialidade dos dados. Os autores declaram ter seguido os protocolos do seu centro de trabalho acerca da publicação dos dados de pacientes.

Direito à privacidade e consentimento escrito. Os autores declaram ter recebido consentimento escrito dos pacientes e/ou sujeitos mencionados no artigo. O autor para correspondência deve estar na posse deste documento.

Conflito de interesses

Os autores declaram não haver conflito de interesses.

Agradecimentos

Os autores agradecem o contributo de todos os investigadores do RNSCA que participaram na colheita dos dados apresentados neste trabalho.

Bibliografia

1. Hamm CH, Bassand JP, 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;32:2999–3054.
2. Wijns W, Kolh P, Danchin N, et al. Guidelines on myocardial revascularization. The Task Force on Myocardial Revascularization of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS). *Eur Heart J.* 2010;31:2501–55.
3. Fiarresga JA, Ferreira RC, Feliciano J, et al. Estratégia sistematicamente invasiva nas síndromes coronárias agudas sem supradesnivelamento do segmento ST: será a idade um factor limitante? *Rev Port Cardiol.* 2005;24:11–20.
4. Lourenço C, Teixeira R, António N, et al. Estratégia invasiva em síndromes coronárias agudas sem supradesnivelamento de ST: riscos e benefícios numa população de idosos. *Rev Port Cardiol.* 2010;29:1451–72.
5. Fox KA, Dabbous OH, Goldberg RJ, et al. Prediction of risk of death and myocardial infarction in the six months after presentation with acute coronary syndrome: prospective multinational observational study (GRACE). *BMJ.* 2006;333:1091–4.
6. Subherwal S, Bach RG, Chen AY, et al. Baseline risk of major bleeding in non-ST-segment-elevation myocardial infarction: the CRUSADE (Can Rapid risk stratification of Unstable angina

- patients Suppress Adverse outcomes with Early implementation of the ACC/AHA Guidelines) Bleeding Score. *Circulation*. 2009;119:1873–82.
7. Skolnick AH, Alexander KP, Chen AY, et al. Characteristics, Management, and Outcomes of 5,557 Patients Age >90 Years With Acute Coronary Syndromes. Results From the CRUSADE Initiative. *J Am Coll Cardiol*. 2007;49:1790–7.
 8. Morici N, Savonitto S, Murena E, et al. Causes of death in patients ≥ 75 years of age with non-ST-segment elevation acute coronary syndrome. *Am J Cardiol*. 2013;112:1–7.
 9. Buber J, Goldenberg L, Kimron L, et al. One-year outcome following coronary angiography in elderly patients with non-ST elevation myocardial infarction: real-world data from the Acute Coronary Syndromes Israeli Survey (ACSIS). *Coron Artery Dis*. 2013;24:102–9.
 10. Alter D, Manuel D, Gunraj N, et al. Age, risk-benefit trade-offs, and the projected effects of evidence-based therapies. *Am J Med*. 2004;116:540–5.
 11. Alexander KP, Newby LK, Cannon CP, et al. Acute coronary care in the elderly, part I: Non-ST-segment-elevation acute coronary syndromes: A scientific statement for healthcare professionals from the American Heart Association Council on Clinical Cardiology: In collaboration with the Society of Geriatric Cardiology. *Circulation*. 2007;115:2549–69.
 12. Portuguese Registry on Acute Coronary Syndromes (ProACS). [consultado 26 Out 2013]. Disponível em: www.clinicaltrials.gov/identificador/NCT01642329.
 13. Santos JF, Aguiar C, Gavina C, et al. em nome dos Investigadores do Registo Nacional de Síndromas Coronárias Agudas da Sociedade Portuguesa de Cardiologia. Registo nacional de Síndromas Coronárias Agudas: sete anos de actividade em Portugal. *Rev Port Cardiol*. 2009;28:1465–504.
 14. Ferreira J, Monteiro P, Mimoso J. em nome dos investigadores do Registo Nacional de Síndromas Coronárias Agudas. Registo Nacional de Síndromas Coronárias Agudas. Resultados da fase hospitalar de 2002. *Rev Port Cardiol*. 2004;23:1251–72.
 15. Thygesen K, Alpert JS, White HD, et al. Universal definition of myocardial infarction. *Circulation*. 2007;116:2634–53.
 16. Registo Nacional de Síndromas Coronárias Agudas, 2.^a Fase, Protocolo do Registo. [consultado 26 Out 2013]. Disponível em http://www.spc.pt/DL/home/listdestaques/Protocolo.RNSCA_2a_Fase_Final.pdf
 17. Killip T, Kimball JT. Treatment of myocardial infarction in a coronary care unit. A two year experience with 250 patients. *Am J Cardiol*. 1967;20:457–64.
 18. Bain BJ, Bates I. Basic haematological techniques. In: Lewis SM, Bain BJ, Bates I, editores. *Practical Haematology*. 9 edn Edinburgh: Churchill Livingstone; 2001. p. 19–46.
 19. Cockcroft DW, Gault MH. Prediction of creatinine clearance from serum creatinine. *Nephron*. 1976;16:31–41.
 20. Registo Nacional de Síndromas Coronárias Agudas, 2.^a Fase, Definição das Variáveis. [consultado 26 Out 2013]. Disponível em http://www.spc.pt/DL/Home/listdestaques/Definicoes_das_Variaveis_RNSCA_2aFase_Final.pdf
 21. The GUSTO investigators. An international randomized trial comparing four thrombolytic strategies for acute myocardial infarction. *N Engl J Med*. 1993;329:673–82.
 22. Santos JF, Gonçalves S, Amador P, et al., on behalf of the National Registry of Acute Coronary Syndromes investigators. Risk stratification in non-ST elevation acute coronary syndromes: utility of using both GRACE and CRUSADE models [abstract]. *Eur Heart J*. 2012;33 Suppl:912–3. Poster 5071.