



ARTIGO ORIGINAL

Adoção da estratégia invasiva precoce no enfarte agudo do miocárdio sem supra desnivelamento de ST: análise dos resultados do Registo Nacional de Síndromas Coronárias Agudas



Gonçalo Morgado^{a,*}, Helder Pereira^a, Daniel Caldeira^{a,b},
em nome dos investigadores do Registo Nacional de Síndromas Coronárias Agudas

^a Serviço de Cardiologia, Hospital Garcia de Orta, EPE, Almada, Portugal

^b Laboratório de Farmacologia Clínica e Terapêutica, Faculdade de Medicina da Universidade de Lisboa, Lisboa, Portugal

Recebido a 17 de dezembro de 2016; aceite a 11 de junho de 2017

Disponível na Internet a 17 de janeiro de 2018

PALAVRAS-CHAVE

Enfarte agudo do miocárdio sem supra de ST;
Evolução temporal no tratamento;
Estratégia invasiva precoce;
Mortalidade intra-hospitalar;
Stent for Life

Resumo

Introdução: Nos doentes internados com enfarte agudo do miocárdio sem supradesnivelamento de ST (EAM-NST), o momento mais apropriado para a realização de coronariografia não está completamente definido, embora esteja estabelecido que, nos doentes de alto risco, se deverá realizar nas primeiras 24 horas. O objetivo deste trabalho é descrever a evolução temporal da utilização de uma estratégia invasiva. Adicionalmente, pretende-se discutir se haverá benefício em estabelecer sistema organizacional similar àquele que já existe para o enfarte com supra de ST.

Métodos: Análise retrospectiva dos doentes admitidos com EAM-NST, incluídos no Registo Nacional de Síndromas Coronárias Agudas, entre 2002-2015. Avaliou-se a percentagem de doentes submetidos a coronariografia e o tempo desde a admissão até à coronariografia, de acordo com o ano da admissão, género e idade, assim como a evolução da mortalidade e do tempo de internamento.

Resultados: A análise incluiu 18 639 doentes. Entre 2002-2015, observou-se um significativo aumento percentual das coronariografias (52,0 versus 83,6%) e angioplastias (23,3 versus 53,0%), assim como nas coronariografias realizadas nas primeiras 24 horas (21,0 versus 48,1%). A mortalidade intra-hospitalar diminuiu ao longo do período de análise, particularmente nos doentes com mais de 74 anos (9,5 para 3,7%) e no género masculino.

* Autor para correspondência.

Correio eletrónico: gjmorgado@outlook.com (G. Morgado).

KEYWORDS

Non-ST-elevation myocardial infarction;
Temporal trends;
Early invasive strategy;
In-hospital mortality;
Stent for Life

Conclusões: A adoção progressiva da estratégia invasiva, em particular da estratégia invasiva precoce, foi acompanhada temporalmente por uma diminuição da mortalidade. Como metade dos doentes de alto risco continua a realizar a coronariografia tardiamente, considera-se que o EAM-NST poderia beneficiar com um sistema organizacional como a iniciativa *Stent for Life*. © 2017 Sociedade Portuguesa de Cardiologia. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Todos os direitos reservados.

Adopting an early invasive strategy for non-ST-elevation myocardial infarction: Analysis of the Portuguese Registry on Acute Coronary Syndromes

Abstract

Introduction: In patients with non-ST-elevation myocardial infarction (NSTEMI), the best timing for coronary angiography is not definitely established, although it is recognized that in high-risk patients it should be performed within the first 24 hours. The aim of this work was to describe the evolution over time of the use of an invasive strategy in the treatment of NSTEMI and in-hospital mortality.

Methods: We performed a retrospective analysis of patients admitted with NSTEMI included in the Portuguese Registry on Acute Coronary Syndromes (ProACS) between 2002 and 2015. The annual proportion of patients undergoing coronary angiography and the time from admission to coronary angiography were assessed, as were changes in mortality and length of stay.

Results: A total of 18 639 patients with NSTEMI were included in the ProACS registry between 2002 and 2015. Over this period there were significant increases in the proportion of patients undergoing coronary angiography (from 52.0 to 83.6%) and angioplasty (from 23.3 to 53.0%), as well as in the proportion of patients who underwent coronary angiography within 24 hours of admission (from 21.0 to 48.1%). In-hospital mortality decreased in those aged over 74 years (from 9.5 to 3.7%) and in males.

Conclusions: The progressive adoption of an invasive strategy, particularly an early one (within 24 hours), was accompanied by a reduction in in-hospital mortality. Since coronary angiography is performed late (> 24 hours) in half of NSTEMI patients, these patients could benefit from initiatives similar to *Stent for Life*.

© 2017 Sociedade Portuguesa de Cardiologia. Published by Elsevier España, S.L.U. All rights reserved.

Introdução

O enfarte agudo do miocárdio (EAM) é uma condição definida com critérios clínicos, analíticos e eletrocardiográficos¹, com elevado impacto na saúde pública. O eletrocardiograma (ECG) permite distinguir o EAM com supradesnivelamento de ST (EAM-CST) do EAM sem supradesnivelamento de ST (EAM-NST). Em relação ao EAM-CST, está estabelecido nas orientações internacionais que o benefício do tratamento é tanto maior quanto menor for o tempo decorrido entre o início dos sintomas e a terapêutica de reperfusão². Adicionalmente, considera-se que a melhor opção para essa terapêutica, quando realizada atempadamente e por equipas experientes, é a angioplastia primária (ICP-P)³. Como consequência dessas premissas, foram criados programas nacionais e internacionais com o objetivo de diminuir os atrasos desde o início dos sintomas até à reperfusão⁴. Uma iniciativa internacional que promove a revascularização atempada utilizando a ICP-P é a iniciativa *Stent for Life* (SFL)⁵. Portugal integrou esta iniciativa em 2011⁶, o que coincidiu com um aumento substancial do número de

ICP-P realizadas anualmente, por milhão de habitantes, de 106 em 2002 para 338 em 2013⁷.

O EAM-NST é uma condição que aumenta o risco de morbimortalidade cardiovascular a curto e a médio prazo⁸. Embora a maioria dos doentes possa beneficiar de uma terapêutica invasiva com a realização de coronariografia (CAT)⁹, a abordagem/decisão terapêutica é mais complexa do que nos doentes com EAM-CST. Um dos fatores que podem melhorar o prognóstico é a escolha do momento ideal para a realização de cateterismo¹⁰.

O principal objetivo deste trabalho é avaliar a evolução na incidência, utilização de uma estratégia invasiva e mortalidade intrahospitalar (MIH) no EAM-NST em Portugal, recorrendo ao Registo Nacional de Síndromas Coronárias Agudas (RNSCA) da Sociedade Portuguesa de Cardiologia.

De forma complementar, pretende-se que os resultados sejam objeto de reflexão sobre a pertinência de integrar, em particular os grupos de maior risco, numa estratégia de melhoria organizacional, à semelhança do que se tem vindo a efetuar para o EAM-CST através da iniciativa SFL^{5,6}.

Métodos

Estudo observacional com análise retrospectiva dos doentes admitidos com EAM-NST, que foram incluídos no RNSCA, desde 2002-2015.

O RNSCA é um registo voluntário. É utilizado o *software* CardioBase (InforTucano, SI), simultaneamente para gestão do processo clínico do doente internado e para a recolha de dados para o registo, desde a admissão até à alta. O registo apresenta cobertura nacional, com 44 centros ativos. Ainda assim, nem todos os centros realizam registo universal e uma minoria dos centros é responsável pela maioria dos doentes incluídos (nove centros incluíram mais de 80% dos doentes nos anos 2011, 2012 e 2013). Adicionalmente, observam-se flutuações anuais importantes no número de doentes incluídos, com um máximo de 7453 doentes no ano de 2002, número superior aos 2453 doentes incluídos em 2013.

A população teria de ter EAM segundo os critérios da terceira definição universal¹. A amostra foi caracterizada do ponto de vista demográfico e clínico, incluindo as diferentes proporções dos fatores de risco clássicos, o tempo de internamento, a realização de cateterismo e revascularização (percutânea ou cirúrgica).

Perante objetivos deste trabalho, os resultados de interesse primário foram as evoluções temporais da proporção anual de doentes com EAM-NST submetidos a CAT e o padrão evolutivo da mortalidade intra-hospitalar desta população.

Atendendo que se trata de um registo observacional, optou-se por avaliar a evolução temporal da proporção de doentes incluídos com EAM-NST *versus* EAM-CST.

A amostra e os resultados foram avaliados utilizando métodos de estatística descritiva, de acordo com as variáveis e a sua distribuição. As variáveis contínuas foram descritas com mediana (intervalo interquartil) ou média (desvio-padrão), e as variáveis dicotómicas através de frequências relativas e absolutas. Para a inferência estatística associada às comparações da mesma variável ao longo do tempo, foi utilizado o teste de Kruskal-Wallis para as variáveis contínuas e pelo teste de quiquadrado para as variáveis categóricas. A análise foi efetuada com recurso ao *software* SPSS 19, tendo sido considerado significativo um valor de $p < 0,05$.

Resultados

Caracterização clínico-demográfica dos doentes com EAM-NST no contexto do RNSCA

Entre 2002-2015, foram incluídos no RNSCA 42 934 doentes, entre os quais 18 639 (43%) com EAM-NST. Os dados demográficos e os antecedentes clínicos dos doentes incluídos são apresentados na [Tabela 1](#). A [Tabela 2](#) apresenta as características clínicas e outras comorbilidades. Destaca-se que uma elevada proporção de doentes se apresentou em classe Killip I (80%) e que a estratificação de risco revelou um GRACE score elevado em 46% dos doentes. A [Figura 1](#) ilustra o aumento significativo do número de doentes incluídos com o diagnóstico de EAM-NST ($p < 0,001$), em relação ao diagnóstico de EAM-CST. No mesmo período, observou-se uma tendência para a diminuição dos tempos

Tabela 1 Dados demográficos e antecedentes clínicos

	2002	2003	2004	2005	2006	2007	2008	2009	2010	2011	2012	2013	2014	2015	p
Média de idade (anos) ± DP	67 ± 12	67 ± 12	67 ± 12	68 ± 12	68 ± 13	68 ± 13	68 ± 13	68 ± 13	67 ± 13	67 ± 13	68 ± 13	67 ± 13	67 ± 13	67 ± 12	ns
Sexo feminino	32,6%	34,5%	32,7%	33,8%	33,9%	31,5%	30,8%	34,8%	29,9%	30,5%	30,3%	28,7%	28,1%	27,2%	<0,001
Antecedentes diabetes mellitus	29,3%	28,7%	31,5%	33,5%	32,6%	29,4%	29,9%	35,2%	32,6%	31,1%	36,0%	35,2%	35,3%	34,3%	<0,001
Antecedentes de ICP	5,8%	6,8%	7,2%	7,9%	7,5%	9,0%	11,3%	12,2%	14,6%	16,2%	16,3%	17,7%	16,0%	17,7%	<0,001
Antecedentes de CABG	4,6%	4,2%	5,3%	5,1%	6,8%	6,2%	6,3%	4,7%	7,1%	5,2%	6,8%	8,1%	7,9%	6,9%	<0,001
Antecedentes de doença vascular periférica	4,7%	3,6%	3,5%	3,8%	4,5%	3,2%	4,7%	3,1%	5,7%	6,5%	6,8%	7,7%	7,6%	7,4%	<0,001
Antecedentes de insuficiência renal crónica	na	na	na	na	na	na	na	na	8,6%	8,6%	8,4%	7,9%	6,9%	6,2%	ns

CABG: cirurgia de revascularização do miocárdio; na: dados não recolhidos, not available; ns: não significativo; p: valor p para o teste quiquadrado.

Tabela 2 Apresentação clínica e outras comorbilidades

Classe Killip	I	80%
	II	13%
	III	6%
	IV	1%
GRACE score	Baixo	22%
	Intermédio	32%
	Elevado	46%
FEVE	> 50%	65%
	40-49%	17%
	30-39%	11%
	< 30%	7%
Outros antecedentes	Neoplasia	4%
	DPOC	4%
	Síndrome demencial	2%
	Hemorragia	1%

DPOC: doença pulmonar obstrutiva crónica; FEVE: fração de ejeção do ventrículo esquerdo.

médio e mediano de internamento (Figura 2). A maioria dos doentes era do sexo masculino (Figura 3) e apresentaram consistentemente, ao longo do tempo, o mesmo padrão de prevalência de fatores de risco cardiovasculares (Figura 4).

Evolução temporal da estratégia invasiva no enfarte agudo do miocárdio sem supradesnivelamento de ST

Na abordagem diagnóstica e terapêutica do EAM-NST, verifica-se que a percentagem de doentes que realizou CAT aumentou significativamente de 52% em 2002 para 84% em 2015 ($p < 0,001$), e a percentagem de doentes que realizou ICP aumentou de 23 para 53% ($p < 0,001$), respetivamente em 2002 e 2015 (Figura 5). Isto resultou num aumento significativo do número total de doentes revascularizados de 29 para 61% ($p < 0,001$), incremento esse que foi significativo nas várias faixas etárias (Figura 6, também com todos os valores de $p < 0,001$) e em ambos os géneros (Figura 7, com $p < 0,001$ para os géneros masculino e feminino).

Momento da realização da coronariografia nos doentes com enfarte agudo do miocárdio sem supradesnivelamento de ST

Ao longo dos 13 anos de avaliação dos doentes incluídos no RNSCA, verificou-se um aumento da proporção de doentes com EAM-NST que realizaram precocemente CAT (CAT < 24 horas) de 21 para 48% (Figura 8).

A proporção de doentes com EAM-NST que realizaram CAT > 72 horas após a admissão (estratégia invasiva tardia) era de 49% em 2002, com diminuição significativa em 2015 para cerca de 12% dos doentes ($p < 0,001$).

Mortalidade intra-hospitalar

Verificou-se uma tendência global para a diminuição da mortalidade intra-hospitalar ao longo do período de inclusão de doentes no registo ($p < 0,01$) (Figura 9). Esta diminuição foi significativa apenas no género masculino ($p < 0,001$ versus $p = 0,277$ no sexo feminino). Essa tendência foi mais acentuada na faixa etária > 74 anos (MIH de 9,5% para 3,7%, com $p < 0,001$) e também foi significativa na faixa etária 65-74 anos ($p = 0,011$). Nos doentes mais jovens, a MIH manteve-se baixa durante todo o período do registo (Figura 10).

Discussão

Os principais achados deste trabalho foram: ao longo do tempo, a proporção de doentes com EAM-NST submetidos a cateterismo (particularmente nas primeiras 24 horas) e subsequente revascularização (nos casos indicados) tem vindo a aumentar; a mortalidade intra-hospitalar tem variado em sentido oposto com uma redução ao longo do tempo. Embora não se possa estabelecer nexo de causalidade entre estes dois fenómenos – aumento do número de doentes com estratégia invasiva precoce e mortalidade intra-hospitalar –, esta abordagem ecológica, documentando a sua evolução em sentidos opostos, sugere a existência de uma potencial relação.

Nos últimos 13 anos ocorreu uma evolução significativa no tratamento do EAM-NST na população portuguesa, com um maior número de doentes a ser submetido a CAT e ICP, de forma cada vez mais precoce. O impacto da revascularização e o momento da sua realização foram sempre alvo de discussão. Os ensaios clínicos FRISC II¹¹, RITA 3¹² e os dados da

Evolução da frequência relativa dos diagnósticos de EAM-CST e EAM-NST

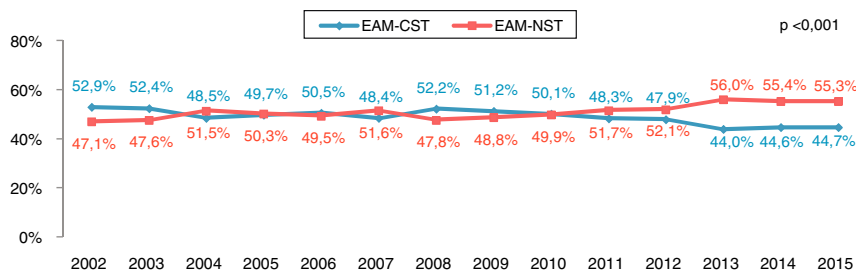


Figura 1 Evolução da frequência relativa dos diagnósticos de EAM-CST e EAM-NST: $p < 0,001$.

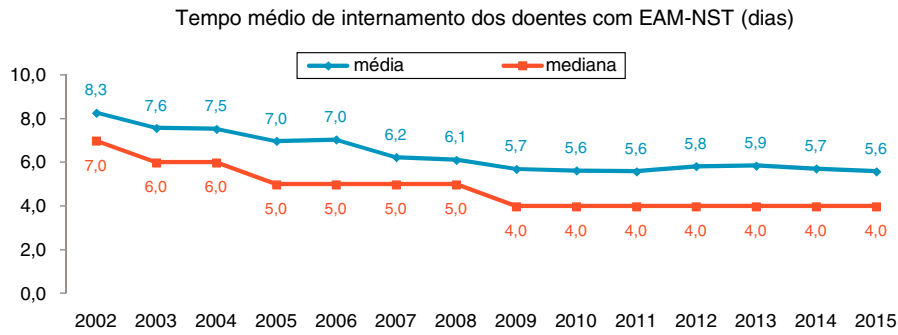


Figura 2 Tempo médio de internamento dos doentes com EAM-NST (dias).

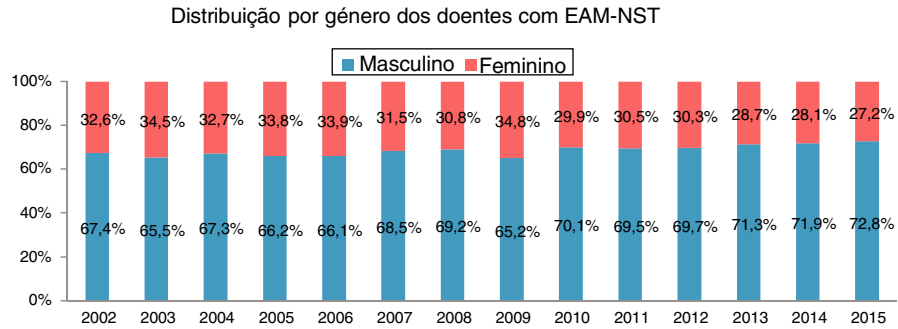


Figura 3 Distribuição por género dos doentes com EAM-NST.

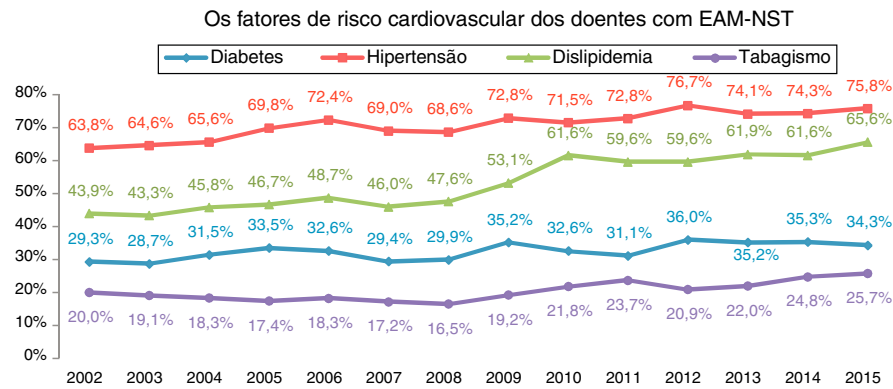


Figura 4 Os fatores de risco cardiovascular dos doentes com EAM-NST.

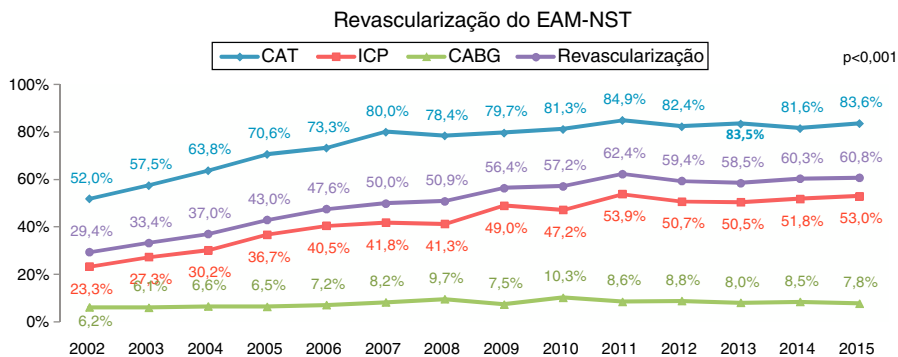


Figura 5 Revascularização do EAM-NST: $p < 0,001$.

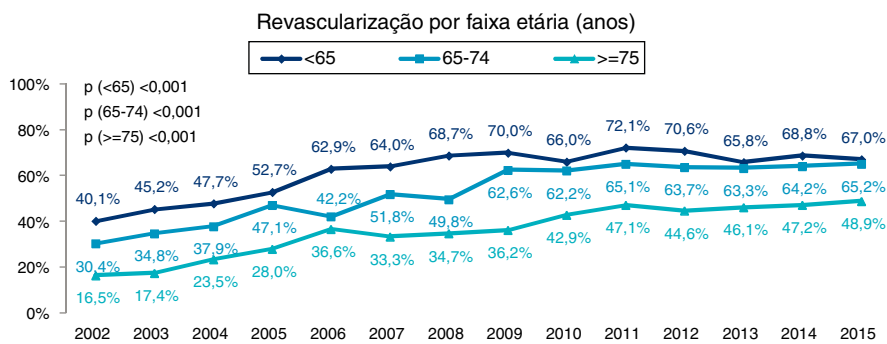


Figura 6 Revascularização por faixa etária (anos): p (< 65) < 0,001; p (65-74) < 0,001; p (> = 75) < 0,001.

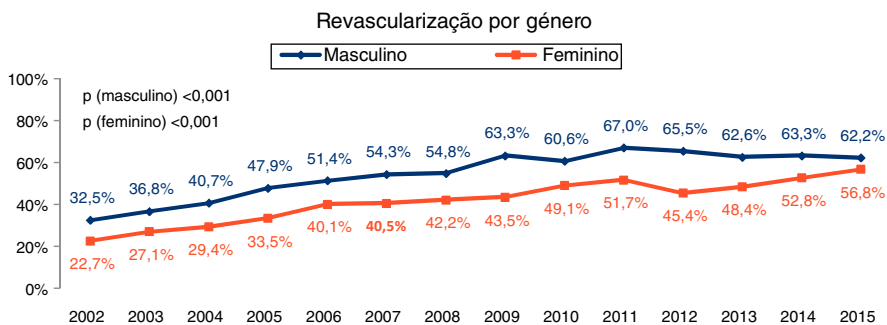


Figura 7 Revascularização por género: p (masculino) < 0,001; p (feminino) < 0,001.

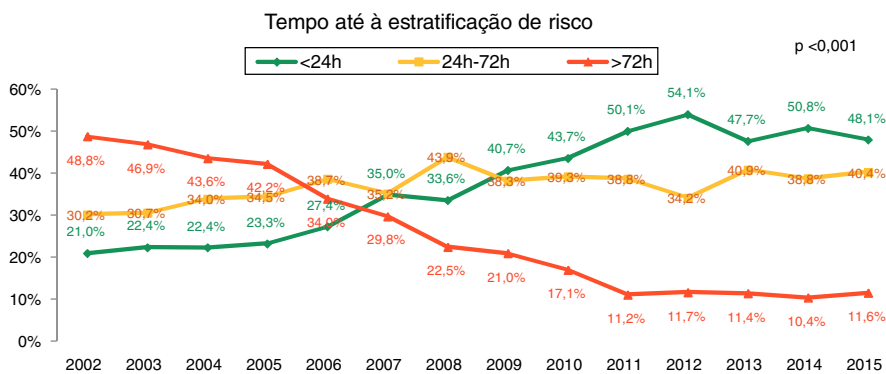


Figura 8 Tempo até à estratificação de risco: p < 0,001.

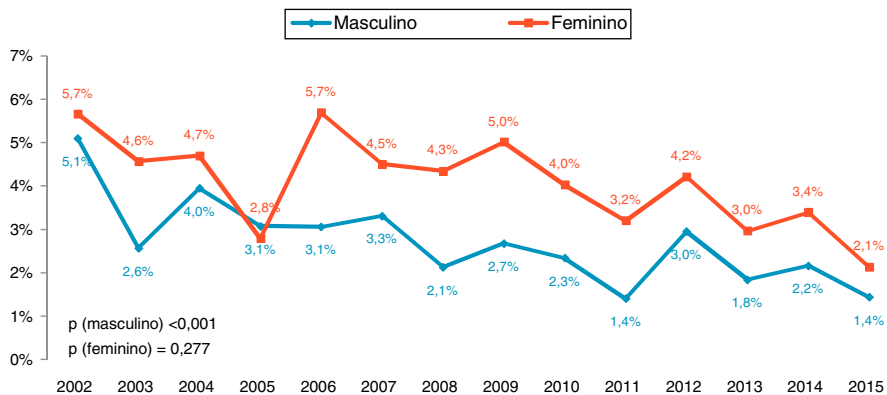


Figura 9 Mortalidade por género: p (masculino) < 0,001; p (feminino) = 0,277.

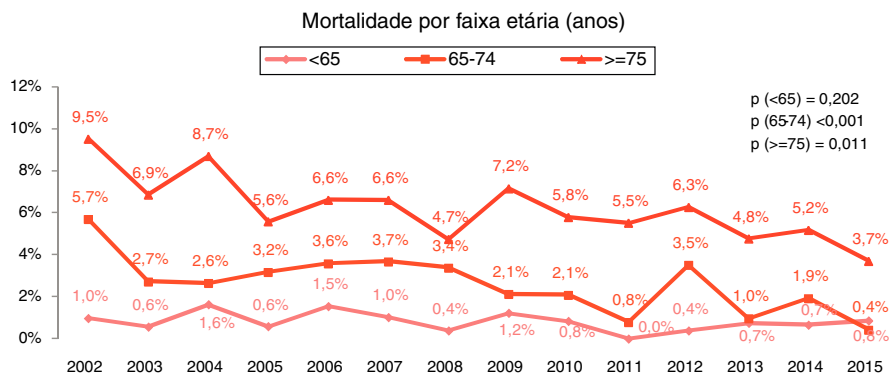


Figura 10 Mortalidade por faixa etária (anos): p (< 65) = 0,202; p (65-74) < 0,001; p (>= 75) = 0,011.

fase pré-revascularização do ISAR-COOL¹³, tal como as meta-análises de O'Donoghue et al.⁹ e Fox et al.¹⁴, apontam para benefícios de uma estratégia invasiva *versus* estratégia conservadora em doentes com síndrome coronária aguda (SCA) sem supradesnivelamento do segmento ST.

As recomendações das normas de orientação clínica europeias⁸ e americanas¹⁵ sugerem uma estratificação clínica do risco nos doentes com SCA-NST, devendo os doentes com EAM-NST (com variação significativa da troponina, critério primário de alto risco) ser candidatos a uma estratégia invasiva precoce, corroborando com os dados dos estudos TIMACS¹⁶, AUCITY¹⁷ e da meta-análise de Katritsis et al.¹⁸. Por estes motivos e pela redução concomitante da mortalidade intra-hospitalar, poder-se-á falar numa evolução favorável no padrão de tratamento dos doentes incluídos no RNSCA, com especial foco para a utilização crescente da CAT e de forma precoce.

Os resultados aqui documentados sobrepõem-se aos encontrados por Khera et al.¹⁹ num registo contemporâneo (2002-2011) da população americana, que observou um aumento significativo da utilização da estratégia invasiva precoce, transversal às várias faixas etárias, acompanhada de uma diminuição no tempo de internamento e na MIH. Um achado que merece a nossa atenção é a maior MIH observada no sexo feminino. A idade mais avançada, sintomas inespecíficos e atraso na instituição da terapêutica apropriada podem estar na origem destes resultados²⁰. Este aspeto já foi relatado em registos nacionais²¹ e internacionais²⁰, e importa realçar que, em ambos os casos, o sexo feminino deixou de se associar a maior mortalidade quando esta foi ajustada à idade.

Quando avaliamos as estratégias utilizadas pela iniciativa SFL para otimizar o tratamento dos doentes com EAM-CST, encontramos vários elementos em comum com o EAM-NST. Um dos elos da iniciativa, a realização de campanhas junto do público para aumentar o reconhecimento dos sintomas de enfarte⁶, beneficia os dois grupos de doentes. O elo seguinte na prestação de cuidados é, no entanto, muito diferenciador: o EAM-CST, se detetado com o ECG no primeiro contacto médico, elege o doente para um transporte primário para um centro com capacidade para angioplastia primária (ICP-P)⁵. Quando não existe supradesnivelamento do segmento ST, a atitude a tomar é incerta. Uma minoria dos doentes, de muito alto risco, com dor mantida ou instabilidade elétrica ou hemodinâmica, deveria à partida beneficiar do mesmo

tipo de tratamento. Se olharmos para os resultados de um registo britânico de 2008²², em que indivíduos com EAM-NST referenciados para ICP-P apresentaram uma frequência de oclusão coronária aguda sobreponível àqueles com EAM-CST, compreendemos que a via verde coronária pode acionada neste contexto.

O facto de metade dos doentes com EAM-NST incluídos no nosso estudo não ter realizado estratégia invasiva em menos de 24 horas levanta questões organizacionais importantes: como podemos melhorar os cuidados prestados aos doentes de risco elevado⁸ (com alterações da repolarização, alterações dinâmicas do segmento ST-T e GRACE score superior a 140)? Estudos em curso²³ pretendem desenvolver um algoritmo pré-hospitalar para a triagem de doentes com dor torácica, elegendo os doentes com probabilidade elevada de EAM-NST para o transporte urgente para um centro com capacidade para intervenção coronária percutânea (ICP) (nas primeiras 24 horas). No serviço de urgência, os doentes com EAM-NST deparam-se com atrasos muito significativos no diagnóstico e no início de terapêutica antiagregante²⁴. Consideramos que estes doentes poderiam beneficiar com a implantação de um modelo organizacional, com os seguintes elementos: realização de transporte primário para um hospital que ofereça a possibilidade de revascularização percutânea nas primeiras 24 horas; reconhecimento dos critérios de gravidade do EAM-NST no serviço de urgência; sensibilização das equipas de cardiologia de intervenção para os benefícios de uma estratégia invasiva precoce.

Embora se sugira uma reflexão sobre uma possível mudança no paradigma organizacional do EAM-NST, é importante realçar que a avaliação clínica individual não deverá ser ultrapassada pela padronização dos cuidados. Desta forma, os doentes com EAM-NST a quem não se considerou a estratégia invasiva ou aqueles com EAM do tipo II (desequilíbrio entre a oferta de oxigénio e as necessidades miocárdicas) poderão não estar incluídos na população-alvo dos possíveis programas organizacionais.

Desde a sua implementação, em 2002, que o RNSCA tem servido o propósito de documentar o conhecimento mais pormenorizado da prática do mundo real, assim como a adesão às *guidelines*²⁵⁻²⁷. No entanto, há que reconhecer que o nosso trabalho tem algumas limitações: sendo o registo voluntário, não se pode excluir algum viés na seleção dos doentes. Adicionalmente, apesar de o aumento nas taxas de revascularização ter coincido com uma diminuição da

mortalidade e do tempo de hospitalização, não se pode estabelecer uma relação causal. Outros fatores, entre os quais os avanços na terapêutica farmacológica, a evolução tecnológica na ICP ou mudanças na política hospitalar, podem ter tido um papel nestes resultados.

Conclusões

Entre 2002-2013 observou-se um aumento significativo da proporção de doentes com EAM-NST submetidos a estratégia invasiva, verificando-se concomitantemente uma redução significativa da mortalidade intra-hospitalar e do tempo de internamento.

Não obstante, a percentagem de doentes que realiza CAT de forma precoce é ainda inferior a 50%.

Assim, considera-se que os doentes com EAM-NST podem vir beneficiar com a implementação de um modelo organizacional, como a iniciativa SFL, que procure melhorar os cuidados prestados e diminuir o tempo desde a admissão até à revascularização.

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 que não aparecem dados de pacientes neste artigo.

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.

Conflitos de interesse

Os autores declaram não haver conflito de interesses.

Agradecimentos

Agradecemos à Dra. Adriana Belo, bio-estatista do Centro Nacional de Coleção de Dados em Cardiologia (CNCDC) a colaboração no tratamento dos dados do Registo Nacional de Síndromas Coronárias Agudas.

Referências

1. Thygesen K, Alpert JS, Jaffe AS, et al. Third universal definition of myocardial infarction. *Eur Heart J.* 2012;33:2551–67.
2. Task Force on the management of ST-segment elevation acute myocardial infarction of the European Society of Cardiology (ESC) Steg PG, James SK, et al. ESC Guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation. *Eur Heart J.* 2012;33:2569–619.
3. Keeley EC, Grines CL. Primary coronary intervention for acute myocardial infarction. *JAMA.* 2004;291:736–73.
4. Widimsky P, Wijns W, Fajadet J, et al. European Association for Percutaneous Cardiovascular Interventions. Reperfusion therapy for ST elevation acute myocardial infarction in Europe: description of the current situation in 30 countries. *Eur Heart J.* 2010;31:943–57.
5. Widimsky P, Fajadet J, Danchin N, et al. A joint project between EAPCI, Euro-PCR, EUCOMED and the ESC Working Group on Acute Cardiac Care. “Stent 4 Life” targeting PCI at all who will benefit the most. *EuroIntervention.* 2009;4, 555, 557.
6. Pereira H, Pinto FJ, Calé R, et al. Stent for Life in Portugal: This initiative is here to stay. *Rev Port Cardiol.* 2014;33:363–70.
7. Pereira H, Campante Teles R, Costa M, et al. Trends in primary angioplasty in Portugal from 2002 to 2013 according to the Portuguese National Registry of Interventional Cardiology. *Rev Port Cardiol.* 2016;35(7-8):395–404.
8. Roffi M, Patrono C, Collet JP, et al. 2015 ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation: Task Force for the Management of Acute Coronary Syndromes in Patients Presenting without Persistent ST-Segment Elevation of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J.* 2016;37:267–315.
9. O’Donoghue M, Boden WE, Braunwald E, et al. Early invasive vs conservative treatment strategies in women and men with unstable angina and non-ST-segment elevation myocardial infarction: a meta-analysis. *JAMA.* 2008;300:71–80.
10. Navarese EP, Gurbel PA, Andreotti F, et al. Optimal timing of coronary invasive strategy in non-ST-segment elevation acute coronary syndromes: a systematic review and meta-analysis. *Ann Intern Med.* 2013;158:261–70.
11. Invasive compared with non-invasive treatment in unstable coronary-artery disease: FRISC II prospective randomised multicentre study. FRagmin and Fast Revascularisation during InStability in Coronary artery disease Investigators. *Lancet.* 1999;354:708–15.
12. Fox KA, Poole-Wilson PA, Henderson RA, et al. Interventional versus conservative treatment for patients with unstable angina or non-ST-elevation myocardial infarction: the British Heart Foundation RITA 3 randomised trial, Randomized Intervention Trial of unstable Angina. *Lancet.* 2002;360:743–51.
13. Neumann FJ, Kastrati A, Pogatsa-Murray G, et al. Evaluation of prolonged antithrombotic pretreatment (“cooling-off” strategy) before intervention in patients with unstable coronary syndromes: a randomized controlled trial. *JAMA.* 2003;290:1593–9.
14. Fox KAA, Clayton TC, Damman P, et al. Long-term outcome of a routine versus selective invasive strategy in patients with non-ST-segment elevation acute coronary syndrome a meta-analysis of individual patient data. *J Am Coll Cardiol.* 2010;55:2435–45.
15. Amsterdam EA, Wenger NK, Brindis RG, et al. 2014 AHA/ACC Guideline for the Management of Patients with Non-ST-Elevation Acute Coronary Syndromes: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol.* 2014;64:e139–228.
16. Mehta SR, Granger CB, Boden WE, et al. Early versus delayed invasive intervention in acute coronary syndromes. *N Engl J Med.* 2009;360:2165–75.
17. Sorajja P, Gersh BJ, Cox DA, et al. Impact of delay to angioplasty in patients with acute coronary syndromes undergoing invasive management: analysis from the ACUITY (Acute Catheterization and Urgent Intervention Triage strategy) trial. *J Am Coll Cardiol.* 2010;55:1416–24.
18. Kastritsis DG, Siontis GCM, Kastrati A, et al. Optimal timing of coronary angiography and potential intervention in non-ST-elevation acute coronary syndromes. *Eur Heart J.* 2011;32:32–40.
19. Khera S, Kolte D, Aronow WS, et al. Non-ST-elevation myocardial infarction in the United States: contemporary trends in incidence, utilization of the early invasive strategy, and in-hospital outcomes. *J Am Heart Assoc.* 2014;3, e000995.

20. Heer T, Gitt AK, Juenger C, et al. Gender differences in acute non-ST-segment elevation myocardial infarction. *Am J Cardiol.* 2006;98:160–6.
21. Calé R, de Sousa L, Pereira H, et al. Primary angioplasty in women: Data from the Portuguese Registry of Interventional Cardiology. *Rev Port Cardiol.* 2014;33:353–61.
22. Apps A, Malhotra A, Tarkin J, et al. High incidence of acute coronary occlusion in patients without protocol positive ST segment elevation referred to an open access primary angioplasty programme. *Postgrad Med J.* 2013;89:376–81.
23. Ishak M, Ali D, Fokkert MJ, et al. Fast assessment and management of chest pain without ST-elevation in the pre-hospital gateway: rationale and design. *Eur Heart J Acute Cardiovasc Care.* 2015;4:129–36.
24. Sheple BI, Thistlethwaite WA, Schumann CL, et al. Treatment of Non-ST Elevation Myocardial Infarction: A Process Analysis of Patient and Program Factors in a Teaching Hospital. *Crit Pathw Cardiol.* 2016;15:106–11.
25. Ferreira J, Monteiro P, Mimoso J. National Registry of Acute Coronary Syndromes: Results of the Hospital Phase in 2002. *Rev Port Cardiol.* 2004;23:1251–72.
26. Santos J, Aguiar C, Gavina C, et al. Registo nacional de síndromes coronárias agudas: sete anos de actividade em Portugal. *Rev Port Cardiol.* 2009;28:1465–500.
27. Gonçalves LM, Seabra-Gomes R. A propósito dos 10 anos do aniversário do Centro Nacional de Coleção de Dados em Cardiologia: uma reflexão sobre o seu passado, presente e futuro. *Rev Port Cardiol.* 2012;31:763–8.