

Estratégia invasiva em síndromes coronárias agudas sem supradesnívelamento de ST: riscos e benefícios numa população de idosos [101]

CAROLINA LOURENÇO, ROGÉRIO TEIXEIRA, NATÁLIA ANTÓNIO, FÁTIMA SARAIVA, RUI BAPTISTA, ELISABETE JORGE, SÍLVIA MONTEIRO, FRANCISCO GONÇALVES, PEDRO MONTEIRO, VÍTOR MATOS, JOÃO CALISTO, HENRIQUE FARIA, LINO GONÇALVES, MÁRIO FREITAS, LUÍS A. PROVIDÊNCIA

Serviço de Cardiologia e Clínica Universitária de Cardiologia
Faculdade de Medicina e Hospitais da Universidade de Coimbra, E.P.E., Coimbra, Portugal

Rev Port Cardiol 2010; 29 (10): 1451-1472

RESUMO

Introdução: A idade é um importante factor prognóstico em contexto de síndromes coronárias agudas (SCA). A estratégia invasiva tem demonstrado benefício em muitas populações com SCA sem supradesnívelamento de ST; contudo, continua a ser um tema controverso em doentes mais susceptíveis a complicações relacionadas com o procedimento, como os idosos, uma população sub-representada nos estudos sobre a matéria.

Objectivo: Comparar o prognóstico intra-hospitalar e a longo prazo de doentes idosos com SCA sem supradesnívelamento do segmento ST submetidos a estratégia invasiva *versus* estratégia conservadora. Pretendemos ainda caracterizar os doentes seleccionados para uma abordagem inicialmente invasiva.

Métodos: Estudo observacional, longitudinal, prospectivo e contínuo, incluindo 307 doentes com idade superior a 75 anos consecutivamente hospitalizados por SCA sem supradesnívelamento de ST. Foram formados dois grupos de acordo com a abordagem adoptada: Grupo A (n=91) – doentes submetidos a uma estratégia invasiva precoce; Grupo B (n=216) – doentes submetidos a uma estratégia conservadora. Procedeu-se a um seguimento clínico

Invasive strategy in non-ST elevation acute coronary syndromes: risks and benefits in an elderly population

ABSTRACT

Introduction: Age is an important prognostic factor in acute coronary syndromes (ACS). An invasive strategy has been shown to benefit many non-ST elevation ACS populations; however, there is some controversy regarding patients who are more susceptible to procedure-related complications, such as the elderly, an under-represented population in the studies on this subject.

Objective: We aimed to compare the in-hospital and long-term prognosis of elderly patients with non-ST elevation ACS treated with either invasive procedures or a conservative strategy, and to characterize the patients selected for an early invasive approach.

Methods: This observational, longitudinal, prospective and continuous study included 307 patients aged over 75 years consecutively admitted for non-ST elevation ACS. They were divided into two groups, according to the approach adopted: Group A (n=91) – patients treated with an early invasive strategy; and Group B (n=216) –

mediano de 18 meses.

Resultados: Os doentes abordados de forma invasiva eram mais novos ($79,8 \pm 3,2$ versus $81,4 \pm 3,9$ anos, $p < 0,001$), mais frequentemente do sexo masculino ($63,7$ versus $50,9\%$, $p = 0,04$), tinham maior incidência de doença coronária prévia, receberam clopidogrel mais frequentemente e tiveram um internamento mais longo ($5,8 \pm 3,1$ versus $4,9 \pm 2,6$ dias, $p = 0,01$). Os doentes submetidos a estratégia conservadora apresentaram classes de Killip superiores e foram tratados mais frequentemente com diuréticos durante a hospitalização. O grupo submetido a estratégia invasiva apresentou uma maior incidência de complicações intra-hospitalares ($13,6$ versus $4,9\%$, $p = 0,009$), não tendo havido diferenças significativas nas taxas de mortalidade. A análise multivariada mostrou que a estratégia invasiva foi preditora independente de morbilidade intra-hospitalar ($OR = 3,55$). No seguimento clínico verificou-se que as taxas de MACE ($56,3$ versus $33,3\%$, $p = 0,002$) e morte ($32,5$ versus $13,8\%$, $p = 0,007$) foram superiores no grupo que foi submetido a estratégia conservadora e a estratégia invasiva foi um dos factores protectores relativamente a incidência de eventos cardíacos adversos *major* (MACE); o mais potente preditor de mortalidade foi a fracção de ejeção do ventrículo esquerdo $< 50\%$.
Conclusões: Apesar da estratégia invasiva ter estado associada a um aumento de complicações intra-hospitalares, condicionou um melhor prognóstico a longo prazo. Estes dados mostram que a idade não deve ser um critério isolado na selecção de doentes para o uso de estratégia invasiva e são a favor da sua realização precoce na população idosa.

Palavras-chave:

Síndromes coronárias agudas; Estratégia invasiva;
Idosos; Prognóstico

patients treated conservatively. The median clinical follow-up was 18 months.

Results: The subjects who were treated invasively were younger (79.8 ± 3.2 vs. 81.4 ± 3.9 years, $p < 0.001$) and more often male (63.7 vs. 50.9% , $p = 0.04$), had a higher incidence of previous coronary artery disease, were more often treated with clopidogrel, and had a longer hospital stay (5.8 ± 3.1 vs. 4.9 ± 2.6 days, $p = 0.01$). Patients managed conservatively presented higher Killip class, and were more often treated with diuretics during hospitalization. The group treated by an invasive approach presented a higher incidence of in-hospital complications (13.6 vs. 4.9% , $p = 0.009$), but there were no significant differences in mortality rates.

Multivariate analysis showed that an invasive strategy was an independent predictor of in-hospital morbidity ($OR = 3.55$).

In follow-up, rates of MACE (56.3 vs. 33.3% , $p = 0.002$) and death (32.5 vs. 13.8% , $p = 0.007$) were higher in the group that received conservative treatment, and an invasive strategy was a protective factor against MACE; the strongest predictor of mortality was left ventricular ejection fraction $< 50\%$.

Conclusions: Although an invasive strategy was associated with increased in-hospital complications, it was shown to confer a better long-term prognosis. These data show that age should not be the only criterion in selecting patients for an invasive strategy and favor early adoption of this approach in the elderly.

Key words

Acute coronary syndromes;
Invasive strategy; Elderly; Prognosis

INTRODUÇÃO

A doença coronária isquémica é a principal causa de morte a nível mundial, sendo que a morbilidade e mortalidade de causa cardiovascular aumentam de forma significativa para idades superiores a 75 anos^(1,2). Cerca de 60% das mortes por enfarte agudo do miocárdio ocorrem em doentes deste grupo etário^(1,2). Estima-se que a esperança média de vida continue a aumentar, o que contribuirá para um aumento da mortalidade global causada por doença coronária⁽²⁻⁵⁾. A idade é um determinante importante de prognóstico e poderoso preditor de eventos adversos após síndromes coronárias agudas (SCA)^(1,5-7). Estima-se que para cada 10 anos de aumento de idade a mortalidade intra-hospitalar aumente em cerca de 70-75%^(1,5).

Ao longo das últimas décadas o tratamento das SCA tem evoluído de forma notória, com o surgimento de vários agentes terapêuticos e com o desenvolvimento e aperfeiçoamento de procedimentos invasivos⁽⁸⁾. Estes avanços têm-se traduzido num aumento da sobrevida, o qual se tem verificado sobretudo em doentes jovens⁽¹⁾. As normas internacionais recomendam tratamento médico intensivo e estratégia invasiva precoce para os doentes de risco intermédio a elevado em contexto de SCA^(2,9). No entanto, dados de registos e algumas subanálises de estudos multicêntricos aleatorizados têm revelado que a população idosa, apesar de ser considerada uma população de alto risco, tem beneficiado menos frequentemente da terapêutica cardiovascular recomendada, quer relativamente a agentes farmacológicos quer a procedimentos invasivos^(1,4-8,10). As razões que poderão explicar este subtratamento são o receio de efeitos adversos numa população muitas vezes com status de saúde complexo e incertezas relativamente aos benefícios dos mesmos procedimentos terapêuticos⁽¹⁾. Os idosos têm sido subrepresentados nos estudos aleatorizados, pelo que a evidência clínica é limitada no que diz respeito à eficácia e efeitos secundários de agentes farmacológicos e procedimentos invasivos^(1,4, 6, 7, 11). Contudo, resultados de alguns estudos observacionais e

INTRODUCTION

Ischemic heart disease is the leading cause of death worldwide, and morbidity and mortality from cardiovascular cause are significantly higher in those aged over 75^(1,2). Around 60% of deaths due to acute myocardial infarction occur in patients in this age-group^(1,2). Average life expectancy is expected to continue to rise, which will contribute to increased global mortality due to coronary artery disease⁽²⁻⁵⁾. Age is an important prognostic factor and a strong predictor of adverse events following acute coronary syndrome (ACS)^(1, 5-7). It is estimated that in-hospital mortality increases by 70-75% for each 10-year increase in age^(1,5).

There have been considerable advances over the years in the treatment of ACS, with the appearance of various new therapeutic agents and the development and refinement of invasive procedures⁽⁸⁾. These have been reflected in improved survival, particularly in younger patients⁽¹⁾. International guidelines recommend intensive medical therapy and an early invasive approach in intermediate to high-risk patients following ACS^(2, 9). Nevertheless, data from registries and subanalyses of randomized multicenter studies have revealed that elderly patients, despite being a high-risk population, less often receive the recommended cardiovascular therapy, whether pharmacological or invasive^(1, 4-8, 10). Possible reasons for this undertreatment are fear of adverse effects in a population that often has a complex health status, and doubts as to the benefit of procedures⁽¹⁾. The elderly are under-represented in randomized trials, and there is therefore little clinical evidence as to the efficacy and side effects of pharmacological agents and invasive procedures^(1, 4, 6, 7, 11). However, the results of some observational studies and subanalyses of controlled trials have shown similar, or even greater, benefit from the use of recommended strategies, particularly an early invasive approach^(6, 10, 12-15), but the number of patients included was small and they were selected according to the standard criteria of randomized trials^(1, 11). Given the lack of evidence to guide therapeutic man-

subanálises de estudos controlados revelaram benefício sobreponível, senão mesmo superior nalguns deles, do uso das estratégias recomendadas, nomeadamente a estratégia invasiva precoce^(6, 10, 12-15). Porém, o número de doentes incluídos foi pequeno e os mesmos foram sujeitos a critérios de selecção inerentes a estudos aleatorizados^(1,11). Consequentemente, dada a falta de dados que possam guiar a nossa conduta terapêutica, a melhor forma de abordagem permanece ainda controversa. Com o crescente número de doentes idosos que se apresenta com SCA na nossa prática clínica diária, torna-se imperioso obter informação relativamente ao risco/benefício da realização de uma estratégia invasiva nestes doentes do “mundo real”.

O objectivo deste estudo foi comparar o prognóstico intra-hospitalar e a longo prazo de doentes idosos (idade superior a 75 anos) com SCA sem supradesnívelamento do segmento ST submetidos a estratégia invasiva versus estratégia conservadora. Pretendemos ainda caracterizar os doentes seleccionados para uma abordagem inicialmente invasiva.

MATERIAL E MÉTODOS

Tratou-se de um estudo observacional, longitudinal, prospectivo e contínuo, incluindo 307 doentes com idade superior a 75 anos internados por SCA sem supradesnívelamento do segmento ST, de um total de 1775 doentes de ambos os sexos, consecutivamente admitidos numa mesma Unidade de Cuidados Intensivos Coronários por SCA entre Maio de 2004 e Dezembro de 2006.

Procedeu-se à análise de uma base de dados com registos padronizados, efectuados durante o internamento e que incluem: dados demográficos, clínicos, electrocardiográficos e laboratoriais, tipo de SCA, terapêutica instituída previamente e durante o internamento, nomeadamente revascularização coronária e duração do internamento. Foram ainda registados dados relativos a mortalidade e complicações intra-hospitalares, que incluem fibrilhação ventricular, choque cardiogénico, paragem cardiorespiratória, infarte agudo do miocárdio

agement, the best approach to adopt is still the subject of debate. An increasing number of elderly patients are presenting with ACS in day-to-day clinical practice, and it is thus essential to determine the risk/benefit ratio of an invasive strategy in real-world patients.

The aim of this study was to compare the in-hospital and long-term prognosis of elderly patients (aged over 75) with non-ST elevation ACS treated by an invasive or conservative strategy and to characterize the patients selected for an early invasive approach.

METHODS

This observational, longitudinal, prospective and continuous study included 307 patients aged over 75 admitted for non-ST elevation ACS, out of a total of 1775 individuals of both sexes admitted consecutively to a single intensive coronary care unit for ACS between May 2004 and December 2006.

Standardized records during hospitalization were analyzed, including demographic, clinical, electrocardiographic and laboratory data, type of ACS, therapy prior to and during hospitalization, particularly coronary revascularization, and length of hospital stay. Data were also recorded on in-hospital mortality and complications, including ventricular fibrillation, cardiogenic shock, cardiopulmonary arrest, myocardial reinfarction, acute pulmonary edema and bleeding complications, as well as medication at discharge. All patients underwent echocardiography before discharge to assess ventricular systolic function, with determination of left ventricular ejection fraction (LVEF) by the Simpson method.

Patients were followed up by telephone or face-to-face interview on average 18 months after discharge. The occurrence of major adverse cardiovascular events (MACE) – combined endpoint of cardiovascular death, non-fatal myocardial infarction, re-admission for unstable angina and unscheduled percutaneous intervention – and all-cause one-year mortality were assessed.

The term “elderly” has been used in the

recorrente, edema agudo do pulmão e complicações hemorrágicas; foi ainda incluída a medicação no momento da alta hospitalar. Todos os doentes realizaram ecocardiograma antes da alta hospitalar com avaliação da função ventricular sistólica (determinação da fracção de ejeção ventricular esquerda (FEVE) utilizando o Método de Simpson).

Os doentes foram alvo de um seguimento clínico realizado telefónica ou presencialmente, em média 18 meses após a alta hospitalar. Foi avaliada a ocorrência de complicações: MACE (*major adverse cardiovascular events*) - resultado combinado (morte de causa cardiovascular, enfarte agudo do miocárdio não fatal, re-admissão por angina instável e intervenção percutânea não programada) e mortalidade de todas as causas a um ano.

O termo “idoso” tem sido usado para descrever uma grande variedade de subgrupos na literatura. Neste estudo foi usado o *cut-off* de 75 anos com base na definição usada para idosos nas recomendações internacionais para SCA sem supradesnivelamento do segmento ST^(2,9).

A população em estudo foi dividida em subgrupos de acordo com o tipo de estratégia adoptada: Grupo A (n=91) – doentes submetidos a estratégia invasiva precoce; Grupo B (n=216) – doentes submetidos a estratégia conservadora. Definuiu-se como estratégia invasiva a realização de cateterização cardíaca nas primeiras 72h de apresentação da SCA enquanto que a estratégia conservadora foi definida como a opção pela terapêutica médica inicial durante o internamento⁽²⁾.

Análise estatística

A análise estatística foi realizada usando *software* SPSS versão 13. As variáveis contínuas são apresentadas como média $\pm$ desvio padrão ou quartis, tendo sido utilizados os testes t de Student ou Mann-Whitney para a análise comparativa dos dois subgrupos. As variáveis categóricas são expressas em frequências absolutas e relativas, tendo sido analisadas através dos testes Exacto de Fisher e Qui-Quadrado. Um valor de $p < 0,05$ foi considerado estatisticamente significativo. Foi construído um modelo de regressão logística múltipla

literature to describe a wide range of subgroups. In this study, a cut-off of 75 years was used based on the definition in international guidelines for non-ST elevation ACS^(2,9).

The study population was divided into two groups according to the approach adopted: Group A (n=91) – patients treated by an early invasive strategy; and Group B (n=216) – patients treated conservatively. An invasive strategy was defined as cardiac catheterization within 72 hours of ACS presentation, while conservative treatment was defined as initial medical management during hospitalization⁽²⁾.

Statistical analysis

The statistical analysis was performed using SPSS version 13. Continuous variables are presented as means $\pm$ standard deviation or quartiles, and the Student's t test or Mann-Whitney test were used to compare the two groups. Categorical variables are expressed as absolute and relative frequencies, and were analyzed using Fisher's exact test and the chi-square test. A value of $p < 0.05$ was considered statistically significant. A multiple logistic regression model was constructed to determine independent predictors of in-hospital morbidity and mortality and MACE during follow-up. The model was used to test predetermined clinically relevant variables based on significant results from univariate analysis: age, gender, presence of comorbidities including hypertension, diabetes and dyslipidemia, body mass index, Killip class $>I$, heart rate and atrial fibrillation at admission, troponin I and CK-MB levels, cardiovascular history including coronary artery disease, angina, myocardial infarction and previous coronary revascularization, medication with the main cardiovascular drug classes prior to hospitalization, in the first 24 hours following admission and at discharge, invasive strategy during hospitalization, LVEF and length of hospital stay.

Kaplan-Meier analysis was used to determine the impact of an invasive strategy on mortality and incidence of MACE during follow-up.

tipla para determinar preditores independentes de morbidade intra-hospitalar e de mortalidade e MACE no seguimento clínico. Nestes modelos de regressão logística testámos variáveis clinicamente relevantes predefinidas com base em resultados significativos na análise univariada: idade, sexo, presença de comorbilidades como hipertensão arterial, diabetes, dislipidemia, índice de massa corporal, classe de Killip >1, frequência cardíaca e fibrilhação auricular na admissão, valores de troponina I e CK MB, antecedentes cardiovasculares como doença coronária, angor, enfarte agudo do miocárdio, procedimentos de revascularização coronária prévios, medicação prévia, nas primeiras 24h após a admissão e à data da alta com as principais classes de fármacos cardiovasculares, realização de estratégia invasiva durante o internamento, FEVE e duração da hospitalização.

Foi usada a análise de Kaplan-Meier para determinar o impacto da realização de procedimentos invasivos na mortalidade e incidência de MACE no seguimento clínico.

RESULTADOS

Caracterização da população de idosos

Da população total de idosos considerada, 45,3% dos doentes eram do sexo feminino, a idade média era de $80,9 \pm 3,8$ anos, 76,6% tinha antecedentes de hipertensão arterial, 61,9% de dislipidemia, 29,5% de diabetes *mellitus* e 2,9% de tabagismo. As prevalências de enfarte do miocárdio e doença coronária prévios eram de 34,1% e 68,3%, respectivamente. Cerca de 8,8% dos doentes tinham antecedentes de acidente vascular cerebral e 8,1% de insuficiência cardíaca (*Quadro I*). Relativamente ao diagnóstico na admissão, 17% dos doentes foram internados por angina instável e 83% por enfarte agudo do miocárdio sem supradesnívelamento do segmento ST. O electrocardiograma na admissão revelou fibrilhação auricular em 14,3% dos casos. O valor médio da *clearance* da creatinina e da FEVE foram, respectivamente, $43,1 \pm 21,1$ ml/min e $50,1 \pm 11,5\%$ (*Quadro II*). A

RESULTS

General characteristics of the study population

Of the total elderly population included, 45.3% were female, mean age was 80.9 ± 3.8 years, and 76.6% had a history of hypertension, 61.9% of dyslipidemia, 29.5% of diabetes and 2.9% of smoking. The prevalence of previous infarction and coronary artery disease was 34.1% and 68.3%, respectively. A history of stroke was found in 8.8% and of heart failure in 8.1% (*Table I*). With regard to diagnosis on admission, 17% were hospitalized for unstable angina and 83% for non-ST elevation myocardial infarction. The admission electrocardiogram revealed atrial fibrillation in 14.3% of cases. Mean values for creatinine clearance and LVEF were 43.1 ± 21.1 ml/min and $50.1 \pm 11.5\%$, respectively (*Table II*). Mean length of hospital stay was 5.1 ± 2.8 days. With regard to in-hospital outcome, 7.5% of patients had complications during hospitalization and the mortality rate was 6.8% (*Table V*). MACE occurred during follow-up in 50.4% of patients, with mortality of 27.4% (*Table VI*).

Characteristics of the study groups

Of the 307 patients under study, 91 (30%) were treated by an invasive strategy (Group A), and 216 (70%) initially received conservative treatment (Group B). Group B patients were significantly older (81.4 ± 3.9 vs. 79.8 ± 3.2 years, $p < 0.001$) and more often female (49.1 vs. 36.3%, $p = 0.039$). With regard to personal cardiovascular history, Group A patients more often had a history of coronary artery disease (79.8 vs. 63.5%, $p = 0.044$), while there were no significant differences in terms of previous myocardial infarction, revascularization, heart failure, peripheral arterial disease and stroke or in cardiovascular risk factors (*Table I*).

There were also no significant differences between the groups in previous medication (*Table IV*).

With regard to hemodynamic and electro-

Quadro I: Características gerais da população em estudo

	População total	Grupo A (estratégia invasiva)	Grupo B (estratégia conservadora)	p
Nº total Doentes	307	91	216	-
Dados Demográficos				
Sexo Masculino (%)	54,7	63,7	50,9	0,039
Idade média (anos)	81,0 ± 3,8	79,8 ± 3,2	81,4 ± 3,9	0,001
Fatores Risco Cardiovascular e IMC				
Diabetes <i>mellitus</i> tipo 2 (%)	29,5	26,4	30,8	0,456
Hipertensão arterial (%)	76,6	80,2	74,9	0,321
Dislipidemia (%)	61,9	60,7	62,5	0,809
Tabagismo (%)	2,9	4,4	2,3	0,458
Stress/Sedentarismo (%)	3,9	4,4	3,7	0,754
IMC (kg/m ²)	26,1 ± 3,9	25,8 ± 3,0	26,3 ± 4,3	0,320
Antecedentes Cardiovasculares (%)				
Enfarte prévio	34,1	31,3	35,3	0,521
Doença coronária prévia	68,3	79,8	63,5	0,006
ICP prévia	10,3	14,9	8,3	0,087
Cirurgia coronária prévia	8,4	7,9	8,6	0,831
IC prévia	8,1	3,8	10,2	0,223
AVC/AIT prévios	8,8	7,7	9,3	0,658
DAP prévia	2,6	3,3	2,3	0,698

IMC – índice de massa corporal; ICP - intervenção coronária percutânea; IC - insuficiência cardíaca; AVC/AIT - acidente vascular cerebral/acidente isquémico transitório; DAP - doença arterial periférica

Table I. General characteristics of the study population

	Total population	Group A (invasive strategy)	Group B (conservative strategy)	p
No. of patients	307	91	216	-
Demographic data				
Male (%)	54.7	63.7	50.9	0.039
Mean age (years)	81.0±3.8	79.8±3.2	81.4±3.9	0.001
Cardiovascular risk factors and BMI				
Type 2 diabetes (%)	29.5	26.4	30.8	0.456
Hypertension (%)	76.6	80.2	74.9	0.321
Dyslipidemia (%)	61.9	60.7	62.5	0.809
Smoking (%)	2.9	4.4	2.3	0.458
Stress/sedentarism (%)	3.9	4.4	3.7	0.754
BMI (kg/m ²)	26.1±3.9	25.8±3.0	26.3±4.3	0.320
Cardiovascular history (%)				
Myocardial infarction	34.1	31.3	35.3	0.521
Coronary artery disease	68.3	79.8	63.5	0.006
PCI	10.3	14.9	8.3	0.087
CABG	8.4	7.9	8.6	0.831
Heart failure	8.1	3.8	10.2	0.223
Stroke/TIA	8.8	7.7	9.3	0.658
PAD	2.6	3.3	2.3	0.698

BMI: body mass index; CABG: coronary artery bypass grafting; PAD: peripheral arterial disease; PCI: percutaneous coronary intervention; TIA: transient ischemic attack

duração média do internamento foi de 5,1 ± 2,8 dias. Relativamente ao prognóstico intra-hospitalar, verificou-se que 7,5% dos doentes teve complicações durante o internamento e que a taxa de mortalidade foi de 6,8% (*Quadro V*). No seguimento clínico foi registada a ocorrência de eventos em 50,4% dos doentes, sendo que a taxa de mortalidade foi de 27,4% (*Quadro VI*).

cardiographic data at admission, Group B patients presented significantly higher heart rate and Killip class. There were no significant differences in TIMI score or electrocardiographic findings (*Table II*).

No statistically significant differences were observed in LVEF, lipid profile, creatinine clearance, admission blood glucose or hemoglobin (*Table II*).

Quadro II. Dados hemodinâmicos, electrocardiográficos e laboratoriais

	População total	Grupo A (estratégia invasiva)	Grupo B (estratégia conservadora)	p
Dados hemodinâmicos				
Frequência Cardíaca (b.p.m)	78,4 ± 16,7	73,9 ± 16,7	80,2 ± 16,4	0,003
TA sistólica (mmHg)	139,6 ± 25,3	141,3 ± 21,5	138,9 ± 26,8	0,407
TA diastólica (mmHg)	71,1 ± 14,6	71,7 ± 14,6	70,9 ± 14,7	0,647
Classe I Killip inicial (%)	77,0	86,4	73,1	0,013
Classe II Killip inicial (%)	20,6	11,4	24,5	0,011
Classe III Killip inicial (%)	1,7	2,3	1,4	0,636
Classe IV Killip inicial (%)	0,7	0,0	1,0	1,000
FEVE (%)	50,1 ± 11,5	51,8 ± 12,2	49,5 ± 11,2	0,162
Score de TIMI 1 (%)	12,1	16,5	10,2	0,122
Score de TIMI 2 (%)	20,8	18,7	21,8	0,544
Score de TIMI 3 (%)	27,0	20,9	29,6	0,115
Score de TIMI 4 (%)	20,2	22,0	19,4	0,614
Score de TIMI 5 (%)	14,0	16,5	13,0	0,417
Score de TIMI 6 (%)	4,2	3,3	4,6	0,762
Score de TIMI 7 (%)	1,6	2,2	1,4	0,635
Dados electrocardiográficos (%)				
Ritmo sinusal	78,0	84,3	75,4	0,089
Fibrilhação auricular	14,3	9,0	16,6	0,086
BCRE	3,7	2,2	4,3	0,516
Parâmetros laboratoriais				
TI máxima (ng/L)	16,0 ± 28,0	16,0 ± 29,0	16,0 ± 27,0	0,996
CK-MB Massa máx. (ng/L)	49,0 ± 76,0	44,0 ± 77,0	50,0 ± 76,0	0,607
Colesterol LDL (mg/dl)	118,5 ± 32,4	114,9 ± 33,9	120,1 ± 31,7	0,276
Colesterol HDL (mg/dl)	43,4 ± 11,3	42,4 ± 10,3	43,9 ± 11,7	0,363
Triglicéridos (mg/dl)	130,5 ± 61,9	135,3 ± 67,9	128,5 ± 59,3	0,459
Cl. Creatinina (ml/min)	43,1 ± 21,1	42,7 ± 19,6	43,3 ± 21,7	0,843
Glicemia - Admissão (mg/dl)	153,5 ± 77,7	142,5 ± 62,0	157,8 ± 82,8	0,182
Hemoglobina (g/dl)	13,0 ± 2,0	13,0 ± 2,0	13,0 ± 2,0	0,210
Plaquetas (10 ³ μL)	230,9 ± 71,1	231,4 ± 69,2	230,7 ± 72,3	0,940

TA – tensão arterial; FEVE – fracção de ejeção do ventrículo esquerdo; BCRE – bloqueio completo do ramo esquerdo; TI. – troponina I; Cl. Creatinina – clearance da creatinina.

Caracterização geral dos grupos em estudo

Dos 307 doentes em estudo, 91 (30%) foram submetidos a uma estratégia invasiva (Grupo A), sendo que 216 (70%) foram inicialmente abordados de forma conservadora (Grupo B). Os doentes do grupo B eram significativamente mais idosos ($81,4 \pm 3,9$ versus $79,8 \pm 3,2$ anos, $p < 0,001$) e mais frequentemente do sexo feminino ($49,1$ versus $36,3\%$, $p = 0,039$). Relativamente aos antecedentes pessoais cardiovasculares, os doentes submetidos a estratégia invasiva apresentavam mais frequentemente antecedentes de doença coronária prévia ($79,8$ versus $63,5\%$, $p = 0,044$), não se tendo verificado diferenças significativas relativamente às frequências de enfarte do miocárdio, terapêuticas de revascularização, insuficiência cardíaca, doença arterial periférica, acidente vascular cerebral prévios ou factores de risco cardiovasculares (Quadro I).

Hemodynamic laboratory data and therapeutic approach

Of patients treated by an invasive strategy, 13% had normal coronary anatomy; of the remainder, 43% had single-vessel, 23% two-vessel and 34% three-vessel disease. Of those treated percutaneously, 27% underwent complete revascularization and 20% incomplete revascularization (Table III). Around 5.5% underwent surgical revascularization during hospitalization.

With regard to medical therapy, patients treated conservatively more often required diuretics in the first 24 hours of hospitalization; use of clopidogrel and nitrates during hospital stay was significantly lower in these patients.

At discharge, prescription rates were significantly lower for clopidogrel and higher for statins in this group, with no significant differ-

Table II. Hemodynamic, electrocardiographic and laboratory data

	Total population	Group A (invasive strategy)	Group B (conservative strategy)	p
Hemodynamic data				
Heart rate (bpm)	78,4 ± 16,7	73,9 ± 16,7	80,2 ± 16,4	0,003
Systolic BP (mmHg)	139,6 ± 25,3	141,3 ± 21,5	138,9 ± 26,8	0,407
Diastolic BP (mmHg)	71,1 ± 14,6	71,7 ± 14,6	70,9 ± 14,7	0,647
Initial Killip class I (%)	77,0	86,4	73,1	0,013
Initial Killip class II (%)	20,6	11,4	24,5	0,011
Initial Killip class III (%)	1,7	2,3	1,4	0,636
Initial Killip class IV (%)	0,7	0,0	1,0	1,000
LVEF (%)	50,1 ± 11,5	51,8 ± 12,2	49,5 ± 11,2	0,162
TIMI score 1 (%)	12,1	16,5	10,2	0,122
TIMI score 1 (%)	20,8	18,7	21,8	0,544
TIMI score 3 (%)	27,0	20,9	29,6	0,115
TIMI score 4 (%)	20,2	22,0	19,4	0,614
TIMI score 5 (%)	14,0	16,5	13,0	0,417
TIMI score 6 (%)	4,2	3,3	4,6	0,762
TIMI score 7 (%)	1,6	2,2	1,4	0,635
Electrocardiographic data (%)				
Sinus rhythm	78,0	84,3	75,4	0,089
Atrial fibrillation	14,3	9,0	16,6	0,086
LBBB	3,7	2,2	4,3	0,516
Laboratory data				
Peak troponin I (ng/l)	16,0 ± 28,0	16,0 ± 29,0	16,0 ± 27,0	0,996
Peak CK-MB (nl/l)	49,0 ± 76,0	44,0 ± 77,0	50,0 ± 76,0	0,607
LDL cholesterol (mg/dl)	118,5 ± 32,4	114,9 ± 33,9	120,1 ± 31,7	0,276
HDL cholesterol (mg/dl)	43,4 ± 11,3	42,4 ± 10,3	43,9 ± 11,7	0,363
Triglycerides (mg/dl)	130,5 ± 61,9	135,3 ± 67,9	128,5 ± 59,3	0,459
Creatinine clearance (ml/min)	43,1 ± 21,1	42,7 ± 19,6	43,3 ± 21,7	0,843
Admission blood glucose (mg/dl)	153,5 ± 77,7	142,5 ± 62,0	157,8 ± 82,8	0,182
Hemoglobin (g/dl)	13,0 ± 2,0	13,0 ± 2,0	13,0 ± 2,0	0,210
Platelets (10 ³ μl)	230,9±71,1	231,4±69,2	230,7±72,3	

BP: blood pressure; LBBB: left bundle branch block; LVEF: left ventricular ejection fraction

No que diz respeito à medicação prévia, não se registaram diferenças significativas entre os grupos (*Quadro IV*).

Relativamente aos dados hemodinâmicos e electrocardiográficos na admissão, verificou-se que o grupo submetido a estratégia conservadora apresentou valores significativamente mais elevados de frequência cardíaca e classes de Killip Kimball. Não houve diferenças significativas relativamente ao *score* de TIMI ou achados electrocardiográficos (*Quadro II*).

Não se verificaram diferenças estatisticamente significativas no que diz respeito a FEVE, perfil lipídico, valores de clearance de creatinina, glicemia na admissão ou hemoglobina (*Quadro II*).

Dados do laboratório de hemodinâmica e abordagem terapêutica

Entre os doentes submetidos a estratégia

ences for other cardiovascular drugs (Table IV).

In-hospital outcome

The group treated by an invasive approach had a significantly higher rate of complications (13.6 vs. 4.9%, $p=0.009$) and longer hospital stay (5.8 ± 3.1 vs. 4.9 ± 2.6 days, $p=0.012$), as well as higher mortality, although the latter did not reach statistical significance (11.0 vs. 5.1%, $p=0.062$). The group treated conservatively presented higher Killip class during hospital stay.

Comparison of Group A patients who underwent percutaneous revascularization with those who did not showed no significant differences in rate of complications (10.9 vs. 20.9%, $p=0.178$); those who were revascularized presented lower mortality (4.2 vs. 18.6%, $p=0.042$).

Quadro III. Dados do laboratório de hemodinâmica

	Grupo A (estratégia invasiva)
Coronariografia sem lesões (%)	13,0
Doença de 1 vaso (%)	43,0
Doença de 2 vasos (%)	23,0
Doença de 3 vasos (%)	34,0
Revascularização completa (%)	27,0
Revascularização parcial (%)	20,0
Ausência de revascularização (%)	53,0
Stent farmacológico (%)	77,0

invasiva 13% apresentavam anatomia coronária normal e dos restantes, 43% apresentavam doença coronária de 1 vaso, 23% doença de 2 vasos e 34% doença de 3 vasos. Relativamente ao tipo de revascularização percutânea, verificou-se que 27% dos doentes foram submetidos a revascularização completa e 20% a revascularização incompleta (*Quadro III*). Cerca de 5,5% dos doentes abordados de forma invasiva foram submetidos a revascularização cirúrgica durante o internamento.

No que diz respeito a terapêutica médica, os doentes tratados de forma conservadora requereram mais frequentemente o uso de diuréticos nas primeiras 24 horas de hospitalização; a administração de clopidogrel e nitratos durante o internamento foi significativamente inferior nestes doentes.

À data da alta, verificou-se uma prescrição significativamente inferior de clopidogrel e superior de estatinas nos doentes deste mesmo grupo, não tendo havido diferenças significativas no que diz respeito aos restantes fármacos cardiovasculares (*Quadro IV*).

Prognóstico intra-hospitalar

O grupo submetido a estratégia invasiva teve uma taxa de complicações significativamente superior (13,6 *versus* 4,9%, $p=0,009$), internamento mais longo ($5,8 \pm 3,1$ *versus* $4,9 \pm 2,6$ dias, $p=0,012$), tendo igualmente apresentado uma mortalidade superior, apesar de a diferença não ter sido estatisticamente significativa (11,0 *versus* 5,1%, $p=0,062$). O grupo tratado de forma conservadora apresentou classes de Killip Kimball superiores também durante o internamento.

Dentro do grupo de doentes submetidos a estratégia invasiva, quando comparados os

Table III. Hemodynamic laboratory data

	Group A (invasive strategy)
Normal coronary anatomy (%)	13.0
Single-vessel disease (%)	43.0
Two-vessel disease (%)	23.0
Three-vessel disease (%)	34.0
Complete revascularization (%)	27.0
Incomplete revascularization (%)	20.0
No revascularization (%)	53.0
Drug-eluting stent (%)	77.0

Multivariate logistic regression analysis revealed that an invasive strategy was an independent predictor of in-hospital complications (OR 3.55; $p=0.015$), as was Killip class >I, while female gender was a protective factor (OR 0.25; $p=0.024$) (*Table V*).

Post-discharge outcome – 18-month follow-up

Follow-up information was obtained for 234 patients, with 23.8% lost to follow-up. Rates of mortality (13.8 vs. 32.5%, $p=0.007$) and MACE (33.3 vs. 56.3%, $p=0.002$) during follow-up were significantly higher in the group treated conservatively (*Table VI*), which was also confirmed by Kaplan-Meier analysis showing significantly lower cumulative and MACE-free survival rates in this group (*Figures 1 and 2*).

Multivariate logistic regression analysis revealed that LVEF of <51.5% and body mass index of >26.1 kg/m² were independent predictors of mortality during follow-up. Initial medication with clopidogrel was a protective factor. Although without reaching statistical significance, there was a trend for an invasive strategy to be a protective factor (OR 0.44; $p=0.22$). Multivariate analysis also showed that elevated total CK was an independent predictor of MACE, whereas initial medication with clopidogrel and with ezetimibe at discharge were protective factors; an invasive strategy was also shown to be protective in this context (OR 0.40; $p=0.025$) (*Table VI*).

DISCUSSION

With the predicted increase in life expectancy⁽³⁾, it is estimated that the number

Quadro IV. Terapêutica farmacológica – prévia, no internamento e na alta hospitalar

	Medicação prévia			Medicação - primeiras 24 hora			Medicação à data de alta		
	Grupo A (E. Inv.)	Grupo B (E. Cons.)	p	Grupo A (E. Inv.)	Grupo B (E. Cons.)	p	Grupo A (E. Inv.)	Grupo B (E. Cons.)	p
AAS (%)	52,1	47,3	0,502	97,8	95,4	0,520	81,3	86,6	0,239
Enoxaprina (%)	-	-	-	98,9	96,3	0,290	-	-	-
Clopidogrel (%)	21,1	15,1	0,266	76,9	55,6	<0,001	59,3	16,2	<0,001
IGP IIb-IIIa (%)	-	-	-	39,6	30,1	0,107	-	-	-
β-bloq. (%)	29,6	28,8	0,902	80,2	71,8	0,121	65,9	60,6	0,383
IECA (%)	43,7	55,5	0,102	94,5	91,7	0,388	79,1	81,9	0,564
Estatina (%)	35,2	37,0	0,799	97,8	97,2	1,000	84,6	92,6	0,032
Nitrato (%)	29,6	26,7	0,658	58,2	42,6	0,012	ND	ND	ND
Diurético (%)	28,2	40,4	0,079	30,8	56,5	<0,001	ND	ND	ND

E. Inv. – estratégia invasiva; E. Cons. – estratégia conservadora; AAS - ácido acetilsalicílico; β-bloq. - beta-bloqueantes; IGP IIb-IIIa - inibidores das glicoproteínas IIb-IIIa; IECA - inibidores da enzima de conversão da angiotensina; ND – não disponível

Table IV. Pharmacological therapy – previous, during hospitalization and at discharge

	Previous medication			Medication in first 24 hours			Medication at discharge		
	Group A (Invas.)	Group B (Cons.)	p	Group A (Invas.)	Group B (Cons.)	p	Group A (Invas.)	Group B (Cons.)	p
Aspirin (%)	52.1	47.3	0.502	97.8	95.4	0.520	81.3	86.6	0.239
Enoxaparin (%)	-	-	-	98.9	96.3	0.290	-	-	-
Clopidogrel (%)	21.1	15.1	0.266	76.9	55.6	<0.001	59.3	16.2	<0.001
Gp IIb/IIIa (%)	-	-	-	39.6	30.1	0.107	-	-	-
Beta-blockers (%)	29.6	28.8	0.902	80.2	71.8	0.121	65.9	60.6	0.383
ACEIs (%)	43.7	55.5	0.102	94.5	91.7	0.388	79.1	81.9	0.564
Statins (%)	35.2	37.0	0.799	97.8	97.2	1.000	84.6	92.6	0.032
Nitrates (%)	29.6	26.7	0.658	58.2	42.6	0.012	ND	ND	ND
Diuretics (%)	28.2	40.4	0.079	30.8	56.5	<0.001	ND	ND	ND

ACEIs: angiotensin-converting enzyme inhibitors; Cons.: conservative strategy; Gp IIb/IIIa: glycoprotein IIb/IIIa inhibitors; Invas.: invasive strategy; ND: no data

que foram revascularizados por via percutânea com os que não foram, verificámos que não houve diferenças significativas na taxa de complicações (10,9 *versus* 20,9%, $p=0,178$); os doentes submetidos a revascularização apresentaram uma taxa de mortalidade inferior (4,2 *versus* 18,6%, $p=0,042$).

A análise de regressão logística multivariada revelou que a estratégia invasiva foi preditora independente de complicações intra-hospitalares (OR 3,55; $p=0,015$). Classe de Killip Kimball > 1 foi o outro preditor independente relativamente a este *endpoint*, sendo que o sexo feminino se revelou um factor protector (OR 0,25; $p=0,024$) (*Quadro V*).

Prognóstico após a alta hospitalar - Seguimento clínico de 18 meses

Foi possível obter informação relativa ao se-

of elderly patients with ACS will rise significantly, as will associated morbidity and mortality^(1, 2, 4, 6).

The elderly population constitutes a group with specific characteristics that should be taken into account when deciding on therapeutic strategies. The main cardiovascular alterations associated with ageing are reduced arterial compliance, increased afterload and diastolic dysfunction^(1, 9). Besides the various comorbidities that are frequently found in this population, altered cognitive and functional status and impaired drug metabolism are also common, which can alter the course of ACS and therapeutic response^(1, 9). Atypical presentation, absence of chest pain and non-diagnostic electrocardiogram are usual, and so a high degree of suspicion is necessary for diagnosis^(1, 2, 5, 7, 9). Data from international registries show

Quadro V. Evolução e preditores independentes de mortalidade intra-hospitalar

	População total	Grupo A (estratégia invasiva)	Grupo B (estratégia conservadora)	p
Dados hemodinâmicos				
Duração internamento, (dias (DP))	5,1 ± 2,8	5,8 ± 3,1	4,9 ± 2,6	0,016
Complicações intra-hospitalares (%)	7,5	13,6	4,9	0,009
Mortalidade intra-hospitalar (%)	6,8	11,0	5,1	0,062
Grupo A (estratégia invasiva)				
	Com ICP	Sem ICP	p	
Complicações intra-hospitalares (%)	10,6	20,9	0,178	
Mortalidade intra-hospitalar (%)	4,2	18,6	0,042	
Preditores independentes de complicações intra-hospitalares - <i>c-statistic</i> (IC a 95%) = 0,8				
	OR	IC a 95%	p.	
Classe Killip Kimball > 1	4,556	1,571 - 13,213	0,005	
Estratégia invasiva	3,549	1,278 - 9,850	0,015	
Idade ≥ 78,5 anos	0,692	0,259 - 1,848	0,462	
Hipertensão arterial	0,384	0,139 - 1,057	0,064	
Sexo feminino	0,250	0,075 - 0,835	0,024	

ICP - intervenção coronária percutânea intra-hospitalar; OR - Odds ratio; IC - intervalo de confiança

Table V. Clinical course and independent predictors of in-hospital mortality

	Total population	Group A (invasive strategy)	Group B (conservative strategy)	p
Endpoints during follow-up				
Hospital stay (days) (±SD)	5.1±2.8	5.8±3.1	4.9±2.6	0.016
In-hospital complications (%)	7.5	13.6	4.9	0.009
In-hospital mortality (%)	6.8	11.0	5.1	0.062
Group A (invasive strategy)				
	with PCI	without PCI	p	
In-hospital complications (%)	10.6	20.9	0.178	
In-hospital mortality (%)	4.2	18.6	0.042	
Independent predictors of in-hospital complications - C-statistic (95% CI) = 0.8				
	OR	95% CI	p	
Killip class >1	4.556	1.571-13.213	0.005	
Invasive strategy	3.549	1.278-9.850	0.015	
Age ≥78.5 years	0.692	0.259-1.848	0.462	
Hypertension	0.384	0.139-1.057	0.064	
Female gender	0.250	0.075-0.835	0.024	

CI: confidence interval; OR: odds ratio; PCI: in-hospital percutaneous coronary intervention; SD: standard deviation

guimento clínico em 234 doentes, o que representa uma perda para *follow up* de cerca de 23,8%. As taxas de mortalidade (13,8 *versus* 32,5%, p=0,007) e de MACE (33,3 *versus* 56,3%, p=0,002) no seguimento clínico foram significativamente superiores no grupo abordado de forma conservadora (*Quadro VI*), dados também revelados pela análise de Kaplan-Meier que mostrou taxas cumulativas de sobrevivência e de sobrevivência livre de MACE significativamente inferiores neste grupo (*Figuras 1 e 2*).

that the proportion of patients aged over 75 with non-ST elevation ACS in Europe is significant, ranging between 27 and 34.1%^(16, 17). It has also been demonstrated that mortality following ACS, both in-hospital^(5, 8) and medium- to long-term, increases progressively with age^(6, 7, 18). Complications in ACS are also more frequent in this age-group, including reinfarction⁽¹⁰⁾, bleeding^(4-6, 10), need for blood transfusion following percutaneous coronary intervention, and heart failure^(7, 19, 20). In-hospital mortality in our overall population of elderly

A análise de regressão logística multivariada revelou como preditores independentes de mortalidade no seguimento clínico FEVE < 51,5% e índice de massa corporal >26,1 kg/m². A medicação inicial com clopidogrel foi um factor protector. Apesar de não ter

patients was 6.8%, similar to the figures reported in international registries such as CRUSADE, in which mortality was 7.3% (8), and slightly lower than those reported in a joint analysis of the GRACE, ACS I and ACS II registries⁽¹⁰⁾. Mortality in 18-month follow-

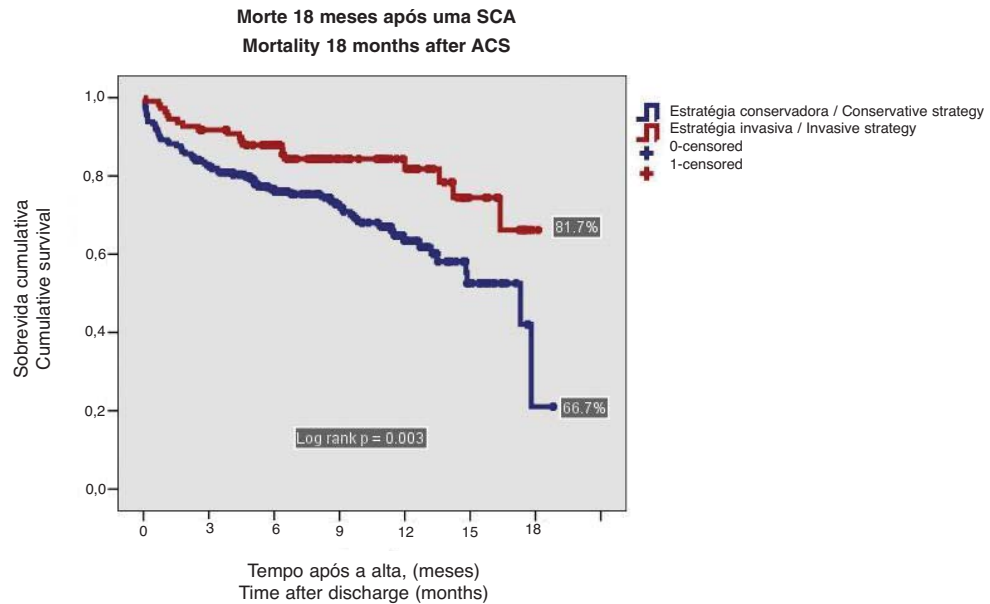


Figura 1. Curvas de Kaplan-Meier para mortalidade a 18 meses nos doentes idosos submetidos a estratégia invasiva versus conservadora

Figure 1. Kaplan-Meier analysis of mortality at 18 months in elderly patients treated by an invasive or conservative strategy

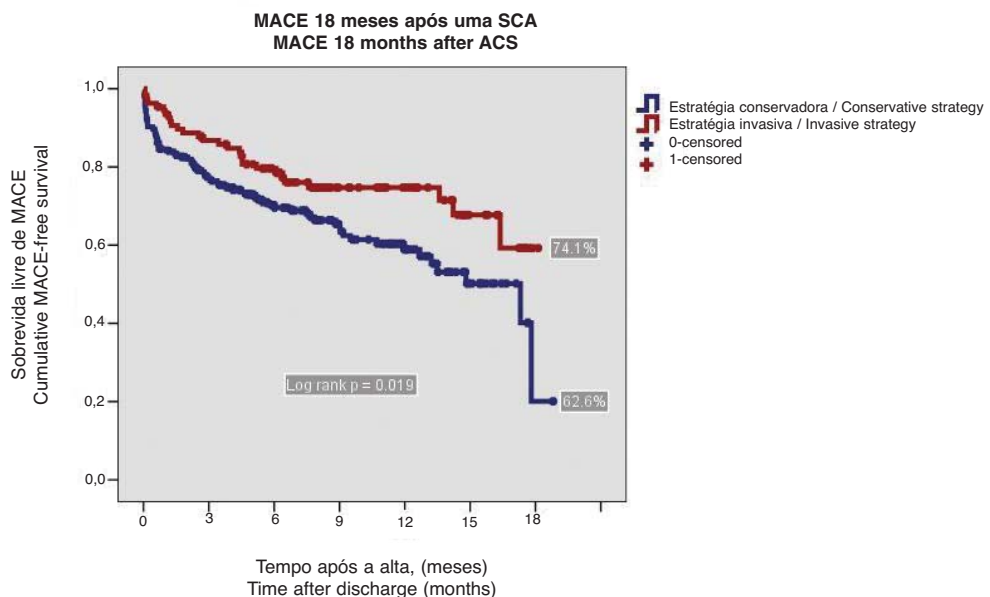


Figura 2: Curvas de Kaplan-Meier para MACE a 18 meses nos doentes idosos submetidos a estratégia invasiva versus conservadora

Figure 2. Kaplan-Meier analysis of MACE at 18 months in elderly patients treated by an invasive or conservative strategy

atingido significado estatístico, houve uma tendência para que a realização de estratégia invasiva fosse um factor protector (OR 0,44; $p=0,22$). Relativamente aos preditores de MACE, a análise de regressão logística multivariada revelou que um valor elevado de CK total foi predictor independente para este *endpoint*. A medicação inicial com clopidogrel e com ezetimibe à data da alta foram factores protectores; a realização de estratégia invasiva revelou-se igualmente um factor protector neste contexto (OR 0,40; $p=0,025$) (*Quadro VI*).

DISCUSSÃO

Com o previsto aumento da esperança média de vida⁽³⁾, calcula-se que o número de doentes idosos com SCA e a morbi-mortalidade daí decorrente aumente de forma significativa^(1,2,4,6).

A população idosa constitui um grupo com características particulares que merecem ser reconhecidas e tidas em conta na sua abor-

up was 27.4%, which is close to that reported in the latter analysis.

International guidelines for non-ST elevation ACS recommend intensive medical therapy and an early invasive strategy in patients with high-risk indicators for events in the short term^(2,9). They do not suggest any changes in therapy based on age, merely calling attention to comorbidities, patient preferences and appropriate dose adjustment in the elderly. The guidelines also consider patients aged over 75 at high risk according to the GRACE risk score for non-fatal myocardial infarction and death in the short term^(5,9).

However, despite the guidelines and the fact that the elderly are a high-risk group, international registries show that they are undertreated in the context of ACS, less often receiving the recommended cardiovascular agents and invasive procedures^(1, 5-8, 10). Prescription of certain cardiovascular drugs was also lower than recommended in our population, including glycoprotein IIb/IIIa inhibitors, clopidogrel and beta-blockers, both during hospitalization and at discharge.

Quadro VI. *Endpoints* e preditores de mortalidade e MACE no seguimento clínico

	População total	Grupo A (estratégia invasiva)	Grupo B (estratégia conservadora)	<i>p</i>
<i>Endpoints</i> no seguimento clínico				
Morte (%)	27,4	13,8	32,5	0,007
MACE (%)	50,4	33,3	56,3	0,002
Preditores independentes de mortalidade no seguimento clínico - <i>c-statistic</i> (IC a 95%) = 0,9				
	OR	IC	p.	
Doença Coronária Prévia	0,164	0,051 - 0,530	0,003	
Fibrilhação auricular na admissão	0,451	0,117 - 1,738	0,247	
Medicação Inicial: Clopidogrel	0,141	0,035 - 0,568	0,006	
Índice de Massa Corporal ≥26,1 Kg/m²	4,784	1,675 - 13,662	0,003	
Fracção de Ejecção do VE ≤51,5%	10,318	3,163 - 33,654	0,000	
Frequência cardíaca ≥ 79,5 b.p.m.	2,641	0,946 - 7,372	0,064	
Estratégia invasiva	0,443	0,121 - 1,624	0,219	
Preditores independentes de MACE no seguimento clínico - <i>c-statistic</i> (IC a 95%) = 0,8				
	OR	IC	p.	
Idade ≥78,5 anos	1,769	0,834 - 3,754	0,137	
Enfarte do miocárdio prévio	1,646	0,795 - 3,408	0,180	
Medicação Inicial: Clopidogrel	0,375	0,186 - 0,756	0,006	
CK MB Massa máxima ≥ 488,0 ng/L	3,403	1,641 - 7,057	0,001	
Medicação na alta: Ezetimibe	0,188	0,037 - 0,968	0,046	
Estratégia invasiva	0,396	0,176 - 0,889	0,025	

MACE – eventos cardiovasculares adversos *major*; VE - ventrículo esquerdo; OR - *Odds ratio*; IC - intervalo de confiança

Table VI. Endpoints and predictors of mortality and MACE during follow-up

	Total population	Group A (invasive strategy)	Group B (conservative strategy)	p
Endpoints during follow-up				
Death (%)	27.4	13.8	32.5	0.007
MACE (%)	50.4	33.3	56.3	0.002
Independent predictors of mortality during follow-up – C statistic (95% CI) = 0.9				
	OR	CI	p	
Previous coronary artery disease	0.164	0.051-0.530	0.003	
Atrial fibrillation on admission	0.451	0.117-1.738	0.247	
Initial medication: clopidogrel	0.141	0.035-0.568	0.006	
BMI $\geq 26,1$ kg/m ²	4.784	1.675-13.662	0.003	
LVEF $\leq 51,5\%$	10.318	3.163-33.654	0.000	
Heart rate $\geq 79,5$ bpm	2.641	0.946-7.372	0.064	
Invasive strategy	0.443	0.121-1.624	0.219	
Independent predictors of MACE during follow-up – C statistic (95% CI) = 0.9				
	OR	CI	p	
Age $\geq 78,5$ anos	1.769	0.834-3.754	0.137	
Previous myocardial infarction	1.646	0.795-3.408	0.180	
Initial medication: clopidogrel	0.375	0.186-0.756	0.006	
Peak CK-MB $\geq 488,0$ ng/l	3.403	1.641-7.057	0.001	
Discharge medication: ezetimibe	0.188	0.037-0.968	0.046	
Invasive strategy	0.396	0.176-0.889	0.025	

BMI: body mass index; CI: confidence interval; LVEF: left ventricular ejection fraction; MACE: major adverse cardiovascular event; OR: odds ratio

dagem terapêutica. As principais alterações cardiovasculares que ocorrem com a idade são a diminuição da *compliance* arterial, o aumento da pós-carga e a disfunção diastólica^(1,9). Para além das várias comorbilidades mais frequentes nesta população, a alteração do *status* cognitivo e funcional e o comprometimento do metabolismo de fármacos são igualmente comuns, o que poderá alterar o curso de uma SCA e a resposta à terapêutica^(1,9). As formas atípicas de apresentação, ausência de dor torácica e electrocardiogramas não diagnósticos são usuais, pelo que um alto índice de suspeição é necessário^(1,2, 5, 7, 9). Dados de registos internacionais revelam que na Europa a proporção de doentes com idades superiores a 75 anos com SCA sem supradesnívelamento do segmento ST é significativa, variando entre 27 e 34,1%^(16, 17). Foi também demonstrado que a taxa de mortalidade, quer intra-hospitalar^(5, 8), quer a médio-longo prazo após SCA aumenta progressivamente com a idade^(6,7,18). Neste grupo etário são igualmente mais frequentes as complicações em contexto de SCA, tais como re-enfarte⁽¹⁰⁾, hemorragias^(4-6, 10), necessi-

An invasive strategy was the approach adopted in 30% of cases, similar to that reported in a Canadian ACS registry, in which it was used in 28.5% of patients aged over 75⁽⁷⁾, and lower than in CRUSADE, in which it was used in 40% of this age-group⁽⁸⁾, in 10.8% of patients aged over 90 and in 36.3% of those aged 75-90⁽⁴⁾. In the GRACE registry, an invasive strategy was used in 20% of patients aged over 85⁽⁵⁾. An analysis of developments in the use of this strategy in three Canadian registries (GRACE, ACS I and ACS II) revealed that although the rates of cardiac catheterization and revascularization increased between 1999 and 2007, the greatest increase was seen in patients aged under 65, and that age over 75 was the strongest negative predictor of cardiac catheterization⁽¹⁰⁾.

Of the patients in our population treated by an invasive strategy, 52.2% underwent revascularization during this hospitalization (47% percutaneous and 5.5% surgical). This relatively low rate may be explained by the fact that 13% of patients undergoing coronary angiography had normal coronary anatomy,

dade de transfusão sanguínea após intervenção coronária percutânea e insuficiência cardíaca^(7, 19, 20). A taxa de mortalidade intrahospitalar da nossa população total de idosos foi de 6,8%, o que se assemelhou a números apresentados por registos internacionais como o CRUSADE, cuja mortalidade foi de 7,3%⁽⁸⁾ e ligeiramente inferiores aos de outros citados numa análise conjunta dos registos GRACE, ACS I e ACS II⁽¹⁰⁾. A mortalidade no seguimento clínico a 18 meses foi de 27,4%, o que se aproxima dos valores citados na última análise referida.

As normas internacionais para SCA sem supradesnívelamento do segmento ST recomendam tratamento farmacológico intensivo e uma estratégia invasiva precoce em doentes com indicadores de alto risco de eventos a curto prazo^(2,9). Os mesmos documentos não sugerem alterações terapêuticas com base na idade, chamando apenas a atenção para as comorbilidades, preferências e dosagens apropriadas nos idosos. Ainda de acordo com essas recomendações, doentes com idade superior a 75 anos são considerados de risco elevado para enfarte do miocárdio não fatal e morte a curto-prazo com base no modelo de risco GRACE^(5,9).

No entanto, apesar de estarmos perante um grupo de alto risco e apesar destas recomendações, os registos internacionais mostram que esta população tem sido subtratada em contexto de SCA, beneficiando menos frequentemente dos agentes cardiovasculares e procedimentos invasivos recomendados^(1,5-8,10). Na nossa população idosa também se verificou um baixo recurso a algumas terapêuticas farmacológicas cardiovasculares comparativamente com o recomendado, incluindo inibidores das glicoproteínas IIb-IIIa, clopidogrel e beta-bloqueantes, quer durante o internamento quer aquando da alta hospitalar. A estratégia invasiva foi a abordagem de escolha em 30% dos casos, número que se aproxima do reportado por um registo canadiano de SCA em que esta estratégia foi usada em 28,5% dos doentes com idades superiores a 75 anos⁽⁷⁾ e é inferior ao referido no registo CRUSADE em que a estratégia invasiva foi usada em

some had untreatable lesions and others underwent revascularization after hospital discharge. The rate in our study was similar to that observed in a Canadian ACS registry, in which the figure was 51.5% in patients undergoing coronary angiography⁽⁷⁾, but lower than in the CRUSADE⁽⁸⁾ and GRACE⁽⁵⁾ registries, in which the figure was around 70%. However, all three registries showed a significantly lower rate of revascularization than that for coronary angiography, as was found in our population. In one of these registries, more advanced age was an independent negative predictor of in-hospital revascularization⁽⁷⁾.

However, despite these low rates, the same registries demonstrated the benefit of an invasive strategy over a conservative approach in terms of in-hospital mortality^(6, 8), rehospitalization, mortality and the combined endpoint of death, non-fatal infarction and stroke at six months⁽⁶⁾ and mortality at one year⁽¹⁰⁾. The benefit was greater than in younger patients⁽¹⁰⁾ and was seen even among patients aged over 90, despite the increased bleeding risk⁽⁴⁾. In contrast to what has been reported in some registries^(6, 8) but in agreement with others⁽¹⁰⁾, an invasive strategy did not have a statistically significant effect on in-hospital mortality compared to a conservative approach in our population. However, of those treated invasively, mortality was significantly lower in patients who were revascularized, with no differences in the rate of complications, which confirms the benefit of early revascularization whenever possible. Compared to a conservative approach, an invasive strategy was associated with a higher rate of in-hospital complications, including bleeding, as in other studies^(4, 13). As was found in the above studies, our elderly population benefited from an invasive strategy in the long term, as shown by reduced mortality and MACE, and by the fact that this approach was an independent protective factor against MACE during follow-up. The early use of clopidogrel on admission and during hospitalization was also a protective factor for events and death during follow-up, the statistical significance being even higher than for use of an invasive strategy. This finding is in

40% dos casos para doentes com a mesma idade⁽⁸⁾; ainda no mesmo registo 10,8% dos doentes com idade superior a 90 anos e 36,3% dos doentes com 75-90 anos foram submetidos a estratégia invasiva⁽⁴⁾. No registo GRACE a frequência do uso de estratégia invasiva para doentes com idade superior a 85 anos cifra-se em 20%⁽⁵⁾. Uma análise da evolução relativamente ao uso deste tipo de estratégia em três registos (GRACE, ACS I ACS II) revelou que as taxas de cateterização cardíaca e revascularização têm aumentado ao longo do tempo de 1999 para 2007, sendo que o maior aumento tem ocorrido em doentes com idade inferior a 65 anos e que o preditor negativo mais potente do uso de cateterização cardíaca foi idade superior a 75 anos⁽¹⁰⁾.

Na nossa população, dos doentes submetidos a estratégia invasiva, cerca de 52,2% foram submetidos a revascularização durante o referido internamento (47% por via percutânea e 5,5% por via cirúrgica). Esta taxa de revascularização relativamente baixa pode ser explicada pelo facto de que cerca de 13% dos doentes submetidos a angiografia coronária mostraram ter anatomia coronária normal, parte apresentava doença coronária não revascularizável e outra parte foi revascularizada após a alta hospitalar. Esta taxa de revascularização foi semelhante à verificada num registo canadiano de SCA no qual este valor entre os doentes submetidos a angiografia coronária foi de cerca de 51,5%⁽⁷⁾ e inferior à descrita nos registos CRUSADE⁽⁸⁾ e GRACE⁽⁵⁾, nos quais este valor rondou os 70%. Contudo, os três registos mostraram uma taxa de revascularização significativamente inferior à de realização de angiografia coronária, à semelhança do ocorrido na nossa população. Num desses registos, o aumento da idade foi um preditor negativo independente para a realização de revascularização intra-hospitalar⁽⁷⁾.

No entanto, apesar destas baixas taxas, os mesmos registos demonstraram um benefício da estratégia invasiva sobre a conservadora em termos de mortalidade intra-hospitalar^(6, 8), re-admissão hospitalar, mortalidade e *endpoint* combinado (morte, enfarte não fatal e acidente vascular cerebral) a seis meses⁽⁶⁾ e morta-

agreement with the results of previous studies showing that early use of clopidogrel reduced mortality and cardiovascular events in all types of non-ST elevation ACS in various populations with different risk profiles, including the elderly, a benefit that was maintained in the long term^(21, 22).

Our results thus highlight the importance of optimized treatment for elderly patients as well, both medical therapy and invasive procedures, in accordance with international guidelines.

The elderly are under-represented in randomized studies on the treatment of non-ST elevation ACS. Patients aged over 75 represented only 3% and 8% in the TIMI IIIB⁽¹²⁾ and VANQWISH⁽¹⁴⁾ trials, respectively; the results favored an invasive strategy, although in the latter study benefit was only seen in patients with a high TIMI risk score. The more recent FRISC II was the first randomized study to compare invasive and conservative strategies. Although patients aged over 75 were not included, an invasive strategy was shown to be beneficial in those aged over 65, as shown by reduced absolute and relative risk of death and myocardial infarction at six months compared to younger patients, a benefit that was maintained during up to two years of follow-up^(15, 23). Although the RITA3 trial, comparing an interventional strategy with optimized medical therapy, did not report results for subgroups, the superiority of an invasive strategy was demonstrated over a five-year follow-up, with greater benefit in high-risk patients, age being the strongest predictor of risk⁽²⁴⁾. The TACTICS-TIMI 18 trial, which compared early invasive management with conservative treatment, confirmed previous results, showing benefit of an invasive strategy in absolute and relative terms in a subpopulation of patients aged over 75, although at the cost of a greater risk of major bleeding⁽¹³⁾. In the recent ICTUS study, which compared routine invasive versus selective invasive management, there was a non-significant trend for an invasive approach to be superior in those aged over 65⁽²⁵⁾. These studies thus show that compared to younger

lidade a um ano⁽¹⁰⁾. Este benefício foi superior ao ocorrido em doentes mais novos⁽¹⁰⁾ e foi demonstrado mesmo no grupo de idosos com idades superiores a 90 anos, apesar do aumento do risco hemorrágico verificado⁽⁴⁾. Ao contrário do que foi referido nalguns registos^(6,8) e à semelhança de outros⁽¹⁰⁾, a realização de estratégia invasiva na nossa população de idosos não teve impacto estatisticamente significativo na mortalidade intra-hospitalar quando comparada com a estratégia conservadora. Contudo, verificamos que dentro do grupo submetido a estratégia invasiva, a mortalidade foi significativamente inferior nos doentes que foram revascularizados, sem ter havido diferenças na taxa de complicações, o que demonstra o benefício de uma estratégia de revascularização precoce, sempre que possível. A opção por uma estratégia invasiva, quando comparada com a conservadora, esteve associada a um aumento da taxa de complicações durante o internamento, incluindo hemorrágicas, à semelhança de estudos prévios^(4,13). Tal como foi demonstrado em estudos já referidos, a nossa população de doentes idosos beneficiou da realização da estratégia invasiva a longo prazo. Este benefício foi demonstrado pela diminuição da mortalidade e ocorrência de MACE associadas, e pelo facto de este tipo de abordagem ter sido factor protector independente relativamente à incidência de MACE no seguimento clínico. De notar ainda que o uso de clopidogrel de forma precoce na admissão e durante o internamento, foi factor protector relativamente à ocorrência de eventos e morte também no seguimento clínico, sendo que, de forma notável, o significado estatístico foi superior ao apresentado pela realização de estratégia invasiva. Estes dados estão de acordo com resultados prévios que revelaram uma redução da mortalidade e eventos cardiovasculares em todo o espectro de SCA sem supradesnívelamento de ST, em populações diversas e com diferentes perfis de risco, designadamente nos idosos; foi demonstrado o benefício do uso precoce do clopidogrel, o qual se manteve a longo prazo^(21, 22).

patients, the elderly obtain significant benefits from an early invasive strategy, particularly in reducing the combined endpoint of death and myocardial infarction, although at the cost of increased bleeding. However, the elderly represent less than 10% of subjects included in randomized trials^(1, 2, 11). Furthermore, compared to patients in these trials, those in international registries have substantially more comorbidities such as renal and heart failure and hypertension, a history of stroke and coronary artery disease, and worse functional status^(1, 5-7, 9, 10), and so the applicability of findings from trials is questionable⁽²⁾. As in these registries, our elderly population also had a high prevalence of such comorbidities, as well as a history of cardiovascular and cerebrovascular disease.

In our population, patients treated by an invasive strategy had a lower risk profile than those treated conservatively, particularly in terms of age, heart rate on admission and signs of heart failure. This is in agreement with registries that have carried out comparative studies within the elderly population and found that those of more advanced age and with more severe heart failure are less likely to be treated by an invasive approach⁽⁴⁻⁸⁾. These findings reveal a paradox: on the one hand, the elderly are a high-risk population and would therefore benefit more from an invasive approach, while on the other, the patients among this population who are less often treated invasively are those with a higher risk profile.

Systolic dysfunction was the strongest predictor of mortality during follow-up in our study, which is consistent with previous studies, suggesting that an invasive strategy in patients with heart failure may have affected their normally poor prognosis. Since there were no significant differences between the two groups in the incidence of comorbidities and cardiovascular history, these cannot have been the criteria used in selecting the strategy to adopt, which appear to have been age, certain signs of greater severity such as heart failure and heart rate on admission, and possibly other variables for which data were not available, such as cognitive and functional status and patient preferences.

Os nossos resultados enfatizam, desta forma, a importância do tratamento otimizado também para os doentes idosos, tanto farmacológico como através de procedimentos invasivos, de acordo com as recomendações internacionais.

Os idosos têm estado subrepresentados em estudos aleatorizados acerca da abordagem terapêutica em contexto de SCA sem supradesnivelamento de ST. Os estudos TIMI IIIB⁽¹²⁾ e VANQWISH⁽¹⁴⁾ incluíram apenas 3% e 8%, respectivamente, de doentes com idade superior a 75 anos; os resultados foram a favor de uma estratégia invasiva, apesar de no segundo só ter sido demonstrado benefício para doentes com elevado *score* de TIMI. O estudo mais recente FRISC II foi o primeiro estudo aleatorizado a comparar a estratégia invasiva com a conservadora. Apesar de não ter incluído doentes com idade superior a 75 anos, na população com idade superior a 65 anos houve vantagem de uma estratégia invasiva, demonstrada pela redução do risco absoluto e relativo de morte e enfarte do miocárdio aos seis meses comparado com a subpopulação mais nova, benefício que se manteve até aos dois anos de seguimento clínico^(15,23). O estudo RITA⁽³⁾, que comparou estratégia invasiva com o tratamento médico otimizado, não descreveu resultados por subgrupos; no entanto, foi demonstrada a superioridade da estratégia invasiva ao longo dos cinco anos de seguimento clínico, com maior ganho para os doentes de alto risco, tendo a idade sido o maior preditor de risco⁽²⁴⁾. Também o estudo TIMI-TACTICS⁽¹⁸⁾, que comparou estratégia invasiva precoce com estratégia conservadora, veio corroborar os resultados anteriores. Foi demonstrado um benefício em termos absolutos e relativos da estratégia invasiva para a subpopulação de doentes com idade superior a 75 anos, embora à custa de maior risco de hemorragia *major*⁽¹³⁾. No recente estudo ICTUS, que comparou estratégia selectiva invasiva e invasiva por rotina, houve uma tendência sem significado estatístico para superioridade da estratégia invasiva na população com idade acima dos 65 anos⁽²⁵⁾. Assim, estes estudos revelam que comparativamente com os doentes mais novos, os idosos

LIMITATIONS

Our data did not differentiate between different types of complications, and so it was not possible to calculate the proportion of patients who suffered myocardial reinfarction or bleeding complications during hospitalization, which would have been relevant to the analysis. No data were available on patients' functional and cognitive status or preferences or on contraindications for recommended therapies, which could have influenced the strategy adopted. We were also unable to obtain information on revascularization after hospital discharge, although some patients were known to have undergone scheduled surgical revascularization or percutaneous coronary intervention; furthermore, the percentage of patients lost to follow-up was relatively high, which may have affected the results. Finally, the study has the limitations inherent to all observational, non-randomized studies.

CONCLUSION

The present study demonstrates that elderly patients with ACS, a high-risk population that is representative of the elderly in the real world, may not be receiving the optimized treatment recommended in international guidelines for ACS, as shown by the relatively low use of certain pharmacological agents and invasive procedures. Paradoxically, the patients selected for an invasive strategy are those at lower risk within the elderly population. Although an invasive strategy was associated with increased in-hospital complications, it conferred better prognosis during follow-up, as shown by a lower event rate. These results are encouraging, as they show that there is scope for improvement in outcomes for this population.

While selecting an elderly patient for an invasive strategy is a complex process that must take account of the risks associated with both the disease and the procedure, our findings show that age should not be the only criterion in selecting patients and favor early

obtêm benefícios significativos com uma estratégia invasiva precoce, especificamente na redução do *endpoint* combinado morte e enfarte do miocárdio, embora à custa de um aumento de hemorragias. No entanto, os idosos representam menos de 10% dos doentes incluídos^(1,2, 11). Por outro lado, quando comparados com os idosos incluídos em estudos aleatorizados, os representados nos referidos registos internacionais apresentam maior número de comorbilidades como insuficiências renal e cardíaca, hipertensão arterial, antecedentes de acidente vascular cerebral e doença coronária e pior *status* funcional^(1,5-7, 9, 10). Por isso, a aplicabilidade dos achados destes estudos é considerada questionável⁽²⁾. A nossa população idosa, à semelhança do encontrado nos referidos registos, também apresenta elevada prevalência das referidas comorbilidades, bem como antecedentes de doença cardíaca e cerebrovascular.

A nossa população de idosos que beneficiou de estratégia invasiva apresentava marcadores de risco inferiores aos dos doentes submetidos a estratégia conservadora, nomeadamente idade e frequência cardíaca na admissão inferiores, menos sinais de insuficiência cardíaca. Este resultado está de acordo com os de alguns registos que fizeram estudos comparativos dentro da população idosa e verificaram que os idosos mais velhos e com insuficiência cardíaca mais grave são menos frequentemente submetidos a estratégia invasiva⁽⁴⁻⁸⁾. Estes dados revelam um paradoxo: sendo a população de idosos *per se* uma população de alto risco, poderia beneficiar mais de procedimentos invasivos; por outro lado, dentro dessa população, os que menos beneficiam são os que mais marcadores de risco apresentam. A disfunção sistólica foi o maior preditor de mortalidade no seguimento clínico, achado consistente com resultados prévios, o que faz pensar que a estratégia invasiva aplicada aos doentes com insuficiência cardíaca poderia ter alterado de alguma forma o mau prognóstico a eles associado. Dado que não houve diferenças significativas entre os dois grupos em termos de incidência de comorbilidades e antecedentes cardiovasculares, verificamos que não foi esse

adoption of this approach. They also highlight the need for more controlled studies in which the elderly are adequately represented in order to determine the risk/benefit ratio of invasive procedures in this age-group in the context of non-ST elevation ACS.

o critério de selecção relativamente à estratégia a usar, mas sim apenas a idade, alguns sinais de maior gravidade como insuficiência cardíaca e frequência cardíaca na admissão e possivelmente ainda variáveis às quais não foi possível aceder, como *status* cognitivo e funcional e preferências dos doentes.

LIMITAÇÕES

A nossa base de dados não inclui discriminação das diversas complicações, pelo que não foi possível calcular a proporção de doentes que sofreu re-enfarte do miocárdio ou complicações hemorrágicas durante o internamento, o que teria interesse na análise. Não foi possível obter dados como *status* funcional e cognitivo, preferências dos doentes ou contra-indicações para as terapêuticas recomendadas, o que poderá ter tido influência na estratégia adoptada. Também não foi possível obter informação referente a revascularização após a alta hospitalar, sabendo que alguns doentes foram submetidos a revascularização cirúrgica e outros a intervenção coronária percutânea programada. A perda para o seguimento clínico também foi relativamente elevada, o que poderá ter condicionado os resultados obtidos. Por fim, tratou-se de um estudo observacional e não aleatorizado, com as limitações inerentes a esse facto.

CONCLUSÃO

O presente trabalho demonstrou que a população idosa com SCA, uma população de alto risco e representativa da subpopulação idosa do “mundo real”, poderá não estar a receber o tratamento optimizado proposto nas directrizes internacionais para SCA, aferida pelo relativo baixo emprego de alguns agentes

farmacológicos e de procedimentos invasivos. Paradoxalmente, os doentes seleccionados para uma estratégia invasiva são os de risco inferior dentro da população idosa. Apesar da estratégia invasiva ter estado associada a um aumento de complicações intra-hospitalares, condicionou um melhor prognóstico no seguimento clínico demonstrado pela ocorrência inferior de eventos. Estes resultados são encorajadores, mostrando que poderá haver margem para melhoria do prognóstico nesta população.

Apesar de a selecção de um doente idoso para a estratégia invasiva ser complexa, devendo ter em conta simultaneamente os riscos da doença e do procedimento, estes dados mostram que a idade não deve ser um critério isolado na selecção de doentes para o uso de estratégia invasiva e são a favor desta abordagem de forma precoce nos idosos. Apela ainda à necessidade de mais estudos controlados com adequada representação de idosos para determinar a relação risco/benefício deste procedimento nesta faixa etária no contexto de SCA sem supradesnivelamento de ST.

Pedido de Separatas para:

Address for Reprints:

Carolina Lourenço
Serviço de Cardiologia
Hospitais da Universidade de Coimbra
Praceta Mota Pinto
3000-075 Coimbra
Portugal
Tel. (+351) 239 483 755
email: carolinanegrier@gmail.com

BIBLIOGRAFIA / REFERENCES

- 1 - 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(19):2549-69
- 2 - Bassand JP, Hamm CW, Ardissino D, et al. Guidelines for the diagnosis and treatment of non-ST-segment elevation acute coronary syndromes. *Eur Heart J* 2007;28:1598-1660
- 3 - The future of CVD. In: Mackay J, Mensah G, eds. *The Atlas of Heart Disease and Stroke*. Geneva, Switzerland: World Health Organization; 2004:74-75.
- 4 - 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(17):1790-7.
- 5 - Avezum A, Makdisse M, Spencer F, et al., for the GRACE Investigators. Impact of age on management and outcome of acute coronary syndrome: observations from the Global Registry of Acute Coronary Events (GRACE). *Am Heart J*. 2005; 149(1):67-73.
- 6 - Devlin G, Gore JM, Elliott J, et al., on behalf of the GRACE Investigators. Management and 6-month outcomes in elderly and very elderly patients with high-risk non-ST-elevation acute coronary syndromes: The Global Registry of Acute Coronary Events. *Eur Heart J*. 2008; 29(10):1275-82.
- 7 - Yan RT, Yan AT, Tan M, et al., Canadian Acute Coronary Syndromes (ACS) Registry Investigators. Age-related differences in the management and outcome of patients with acute coronary syndromes. *Am Heart J*. 2006; 151(2):352-9.
- 8 - Alexander KP, Roe MT, Chen AY, et al., on behalf of the CRUSADE Investigators. Evolution in cardiovascular care for elderly patients with non-ST-segment elevation acute coronary syndromes: results from the CRUSADE National Quality Improvement Initiative. *J Am Coll Cardiol*. 2005; 46(8):1479-87.
- 9 - Anderson JL, Adams CD, Antman EM, et al. American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines for the Management of Patients with Unstable Angina/Non-ST-Elevation Myocardial Infarction. *J Am Coll Cardiol*. 2007; 50:1-157.
- 10 - Bagnall AJ, Goodman SG, Fox KA, et al., on behalf of the Canadian Acute Coronary Syndrome Registry I and II Investigators; Canadian Global Registry of Acute Coronary Events (GRACE/GRACE2) Investigators. Influence of age on use of cardiac catheterization and associated outcomes in patients with non-ST-elevation acute coronary syndromes. *Am J Cardiol*. 2009; 103(11):1530-6.
- 11 - Lee PY, Alexander KP, Hammill BG, Pasquali SK, Peterson ED. Representation of elderly persons and women in published randomized trials of acute coronary syndromes. *JAMA* 2001; 286:708-713.
- 12 - Anderson HV, Cannon CP, Stone PH, et al. One-year results of the Thrombolysis In Myocardial Infarction (TIMI) IIIB clinical trial: a randomized comparison of tissue-type plasminogen activator versus placebo and early invasive versus early conservative strategies in unstable angina and non-Q-wave myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol*. 1995; 26:1643-1650.
- 13 - Bach RG, Cannon CP, Weintraub WS, et al. The effect of routine, early invasive management on outcome for elderly patients with non-ST-segment elevation acute coronary syndromes. *Ann Intern Med*. 2004; 141:186-195.
- 14 - Samaha FF, Kimmel SE, Kizer JR, Goyal A, Wade M, Boden WE. Usefulness of the TIMI risk score in predicting both short- and long-term outcomes in the Veterans Affairs Non-Q-Wave Myocardial Infarction Strategies In-Hospital (VANQWISH) Trial. *Am J Cardiol*. 2002; 90:922-926.
- 15 - Lagerqvist B, Husted S, Kontny F, et al. Fast Revascularization during InStability in Coronary artery disease-II Investigators. A long-term perspective on the protective effects of an early invasive strategy in unstable coronary artery disease: two-year follow-up of the FRISC-II invasive study. *J Am Coll Cardiol*. 2002; 40:1902-1914.
- 16 - Behar S, Battler A, Porath A, et al. A prospective national survey of management and clinical outcome of acute myocardial infarction in Israel, 2000. *Isr Med Assoc J* 2003;5: 249-254.
- 17 - Wienbergen H, Gitt AK, Schiele R, et al. Different treatments and outcomes of consecutive patients with non-ST-elevation myocardial infarction depending on initial electrocardiographic changes (results of the Acute Coronary Syndromes [ACOS] Registry). *Am J Cardiol* 2004; 93:1543-1546.
- 18 - Eagle KA, Lim MJ, Dabbous OH, et al.; for the GRACE Investigators. A validated prediction model for all forms of acute coronary syndrome. Estimating the risk of 6-month postdischarge death in an international registry. *JAMA*. 2004; 291:2727-2733.
- 19 - CRUSADE Initiative home page. Available at: <http://www.crusadeqi.com>. Accessed June 10, 2005.
- 20 - Topol EJ, Califf RM, Van de Werf F, et al. Perspectives on large-scale cardiovascular clinical trials for the new millennium: the Virtual Coordinating Center for Global Collaborative Cardiovascular Research (VIGOUR) Group. *Circulation*. 1997; 95:1072-1082.
- 21 - Yusuf S, Zhao F, Mehta SR, Chrolavicius S, Tognoni G, Fox KK. Effects of clopidogrel in addition to aspirin in patients with acute coronary syndromes without ST-segment elevation. *N Engl J Med* 2001;345:494-502.
- 22 - Budaj A, Yusuf S, Mehta SR, et al. Benefit of clopidogrel in patients with acute coronary syndromes without ST-segment elevation in various risk groups. *Circulation* 2002;106:1622-1626.
- 23 - FRagmin and Fast Revascularization during InStability in Coronary artery disease (FRISC II) Investigators. Long-term low-molecular-mass heparin in unstable coronary artery disease: FRISC II prospective randomised multicentre study. *Lancet*. 1999; 354:701-707.
- 24 - Fox KA, Poole-Wilson P, Clayton TC, et al. 5-year outcome of an interventional strategy in non-ST-elevation acute coronary syndrome: the British Heart Foundation RITA3 randomised trial. *Lancet*. 2005; 366:914-920.
- 25 - de Winter RJ, Windhausen F, Cornel JH, et al., for the Invasive versus Conservative Treatment in Unstable Coronary Syndromes (ICTUS) Investigators. Early invasive versus selectively invasive management for acute coronary syndromes. *N Engl J Med*. 2005; 353:1095-1104.