

## **Resumo**

**Introdução:** De acordo com a nova definição da ESC/ACC/AHA, enfarte agudo do miocárdio corresponde a uma qualquer necrose miocárdica causada por isquémia, existindo dois subtipos: enfarte com supradesnivelamento do segmento ST e enfarte sem supradesnivelamento do segmento ST. O objectivo deste estudo foi confirmar a existência ou não de diferenças ao nível da prevalência dos factores de risco entre estes dois tipos de enfarte.

**População e métodos:** Realizou-se um estudo observacional, longitudinal, retrospectivo de 1026 doentes de ambos os sexos, consecutivamente admitidos numa mesma Unidade de Cuidados Intensivos Coronários por enfarte agudo do miocárdio, entre Maio de 2004 e Dezembro de 2006. Procedeu-se, então, à análise de uma base de dados com registos estandardizados efectuados durante o internamento dos doentes.

**Resultados:** Verificou-se uma maior percentagem na ocorrência de NSTEMI (56,6%), sendo estes doentes mais comumente do sexo feminino ( $p=0,007$ ), mais idosos (68 vs 66 anos;  $p=0,012$ ), com uma maior prevalência de factores de risco (HTA, diabetes e dislipidémia;  $p=0,003$ ;  $p=0,008$  e  $p=0,002$ ) e de antecedentes coronários, com valores inferiores de biomarcadores cardíacos, efectuando com maior frequência medicação prévia, mas com uma menor percentagem de realização de prevenção secundária. Apresentam também com maior frequência uma doença multi-vaso ( $p=0,010$ ), realizando, no entanto, com menor frequência cateterismo cardíaco ( $p<0,001$ ). Os doentes com STEMI apresentaram maior prevalência de tabagismo ( $p=0,022$ ) e estavam mais frequentemente a fazer medicação cardiovascular no momento da admissão hospitalar. Quanto ao prognóstico intra-hospitalar, os portadores de STEMI apresentaram um maior número de complicações e de taxa de mortalidade, aquando do internamento ( $p=0,001$  e  $p=0,005$ ).

**Conclusões:** Os resultados deste estudo mostram a existência de diferenças significativas entre os dois grupos de doentes, sendo os doentes com NSTEMI tipicamente do sexo feminino, mais velhos, com um maior número de factores de risco (com excepção do tabagismo) e maior percentagem de antecedentes cardiovasculares. No entanto, são os doentes com STEMI com maior taxa de complicações e de mortalidade durante o internamento, apresentando também mais co-morbilidades, nomeadamente diabetes e insuficiência renal. Um estudo prospectivo mais abrangente e com um seguimento clínico prolongado é necessário para melhor caracterizar as diferenças entre estes dois tipos de enfarte.

**Palavras chave:** Enfarte com supradesnivelamento de ST; Enfarte sem supradesnivelamento de ST; Factores de risco.

### **Abstract**

**Introduction:** According to the new definition by ESC/ACC/AHA, any myocardial necrosis caused by ischaemia is considered an acute myocardial infarction (AMI). There are two subtypes: ST-segment elevation (STEMI) and non-ST-segment elevation myocardial infarction (NSTEMI). The aim of this study was to confirm or not the existence of differences in risk factor patterns between these two subtypes.

**Population and methods:** A retrospective longitudinal observational study was performed, involving 1026 patients from both genders, consecutively admitted in a same coronary care unit due to AMI, between May 2004 and December 2006. We analysed a standardized database, made during each patient hospitalization.

**Results:** NSTEMI was more common than STEMI in our population (56.6%). NSTEMI patients were more often female ( $p=0.007$ ), older (68 vs 66 years old;  $p=0.012$ ), had a higher prevalence of risk factors (hypertension, diabetes and dyslipidemia;  $p=0.003$ ;  $p=0.008$ ; and  $p=0.002$ ) and coronary artery disease history. NSTEMI patients also had lower cardiac biomarkers, were more often previously medicated, but did less secondary prevention. These

patients also had more frequently multivessel disease ( $p=0.010$ ), having done less cardiac catheterization. ( $p<0.001$ ). STEMI patients had a higher prevalence of smokers ( $p=0.022$ ) and were more often medicated with cardiovascular drugs at hospital admission. Regarding in-hospital prognosis, STEMI patients had more complications and a higher mortality rate.

**Conclusion:** This study showed the existence of significant differences between the two groups of patients. NSTEMI patients were typically female, older, had more risk factors (except smoking) and a higher percentage of previous cardiovascular history. However, STEMI patients had a higher complication and mortality rate during hospitalization, having also more co-morbidities, namely diabetes and renal failure. A more comprehensive prospective study, with a longer follow-up, is necessary to better characterize the differences between these two types of AMI.

**Keywords:** ST-elevation myocardial infarction; non ST-elevation myocardial infarction; Risk factors.

### **Introdução**

As doenças cardiovasculares representam actualmente a principal causa de morte nos países industrializados, sendo esperado que venham a sê-lo também nos países emergentes até 2021 (Murray *et al.*, 1997)<sup>16</sup>; (Chockalingam *et al.*, 2000)<sup>8</sup>.

Enfarte agudo do miocárdio pode ser definido como uma necrose da musculatura cardíaca, devida a uma deficiência prolongada no fluxo sanguíneo para uma dada região do miocárdio, levando à libertação de marcadores de necrose miocárdica, permitindo assim a sua distinção relativamente à angina instável (Bode *et al.*, 2007)<sup>5</sup>. Na maior parte das vezes, esta isquémia resulta da obstrução trombótica de uma artéria coronária previamente lesada por mecanismos ateroscleróticos.

Apesar do diagnóstico de EAM continuar dependente da clínica, ECG e marcadores biológicos, o aparecimento de marcadores específicos de necrose miocárdica provocou uma

alteração na relação entre o número de doentes com STEMI e NSTEMI, com predomínio do segundo.

Verifica-se uma periodicidade circadiana na ocorrência do EAM, com um pico de ocorrência entre as 6 horas e as 12 horas. A queixa principal e mais comum nos doentes com EAM é a dor, tipicamente de localização pré-cordial, podendo ou não sofrer irradiação e ser ou não acompanhada de outras manifestações, como: fraqueza, hipersudorese, náuseas, vômitos, ansiedade, sensação de morte eminente. As queixas atípicas são frequentemente observadas em doentes mais jovens (25-40 anos) e mais idosos (>75 anos), em mulheres e em doentes com diabetes, insuficiência renal crónica ou demência (Canto *et al.*, 2002)<sup>7</sup>; (Culic *et al.*, 2002)<sup>9</sup>.

O padrão temporal de libertação dos biomarcadores cardíacos (principalmente as troponinas T, I e a CK-MB) têm extrema importância diagnóstica e prognóstica (uma vez que níveis elevados de troponinas estão associados a um prognóstico mais severo (Ottani *et al.*, 2000)<sup>17</sup>; (Heidenreich *et al.*, 2001)<sup>11</sup>), sugerindo o diagnóstico de EAM na presença de níveis sanguíneos elevados em doentes com sintomas de isquémia do miocárdio.

No STEMI, o trombo é rico em fibrina e completamente oclusivo, originando necrose miocárdica transmural, associada a uma maior área de necrose e a uma menor fracção de ejeção ventricular esquerda; no NSTEMI, o trombo é rico em plaquetas e parcialmente ou intermitentemente oclusivo, originando um enfarte subendocárdico associado a uma menor área de necrose e a uma melhor fracção de ejeção ventricular esquerda (Pasternak *et al.*, 1988)<sup>18</sup>; (Moon *et al.*, 2004)<sup>15</sup>.

A prevalência do STEMI é inferior à do NSTEMI, provavelmente devido a uma diminuição efectiva por parte da população, ao longo do tempo, dos factores de risco comumente associados à doença arterial coronária, como o tabagismo, a HTA e os níveis séricos aumentados de colesterol (Furman *et al.*, 2001)<sup>10</sup>. A mortalidade hospitalar é mais

elevada nos doentes com STEMI (7% contra 5%, respectivamente); no entanto, ao fim de 6 meses, as taxas de mortalidade são muito semelhantes para ambas as condições (12% contra 13%) (Volmink *et al.*, 1998)<sup>26</sup> ; (Savonitto *et al.*, 1999)<sup>20</sup>, sendo que, ao fim de 4 anos, os doentes com NSTEMI apresentam uma taxa de mortalidade 2 vezes superior relativamente aos doentes com STEMI (Terkelsen *et al.*, 2005)<sup>23</sup>. Esta diferença, em termos de evolução a médio e longo prazo, pode reflectir as diferenças de perfil de ambos os doentes, uma vez que os doentes com NSTEMI tendem a ser mais velhos, com um maior número de comorbilidades (principalmente diabetes e insuficiência renal), com doença multi-vaso e mais lesões cardíacas prévias (Terkelsen *et al.*, 2005)<sup>23</sup>; (Bode *et al.*, 2007)<sup>5</sup> ; (Montalescot *et al.*, 2007)<sup>14</sup>, podendo dever-se também à maior extensão da doença arterial e vascular ou a factores persistentes de desencadeamento, como a inflamação (Bogaty *et al.*, 2001)<sup>6</sup> ; (Bahit *et al.*, 2002)<sup>3</sup>. Por outro lado, os pacientes com STEMI tendem a ser mais novos, com maior percentagem de miocárdio viável e menor número de doenças concomitantes, cardíacas e extra-cardíacas.

O objectivo deste trabalho foi verificar a existência ou não de diferenças ao nível dos factores de risco entre estes dois grupos de doentes, uma vez que a prevenção secundária é idêntica para ambos os grupos.

### **População e métodos**

Efectuou-se um estudo observacional, longitudinal e retrospectivo, numa população de 1026 doentes, de ambos os sexos, consecutivamente admitidos numa mesma Unidade de Cuidados Intensivos Coronários por Síndrome Coronária Aguda, entre Maio de 2004 e Dezembro de 2006.

### **Critérios de inclusão e de exclusão**

Foram incluídos todos os doentes com SCA, definida como a presença de angor em repouso nas últimas 48 horas associado a: 1) alterações electrocardiográficas isquémicas

(desvios do segmento ST ou ondas T negativas); 2) elevação de biomarcador (troponina cardíaca ou CK-MB) acima do valor de referência. Na ausência de angor, foi considerada SCA a elevação consistente (curva ascendente/descendente) de biomarcador (acima do valor de referência para a troponina cardíaca ou acima de 2 vezes o valor de referência para a CK-MB), associada a outras manifestações clínicas, como desconforto torácico mal definido ou dispneia. Os EAM foram ainda divididos de acordo com as alterações do segmento ST na admissão em STEMI, com supradesnivelamento igual ou superior a 1 mm em, pelo menos duas derivações consecutivas, e NSTEMI, na ausência deste.

### **Formulário de colheita de dados**

Realizou-se a análise de uma base de dados, com os registos standardizados, efectuados durante o período de internamento dos doentes e que incluem:

- Dados demográficos;
- Antecedentes (factores de risco clássicos, antecedentes cardiovasculares e medicação prévia), o exame físico (sinais vitais e classe de Killip) e electrocardiograma (características);
- Diagnóstico de admissão;
- Evolução, que incluiu biomarcadores de lesão miocárdica, terapêutica de reperfusão (tempo e características), outra terapêutica farmacológica (do internamento e na alta), função ventricular esquerda, procedimentos (tipo e data), complicações (tipo e data) e coronariografia/revascularização (data e características).
- Alta/Transferência.

### **Análise estatística**

A população em estudo foi dividida em subgrupos de acordo com o tipo de SCA: Grupo A - doentes com STEMI e Grupo B – doentes com NSTEMI, para análise comparativa entre estes dois subgrupos. As variáveis contínuas são apresentadas como média  $\pm$  desvio padrão, tendo sido utilizado o teste *t de student* para a análise comparativa dos dois

subgrupos. As variáveis categóricas são expressas em frequências e percentagens, tendo sido analisadas através do teste de  $\chi^2$ . Um valor de  $p < 0,05$  foi considerado estatisticamente significativo.

## **Resultados**

### **População em estudo**

Os resultados apresentados são referentes a uma população constituída por 1026 doentes, de ambos os sexos, com o diagnóstico de EAM, de acordo com a nova definição (Alpert *et al.*, 2000)<sup>1</sup>, internados numa mesma Unidade de Cuidados Intensivos Coronários, entre Maio de 2004 e Dezembro de 2006.

### **Diagnóstico e características basais da população**

Através da análise da Tabela I, verifica-se que num universo de 1026 doentes, a ocorrência de EAM é superior entre o sexo masculino (68,8%), tendo havido um predomínio de ocorrência de NSTEMI (56,6% *versus* 43,4%) relativamente ao STEMI, com diferença estatisticamente significativa entre sexos, sendo que os indivíduos do sexo masculino apresentam uma maior prevalência de STEMI, enquanto os do sexo feminino uma maior prevalência de NSTEMI ( $p=0,007$ ), assim como na idade, em que os indivíduos com NSTEMI tendem a ser significativamente mais velhos (66,00±13,00 *versus* 68,00±12,00,  $p=0,012$ ), para uma idade média de ocorrência de 67,00±13,00 anos.

Verifica-se que a maioria dos doentes apresenta, pelo menos, um factor de risco clássico para EAM (HTA – 71,0%; dislipidémia – 71,3%; diabetes – 29,5% e tabagismo – 19,3%), com uma percentagem de fumadores significativamente maior presente nos doentes com STEMI (22,5% *versus* 16,8%,  $p=0,022$ ); por outro lado, factores de risco, como hipertensão arterial, dislipidémia e diabetes, encontram-se significativamente mais presentes em doentes com NSTEMI ( $p=0,003$ ;  $p=0,002$  e  $p=0,008$ , respectivamente).

Em termos de antecedentes, constata-se a ausência de diferença significativamente estatística entre os dois grupos de doentes no que respeita a: antecedentes familiares, ICC prévia, AVC/AIT e doença arterial periférica. Os doentes com NSTEMI apresentaram valores significativamente superiores relativamente aos doentes com STEMI de angor prévio (61,8% *versus* 49,2%,  $p < 0,001$ ), de EAM prévio (20,9% *versus* 10,3%,  $p < 0,001$ ), de cateterismo prévio (23,1% *versus* 10,7%,  $p < 0,001$ ), PTCA e CABG prévias ( $p = 0,032$  e  $p < 0,001$  respectivamente) e de doença coronária prévia (62,6% *versus* 45,0%,  $p < 0,001$ ).

O AAS e os bloqueadores beta correspondem à medicação prévia mais comumente efectuada por ambos os grupos de doentes (37,7% e 22,5%), ocorrendo uma diferença estatisticamente significativa na utilização de AAS, bloqueadores beta, nitratos e diuréticos, em favor dos doentes com NSTEMI ( $p < 0,001$ ;  $p = 0,003$ ;  $p = 0,011$  e  $p = 0,007$ , respectivamente).

**Tabela I - Características basais da população**

<b>Características</b>	<b>População total</b>	<b>STEMI</b>	<b>NSTEMI</b>	<b>P</b>
Diagnóstico	1026	43,4%	56,6%	NA
<b>Demográficas</b>				
<u>Sexo</u>				
Masculino	68,8%	73,3%	65,4%	0,007
Feminino	31,2%	26,7%	34,6%	0,007
Idade (anos)	67,00 ± 13,00	66,00 ± 13,00	68,00 ± 12,00	0,012
<u>Medidas antropométricas</u>				
Índice de massa corporal (kg/m <sup>2</sup> )	27,47 ± 4,56	27,39 ± 4,58	27,54 ± 4,56	0,631
<u>Factores de risco</u>				
Hipertensão arterial	71,0%	65,8%	74,7%	0,003
Dislipidemia	71,3%	66,0%	75,2%	0,002
Tabagismo	19,3%	22,5%	16,8%	0,022
Stress/Sedentarismo	16,3%	18,7%	14,5%	0,077
Diabetes conhecida	29,5%	25,2%	32,9%	0,008
<u>Antecedentes</u>				

Familiares	10,9%	9,9%	11,7%	0,350
Angor prévio	56,5%	49,2%	61,8%	<0,001
EAM prévio	16,2%	10,3%	20,9%	<0,001
Cateterismo prévio	17,7%	10,7%	23,1%	<0,001
PTCA prévia	7,1%	5,1%	8,7%	0,032
CABG prévia	4,7%	1,4%	7,3%	<0,001
Doença coronária prévia	54,9%	45,0%	62,6%	<0,001
ICC prévia	2,4%	0,6%	3,8%	0,05
AVC/AIT	6,9%	6,6%	7,2%	0,709
DAP	3,6%	3,0%	4,0%	0,358
<u>Medicação prévia</u>				
AAS	37,7%	28,4%	42,9%	<0,001
Outro anti-agregante	13,3%	10,7%	14,8%	0,156
IECA	41,8%	37,2%	44,4%	0,086
Bloqueador beta	22,5%	15,8%	26,2%	0,003
Antagonista cálcio	25,7%	23,3%	27,0%	0,312
Estatina	28,0%	30,2%	26,8%	0,363
Nitratos	17,3%	12,1%	20,3%	0,011
Diurético	24,5%	18,1%	28,1%	0,007
Insulina	9,7%	7,9%	10,6%	0,276
ADO	19,5%	18,1%	20,3%	0,530

EAM, enfarte agudo do miocárdio; PTCA, angioplastia percutânea transluminal coronária; CABG, cirurgia bypass da artéria coronária; ICC, insuficiência cardíaca congestiva; AVC/AIT, acidente vascular cerebral/acidente isquémico transitório; DAP, doença arterial periférica; AAS, ácido acetilsalicílico; IECA, inibidor da enzima de conversão da angiotensina; ADO, antidiabético oral; NA, não aplicável.

### **Parâmetros durante o internamento**

Pela observação da Tabela II, constata-se que, em termos de biomarcadores cardíacos, se verificou uma diferença estatisticamente significativa entre os dois grupos de doentes, tendo os doentes com STEMI apresentado valores superiores de CK, troponina I e CK-MB ( $p < 0,001$  para os três biomarcadores).

O valor médio de colesterol total foi de 192,00, não se tendo verificado diferença estatisticamente significativa entre os dois tipos de doentes, assim como nos valores de LDL, HDL e triglicédeos (média de 129,00; 43,00 e 167,00, respectivamente). A clearance de creatinina média entre os doentes foi de  $66,0 \pm 35,0$  mL/min/1,73 m<sup>2</sup>, e da taxa de filtração

glomerular  $66,62 \pm 23,02$  mL/min, tendo os doentes com STEMI apresentado um valor significativamente maior ( $p=0,003$  e  $p=0,030$ , respectivamente), tal como aconteceu com a glicemia em jejum ( $p=0,041$ ).

A hemoglobina inicial e a tensão arterial (sistólica e diastólica) apresentaram um valor médio dentro da normalidade (13,7; 136 e 73, respectivamente); no entanto esse valor foi significativamente superior nos doentes com STEMI ( $p<0,001$ ,  $p<0,001$  e  $p<0,001$  respectivamente). Por outro lado a fracção de ejeção calculada por ecocardiografia ou por ventriculografia esquerda foi significativamente superior nos indivíduos com NSTEMI ( $p<0,001$  e  $p=0,004$ , respectivamente), com valores médios obtidos de 51,00 (inferior ao normal) e de 59,00 (superior ao normal) por ecocardiografia e ventriculografia esquerda, respectivamente. Os valores de frequência cardíaca médios (79,00) foram normais, não se verificando diferença significativamente estatística entre os dois tipos de doentes; o mesmo sucedeu com os valores iniciais de plaquetas sanguíneas.

Tabela II – Parâmetros durante o internamento

<b>Características</b>	<b>População total</b>	<b>STEMI</b>	<b>NSTEMI</b>	<b>P</b>
<u>Valores laboratoriais</u>				
CK Máx (ng/dL)	1250,18±1649,05	1996,12±1917,30	683,79±1120,04	<0,001
Troponina I Máx (ng/dL)	39,43±62,46	69,92±80,89	16,28±25,72	<0,001
CK-MB Massa Máx (ng/dL)	123,26±185,32	203,89±238,22	62,03±93,35	<0,001
Colesterol total (mg/dL)	192,00±52,00	191,00±48,00	193,00±55,00	0,998
Colesterol LDL (mg/dL)	129,00±37,00	128,00±36,00	130,00±38,00	0,750
Colesterol HDL (mg/dL)	43,00±11,00	43,00±11,00	42,00±11,00	0,132
Triglicédeos (mg/dL)	167,00±120,00	168,00±136,00	166,00±107,00	0,483
Glicemia jejum (mg/dL)	152,92±64,21	152,97±55,57	152,88±70,07	0,041

PTGO (0 min) (mg/dL)	94±24	92±17	94±28	0,525
PTGO (120 min) (mg/dL)	180±68	178±69	181±67	0,531
HbA1c (mg/dL)	6,40±1,30	6,50±1,40	6,40±1,20	0,999
Hemoglobina inicial (mg/dL)	13,7±1,9	14,0±1,9	13,5±1,8	<0,001
Plaquetas iniciais	234,00±73,00	234,00±77,00	234,00±70,00	0,736
FE Eco (%)	51,00±11,00	49,00±11,00	52,00±11,00	<0,001
FE cateterismo (%)	59,00±16,00	57,00±16,00	61,00±17,00	0,004
TA sistólica (mmHg)	136,00±26,00	127,00±24,00	144,00±25,00	<0,001
TA diastólica (mmHg)	73,00±15,00	71,00±14,00	75,00±15,00	<0,001
FC (bpm)	79,00±16,00	80,00±17,00	79,00±16,00	0,292
<i>Clearance da creatinina (mL/min/1,73m<sup>2</sup>)</i>	66,0±35,0	69,0±32,0	63,0±37,0	0,003
TFG (mL/min)	66,62±23,02	68,64±21,46	65,08±24,05	0,030

PTGO, prova de tolerância oral à glicose; FE, fracção de ejeção; TA, tensão arterial; FC, frequência cardíaca; TFG, taxa de filtração glomerular.

### Medicação inicial

Em termos de medicação administrada inicialmente, de referir a grande utilização de fármacos de primeira linha, como o AAS (96,1%), a enoxaparina (97,1%), os IECA (89,5%) e as estatinas (97,6%), sendo no entanto a percentagem de administração de bloqueadores beta de 78,9%, percentagem mais reduzida em comparação com outros fármacos de primeira linha. Houve uma utilização significativamente maior de clopidogrel entre os doentes com STEMI ( $p=0,010$ ) e de nitratos, antagonistas dos canais de cálcio, IECAs e diuréticos por parte dos doentes com NSTEMI ( $p<0,001$ ;  $p<0,001$ ;  $p=0,022$  e  $p=0,038$ , respectivamente).

Tabela III – Medicação inicial

Características	População total	STEMI	NSTEMI	<i>P</i>
<u>Medicação inicial</u>				
AAS	96.1%	96.6%	95.7%	0.445
2º anti-agregante	74.2%	78.2%	71.1%	0.010

Enoxaparina	97.1%	96.4%	97.6%	0.264
Nitratos	36.0%	26.5%	43.2%	<0.001
Bloqueador beta	78.9%	79.3%	78.7%	0.795
Antagonista cálcio	5.8%	2.7%	8.3%	<0.001
IECA	89.5%	87.0%	91.4%	0.022
Estatina	97.6%	97.3%	97.8%	0.636
Diurético	32.5%	29.0%	35.1%	0.038

AAS, ácido acetilsalicílico; IECA, inibidor da enzima de conversão da angiotensina.

### Terapêutica de reperfusão

Através da análise da Tabela IV, verifica-se a realização, na maioria dos doentes, de PTCA primária (92,9%) comparativamente à fibrinólise e à PTCA facilitada, havendo diferença estatisticamente significativa entre os dois grupos de doentes, em favor dos doentes com STEMI ( $p=0,044$ ).

O cateterismo foi realizado em 57,9% dos doentes (valor significativamente superior entre os doentes com STEMI,  $p<0,001$ ), sendo que os doentes com NSTEMI apresentaram valores significativamente superiores de cateterismo, demonstrando ausência de lesões, com lesão de três vasos ou com lesão da artéria coronária circunflexa ( $p<0,001$ ;  $p=0,010$  e  $p=0,031$ , respectivamente), enquanto que os doentes com STEMI apresentaram valores significativamente superiores de cateterismo, demonstrando lesões de um ou dois vasos, bem como de lesões ao nível da artéria coronária direita ( $p=0,034$ ;  $p=0,001$  e  $p=0,008$ , respectivamente).

Dos doentes que realizaram PTCA, 50,3% efectuaram revascularização completa, 25,6% revascularização parcial (valor significativamente superior no grupo de doentes com STEMI,  $p=0,003$ ) e 24,1% não efectuaram revascularização (valor significativamente superior no grupo de doentes com NSTEMI,  $p<0,001$ ). Houve diferença estatisticamente significativa entre os dois grupos de doentes acerca das artérias alvo de PTCA, sendo mais comum ao nível das artérias coronárias descendente anterior e coronária direita entre os doentes com STEMI, e na artéria circunflexa para os doentes com NSTEMI.

O uso de *stents* foi de 64,3% no total da população, sendo significativamente maior a sua utilização nos doentes com STEMI ( $p < 0,001$ ), assim como nas artérias descendente anterior e coronária direita, ao passo que, entre os doentes com NSTEMI, foi significativamente superior a colocação de *stent* ao nível da artéria circunflexa.

Tabela IV – Terapêutica de reperfusão

<b>Características</b>	<b>População total</b>	<b>STEMI</b>	<b>NSTEMI</b>	<b>P</b>
<u>Reperfusion</u>				
PTCA primária	92,9%	93,8%	80,0%	0,044
Fibrinólise	3,6%	3,1%	10,0%	0,154
PTCA facilitada	3,6%	3,1%	10,0%	0,154
<u>Cateterismo</u>				
Realizado	57,9%	72,8%	46,5%	<0,001
Sem lesões	11,3%	5,9%	17,8%	<0,001
Lesão de 1 vaso	43,6%	47,5%	38,9%	0,034
Lesão de 2 vasos	23,2%	28,4%	17,0%	0,001
Lesão de 3 vasos	21,2%	17,3%	25,9%	0,010
Lesão TC	3,5%	2,5%	4,8%	0,123
Lesão DA	60,8%	63,3%	57,8%	0,172
Lesão CX	42,3%	38,3%	47,0%	0,031
Lesão CD	50,0%	54,9%	44,1%	0,008
<u>PTCA</u>				
Revascularização completa	50,3%	53,4%	45,9%	0,089
Não fez revascularização	24,1%	16,1%	35,1%	<0,001
Revascularização parcial	25,6%	30,5%	18,9%	0,003
PTCA-TC	0,0%	0,0%	0,0%	NA
PTCA-DA	35,5%	43,2%	26,3%	<0,001
PTCA-CX	15,0%	12,0%	18,5%	0,028
PTCA-CD	27,4%	35,5%	17,8%	<0,001
<u>Stent</u>				
Uso de <i>stent</i>	64,3%	76,9%	49,3%	<0,001
<i>Stent</i> -TC	0,0%	0,0%	0,0%	
<i>Stent</i> -DA	33,3%	41,4%	23,7%	<0,001

<i>Stent-CX</i>	13,5%	10,8%	16,7%	0,037
<i>Stent-CD</i>	26,1%	34,6%	15,9%	<0,001

PTCA, angioplastia percutânea transluminal coronária; TC, tronco comum; DA, descendente anterior; CX, circunflexa; CD, coronária direita.

### Medicação na alta

Aquando da alta, os fármacos mais prescritos a ambos os grupos de doentes foram o AAS (89,7%), as estatinas (95,3%) e os IECAs (86,5%), verificando-se uma diferença significativamente estatística para o AAS, os bloqueadores beta e associação de outro anti-agregante plaquetar em favor dos doentes com STEMI ( $p < 0,001$ ;  $p = 0,041$  e  $p < 0,001$ , respectivamente) - Tabela V.

Tabela V- Medicação na alta

Características	População total	STEMI	NSTEMI	<i>p</i>
<i>Medicação na alta</i>				
AAS	89,7%	93,5%	86,7%	<0,001
Estatina	95,3%	96,4%	94,5%	0,151
Bloqueador beta	76,2%	79,3%	73,8%	0,041
IECA	86,5%	87,2%	85,9%	0,545
Outro anti-agregante	50,6%	68,8%	36,7%	<0,001

AAS. Ácido acetilsalicílico; IECA, inibidor da enzima de conversão da angiotensina.

### Endpoints

O número médio de dias de internamento foi de  $5,0 \pm 3,0$  dias, sendo significativamente maior nos doentes com NSTEMI ( $p = 0,003$ ).

Entre os *endpoints* no internamento, a ocorrência de complicações e a morte foram significativamente superiores entre os doentes com STEMI (10,7% *versus* 5,1% e 9,0% *versus* 4,6% respectivamente) - Tabela VI.

Para os *endpoints* durante o *follow-up* não se verificaram diferenças significativas, à exceção da ocorrência de ICC que foi significativamente superior entre os doentes com NSTEMI ( $p = 0,012$ ). A mortalidade no *follow-up*, aos 30, 180 e 365 dias foi, respectivamente, de 16,2%; 2,9%; 6,9% e 9,4%.

Tabela VI - Endpoints

Características	População total	STEMI	NSTEMI	<i>p</i>
Dias de internamento	5,0±3,0	5,0±3,0	6,0±3,0	0,003
<u>Endpoints no internamento</u>				
ICC à saída	34,5%	37,4%	32,2%	0,089
Complicações	7,5%	10,7%	5,1%	0,001
Morte	6,5%	9,0%	4,6%	0,005
<u>Endpoints no follow-up</u>				
Morte aos 30 dias	2,9%	3,4%	2,5%	0,430
Morte aos 180 dias	6,9%	6,8%	7,0%	0,931
Morte aos 365 dias	9,4%	8,4%	10,1%	0,395
Morte no follow-up	16,2%	13,5%	18,1%	0,063
Morte aos 365 dias	18,5%	17,5%	19,2%	0,514
Morte no follow up	25,1%	23,0%	26,7%	0,186
AVC no follow-up	4,1%	4,1%	4,1%	0,974
ICC aos 365 dias	6,8%	5,1%	8,1%	0,077
ICC no follow-up	8,9%	6,1%	10,9%	0,012

ICC, insuficiência cardíaca congestiva.

## Discussão

### **Diagnóstico e características basais da população**

Num total de 1026 doentes incluídos neste estudo, verificou-se que 43,4% desenvolveram STEMI, enquanto 56,6% desenvolveram NSTEMI (de acordo com a nova definição (Alpert *et al.*, 2000)<sup>1</sup>), valores semelhantes aos obtidos no *Olmsted County study*<sup>22</sup> e *Réseau de Cardiologie de Frenche comté group*<sup>21</sup>, no entanto com valores inferiores aos obtidos no *National Registry of Myocardial Infarction 4 (NRM14)*<sup>19</sup>. Na actualidade, verifica-se uma maior prevalência de NSTEMI relativamente ao STEMI, provavelmente devido à introdução de biomarcadores de lesão cardíaca mais sensíveis e específicos (Roe *et al.*, 2005)<sup>19</sup>. A idade média de ocorrência de EAM foi de 67 anos, sendo os doentes com NSTEMI em média 2 anos mais velhos e mais comumente do sexo feminino, ao passo que os doentes

com STEMI tendem a ser mais jovens e do sexo masculino, como verificado também no *Worcester Heart Attack study*<sup>10</sup> e no estudo GUSTO-IIb<sup>2</sup>.

Verificou-se a presença de, pelo menos, um factor de risco clássico em 71,3% dos doentes, valor ligeiramente inferior aos obtidos em estudos recentes (Khot *et al.*, 2003)<sup>12</sup>. Antecedentes de tabagismo foram mais comuns nos doentes com STEMI, enquanto HTA, diabetes e dislipidémia foram mais comuns em doentes com NSTEMI, em concordância com o NRM1 4<sup>19</sup>, com o registo OPERA<sup>14</sup>, com o *Worcester Heart Attack study*<sup>10</sup> e com o GUSTO-IIb<sup>2</sup>.

De entre os antecedentes, os mais comuns entre ambos os tipos de doentes foram a presença de *angor* prévio, assim como de doença coronária prévia, tendo o *angor*, o EAM, o cateterismo, a PTCA, a CABG e a doença coronária sido significativamente mais comuns nos doentes com NSTEMI (Chockalingam *et al.*, 2000)<sup>8</sup>; (Roe *et al.*, 2005)<sup>19</sup>; (Montalescot *et al.*, 2007)<sup>14</sup>; (Topaz *et al.*, 2008)<sup>24</sup>. Por outro lado, os valores encontrados para ICC, AVC/AIT e DAP são diferentes dos encontrados no NRM1 4<sup>19</sup>, no registo OPERA<sup>14</sup>, no *Worcester Heart Attack study*<sup>10</sup> e no GUSTO-IIb<sup>2</sup>. Analisando estes resultados, conclui-se que os doentes que desenvolvem NSTEMI tendem a ser mais velhos, apresentando um maior período para o desenvolvimento de factores de risco, mais antecedentes de patologia cardíaca e de realização de procedimentos cardíacos (Bassand *et al.*, 2007)<sup>4</sup>.

O ácido acetilsalicílico e os inibidores da enzima de conversão da angiotensina (fármacos de primeira linha), são os fármacos mais comunmente utilizados pelos doentes previamente ao desenvolvimento de EAM, sendo mais comum o consumo de ácido acetilsalicílico, bloqueadores beta (como no *Réseau de Cardiologie de Frenche comté group*<sup>21</sup>), diuréticos e nitratos pelos doentes com NSTEMI, devido à maior prevalência de factores de risco e antecedentes cardiovasculares por parte deste grupo de doentes. Não houve

diferença significativa entre os dois grupos de doentes no que se refere ao consumo de IECAs e estatinas, ao contrário do encontrado no *Réseau de Cardiologie de Frenche comté group*<sup>21</sup>.

### **Parâmetros durante o internamento**

Os valores dos biomarcadores de lesão miocárdica, nomeadamente os de CK, troponina I e CK-MB foram significativamente superiores nos doentes com STEMI em concordância com o observado pelo *CARMEL study group*<sup>24</sup>, confirmando uma maior extensão da necrose miocárdica existente nestes doentes, bem como o seu prognóstico mais severo (Ottani *et al.*, 2000)<sup>17</sup>; (Heidenreich *et al.*, 2001)<sup>11</sup>. O mesmo sucedeu para a *clearance* de creatinina e TFG, uma vez que os doentes com STEMI tendem a ter menos co-morbilidades, nomeadamente insuficiência renal (Bassand *et al.*, 2007)<sup>4</sup>.

Em termos de perfil lipídico, não se verificou uma diferença significativa entre os dois grupos de doentes, talvez porque a sua importância em termos de fisiopatologia é muito semelhante em ambas as situações.

A presença de disfunção ventricular esquerda foi significativamente superior nos doentes com STEMI, o que se pode relacionar com uma maior extensão da necrose miocárdica verificada neste grupo de doentes (Moon *et al.*, 2004)<sup>15</sup>, ficando assim com um menor número de células miocárdicas viáveis, tornando a sua fracção de ejeção significativamente inferior à dos doentes com NSTEMI, à semelhança do reportado no *Olmsted County study*<sup>22</sup>, no *Réseau de Cardiologie de Frenche comté group*<sup>21</sup> e no registo OPERA<sup>14</sup>; no entanto, os valores de frequência cardíaca não divergiram significativamente entre os dois grupos de doentes, ao contrário de verificado no *Olmsted County study*<sup>22</sup>.

### **Medicação inicial**

Este estudo confirma a elevada taxa de utilização como terapêutica inicial de fármacos de primeira linha no tratamento do EAM, nomeadamente o ácido acetilsalicílico, a enoxaparina, as estatinas e os IECAs, não ocorrendo diferença significativa entre os dois

grupos de doentes no caso do ácido acetilsalicílico, da enoxaparina (de contrário ao verificado no registo OPERA<sup>14</sup>), das estatinas e dos bloqueadores beta, sendo mais significativo o uso de um segundo anti-agregante no grupo de doentes com STEMI e de nitratos, antagonistas do cálcio, IECAs e diuréticos no grupo de doentes com NSTEMI, tal como verificado no registo OPERA<sup>14</sup>, no *Worcester Heart Attack study*<sup>10</sup> e no GUSTO-IIIb<sup>2</sup>.

Verificou-se assim que os doentes com STEMI tendem a ter uma terapêutica mais agressiva que os doentes com NSTEMI, uma vez que a associação de um segundo anti-agregante foi significativamente superior neste grupo de doentes. Outra conclusão foi a de que as heparinas de baixo peso molecular se tornaram na terapêutica anti-trombínica de primeira escolha em ambos os grupos de doentes, sendo a sua utilização (97,1%) superior à verificada em regiões com maior taxa de utilização (Klein *et al.*, 2003)<sup>13</sup>.

### **Terapêutica de reperfusão**

A redução do tempo de demora para a terapêutica de reperfusão, constitui um objectivo prioritário em todos os programas de tratamento de doentes com EAM<sup>27</sup>, tendo sido efectuada em 92,9% dos doentes neste estudo, mais significativamente no grupo de doentes com STEMI, realçando mais uma vez a abordagem mais agressiva efectuada neste tipo de doentes comparativamente aos doentes com NSTEMI. Nos doentes com STEMI, a opção terapêutica por angioplastia primária em detrimento da fibrinólise mostra-se superior, assim como na redução das taxas de mortalidade, de re-enfarte e de AVC.

Uma vez que os doentes com NSTEMI tendem a ser mais velhos e com um maior número de co-morbilidades, apresentam um período maior de tempo para o desenvolvimento da doença arterial aterosclerótica disseminada, apresentando por isso, significativamente mais artérias coronárias com lesões relativamente aos doentes com STEMI (que são mais novos e apresentam menos co-morbilidades), aquando da realização do cateterismo.

### **Medicação na alta**

O uso de fármacos de primeira linha na profilaxia secundária do EAM mostrou-se em conformidade com as recomendações apresentadas nas *guidelines* para o tratamento de STEMI (Van de Werf *et al.*, 2003)<sup>25</sup> e NSTEMI (Bassand *et al.*, 2007)<sup>4</sup>, e superior às percentagens obtidas por outros estudos. De referir ainda que, entre todos os fármacos utilizados na profilaxia secundária do EAM, os doentes com STEMI apresentaram sempre percentagens superiores de utilização comparativamente aos doentes com NSTEMI, sendo essa diferença significativa em fármacos como o ácido acetilsalicílico, os bloqueadores beta e a utilização de um segundo anti-agregante plaquetar, situações também verificadas no NRMI 4<sup>19</sup> e no registo OPERA<sup>14</sup>. Ao contrário do verificado nestes dois estudos, não se verificou uma diferença significativa entre os dois grupos de doentes na utilização de IECAs e de estatinas.

De todos os tipos de fármacos utilizados na profilaxia secundária dos doentes deste estudo, verificou-se uma diminuição das suas percentagens de utilização comparativamente à percentagem verificada aquando do seu internamento, permitindo concluir da necessidade de um reforço da adesão dos doentes a este tipo de terapêutica, bem como do incentivo à sua contínua administração após a alta, visto tratar-se de terapêutica de primeira linha e com influência directa na diminuição da mortalidade dos doentes.

### ***Endpoints***

Uma vez que os doentes com NSTEMI são tipicamente mais velhos e com um maior número de co-morbilidades, verificou-se um número significativamente superior de dias de internamento para estes doentes, em comparação com os doentes com STEMI.

À semelhança do ocorrido para a ICC, à entrada, não se verificou uma diferença significativa entre os dois grupos de doentes em termos de ICC à saída (o mesmo não sucedendo no NRMI 4<sup>19</sup>); no entanto, durante o período de *follow-up*, os doentes com NSTEMI apresentaram um valor significativamente superior ao dos doentes com STEMI.

A mortalidade durante o internamento foi de 6,5%, significativamente superior no grupo de doentes com STEMI, à semelhança da encontrada pelo NRMI 4<sup>19</sup>. No entanto, aos 30, 180 e 360 dias e durante todo o período de *follow-up* não se verificou uma diferença significativa entre os dois grupos de doentes, sendo a mortalidade (exceptuando aos 30 dias), sempre superior no grupo de doentes com NSTEMI. A razão de tal facto pode ser devida a uma maior facilidade no diagnóstico dos doentes com STEMI, bem como a uma terapêutica inicial mais agressiva, assim como a uma profilaxia secundária mais activa. Por outro lado, uma vez que a mortalidade hospitalar é superior nos doentes com STEMI, diversos doentes de alto risco são eliminados do acompanhamento pós-enfarte, ao contrário do que sucede com os doentes NSTEMI, cuja mortalidade hospitalar é inferior, ficando mais doentes de alto risco no seguimento pós-enfarte, possibilitando assim percentagens de eventos adversos durante o *follow-up* superiores às dos doentes com STEMI (Furman *et al.*, 2001)<sup>10</sup>. Motivado pela maior extensão da necrose miocárdica, os doentes com STEMI apresentaram uma taxa significativamente superior de complicações durante o período de internamento (verificado também pelo *Worcester Heart Attack study*<sup>10</sup> e pelo GUSTO-IIIb<sup>2</sup>).

## **Conclusão**

Pela análise dos resultados deste estudo confirma-se a existência de diferenças significativas entre os dois tipos de enfarte com os doentes com NSTEMI, sendo tipicamente do sexo feminino, mais velhos, com um maior número de factores de risco e de antecedentes cardiovasculares e com valores de tensão arterial e de fracção de ejeção ventriculares superiores. Os doentes com STEMI apresentam menos co-morbilidades (nomeadamente diabetes e insuficiência renal) e são com maior frequência submetidos a terapêutica de reperfusão, apresentando um menor número de vasos afectados, tomando com maior frequência um segundo anti-agregante além do ácido acetilsalicílico, sofrendo por isso uma terapêutica mais agressiva. A sua mortalidade intra-hospitalar, bem como a presença de

complicações são também superiores; no entanto, realizam com maior frequência uma profilaxia secundária adequada. Apesar de tudo, pode considerar-se que ambos os tipos de enfarte apresentam prognósticos intra-hospitalares e a longo prazo semelhantes, assim como em termos de factores independentes de mau prognóstico, podendo por isso ser considerados como irmãos gémeos, mas não idênticos.

### **Referências**

1. Alpert JS, Thygesen K, Antman EM, Bassand JP. (2000) Myocardial infarction redefined - a consensus document of The Joint European Society of Cardiology/American College of Cardiology Committee for the redefinition of myocardial infarction. *Eur Heart J.* 21:1502–1513.
2. Armstrong PW, Fu Y, Chang WC, et al. (1998) Acute coronary syndromes in the GUSTO-IIb trial: prognostic insights and impact of recurrent ischemia. The GUSTO-IIb Investigators. *Circulation.* 98:1860–1868.
3. Bahit MC, Granger CB, Wallentin L. (2002) Persistence of the prothrombotic state after acute coronary syndromes: implications for treatment. *Am Heart J.* 143:205–216.
4. Bassand JP, Hamm CW, Ardissino D, Boersma E, Budaj A, Fernandez-Aviles F, Fox KA, Hasdai D, Ohman EM, Wallentin L, Wijins W. (2007) Guidelines for the diagnosis and treatment of non-ST-segment elevation acute coronary syndromes. *Eur Heart J.* 1598-1660.
5. Bode C, Ziriklik A. (2007) STEMI and NSTEMI: the dangerous brothers. *Eur Heart J.* 28:1403-1404.
6. Bogaty P, Poirier P, Simard S, Boyer L, Solymoss S, Dagenais GR. (2001) Biological profiles in subjects with recurrent acute coronary events compared with subjects with long-standing stable angina. *Circulation.* 103:3062–3068.

7. Canto JG, Fincher C, Kiefe CI, Allison JJ, Li Q, Funkhouser E, Centor RM, Selker HP, Weissman NW. (2002) Atypical presentations among Medicare beneficiaries with unstable angina pectoris. *Am J Cardiol.* 90:248–253.
8. Chockalingam A, Balaguer-Vintro I, Achutti A, de Luna AB, Chalmers J, Farinaro E, Lauzon R, Martin I, Papp JG, Postiglione A, Reddy KS, Tse TF. (2000) The World Heart Federation's white book: impending global pandemic of cardiovascular diseases: challenges and opportunities for the prevention and control of cardiovascular diseases in developing countries and economies in transition. *Can J Cardiol.* 16:227–229.
9. Culic V, Eterovic D, Miric D, Silic N. (2002) Symptom presentation of acute myocardial infarction: influence of sex, age, and risk factors. *Am Heart J.* 144:1012–1017.
10. Furman MI, Dauerman HL, Goldberg RJ, et al. (2001) Twenty-two year (1975 to 1997) trends in the incidence, in-hospital and long-term case fatality rates from initial Q-wave and non-Q-wave myocardial infarction: a multi-hospital, community-wide perspective. *J Am Coll Cardiol.* 37:1571–1580.
11. Heidenreich PA, Alloggiamento T, Melsop K, McDonald KM, Go AS, Hlatky MA. (2001) The prognostic value of troponin in patients with non-ST elevation acute coronary syndromes: a meta-analysis. *J Am Coll Cardiol.* 38:478–485.
12. Khot UN, Khot CT, Sapp SK, et al. (2003) Prevalence of conventional risk factors in patients with coronary heart disease. *JAMA.* 290:898-904.
13. Klein W, Kraxner W, Hodl R, et al. (2003) Patterns of use of heparins in ACS. *Thromb Haemost.* 90:519-27.
14. Montalescot G, Dallongeville J, Van Belle E, Rouanet S, Baulac C, Degrandart A, Vicaut E. (2007) STEMI and NSTEMI: are they so different? 1 year outcomes in acute myocardial infarction as defined by the ESC/ACC definition (the OPERA registry). *Eur Heart J.* 28:1409–1417.

15. Moon JCC, De Arenaza PD, Elkington AG, Taneja AK, John AS, Wang D, Janardhanan R, Senior R, Lahiri A, Poole-Wilson PA, Pennell DJ. (2004) The pathologic basis of Q-wave and non-Q-wave myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol.* 44:454–460.
16. Murray CJL, Lopez AD. (1997) Mortality by cause for eight regions of the world: global burden of disease study. *Lancet.* 349:1269 –1276.
17. Ottani F, Galvani M, Nicolini FA, Ferrini D, Pozzati A, Di Pasquale G, Jaffe AS. (2000) Elevated cardiac troponin levels predict the risk of adverse outcome in patients with acute coronary syndromes. *Am Heart J.* 140:917–927.
18. Pasternak RC, Braunwald E, Sobel BE. (1988) Acute myocardial infarction. In: Braunwald E (ed) *Heart disease: a textbook of cardiovascular medicine*, 3rd edn. Saunders, Philadelphia, pp 1222–1313.
19. Roe MT, Parsons LS, Pollack CV, Canto JG, Barron HV, Every NR, Rogers WJ, Peterson ED. (2005) Quality of Care by Classification of Myocardial Infarction: Treatment Patterns for ST-Segment Elevation vs Non-ST-Segment Elevation Myocardial Infarction. *Arch Intern Med.* 165:1630-1636.
20. Savonitto S, Ardissino D, Granger CB, Morando G, Prando MD, Mafriaci A, Cavallini C, Melandri G, Thompson TD, Vahanian A, Ohman EM, Califf RM, Van de Werf F, Topol EJ. (1999) Prognostic value of the admission electrocardiogram in acute coronary syndromes. *JAMA.* 281: 707–713.
21. Schiele F, Meneveau N, Seronde MF, Caulfield F, Fouche R, Lassabe G, Baborier, Legalery P, Bassand JP. (2005) Compliance with guidelines and 1-year mortality in patients with acute myocardial infarction: a prospective study. *Eur Heart J.* 26:873-880.
22. Singh M, Reeder GS, Jacobsen SJ, Weston S, Killian J, Roger VL. (2002) Scores for Post-Myocardial Infarction Risk Stratification in the Community. *Circulation.* 106:2309-2314.

23. Terkelsen CJ, Lassen JF, Norgaard BL, Gerdes JC, Jensen T, Gotzsche LB, Nielsen TT, Andersen HR. (2005) Mortality rates in patients with ST-elevation vs. non-ST-elevation acute myocardial infarction: observations from an unselected cohort. *Eur Heart J.* 26:18–26.
24. Topaz O, Ebersole D, Dahm JB, Alderman EL, Madyoon H, Vora K, Baker JD, Hilton D, Das T. (2008) Excimer laser in myocardial infarction: a comparison between STEMI patients with established Q-wave versus patients with non-STEMI (non-Q). *Lasers Med Sci.* 23:1-10.
25. Van de Werf F, Ardissino D, Betriu A, Cokkinos DV, Falk E, Fox KA, Julian D, Lengyel M, Neumann FJ, Ruzyllo W, Thygesen C, Underwood SR, Vahanian A, Verheugt FW, Wijns W. (2003) Management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation. The Task Force on the Management of Acute Myocardial Infarction of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J.* 24: 28–66.
26. Volmink JA, Newton JN, Hicks NR, Sleight P, Fowler GH, Neil HA. (1998) Coronary event and case fatality rates in an English population: results of the Oxford myocardial infarction incidence study. The Oxford Myocardial Infarction Incidence Study Group. *Heart.* 80:40–44.
27. (1994) Indications for fibrinolytic therapy in suspected acute myocardial infarction: collaborative overview of early mortality and major morbidity results from all randomised trials of more than 1000 patients. Fibrinolytic Therapy Trialists' (FTT) Collaborative Group. *Lancet.* 343:311-22.