

## REVASCULARIZAÇÃO PRECOCE NAS SÍNDROMES ISQUÊMICAS AGUDAS SEM ELEVAÇÃO DO SEGMENTO ST

**Dr. Guilherme F. Gazzoni\*, Dr. Vitor. O. Gomes\*\*, Dr. Paulo R. A. Caramori\*\*\***

\* Médico-residente do programa de cardiologia do Hospital São Lucas da PUCRS

\*\* Cardiologista intervencionista do Serviço de Hemodinâmica do Hospital São Lucas da PUCRS  
Cardiologista intervencionista do Centro de Terapia Endovascular do Hospital Mãe de Deus

\*\*\* Chefe do Serviço de Hemodinâmica do Hospital São Lucas da PUCRS  
Chefe do Centro de Terapia Endovascular do Hospital Mãe de Deus

### Endereço para correspondência:

Paulo Caramori  
Serviço de Hemodinâmica do Hospital São Lucas e Centro de Terapia Endovascular do Hospital Mãe de Deus  
Av. Ipiranga, 6690, conj 814. Porto Alegre, RS 90610-000 Brasil

### INTRODUÇÃO

A doença arterial coronariana é uma das maiores causas de morbimortalidade na população em geral. Comumente se apresenta na forma de angina instável ou infarto agudo do miocárdio sem supra ST, isto é, Síndromes Coronarianas Agudas Sem Supra Desnivelamento do Segmento ST.

Acarretam altos custos de internação hospitalar, em grande parte das vezes devido à utilização das caras unidades de tratamento intensivo ou unidades coronarianas, por um tempo considerável. Além disso, os gastos em prevenção secundária e tratamento crônico após a alta hospitalar são elevados e prolongados.(1, 2, 3, 4)

A intensa produção de informações científicas nos últimos anos leva a uma significativa dificuldade em se manter atualizado. Novos estudos, novas controvérsias e um arsenal terapêutico às vezes não conhecido ou indisponível dificultam a melhor abordagem dos pacientes com angina instável e infarto agudo do miocárdio sem supra ST.

Os "guidelines" atuais recomendam a estratégia invasiva para pacientes com Síndromes Isquêmicas Agudas de alto risco. (Classe I A) (1, 2, 3, 4, 5)

Nessa discussão, apresentamos dados mais recentes sobre a revascularização coronária precoce nas síndromes isquêmicas agudas, ilustrando os benefícios dessa abordagem.

### O MANEJO DAS SÍNDROMES ISQUÊMICAS AGUDAS

O melhor tratamento das Síndromes Coronarianas Agudas sem Supra Desnivelamento do Segmento ST (SCASSST) tem sido alvo de discussão nos últimos 20 anos.(6)

Nos dias de hoje, duas estratégias diferentes estão disponíveis no manejo da angina instável ou infarto agudo do miocárdio sem supra ST. Uma das abordagens é mais conservadora, chamada de manejo conservador(MC) e a outra, mais agressiva, de manejo invasivo precoce(MIP). (1). O manejo conservador vem também sendo chamado de manejo seletivamente invasivo, quando os

pacientes são vigiados estreitamente quanto à possibilidade de serem manejados de modo invasivo.(7,8)

Os pacientes submetidos ao Manejo Conservador são, de início, tratados clinicamente, sendo submetidos à angiografia coronariana e subseqüente intervenção coronariana percutânea(ICP) apenas se apresentarem angina refratária, a despeito de tratamento medicamentoso otimizado, instabilidade rítmica ou hemodinâmica, ou isquemia clinicamente significativa em estratificação não-invasiva antes da alta hospitalar.

No Manejo Invasivo Precoce, os pacientes sem contra-indicação à revascularização coronariana são submetidos a angiografia coronariana, com vistas à intervenção coronariana percutânea, de preferência dentro das primeiras 4 a 48 horas de evolução do quadro.

### INTERVENÇÃO AGUDA NAS SÍNDROMES ISQUÊMICAS AGUDAS

O manejo precocemente invasivo é classe IA de nível de evidência para pacientes considerados de alto risco pela *american heart association* (1, 2, 4) Tabela 1. Esses pacientes apresentam **pelo menos uma** das seguintes características:

- Idade > 75 anos
- Elevação de troponina
- Depressão do segmento ST
- Angina refratária em repouso ou aos mínimos esforços, a despeito do tratamento clínico otimizado
- Isquemia recorrente com insuficiência cardíaca
- Achados de alto risco em testes não-invasivos
- Função sistólica de ventrículo esquerdo diminuída (FE < 40%)
- Instabilidade Hemodinâmica
- Taquicardia Ventricular sustentada
- ICP nos últimos 6 meses

## → Cirurgia de Revascularização Miocárdica Prévia (CRM)

Além das características citadas, idade acima dos 65 anos, infarto prévio, aumento de marcadores inflamatórios, aumento do peptídeo natriurético cerebral (BNP), insuficiência renal e diabetes podem também ajudar a identificar pacientes em risco cardiovascular mais alto, com maior benefício em potencial de uma estratégia invasiva precoce.(4)

Os “guidelines” mais atuais recomendam o manejo invasivo precoce nas SCASST. Duas recentes metanálises demonstraram o benefício de abordagem invasiva. A primeira, realizada por Mehta *et al*, indica redução de morte ou infarto do miocárdio (IM) com o manejo invasivo. No entanto, trata-se de estudo não contemporâneo que inclui os estudos VANQUISH e TIMI 3B, já ultrapassados.(7) A segunda, mais atual, apontou para diminuição de mortalidade e IM, dois desfechos importantes ao extremo.(9) Apesar dessas evidências, de maneira ocasional, mesmo pacientes de mais alto risco não recebem tratamento adequado, quer seja clínico ou invasivo. Em estudo recente, publicado pelo grupo GRACE (Global Registry of Acute Coronary Events), não houve correlação entre características de risco, como elevação de troponinas e depressão do segmento ST, com o uso mais freqüente do Manejo Invasivo Precoce e das drogas inibidoras da glicoproteína IIB/IIIA. Esse estudo incluiu pacientes de várias partes do mundo, em torno de trinta países, incluindo o Brasil.(10) Isso mostra que pacientes que provavelmente teriam maior benefício de tratamento mais agressivo não estão recebendo terapias mais efetivas, o que deve servir de alerta para todos os cardiologistas.

Na ausência dos fatores de alto risco citados, a intervenção coronária percutânea é ainda indicada e razoável em pacientes com lesões favoráveis e sem contra-indicações para ICP. Pode ser realizada de maneira precocemente invasiva ou de modo mais conservador. (11)

## ESTUDOS SOBRE MANEJO PRECOCEMENTE INVASIVO

Considerando-se os estudos contemporâneos sobre tratamento das síndromes coronarianas agudas, identifica-se o benefício do manejo invasivo precoce nessas situações clínicas. Os benefícios de cada estratégia têm sido testados num grande número de ensaios clínicos que incluem pacientes com angina instável e infarto agudo do miocárdio sem supra ST. No entanto, é muito difícil comparar os diversos estudos existentes devido a diferenças entre eles.

Dessa forma, levaremos em conta os estudos mais recentes, esperando refletir a prática clínica contemporânea, em especial no que se refere ao uso de drogas, dispositivos e procedimentos hoje disponíveis para o tratamento das síndromes isquêmicas agudas.

Destacaremos a seguir os principais achados de alguns ensaios clínicos e uma metanálise que demonstram benefício do manejo precocemente invasivo nas síndromes coronarianas agudas. Foram selecionados os estudos que tentaram abranger uma população mais semelhante e que foi exposta aos recursos mais modernos, disponíveis durante a realização dos mesmos e que são utilizados de modo rotineiro na atualidade.

## → FRISC II

Nesse estudo, 2457 pacientes com angina instável forma randomizados para receber, após 48 horas de tratamento clínico, um manejo invasivo ou não-invasivo. Todos os pacientes foram tratados com aspirina, betabloqueadores e heparina de baixo-peso molecular até a revascularização no grupo invasivo, ou por pelo menos 5 dias no grupo não-invasivo. Em seis meses, foram observados os seguintes desfechos:(12)

A taxa de morte ou infarto do miocárdio diminuiu, de maneira significativa, no grupo invasivo( 9,4% vs. 12,1% ); sobretudo às custas de diminuição de infarto do miocárdio( 7,8% vs. 10,1% ) A diferença de mortalidade não foi significativa em seis meses( 1,9% vs. 2,9% ), mas tornou-se significativa ao final de um ano ( 2,2% vs. 3,9% ). O manejo invasivo também foi associado com uma redução de 50% em angina e necessidade de readmissão hospitalar.(13)

O maior benefício com a terapia invasiva foi visto em pacientes de alto risco que apresentavam depressão do segmento ST no eletrocardiograma e/ou marcadores de lesão miocárdica.(12, 14, 15) Pacientes com ambos os achados tiveram marcada redução em morte ou infarto do miocárdio em um ano( 13,2% vs. 22,1% ).(15)

A redução da taxa do desfecho composto de morte ou infarto do miocárdio foi sustentada por um e cinco anos. No primeiro ano, os dois desfechos foram significantes de maneira independente.(16)

## → TACTICS-TIMI 18

Foi estudada a estratégia invasiva em pacientes de alto risco recebendo tirofiban. Foram randomizados 2220 pacientes com Angina Instável ou Infarto Agudo do Miocárdio sem Supra ST para a estratégia invasiva (cateterismo em 4 a 48h e revascularização com angioplastia ou cirurgia se aplicável), ou tratamento conservador. Todos os pacientes receberam aspirina, betabloqueadores, heparina e tirofiban por 48 a 108 horas.(17)

O desfecho primário (morte, infarto do miocárdio e rehospitalização por síndrome coronariana aguda) foi, de modo significativo, menor com a estratégia invasiva em 6 meses (15,9 % vs. 19,4%). O benefício foi devido à redução de infarto do miocárdio ou rehospitalização. Não houve benefício de mortalidade com a terapia invasiva em 30 dias(2,2% vs. 1,6%) ou em 6 meses( 3,3% vs. 3,5% ). A redução do desfecho primário ocorreu naqueles pacientes que tiveram alteração de troponinas ou alto risco pelo escore *TIMI RISK*.(figura 1)

## → RITA 3

Comparou angiografia coronariana e revascularização precoce com terapia conservadora em 1810 pacientes com Síndromes Isquêmicas Agudas sem supra-ST.(18) Todos os pacientes receberam terapia medicamentosa ótima, incluindo enoxaparina como o antitrombótico.

A estratégia invasiva precoce foi associada com uma taxa menor de morte, infarto não-fatal ou angina refratária (9,6% vs. 14,5%), às custas de redução de angina refratária (angina + alteração eletrocardiográfica) e persistiu por um ano.

Em um ano, não houve diferença entre os dois grupos com relação à morte ou infarto não-fatal, considerado um desfecho co-primário ( 7,6% vs. 8,3% ). No entanto, sintomas de angina

melhoraram no grupo intervindo.

Em contraste ao benefício não significativo em um ano, o seguimento pré-especificado em 5 anos revelou que o grupo que sofreu intervenção precoce teve reduções significantes em morte ou infarto do miocárdio não-fatal (12% vs. 15%).(19)

### → ISAAR-COOL

Nesse estudo, 410 pacientes com intermediário a alto risco, na vigência de Síndrome Coronariana Aguda sem Supra ST, com depressão do segmento ST ou elevação da troponina T foram tratados com terapia anti-trombótica máxima, incluindo heparina, aspirina, clopidogrel e tirofiban. Os pacientes foram randomizados para receber manejo muito precoce contra uma estratégia invasiva retardada (tempo médio de 2,4h vs. 86h).(20)

O manejo precocemente invasivo foi associado com redução significativa de morte ou grande infarto (novas ondas Q em 2 ou mais derivações contíguas, novo bloqueio de ramo esquerdo ou elevação de CK-MB de pelo menos 5 vezes o limite superior) em 30 dias (5,9% vs.11,6% ).

O benefício foi, por inteiro, devido à redução da incidência de eventos antes do cateterismo diagnóstico no grupo precocemente invasivo (0,5% vs. 6,3%). Não houve diferença de eventos depois da cateterização(5,4% vs. 5,3%). O benefício demonstrado se refere a um manejo muito precoce comparado a uma espera de 3 a 5 dias.

### METANÁLISE SOBRE MANEJO PRECOCEMENTE

### INVASIVO

#### → Benefit of Early Invasive Therapy in Acute Coronary Syndromes (9)

Trata-se da metanálise mais recente realizada sobre o manejo precocemente invasivo nas síndromes coronarianas agudas. Foram revisados sete estudos contemporâneos realizados na era dos “stents” e da terapia antiplaquetária potente, incluindo o primeiro ano de seguimento do ICTUS.(9) Foram analisados dados relativos a 8375 pacientes, durante um seguimento médio dois de anos.

Em relação à mortalidade total, houve redução significativa em favor do manejo precocemente invasivo (4,9% vs. 6,5% RR 0,75 IC 95% 0,63 – 0,9 / NNT – 62). A incidência de infarto do miocárdio não-fatal foi também, de modo significativo, menor no grupo com manejo invasivo em dois anos (7.6% vs. 9,1% RR 0,83 IC 95% 0,72-0,96 / NNT – 66).

Outro benefício da terapia precocemente invasiva foi uma redução significativa em rehospitalização por angina instável ao final de 1 ano (19,9% vs. 28,7%; RR 0,69 IC 95% 0,65-0,74; NNT – 11).

Durante o primeiro mês de seguimento, a metanálise não demonstrou aumento de complicações periprocedimento; no grupo da terapia invasiva houve redução não significativa de morte e infarto do miocárdio não-fatal.

Portanto, a estratégia inicialmente invasiva demonstrou vantagem durável, inclusive em mortalidade, além de diminuição

**Tabela 1. - Risco Cardiovascular nas Síndromes Isquêmicas Agudas**

Características	Alto Risco (Pelo menos uma das características abaixo)	Risco Intermediário (Pelo menos uma das características abaixo)	Baixo Risco (Pelo menos uma das características abaixo)
História	Sintomas isquêmicos acelerados nas últimas 48 horas	IM prévio, Doença periférica ou cerebrovascular, ou CRM, Uso prévio de AAS	
Característica da dor	> 20 minutos em repouso	Angina de repouso prolongada ausente no momento, Angina de repouso < 20 minutos ou aliviada por nitrato	Angina Classe III ou IV, nova ou progressiva, nas últimas 2 semanas sem dor prolongada em repouso (> 20'), mas com moderada a alta probabilidade de DAC
Achados Clínicos	Edema pulmonar, Regurgitação Mitral (nova ou piora), B3 ou piora Creptantes, Hipotensão, Bradicardia, Taquicardia, Idade maior > 75 anos	Idade > 75 anos	
ECG	Alterações ST >0,05mV, BRE novo, TV sustentada	Inversão de Onda T > 0,2 mV Ondas Q patológicas	ECG normal ou sem alteração durante desconforto torácico
Marcadores Cardíacos	ELEVADAS(ex. Troponina T > 0,1ng/mL)	Discretamente elevadas ( ex. Troponina T >0,01 e < 0,1 )	Normal

\* Tabela extraída do consenso de Angina Instável e Infarto Agudo do Miocárdio sem Supra ST da American Heart Association.(1)

**Tabela 2. - Taxas de revascularização dos estudos mencionados**

	FRISC II	TIMI-18	RITA-3	ISAR-COOL	ICTUS
Taxa de Revascularização no MPI (ACTP ou CRM )	80%	64%	61%	78%	81%
Taxa de Revascularização no MPC (ACTP ou CRM).	52%	45%	38%	72%	58%
Diferença Relativa em revascularização entre os grupos	54%	42%	61%	8%	40%

### ESCORE "TIMI RISK" : Desfecho em 6 meses

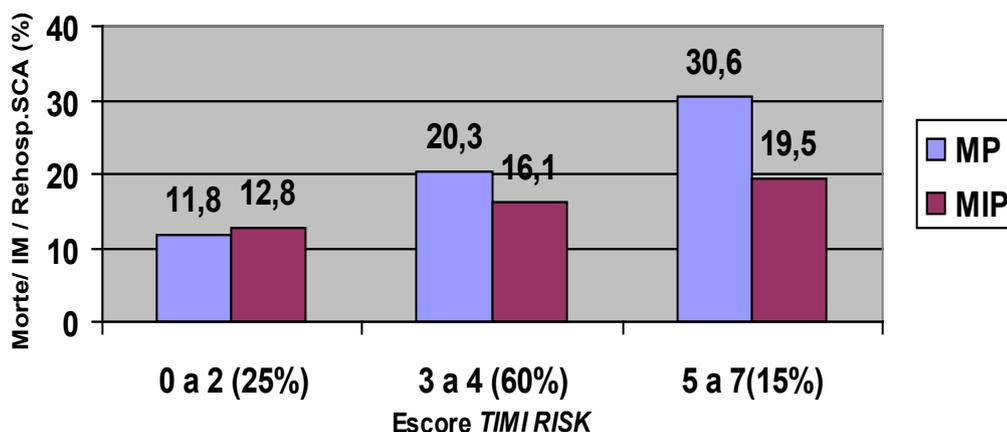


Figura 1- Relação do escore TIMI RISK com desfecho primário em 6 meses, comparando MPI com MC

Para a análise do escore de risco TIMI, que avaliou o risco de morte e eventos isquêmicos em pacientes com SCASSST, o limite superior do intervalo de confiança para o escore de 3-4 foi 0,999 ( $p=0,048$ ;  $p$  para interação entre os três grupos de risco=0,15). Odds ratio para o grupo intermediário foi de 0,75 IC (0,57-0,999). Odds ratio para o grupo de alto risco foi de 0,55 IC (0,33-0,91). (17)

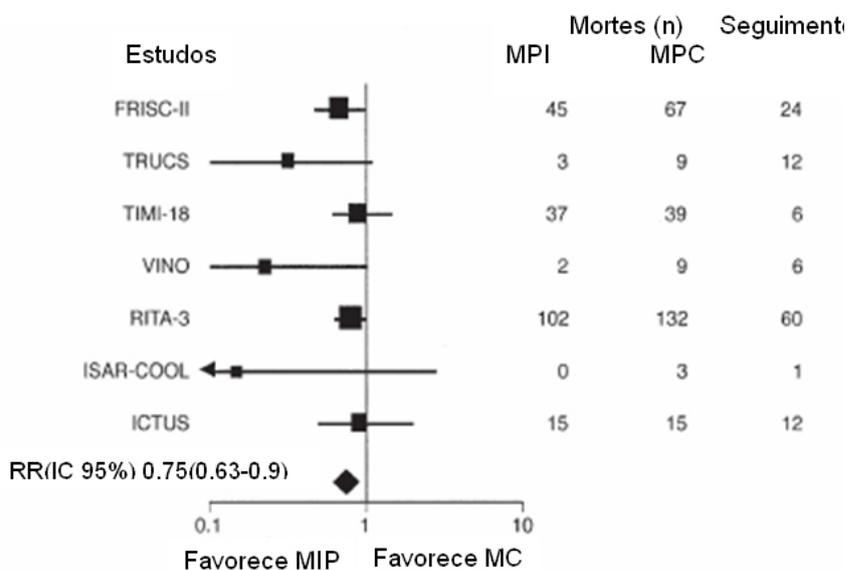


Figura 1- Relação do escore TIMI RISK com desfecho primário em 6 meses, comparando MPI com MC

Para a análise do escore de risco TIMI, que avaliou o risco de morte e eventos isquêmicos em pacientes com SCASSST, o limite superior do intervalo de confiança para o escore de 3-4 foi 0,999 ( $p=0,048$ ;  $p$  para interação entre os três grupos de risco=0,15). Odds ratio para o grupo intermediário foi de 0,75 IC (0,57-0,999). Odds ratio para o grupo de alto risco foi de 0,55 IC (0,33-0,91). (17)

de infarto não-fatal e hospitalização por angina instável sem o aumento de efeitos adversos precoces.(figura 2)

## CONTROVÉRSIAS

Apesar das evidências acumuladas nos últimos anos, surgiram alguns questionamentos em relação ao manejo precocemente invasivo para todos os pacientes com Síndromes Coronarianas Agudas Sem Supra ST. (7,8)

Nesse ano, foram publicados os resultados de três anos de seguimento do estudo ICTUS (*Invasive Versus Conservative Treatment in Unstable Coronary Syndromes*), que comparou uma estratégia de revascularização precocemente invasiva com uma estratégia de tratamento mais seletiva. Nesse estudo, o desfecho principal – composto de morte ou Infarto do Miocárdio – não foi diferente entre os grupos em 3 anos de seguimento. Foi verificada redução de hospitalização no grupo com manejo precocemente invasivo.(21)

Em dois outros estudos recentes, comentados acima, com seguimento de cinco anos, o FRISC II ( *Fast Revascularization During Instability in Coronary Artery Disease* ) e o RITA-3 ( *Randomized Intervention Trial of Unstable Angina* ), a estratégia invasiva resultou em redução durável do desfecho composto de morte e infarto do miocárdio em longo prazo. Esses dois estudos demonstraram benefício do Manejo Precocemente Invasivo da mesma magnitude num seguimento de cinco anos.

Não se pode determinar com certeza porque os resultados do estudo ICTUS são diferentes dos estudos previamente apresentados. A falta de benefício, em relação à mortalidade, do grupo que teve, no início, manejo invasivo, é explicada, de maneira provável, por uma alta taxa de revascularização no braço seletivamente invasivo (Tabela 2 ). No grupo conservador, cerca de 40% dos pacientes foram revascularizados na internação hospitalar inicial, 54%, dentro de um ano e 58%, em três anos. Portanto, os pacientes randomizados para manejo inicialmente não invasivo tiveram altos índices de revascularização. Em relação ao aumento dos infartos relacionados a procedimento no grupo invasivo, pode-se questionar se não foi devido a uma definição mais liberal e controversa de infarto periprocedimento, ou seja, qualquer elevação de enzimas cardíacas, em vários momentos.

Embora o ICTUS tenha incluído só pacientes com elevação pelo menos discreta de troponina T(>0,03ng/ml ), selecionando pacientes de risco, talvez haja ainda alguns pontos a serem esclarecidos, para assumir que esses pacientes não se beneficiariam de um manejo mais precocemente invasivo. A indicação e o uso precoce de clopidogrel, por exemplo, só foi

liberada em 2002, tendo o estudo já iniciado em 2001.

Sabe-se hoje que é muito importante o pré-tratamento com clopidogrel para diminuir o risco precoce da intervenção. É provável que a diferença em favor de uma estratégia mais invasiva pudesse ser maior com o uso rotineiro de terapia antiplaquetária dupla, iniciada, previamente à intervenção coronariana percutânea.

## CONCLUSÃO

Para o tratamento das Síndromes Isquêmicas Agudas sem Elevação do Segmento ST, vários estudos demonstraram benefício da estratégia precocemente invasiva, quando comparada à estratégia conservadora. Grande parte desses estudos evidencia esses benefícios, em especial nos pacientes com características de alto risco. Como questionado recentemente, talvez haja alguns grupos em que o risco inicial não seja compensado por um benefício em longo prazo. Portanto, à luz dos dados atuais, até serem validados critérios para identificação de pacientes que não se beneficiariam de revascularização no contexto aqui explicitado, é prudente e justificável lançar mão do manejo precocemente invasivo na maioria dos pacientes de alto risco. Esses pacientes apresentam pelo uma característica de alto risco, o que basta para os considerarmos dessa maneira, mesmo que tenha outros escores de risco baixo. Por exemplo, um paciente pode ter escore *TIMI RISK 3* e ter troponina ou depressão do segmento ST, o que já o caracteriza como paciente de alto risco.

Além disso, esses pacientes, de modo provável, deveriam ser submetidos à intervenção e revascularização o mais precocemente possível, pois muitas complicações cardíacas ocorrerem no início da internação, quando há retardo na terapia invasiva.

Outro ponto a ser enfatizado é, sem dúvida, o reforço para otimização da antiagregação plaquetária com AAS e clopidogrel, além da utilização dos inibidores da glicoproteína IIB/IIIA em pacientes de alto risco. Nesses pacientes há benefício também comprovado com o uso dessas drogas, em especial quando submetidos à intervenção coronariana percutânea. Embora se saiba disso, muitas vezes não se pratica o tratamento otimizado.

Finalmente, além de diminuir os desfechos cardiovasculares apontados nessa revisão, o manejo invasivo precoce também determina outras vantagens, como a redução do tempo de internação hospitalar, incluindo as dispendiosas unidades de tratamento intensivo, com possível diminuição dos custos ao sistema de saúde.

## Referências Bibliográficas

1) Braunwald E, Antman EM, Beasley JW, et al. ACC/AHA guideline update for the management of patients with unstable angina and non-ST-segment elevation myocardial infarction – 2002: summary article: a report of the American College of Cardiology / American Heart Association Task Force on Practice Guidelines ( Committee on the Management of Patients With Unstable Angina ). *Circulation* 2002; 106:1893-900.

2) Gibler WB, Cannon CP, Blomkalns AL, et al. Practical implementation of the guidelines for unstable angina/non-ST-segment elevation myocardial infarction in the emergency department. A scientific statement from the American heart

association council on clinical cardiology (subcommittee on acute cardiac care), council on cardiovascular nursing, and quality of care and outcomes research interdisciplinary working group, in collaboration with the society of chest pain centers. *Circulation* 2005;111:2699-2710.

3) Nicolau JC, Cesar LAM, Timerman A, et al. Diretrizes da sociedade brasileira de cardiologia sobre angina instável e infarto agudo do miocárdio sem supradesnível do segmento ST. *Arq Bras Cardiol* 77, (suplemento II), 2001.

4) Bertrand ME, Simoons ML, Fox KA, et al. Task Force on the management of acute coronary syndromes of the european society of cardiology. Management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation.

Eur Heart J 2002;23:1809-1840.

5) Silber S, Albertsson P, Aviles FF, et al. Guidelines for percutaneous coronary interventions. The Task Force for percutaneous coronary interventions of the European Society of Cardiology. Eur Heart J 2005;26:804-847.

6) Neumann FJ, Kastrati A, Schwarzer G. New aspects in the treatment of acute coronary syndromes without ST-elevation: ICTUS and ISAR-COOL in perspective. Eur Heart J 2007; Supplements 9 (Supplement A), A-4-A10.

7) Mehta SR, Cannon CP, Fox KA, et al. Routine vs. Selective invasive strategies in patients with acute coronary syndromes: a collaborative meta-analysis of randomized trials. JAMA 2005;293:2908-2917.

8) de Winter RJ, Windhausen F, Cornel JH, et al. Invasive versus selectively invasive management for acute coronary syndromes. N Engl J Med 2005; 353:1095-1104.

9) Bavry AA, Kumbhani DJ, Rassi AN, et al. Benefit of Early Invasive Therapy in Acute Coronary Syndromes. A meta-analysis of contemporary randomized clinical trials. JACC 2006;48:1319-25.

10) Oliveira GBF, Avezum A, Anderson FA, et al. Use of proven therapies in non-ST-elevation acute coronary syndromes according to evidence-based risk stratification. Am Heart J 153;4:493-99.

11) Smith, SC Jr, Feldman, TE, Hirshfeld, JW Jr, et al. ACC/AHA/SCAI 2005 guideline update for percutaneous coronary intervention. J Am Coll Cardiol 2006; 47:e1.

12) Wallentin L, Swahn E, Kontny F, et al. Invasive compared with non-invasive treatment in unstable coronary-artery disease: FRISC II prospective randomized multicentre study. FRagmin and Fast Revascularisation during Instability in Coronary artery disease Investigators. Lancet 1999 Aug 28;354(9180):708-15.

13) Wallentin L; Lagerqvist B; Husted S; Kontny F; Stahle E; Swahn E Outcome at 1 year after an invasive compared with a non-invasive strategy in unstable coronary-artery disease: the FRISC II invasive randomized trial. FRISC II Investigators. Fast Revascularisation during Instability in Coronary artery disease. Lancet 2000 Jul 1;356(9223):9-16.

14) Diderholm E, Andren B; Frostfeldt G, et al. ST depression in ECG at entry indicates severe coronary lesions and large benefits of an early invasive treatment strategy in unstable coronary artery disease; the FRISC II ECG substudy. The Fast Revascularisation during Instability in Coronary artery disease. Eur Heart J 2002 Jan;23(1):41-9.

15) Diderholm E, Andren B, Frostfeldt G, et al. The prognostic and therapeutic implications of increased troponin T levels and ST depression in unstable coronary artery disease: the FRISC II invasive troponin T electrocardiogram substudy. Am Heart J 2002 May;143(5):760-7.

16) Lagerqvist B, Husted S, Kontny F, et al. 5-year outcomes in the FRISC-II randomized trial of an invasive versus a non-invasive strategy in non-ST-elevation acute coronary syndrome: a follow-up study. Lancet 2006 Sep 16;368(9540):998-1004.

17) Cannon CP, Weintraub WS, Demopoulos LA, et al. Comparison of early invasive and conservative strategies in patients with unstable coronary syndromes treated with the glycoprotein IIb/IIIa inhibitor tirofiban. N Engl J Med 2001 Jun 21;344(25):1879.

18) Fox KA, Poole-Wilson PA, Henderson RA, et al. Interventional versus conservative treatment for patients with unstable angina or non-ST-elevation myocardial infarction: the British Heart Foundation RITA 3 randomized trial. Randomized Intervention Trial of unstable Angina. Lancet 2002 Sep 7;360(9335):743-51

19) 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 RITA 3 randomized trial. Lancet 2005 Sep 10;366(9489):914-20.

20) Neumann FJ, Kastrati A, Pogatsa-Murray G, et al. Evaluation of prolonged antithrombotic pretreatment ("cooling-off" strategy) before intervention in patients with unstable coronary syndromes: a randomized controlled trial. JAMA 2003 Sep 24;290(12):1593-9.

21) Hirsch A, Windhausen F, Tijssen JGP, et al. Long-term outcome after an early invasive versus selective invasive treatment strategy in patients with non-ST-elevation acute coronary syndrome and elevated cardiac troponin T ( the ICTUS trial ): a follow-up study. Lancet 2007;369:827-35.