

# Perfil Clínico, Preditores de Mortalidade e Tratamento de Pacientes após Infarto Agudo do Miocárdio, em Hospital Terciário Universitário

Leonardo A. M. Zornoff, Sérgio A. R. Paiva, Vanessa M. Assalin, Patrícia M. S. Pola, Luís E. Becker, Marina P. Okoshi, Luiz S. Matsubara, Roberto M. T. Inoue, Joel Spadaro

Botucatu, SP

**Objetivo** - Avaliar o perfil clínico, os preditores de mortalidade em 30 dias e a adesão às recomendações internacionais para o tratamento do infarto agudo do miocárdio em hospital terciário universitário.

**Métodos** - Foram estudados, retrospectivamente, 172 pacientes com diagnóstico de infarto agudo do miocárdio, admitidos no centro de terapia intensiva no período de janeiro/92 a dezembro/97.

**Resultados** - Houve predomínio de pacientes do sexo masculino (68%), da cor branca (97%) e maiores de 60 anos (59%). O principal fator de risco foi a hipertensão arterial sistêmica (63%). Dentre todas as variáveis estudadas, a terapia de reperfusão, tabagismo, hipertensão arterial, choque cardiogênico e idade foram preditores de mortalidade em 30 dias. As medicações mais utilizadas foram: ácido acetilsalicílico (71%), nitratos (61%), diuréticos (51%), inibidores da enzima conversora da angiotensina (46%), trombolíticos (39%) e betabloqueadores (35%).

**Conclusão** - A ausência de terapia de reperfusão, presença de tabagismo, hipertensão arterial sistêmica, choque cardiogênico e maior idade são fatores preditores de mortalidade, em 30 dias, em portadores de infarto agudo do miocárdio. Em adição, alguns medicamentos comprovadamente benéficos ainda são subutilizados após o infarto agudo do miocárdio.

**Palavras-chave:** infarto do miocárdio, mortalidade, tratamento

O infarto agudo do miocárdio é responsável por grande número de hospitalizações em todo o mundo e por elevado número de óbitos<sup>1,2</sup>. Diversas variáveis têm sido utilizadas para prever a evolução e orientar o tratamento dos pacientes acometidos pelo infarto agudo do miocárdio, entre as quais destacam-se: idade, sexo, história de hipertensão arterial sistêmica e diabetes mellitus, tamanho e localização do infarto, hipotensão arterial sistêmica, presença de disfunção ventricular, dimensões do ventrículo esquerdo e grau de ativação neurohormonal<sup>3-5</sup>.

Nos últimos anos, novas intervenções terapêuticas foram introduzidas baseadas nas evidências de grandes ensaios clínicos, que resultaram em diminuição da morbidade e aumento da sobrevida pós-infarto agudo do miocárdio. Dentre estas estratégias, podemos citar o uso de terapias de reperfusão, antiagregantes plaquetários, inibidores da enzima conversora da angiotensina e bloqueadores beta-adrenérgicos<sup>6-9</sup>.

Relatos da literatura, entretanto, sugerem que número considerável de pacientes com infarto agudo do miocárdio pode não estar recebendo, de maneira integral, o tratamento preconizado<sup>10-12</sup>. Este fenômeno pode estar relacionado às características do serviço em que o portador de infarto é atendido, bem como às particularidades do próprio paciente<sup>13,14</sup>.

Este trabalho teve como objetivo avaliar o perfil clínico de pacientes com diagnóstico de infarto agudo do miocárdio, atendidos em hospital terciário universitário, do interior do Estado de São Paulo. Em adição, verificamos a adesão às recomendações atuais para o tratamento do infarto agudo do miocárdio e identificamos as variáveis preditoras de mortalidade durante o período de 30 dias após a internação.

## Métodos

Foram avaliados, retrospectivamente, os prontuários de pacientes admitidos no Centro de Terapia Intensiva do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Botucatu,

Faculdade de Medicina de Botucatu - UNESP  
Correspondência: Leonardo A. M. Zornoff – Depto. de Clínica Médica – Faculdade de Medicina de Botucatu – Rua Rubião Júnior S/N – 18618-000 – Botucatu, SP  
E-mail: lzornoff@fmb.unesp.br  
Recebido para publicação em 9/5/01  
Aceito em 18/7/01

UNESP, no período de janeiro/92 a dezembro/97. Nesse período, 211 pacientes foram internados com diagnóstico de infarto agudo do miocárdio, confirmado por combinações de dor precordial e/ou alterações eletrocardiográficas e elevação sérica das enzimas cardíacas. Após revisão dos prontuários, foram selecionados 172 pacientes cujas informações necessárias à realização do estudo puderam ser resgatadas.

Em relação ao perfil clínico, os dados foram obtidos a partir da anamnese e do exame físico, na admissão. As variáveis estudadas foram: idade, sexo, raça, frequência cardíaca, pressão arterial sistêmica, localização eletrocardiográfica do infarto (anterior, inferior, outras) e enzimas cardíacas.

Quanto aos fatores de risco, foram investigados história familiar, tabagismo e ocorrência de: hipertensão arterial, *diabetes mellitus* e dislipidemia. Essas variáveis foram classificadas como fatores de risco tradicionais. História familiar positiva incluía aqueles que apresentassem familiares de 1º grau, até duas gerações pregressas; foram definidos como tabagistas os pacientes que tinham o hábito de fumar, diariamente, não importando o número de cigarros fumados; foram classificados como diabéticos aqueles que, em exames prévios ou durante a internação, tivessem níveis de glicemia de jejum compatíveis com o diagnóstico; hipertensão arterial foi considerada naqueles que apresentaram este diagnóstico previamente ao infarto agudo do miocárdio. Dislipidemia foi determinado pela presença de níveis séricos elevados das lipoproteínas de baixa densidade e/ou níveis séricos baixos de lipoproteínas de alta densidade. O fator de risco obesidade não foi incluído, devido à ausência desta variável no prontuário.

Em relação às complicações apresentadas pelos pacientes durante a sua permanência no centro de terapia intensiva, mantivemos os diagnósticos que constavam nos prontuários dos pacientes. A ausência de determinada informação, cuja menção seria obrigatória como, por exemplo, choque cardiogênico ou insuficiência cardíaca congestiva, foi considerada como se a mesma não tivesse ocorrido.

As 10 classes de medicamentos mais freqüentemente prescritas durante a internação no centro de terapia intensiva, foram avaliadas em relação à porcentagem de uso, levando-se em conta apenas as drogas que foram utilizadas por pelo menos 48h.

Em relação à análise estatística, os doentes foram divididos em dois grupos distintos, sobreviventes e não sobreviventes. Para estudo das variáveis contínuas foram utilizados o teste t de student e o teste de Mann-Whitney, enquanto que, para as variáveis dicotômicas foi utilizado o teste do quiquadrado. As variáveis que poderiam prever a evolução dos pacientes durante o período de observação de um mês foram identificadas por meio de análise multivariada (estudo de regressão logística múltipla). Um valor de  $P < 0,05$  foi considerado estatisticamente significativo.

## Resultados

O tempo de dor precordial, do início dos sintomas até o momento da primeira avaliação na sala de emergência, foi

de  $10,6 \pm 15$ h. As características dos pacientes, no momento do diagnóstico do infarto agudo do miocárdio, estão agrupadas na tabela I. A análise dos prontuários permitiu determinar a raça de 159 pacientes, as pressões (diastólicas, sistólicas e médias) de 171 pacientes e a frequência cardíaca de entrada em 161 pacientes. As demais variáveis foram resgatadas nos 172 pacientes. No período de 30 dias após admissão na unidade de terapia intensiva, a análise das variáveis permite verificar que houve diferença estatística ( $P < 0,001$ ) na idade dos pacientes que faleceram ( $69,7 \pm 9,6$  anos) em comparação com os que sobreviveram ao evento ( $58,8 \pm 11,1$  anos). Da mesma maneira, pacientes que sobreviveram apresentaram frequência cardíaca estatisticamente menor, na admissão, do que os pacientes que posteriormente morreram. As demais variáveis: sexo, raça, pressão arterial, creatinofosfoquinase (CK) e a isoforma cardíaca (CKMB) e localização do infarto não mostraram diferença estatística entre os dois grupos. Durante o período de observação de 30 dias, 39 (22%) pacientes faleceram.

Na tabela II estão listadas variáveis que usualmente são utilizadas como indicadores de complicações após o infarto agudo do miocárdio: angina pós-infarto, arritmia car-

**Tabela I - Características dos pacientes com infarto agudo do miocárdio na primeira avaliação**

	Sobreviventes (n=133)	Não sobreviventes (n=39)	Significância
Idade	59±11	70±9	<0,001
Sexo masculino	67,6%	61,5%	0,6
Raça branca	97,1%	96,7%	0,66
FC (bpm)	80 (64-91)	88 (75-104)	0,02
PAM (mmHg)	93 (83-104)	103 (90-117)	0,09
CK (UI/mL)	550 (326-937)	537 (302-877)	0,75
CKMB (UI/mL)	62 (38-116)	75,5 (26-119)	0,88
Localização do IAM			0,09
Anterior	47%	25%	
Inferior	37%	47%	
Outras	16%	28%	

IAM- infarto agudo do miocárdio; FC- frequência cardíaca; PAM- pressão arterial média; CK- creatinofosfoquinase; CKMB- isoforma cardíaca da creatinofosfoquinase; bpm- batimentos por minuto. Os valores referentes a idade estão expressos em média ± desvio padrão; os valores relativos a FC, PAM, CK e CKMB estão expressos em mediana, com os percentis 25% e 75%.

**Tabela II - Complicações após o infarto agudo do miocárdio**

	% Total	Sobreviventes (n=133)	Não sobreviventes (n=39)	Significância
Angina	12%	14,3%	5,1%	0,21
ICC	30%	25,5%	38,5%	0,17
Hipotensão	20%	16,5%	25,6%	0,29
Choque cardiogênico	12%	2,3%	43,6%	0,001
Pericardite	5%	4,5%	7,7%	0,71
Arritmias	27%	22,6%	43,6%	0,02

ICC- insuficiência cardíaca congestiva.

díaca sustentada, hipotensão arterial, insuficiência cardíaca congestiva, pericardite e choque cardiogênico. Alguns dados mostraram-se estatisticamente diferentes entre os pacientes que sobreviveram e os que faleceram. Assim, 43,6% (17 em 39) dos pacientes que faleceram apresentaram arritmia cardíaca, enquanto que somente 22,6% (30 em 133) dos sobreviventes não mostraram alteração sustentada do ritmo ( $P=0,02$ ). Choque cardiogênico foi verificado em 43,6 (17 em 39) dos doentes que faleceram e em 2,3% (3 em 133) dos pacientes vivos ( $P=0,001$ ).

A tabela III apresenta dados relativos aos fatores de risco para doença coronariana. Considerando todos os doentes incluídos em nosso estudo, 93,7% dos pacientes apresentaram pelo menos um fator de risco clássico. As variáveis foram: antecedentes familiares para coronariopatia, presença de dislipidemia, hábito de fumar, hipertensão arterial e presença de *diabetes mellitus*. A única variável que mostrou diferença estatística entre os dois grupos foi o tabagismo. Assim, 33,3% (13/39) dos fumantes faleceram, enquanto que 62,4% (83/133) sobreviveram ( $P=0,002$ ). Na tabela IV estão apresentados os dados relativos ao tratamento utilizado pelos pacientes, durante a internação no centro de terapia intensiva. Constatou-se que 48,7% (19/39) dos pacientes que faleceram fizeram uso de drogas inotrópicas, enquanto que 24,1% (32/133) dos pacientes que sobreviveram

( $P=0,006$ ) usaram inotrópicos. Por outro lado, 15,4% (6/39) dos doentes que faleceram receberam betabloqueadores, enquanto 45,9% (54/133) dos sobreviventes usaram esta classe de drogas ( $P=0,007$ ). Entre os pacientes que faleceram, 15,4% (6/39) haviam sido submetidos à droga trombolítica; 45,9% (61/133) dos pacientes vivos haviam recebido infusão de trombolítico ( $P<0,001$ ). As outras drogas utilizadas: ácido acetilsalicílico, diuréticos, antiarrítmicos, bloqueadores de canais de cálcio, inibidores da enzima conversora da angiotensina, anticoagulantes e nitratos não foram associadas a mudanças significantes entre os grupos comparados.

Dentre todas as variáveis estudadas (características clínicas, fatores de risco, complicações e tratamento), o uso de terapia trombolítica e a presença de tabagismo resultaram em maior sobrevida no período de 30 dias. Por outro lado, hipertensão arterial sistêmica, choque cardiogênico e maior idade resultaram em maior mortalidade, no período de estudo (fig. 1).

## Discussão

Os principais achados do nosso estudo, no qual se analisaram o perfil clínico, os preditores de mortalidade em 30 dias e o tratamento de portadores de infarto agudo do miocárdio em hospital terciário universitário foram: 1) a mortalidade em 30 dias foi 22%; 2) no interior do Estado de São Paulo, os pacientes com infarto agudo do miocárdio têm o mesmo perfil clínico descrito para populações de grandes centros urbanos; 3) terapia trombolítica, tabagismo, hipertensão arterial, choque cardiogênico e idade foram predito-

	% Total	Sobreviventes (n=133)	Não sobreviventes (n=39)	Significância
Tabagismo	56%	62,4%	33,3%	0,002
<i>Diabetes mellitus</i>	26%	24,8%	30,7%	0,59
Hipertensão				
Arterial	63%	61,6%	69,2%	0,5
Antecedentes				
Familiares	19%	22,5%	7,7%	0,07
Dislipidemias	17%	20,3%	5,1%	0,047

	% De uso total	Sobreviventes (n=133)	Não sobreviventes (n=39)	Significância
Trombolíticos	39%	45,9%	15,4%	0,001
AAS	71%	73,7%	61,5%	0,2
Nitratos	61%	61,5%	60,9%	0,91
Betabloqueadores	35%	40,6%	15,4%	0,007
Diuréticos	51%	48,1%	58,9%	0,31
Inotrópicos	30%	24,1%	48,7%	0,006
IECA	46%	48,1%	38,4%	0,38
Bloqueadores dos canais de cálcio	17%	18,8%	10,2%	0,31
Anticoagulantes	39%	42,1%	28,2%	0,17
Anti-arrítmicos	29%	28,6%	30,7%	0,95

AAS- ácido acetilsalicílico; IECA- inibidores da enzima conversora da angiotensina.

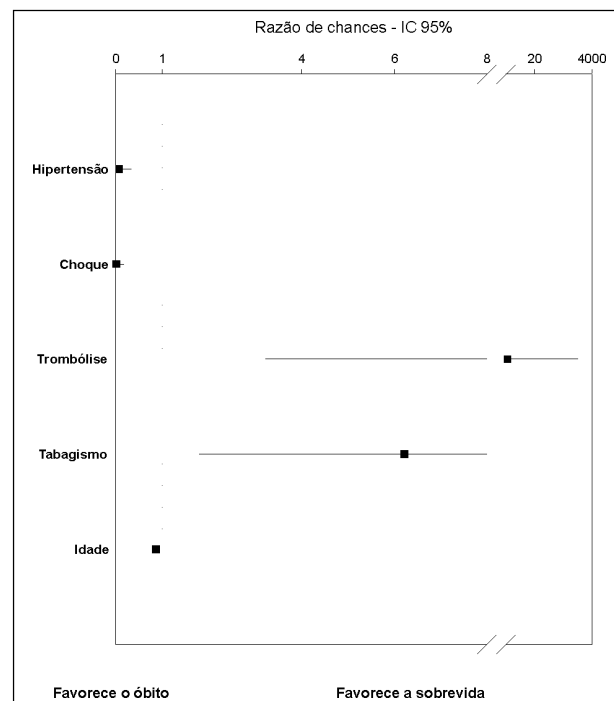


Fig. 1 - Preditores de mortalidade em pacientes após o infarto agudo do miocárdio, no período de 30 dias. IC - intervalo de confiança.

res de mortalidade em 30 dias; 4) drogas recomendadas como tratamento padrão do infarto agudo do miocárdio: trombolíticos, ácido acetilsalicílico e betabloqueadores são subutilizadas; 5) drogas usadas para o tratamento de insuficiência cardíaca congestiva após o infarto agudo do miocárdio: diuréticos, nitratos, inibidores da enzima conversora da angiotensina e inotrópicos são muito prevalentes.

Em relação ao perfil clínico de nossos pacientes, os resultados são semelhantes aos de outros estudos<sup>14,15</sup>. Um dado interessante e com importantes implicações clínicas relaciona-se ao tempo de dor precordial. Em nosso estudo, o tempo médio de dor, do início dos sintomas até a primeira avaliação na sala de emergência, foi superior a 10h. Este achado provavelmente é resultado do fato de que nosso hospital é um centro de referência do interior do Estado de São Paulo e atende pacientes de várias regiões de São Paulo e de outros Estados. Assim, este fenômeno provavelmente reflete as características tanto do nosso serviço, como dos pacientes atendidos. Uma consequência imediata deste fenômeno, observada em nosso estudo, foi a relativamente baixa porcentagem de pacientes submetidos à terapia de reperfusão (39%), como outros estudos também têm mostrado<sup>13,16</sup>. Em análise de 2.409 pacientes, dos 30% que preencheram os critérios para terapia de reperfusão, somente 72% deles receberam o tratamento<sup>16</sup>. Esses estudos sugerem que apesar do inquestionável benefício deste tratamento<sup>17</sup>, existe uma série de fatores que impede os portadores de infarto agudo do miocárdio de ter acesso à terapia de reperfusão miocárdica. O resultado é uma baixa adesão ao tratamento em comparação com as recomendações internacionais para a administração de terapia de reperfusão, após o infarto agudo do miocárdio<sup>18</sup>.

Em relação aos fatores de risco para doença coronariana aterosclerótica, são considerados fatores de risco tradicionais: hipertensão arterial sistêmica, tabagismo, dislipidemia (níveis séricos elevados das lipoproteínas de baixa densidade, níveis séricos baixos de lipoproteínas de alta densidade), sexo masculino e *diabetes mellitus*. Nos últimos anos, entretanto, outros fatores de risco têm sido identificados: inatividade física, obesidade, alterações no fibrinogênio, alterações em outras frações lipídicas e marcadores genéticos<sup>19</sup>, sendo que a participação desses fatores na aterosclerose vem sendo cada vez mais valorizada. Em apenas 6,3% dos nossos pacientes não foi encontrado pelo menos um fator de risco tradicional.

Nosso estudo confirmou que ausência de terapia de reperfusão, presença de hipertensão arterial sistêmica, choque cardiogênico e maior idade são fatores independentemente associados à maior mortalidade, em 30 dias, em pacientes com infarto agudo do miocárdio. Um dado aparentemente surpreendente foi que a história de tabagismo era associada a menor mortalidade após o infarto. Apesar do hábito de fumar ser um reconhecido fator de risco para a doença aterosclerótica, no infarto agudo do miocárdio, os infartados e fumantes apresentam uma idade em média 10 anos menor que os não fumantes, o que propicia um menor acúmulo de outros fatores de risco como, por exemplo, alterações na função ventricular<sup>20</sup>. Esse fato poderia explicar o achado de menor mortalidade em fumantes em relação aos

não-fumantes em nosso estudo, já que muitas variáveis não foram incluídas em nossa análise multivariada.

Considerando o tratamento utilizado, o nosso estudo mostrou que os betabloqueadores continuam sendo subutilizados, apesar das evidências de seu benefício após o infarto agudo do miocárdio, mesmo em presença de alterações na função ventricular<sup>9,21,22</sup>. A este respeito, nossos resultados estão de acordo com estudos prévios<sup>11,13,14</sup>, sugerindo a existência de uma certa resistência por parte dos clínicos com essa classe de drogas.

Em relação aos inibidores da enzima conversora da angiotensina, embora estudos clínicos mostrem inequívoco benefício quando administrados em pacientes com alterações da função ventricular<sup>23,24</sup>, existem evidências favoráveis ao seu emprego em todos os pacientes após o infarto agudo do miocárdio<sup>25,26</sup>. Em nossa análise, 46% dos pacientes receberam essa classe de drogas durante o período de hospitalização no centro de terapia intensiva.

Por outro lado, medicações comumente prescritas para o tratamento de insuficiência cardíaca congestiva após o infarto agudo do miocárdio (nitratos, inibidores da enzima conversora da angiotensina, diuréticos e inotrópicos) foram utilizadas em grande número dos pacientes internados. Esse fato pode ser uma consequência das características do nosso centro de terapia intensiva. Devido ao pequeno número de leitos, os pacientes cuja estratificação de risco indique alta probabilidade de complicações, após o infarto agudo do miocárdio, são preferencialmente internados no centro de terapia intensiva. Assim, nossos pacientes são mais graves do que os de uma amostra geral, exigindo algumas particularidades em relação ao tratamento. Fenômeno que também explicaria a alta mortalidade (22%) observada em nosso estudo no período de 30 dias após o infarto agudo do miocárdio.

Alguns aspectos devem ser considerados na interpretação dos nossos resultados. Em primeiro lugar, nosso estudo incluiu apenas os pacientes atendidos entre 1992 e 1997. Nesse período, muitos dos grandes ensaios clínicos e recomendações internacionais para o tratamento do infarto agudo do miocárdio não haviam sido publicados. Outro aspecto importante refere-se ao fato de que estudamos apenas o tratamento realizado durante a permanência no centro de terapia intensiva, não sendo avaliado o tratamento realizado durante toda a fase de hospitalização, bem como o tratamento ambulatorial.

Concluindo, nosso estudo confirmou que ausência de terapia de reperfusão, presença de tabagismo, hipertensão arterial sistêmica, choque cardiogênico e maior idade são fatores preditores de mortalidade em 30 dias em portadores de infarto agudo do miocárdio. Em adição, o conjunto de nossos resultados mostrou que alguns medicamentos comprovadamente benéficos ainda são subutilizados após o infarto agudo do miocárdio, confirmando uma dissociação entre estudos randomizados e recomendações internacionais com a prática clínica, incluindo hospital terciário. As razões para este fenômeno permanecem em aberto, mas nossos resultados alertam para a necessidade de discutir e divulgar a questão, no sentido de obter maior aderência às condutas internacionalmente recomendadas.

## Referências

1. Tunstall-Pedoe H, Kuulasmaa K, Amouyel P, Arveiler D, Rajakangas AM, Pajak A. Myocardial infarction and coronary deaths in the World Health Organization MONICA project: registration procedures, event rates, and case-fatality rates in 38 populations from 21 countries in four continents. *Circulation* 1994; 90: 583-612.
2. Rosamond W, Chambless LE, Folsom AR, et al. Trends in the incidence of myocardial infarction and in mortality due to coronary heart disease, 1987 to 1994. *N Engl J Med* 1998; 861-7.
3. The Multicenter Postinfarction Research Group. Risk stratification and survival after myocardial infarction. *N Engl J Med* 1983; 309: 331-6.
4. Lee KL, Woodlief LH, Topol EJ, et al. Predictors of 30-day mortality in the era of reperfusion for acute myocardial infarction. Results from an international trial of 41,021 patients. GUSTO-I Investigators. *Circulation* 1995; 91: 1659-68.
5. Mahon NC, O'Rourke C, Codd MB, McCann HA, McGarry K, Sugrue DD. Hospital mortality of acute myocardial infarction in the thrombolytic era. *Heart* 1999; 81: 478-82.
6. ISIS-2 (Second International Study of Infarct Survival) Collaboration Group. Randomized trial of intravenous streptokinase, oral aspirin, both, or neither among 17,187 cases of acute myocardial infarction. *Lancet* 1988; II: 349-60.
7. GISSI (Gruppo Italiano per lo studio della Streptokinasi nell'Infarto Miocardico). Effectiveness of intravenous thrombolytic treatment in acute myocardial infarction. *Lancet* 1986; I: 397-401.
8. ACE inhibitor myocardial infarction collaborative group. Indications for ACE inhibitors in the early treatment of acute myocardial infarction: systematic overview of individual data from 100,000 patients in randomized trials. *Circulation* 1998; 97: 2202-12.
9. Yusuf S, Peto R, Lewis J, Collins R, Sleight P. Beta blockade during and after myocardial infarction: an overview of the randomized trials. *Prog Cardiovasc Dis* 1985; 27: 335-71.
10. Augusti A, Amau JM, Laporte J-R. Clinical trials versus clinical practice in the secondary prevention of myocardial infarction. *Eur J Clin Pharmacol* 1994; 46: 95-9.
11. Ergin A, Abaci A, Sakalli A, et al. Pharmacological profile of survivors of acute myocardial infarction at Turkish academic hospitals. *Int J Cardiol* 1999; 68: 309-16.
12. Barron HV, Michaels AD, Maynard C, Every NR. Use of angiotensin-converting enzyme inhibitors at discharge in patients with acute myocardial infarction in the United States: data from the National Registry of Myocardial Infarction 2. *J Am Coll Cardiol* 1998; 32: 360-7.
13. Rosamond W, Broda G, Kawalec E, et al. Comparison of medical care and survival of hospitalized patients with acute myocardial infarction in Poland and United States. *Am J Cardiol* 1999; 83: 1180-5.
14. Van de Werf F, Topol EJ, Lee KL, et al. Variations in patient management and outcomes for acute myocardial infarction in the United States and other countries. *JAMA* 1995; 273: 1586-91.
15. Passos LCS, Lopes AA, Esteves FP, Santos FMO. Diferença de letalidade hospitalar do infarto agudo do miocárdio entre homens e mulheres submetidos a angioplastia primária. *Arq Bras Cardiol* 1998; 71: 587-90.
16. McLaughlin TJ, Soumerai SB, Willison DJ, et al. Adherence to National Guidelines for drug treatment of suspected acute myocardial infarction. *Arch Intern Med* 1996; 156: 799-805.
17. Solomon A, Gersh B. The open-artery hypothesis. *Ann Rev Medicine* 1998; 49: 63-76.
18. 1999 Update: ACC/AHA guidelines for the management of patients with acute myocardial infarction: executive summary and recommendations. A report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on practice guidelines (Committee on Management of Acute Myocardial Infarction). *Circulation* 1999; 100: 1016-30.
19. Armaganijan D, Batlouni M. Impacto dos fatores de risco tradicionais. *Rev Soc Cardiol Estado de São Paulo* 2000; 10: 686-93.
20. Ottesen MM, Jorgensen S, Kjoller E, Videbaeck J, Kober L, Torp-Pedersen C. Age-distribution, risk factors and mortality in smokers and non-smokers with acute myocardial infarction: a review. *J Cardiovasc Risk* 1999; 6: 307-9.
21. CIBIS-II Investigators and Committees. The Cardiac Insufficiency Bisoprolol Study-II (CIBIS-II): a randomized trial. *Lancet* 1999; 353: 9-13.
22. Bristow MR. Beta-adrenergic blockade in chronic heart failure. *Circulation* 2000; 101: 558-69.
23. Pfeffer MA, Braunwald E, Moye LA, et al. Effect of captopril on mortality and morbidity in patients with left ventricular dysfunction after acute myocardial infarction: results of the survival and ventricular enlargement trial. The SAVE Investigators. *N Engl J Med* 1992; 327: 669-77.
24. The Acute Infarction Ramipril Efficacy (AIRE) Study Investigators. Effect of ramipril on mortality and morbidity of survivors of acute myocardial infarction with clinical evidence of heart failure. *Lancet* 1993; 342: 821-8.
25. GISSI-III: effects of lisinopril and transdermal glyceril trinitrate simply and together in 6 week mortality and ventricular function after acute myocardial infarction. Gruppo Italiano per lo Studio della Sopravvivenza nell'Infarto Miocardico. *Lancet* 1994; 343: 1115-22.
26. ISIS-4: a randomised factorial trial assessing early oral captopril, oral mononitrate and intravenous magnesium sulphate in 58,050 patients with suspected acute myocardial infarction. *Lancet* 1995; 345: 669-85.