

ARTIGOS ORIGINAIS CONCISOS

Impacto da Fibrilhação Auricular nas Síndromes Coronárias Agudas [99]

MÁRCIA TORRES, SÉRGIA ROCHA, JORGE MARQUES, SÉRGIO NABAIS, ADÍLIA REBELO,
MIGUEL ÁLVARES PEREIRA, PEDRO AZEVEDO, ADELINO CORREIA

Serviço de Cardiologia, Hospital de São Marcos, Braga, Portugal

Rev Port Cardiol 2008; 27 (11): 1407-1418

RESUMO

Introdução: A fibrilhação auricular (FA) é uma arritmia relativamente comum no contexto de Síndrome Coronária Aguda (SCA). No entanto, o impacto da FA na sobrevida destes doentes não se encontra bem estabelecido. O presente estudo pretendeu estimar a prevalência de FA nos doentes com SCA e avaliar o seu impacto na mortalidade intra-hospitalar e aos seis meses após evento, de qualquer causa.

População e métodos: Trata-se de um estudo de coorte retrospectivo que incluiu 1183 doentes consecutivamente admitidos numa Unidade Coronária por SCA. Procedeu-se à recolha de dados demográficos, clínicos e informação proveniente de vários meios complementares de diagnóstico. A ocorrência de FA durante as primeiras 48 horas de hospitalização foi avaliada. O seguimento aos seis meses obteve-se em 95,9% dos doentes. Utilizou-se a análise estatística por regressão logística para determinar os factores preditores de mortalidade intra-hospitalar e aos seis meses após o evento.

Resultados: Foi diagnosticada FA em 140 doentes (11,8%), sendo estes comparativamente mais idosos ($73,89 \pm 8,69$ versus $63,20 \pm 12,73$ anos; $p < 0,0001$), com menor probabilidade de serem do sexo masculino (60,0% versus 74,1%; $p = 0,001$), menor prevalência de dislipidemia (32,9% versus 44,1%; $p = 0,001$) e de tabagismo (10,0% versus 25,9%; $p < 0,0001$). Os doentes com FA foram menos submetidos a terapêutica de reperfusão (19,3% versus 29,7%; $p = 0,006$), medicados com bloqueador beta (72,1% versus 85,7%; $p < 0,0001$), submetidos a cateterismo cardíaco (48,2% versus 62,9%; $p = 0,001$) ou intervenção coronária percutânea (14,3% versus 23,4%; $p = 0,01$). Verificou-se que

ABSTRACT

Impact of Atrial Fibrillation in Acute Coronary Syndromes

Introduction: Atrial fibrillation (AF) is a relatively common arrhythmia in the context of acute coronary syndromes (ACS). However, the impact of AF on these patients' survival is not well established. The present study aimed to estimate the prevalence of AF in ACS patients and to evaluate its impact on in-hospital and six-month post-event mortality, from any cause.

Methods: This was a retrospective cohort study that included 1183 patients admitted consecutively to a Coronary Care Unit with ACS. Demographic and clinical data and information from various complementary exams were collected and occurrence of AF during the first 48 hours of hospitalization was analyzed. Six-month follow-up was achieved in 95.9% of the patients. Logistic regression statistical analysis was used to identify independent predictors of in-hospital and six-month post-event mortality.

Results: AF was diagnosed in 140 patients (11.8%); these patients were older (73.89 ± 8.69 vs. 63.20 ± 12.73 years; $p < 0.0001$) and less likely to be male (60.0% vs. 74.1%; $p = 0.001$), and had a lower prevalence of dyslipidemia (32.9% vs. 44.1%; $p = 0.001$) and smoking (10.0% vs. 25.9%; $p < 0.0001$). Fewer patients with AF underwent reperfusion therapy (19.3% vs. 29.7%; $p = 0.006$), beta-blocker therapy (72.1% vs. 85.7%; $p < 0.0001$), and cardiac catheterization (48.2% vs. 62.9%; $p = 0.001$) or percutaneous coronary intervention (14.3% vs. 23.4%; $p = 0.01$). These patients more frequently developed heart failure (54.3% vs. 28.5%; $p < 0.0001$) and more often presented left ventricular dysfunction (69.3% vs. 57.2%;

desenvolveram mais frequentemente insuficiência cardíaca (54,3% versus 28,5%; $p < 0,0001$) e apresentaram mais disfunção do ventrículo esquerdo (69,3% versus 57,2%; $p = 0,002$). Nos doentes com FA verificou-se um aumento significativo da mortalidade intra-hospitalar (12,1% versus 4,2%; $p < 0,0001$) e mortalidade aos seis meses (27,2% versus 8,2%, $p < 0,0001$). A FA na análise multivariada manteve-se como marcador independente de mortalidade intra-hospitalar (OR 1,95; 95% IC 1,03-3,69; $p = 0,03$) e aos seis meses (OR 2,89; 95% IC 1,67-5,00; $p = 0,0001$), bem como a idade > 75 anos, a disfunção ventricular esquerda severa e a insuficiência cardíaca. A realização de coronariografia correlacionou-se com um melhor prognóstico.

Conclusão: A FA no contexto de SCA é um preditor independente de aumento da mortalidade intra-hospitalar e aos seis meses.

Esta associação deve ser tomada em consideração na abordagem e estratégia terapêutica escolhida para estes doentes.

Palavras-Chave

Fibrilhação auricular; Síndrome coronária aguda; Prognóstico; Mortalidade

$p = 0,002$). In patients presenting AF, there were significant increases in in-hospital (12.1% vs. 4.2%; $p < 0,0001$) and six-month mortality (27.2% vs. 8.2%. $p < 0,0001$). In multivariate analysis, AF remained an independent marker of in-hospital (OR 1.95; 95% CI 1.03-3.69; $p = 0.03$) and six-month mortality (OR 2.89; 95% CI 1.67-5.00; $p = 0,0001$), as was age > 75 years, severe left ventricular dysfunction and heart failure. The performance of coronary angiography correlated with improved prognosis.

Conclusions: AF in the context of ACS is an independent predictor of increased in-hospital and six-month mortality. These findings should be taken into consideration in the management and treatment of such patients.

Key words

Echocardiogram; Transesophageal echocardiogram; Source of emboli; Aortic dissection

INTRODUÇÃO

As síndromes coronárias agudas (SCA) associam-se a elevada morbidade e mortalidade, apesar dos contínuos progressos na sua abordagem terapêutica. No intuito de minimizar a ocorrência destes eventos adversos, torna-se crucial definir quais os doentes com um perfil de risco mais elevado que poderão beneficiar de estratégias terapêuticas mais agressivas. Existem já diversos *scores* de risco validados em grandes populações com SCA, como o TIMI, o GRACE e o PURSUIT, que se baseiam em critérios clínicos, electrocardiográficos e laboratoriais⁽¹⁻³⁾. Contudo, a complexidade de alguns destes *scores* tem limitado a sua utilização. De salientar que nenhum deles incorpora a FA como critério, apesar de alguns estudos já indicarem tratar-se de um factor de prognóstico desfavorável neste contexto.

A fibrilhação auricular (FA) é uma arritmia

INTRODUCTION

Acute coronary syndromes (ACS) are associated with high morbidity and mortality despite continuing advances in treatment. In order to minimize the occurrence of such adverse events, it is essential to determine which patients are at higher risk and may benefit from more aggressive therapies. There are various risk scores that have been validated in large populations with ACS, such as TIMI, GRACE and PURSUIT, based on clinical, electrocardiographic and laboratory criteria⁽¹⁻³⁾. However, the complexity of some of these scoring systems has limited their use. None of them include atrial fibrillation (AF) as a criterion, despite the fact that some studies have indicated that it is an adverse prognostic factor in this context.

AF is a relatively common arrhythmia in the context of ACS, with an incidence of between 5

relativamente frequente no contexto de SCA, apresentando uma incidência entre os cinco e 23%⁽⁴⁾. A perda da contracção auricular e a frequência cardíaca elevada e irregular, relacionadas com a FA, favorecem o comprometimento adicional da função cardíaca, contribuindo para um aumento do risco de complicações como a insuficiência cardíaca e os eventos tromboembólicos^(4,5). Deste modo, a associação de SCA e FA reflecte-se no aumento da morbilidade hospitalar^(4,6-9). No entanto, o impacto da ocorrência de FA em doentes com SCA em termos de mortalidade não está ainda completamente estabelecido, apesar de estudos recentes já o sugerirem^(4,6,8,9). A demonstração desta associação poderá acrescentar mais um marcador de risco a valorizar na abordagem dos doentes com SCA.

OBJECTIVO

Realizou-se o presente estudo de coorte retrospectivo, com o objectivo de verificar se a existência de FA nas primeiras 48 horas após SCA é um factor preditivo de mortalidade intra-hospitalar e mortalidade aos seis meses após o evento, de qualquer causa.

POPULAÇÃO E MÉTODOS

Foram incluídos todos os doentes admitidos na Unidade Coronária do Hospital de São Marcos com o diagnóstico de SCA, no período compreendido entre Janeiro de 2003 e Dezembro de 2005. Os critérios de diagnóstico de SCA consistiram na apresentação clínica dos doentes com dor torácica em repouso sugestiva de angor ou outros sintomas atribuíveis a isquemia miocárdica. Esta apresentação podia associar-se à existência, transitória ou persistente, de supradesnivelamento do segmento ST, infra-desnivelamento do segmento ST ou inversão da onda T, no electrocardiograma de 12 derivações ou elevação dos biomarcadores de necrose do miocárdio. Os biomarcadores utilizados foram a troponina I (limite superior do normal 0,06 ng/ml) e creatina quinase MB (limite superior do normal 25 U/l).

Pesquisou-se a existência de FA nas 48 horas iniciais após a admissão, considerando-se diagnóstico de FA a existência de pelo menos um

and 23%⁽⁴⁾. The loss of atrial contraction and high irregular heart rate associated with AF further compromise cardiac function and increase the risk of complications such as heart failure (HF) and thromboembolic events^(4,5). The association of ACS and AF is thus reflected in greater in-hospital morbidity^(4, 6-9). However, the impact of AF on ACS patients in terms of mortality has not been fully determined, despite the findings of recent studies^(4, 6, 8, 9). Demonstrating the existence of this association may add another risk marker to be taken into account in the management of patients with ACS.

OBJECTIVE

This retrospective cohort study aimed to determine whether the occurrence of AF in the first 48 hours following ACS is a predictor of in-hospital and six-month post-event mortality, from any cause.

METHODS

The study population consisted of all patients admitted to the Coronary Care Unit of Hospital de São Marcos with a diagnosis of ACS between January 2003 and December 2005. The criteria for a diagnosis of ACS were clinical presentation with chest pain at rest suggestive of angina or other symptoms attributable to myocardial ischemia, associated with transient or persistent ST-segment elevation, ST-segment depression or T-wave inversion on 12-lead electrocardiogram, and/or elevated biomarkers of myocardial necrosis. The biomarkers used were troponin I (normal upper limit 0.06 ng/ml) and creatine kinase MB (normal upper limit 25 U/l).

The occurrence of AF in the 48 hours following admission was analyzed, based on at least one 12-lead electrocardiogram showing disorganized atrial electrical activity and rapid fibrillatory waves varying in amplitude and duration, associated with an irregular ventricular response. It was not possible using the search methodology chosen to determine whether AF was present prior to hospital admission.

Demographic, clinical and laboratory data were collected from clinical records, together with information from other complementary

electrocardiograma de doze derivações apresentando ausência de actividade auricular eléctrica organizada e existência de ondas auriculares fibrilatórias rápidas, de amplitude e duração variáveis, bem como resposta ventricular irregular. Pela metodologia da pesquisa não foi possível determinar se a FA existia ou não previamente à admissão hospitalar.

Através da consulta do processo clínico procedeu-se à colheita de dados demográficos, clínicos, laboratoriais e de informação proveniente de outros meios complementares de diagnóstico (electrocardiograma, ecocardiograma e cateterismo cardíaco).

O seguimento aos seis meses obteve-se em 95,9% dos doentes, tendo sido realizado através de consulta de processo clínico ou contacto telefónico.

Análise estatística:

Utilizou-se o teste de qui-quadrado para comparação de variáveis categóricas (expressas por frequência e percentagem). As variáveis contínuas foram analisadas com o teste t de *Student* (se apresentassem uma distribuição normal), ou com o teste de Mann-Whitney, sendo expressas por média \pm desvio padrão. Utilizou-se o modelo de regressão logística para identificação dos factores preditivos independentes de mortalidade intra-hospitalar e mortalidade aos seis meses, efectuando inicialmente a análise univariada e depois, nas variáveis com significância estatística assim determinadas, análise multivariada. O modelo entrou em consideração com factores demográficos da população [idade (analisada como variável contínua e categórica dicotomizada para idade ≤ 75 e > 75 anos) e sexo] e história médica prévia: existência de dislipidemia, tabagismo, diabetes *mellitus* (DM), hipertensão arterial (HTA), obesidade (IMC >30), história de angor, história de enfarte agudo do miocárdico (EAM), revascularização miocárdica prévia [revascularização cirúrgica (CABG) ou por intervenção percutânea (ICP)]. Efectuou-se ainda ajuste para as seguintes variáveis: realização de cateterismo cardíaco, desenvolvimento de insuficiência cardíaca (IC) durante o internamento, definida como classe de Killip máxima superior a I, realização de terapêutica de reperfusão e existência de disfunção ventricular esquerda severa (fracção de ejeção inferior a 30%) no

exams (electrocardiogram, echocardiogram and cardiac catheterization).

Six-month follow-up was achieved in 95.9% of the patients from clinical records or by telephone contact.

Statistical analysis

The chi-square test was used to compare categorical variables, expressed as frequencies and percentages. Continuous variables were analyzed using the Student's t test for those with a normal distribution or the Mann-Whitney test, and expressed as means \pm standard deviation. Logistic regression analysis was used to identify independent predictors of in-hospital and six-month mortality, initially using univariate analysis and then multivariate analysis of variables showing statistical significance. The model considered demographic characteristics (age, analyzed as a continuous and a dichotomous categorical variable ≤ 75 and > 75 years, and gender) and previous medical history, including dyslipidemia, smoking, diabetes, hypertension (HT), obesity (BMI >30), angina, myocardial infarction (MI), and myocardial revascularization (coronary artery bypass grafting [CABG] or percutaneous coronary intervention [PCI]). Adjustments were made for the following variables: cardiac catheterization, development of heart failure during hospitalization (defined as maximum Killip class >1), reperfusion therapy and severe left ventricular dysfunction (ejection fraction $<30\%$) on echocardiography. A value of $p<0.05$ was considered statistically significant.

RESULTS

Of the 1183 patients admitted with ACS, 140 (11.8%) had AF in the first 48 hours of hospitalization. AF was detected on the first electrocardiogram performed in the Coronary Care Unit in 36 patients (25.7%), and subsequently in the remaining 104 (74.3%).

With regard to the baseline characteristics of the population (*Table 1*), the AF group were significantly older (73.89 ± 8.69 vs. 63.20 ± 12.73 years; $p<0.0001$), with fewer males (60.0% vs. 74.1%; $p=0.001$), a lower prevalence of dyslipidemia (32.9% vs. 44.1%; $p=0.001$) and smoking (10.0% vs. 25.9%; $p<0.0001$), and a higher prevalence of previous stroke (12.1% vs.

ecocardiograma. Foi considerado estatisticamente significativo um valor de $p < 0,05$.

RESULTADOS

Dos 1183 doentes admitidos com SCA, 140 (11,8%) apresentaram FA nas 48 horas iniciais de internamento. Em 36 doentes (25,7%) esta foi detectada no primeiro electrocardiograma efectuado na Unidade Coronária, e nos restantes 104 (74,3%) após esse exame inicial.

Relativamente às características basais da população, tal como é exposto na *Quadro I*, o grupo que desenvolveu FA era significativamente mais idoso (73,89±8,69 versus 63,20±12,73 anos; $p < 0,0001$), com menor predomínio do sexo masculino (60,0% versus 74,1%; $p = 0,001$), apresentando menor prevalência de dislipidemia (32,9% versus 44,1%; $p = 0,001$) e tabagismo (10,0% versus 25,9%; $p < 0,0001$) e com maior frequência antecedentes de acidente vascular

5.3%; $p = 0,004$). There were no significant differences in the prevalence of HT (65.0% vs. 57.3%, $p = \text{NS}$), obesity (12.8% vs. 17.4%; $p = \text{NS}$) or diabetes (28.6% vs. 25.5%, $p = \text{NS}$), or in previous history of angina (14.3% vs. 17.1%; $p = \text{NS}$), MI (20.0% vs. 16.9%; $p = \text{NS}$) or myocardial revascularization (PCI [2.9% vs. 4.4%; $p = \text{NS}$] or CABG [3.6% vs. 3.0%; $p = \text{NS}$]).

The patients with AF presented higher serum creatinine levels on admission (1.17±0.55 vs. 1.01±0.56 mg/dl; $p < 0,003$), but there were no differences between the groups in peak CK-MB values during hospital stay (*Table II*). The proportion of patients with ST-elevation ACS (STE-ACS), and anterior STE-ACS, was similar in those with and without AF.

With regard to treatment, there were no differences in the use of aspirin, angiotensin-converting enzyme (ACE) inhibitors, heparin or statins; however, fewer patients with AF underwent reperfusion therapy (19.3% vs. 29.7%; $p = 0,006$), beta-blocker therapy (72.1%

Quadro I. Características gerais da população

	FA n=140	Sem FA n=1043	P
Idade (anos) média (dp)	73,89 (±8,69)	63,20 (±12,73)	< 0,0001
Idade >75 anos (% n)	45,0 (63)	19,0 (198)	<0,0001
Sexo masculino (% n)	60,0 (84)	74,1 (773)	0,001
FRCV % (n)			
Diabetes	28,6 (40)	25,5 (266)	NS
Hipercolesterolemia	32,9 (46)	44,1 (460)	0,014
Tabagismo	10,0 (14)	25,9 (270)	<0,0001
Obesidade (IMC >30)	12,8 (18)	17,4 (182)	NS
HTA	65,0 (91)	57,3 (598)	NS
História prévia % (n)			
EAM	20,0 (28)	16,9 (176)	NS
Angina	14,3 (20)	17,1 (178)	NS
AVC / AIT	12,1 (17)	5,3 (55)	0,004
Doença arterial periférica	2,1 (3)	1,9 (20)	NS
ICP	2,9 (4)	4,4 (46)	NS
CABG	3,6 (5)	3,0 (31)	NS

AVC/AIT - acidente vascular cerebral/acidente isquémico transitório, CABG - cirurgia de revascularização miocárdica, dp - desvio padrão, EAM - enfarte agudo do miocárdio, FA - fibrilhação auricular, FRCV - factores de risco cardiovascular, HTA - hipertensão arterial, ICP - intervenção coronária percutânea, IMC - índice de massa corporal, NS - não significativo

Table I. General characteristics of the population

	With AF n=140	Without AF n=1043	P
Mean age (years) (SD)	73.89 (±8.69)	63.20 (±12.73)	<0.0001
Age >75 years % (n)	45.0 (63)	19.0 (198)	<0.0001
Male % (n)	60.0 (84)	74.1 (773)	0.001
Cardiovascular risk factors % (n)			
Diabetes	28.6 (40)	25.5 (266)	NS
Hypercholesterolemia	32.9 (46)	44.1 (460)	0.014
Smoking	10.0 (14)	25.9 (270)	<0.0001
Obesity (BMI >30) % (n)	12.8 (18)	17.4 (182)	NS
HT	65.0 (91)	57.3 (598)	NS
Previous history % (n)			
MI	20.0 (28)	16.9 (176)	NS
Angina	14.3 (20)	17.1 (178)	NS
Stroke / TIA	12.1 (17)	5.3 (55)	0.004
Peripheral arterial disease	2.1 (3)	1.9 (20)	NS
PCI	2.9 (4)	4.4 (46)	NS
CABG	3.6 (5)	3.0 (31)	NS

AF: atrial fibrillation; SD: standard deviation; NS: non-significant; BMI: body mass index; HT: hypertension; MI: myocardial infarction; TIA: transient ischemic attack; PCI: percutaneous coronary intervention; CABG: coronary artery bypass grafting

cerebral (12,1% versus 5,3%; p=0,004). Não se verificaram diferenças significativas na prevalência de HTA (65,0% versus 57,3%, p=ns), obesidade (12,8% versus 17,4%; p=ns) e diabetes (28,6% versus 25,5%, p=ns), bem como na existência de história prévia de angina (14,3% versus 17,1%; p=ns), EAM (20,0% versus 16,9%; p=ns) ou revascularização miocárdica [ICP (2,9% versus 4,4%; p=ns) e CABG (3,6% versus 3,0%; p=ns)].

Os doentes com FA apresentaram valores de creatinina sérica na admissão mais elevados (1,17±0,55 versus 1,01±0,56 mg/dl; p<0,003), não se registando diferenças no valor de CK-MB máximo durante o internamento, como se visualiza na *Quadro II*. Os doentes com e sem FA apresentaram um número similar de SCA com supradesnivelamento de ST (STEMI), bem como STEMI de localização anterior.

Quadro II. Dados do internamento

	FA n=140	Sem FA n=1043	P
STEMI % (n)	48,6 (68)	51,5 (537)	NS
STEMI anterior % (n)	25 (35)	22,6 (236)	NS
CK-MB máx. U/L média (dp)	130,2 (154,2)	154,5 (189,4)	NS
Creatinina (mg/dl) média (dp)	1,2 (0,55)	1,0 (0,55)	0,003
IC % (n)	54,3 (76)	28,5 (297)	<0,0001
Terapêutica % (n)			
Reperusão	19,3 (27)	29,7 (310)	0,006
AAS	99,3 (139)	98,6 (1028)	NS
Heparina	23,6 (33)	30,3 (316)	NS
HBPM	88,6 (124)	88,9 (928)	NS
Beta-bloqueador	72,1 (101)	85,7 (894)	< 0,0001
IECA	87,1 (122)	85,2 (889)	NS
Estatina	86,4 (121)	88,4 (921)	NS
DSVE (FE<50%) % (n)	69,3 (97)	57,2 (597)	0,002
DSVE Severa (FE<30%) % (n)	22,8 (32)	15,2 (159)	0,02
Procedimentos % (n)			
Coronariografia	48,2 (67)	62,9 (657)	0,001
ICP	14,3 (20)	23,4 (244)	0,01
CABG	5,7 (8)	10,4 (109)	NS

AAS - ácido acetilsalicílico, CABG - cirurgia de revascularização miocárdica, dp - desvio padrão, DSVE - disfunção sistólica ventricular esquerda, FE - fracção de ejeção, HBPM - heparina de baixo peso molecular, IC - insuficiência cardíaca, ICP - intervenção coronária percutânea, IECA - inibidor da enzima de conversão da angiotensina, STEMI - síndrome coronária aguda com supradesnivelamento de ST

vs. 85,7%; p<0,0001) and catheterization (48,2% vs. 62,9%; p<0,001).

During hospitalization, AF patients more often developed HF (54,3% vs. 28,5%; p<0,0001) and presented left ventricular dysfunction (ejection fraction <50%) on echocardiographic assessment (69,3% vs. 57,2; p=0,002). They less frequently underwent PCI (14,3% vs. 23,4%, p=0,01), but the rate of CABG was similar in both groups.

There were significant differences in in-hospital (12,1% vs. 4,2%; p<0,0001) and six-month mortality (27,2% vs. 8,2%, p<0,0001).

In univariate analysis, in-hospital mortality was associated with AF (OR=3,07; 95% CI 1,67-5,63, p=0,001), as well as with age >75 years (OR=6,05; 95% CI 3,50-10,44, p<0,0001), diabetes (OR=1,81; 95% CI 1,04-3,12, p=0,04), severe left ventricular dysfunction (OR=6,56; 95% CI 3,44-12,50, p<0,0001) and heart failure

Table II. Hospitalization data

	With AF n=140	Without AF n=1043	P
STE-ACS % (n)	48,6 (68)	51,5 (537)	NS
Anterior STE-ACS % (n)	25 (35)	22,6 (236)	NS
Mean peak CK-MB U/l (SD)	130,2 (154,2)	154,5 (189,4)	NS
Mean creatinine mg/dl (SD)	1,2 (0,55)	1,0 (0,55)	0,003
HF % (n)	54,3 (76)	28,5 (297)	<0,0001
Therapy % (n)			
Reperfusion	19,3 (27)	29,7 (310)	0,006
Aspirin	99,3 (139)	98,6 (1028)	NS
Heparin	23,6 (33)	30,3 (316)	NS
LMWH	88,6 (124)	88,9 (928)	NS
Beta blockers	72,1 (101)	85,7 (894)	<0,0001
ACE inhibitors	87,1 (122)	85,2 (889)	NS
Statins	86,4 (121)	88,4 (921)	NS
LVSD (EF <50%) % (n)	69,3 (97)	57,2 (597)	0,002
Severe LVSD (EF <30%) % (n)	22,8 (32)	15,2 (159)	0,02
Procedures % (n)			
Coronary angiography	48,2 (67)	62,9 (657)	0,001
PCI	14,3 (20)	23,4 (244)	0,01
CABG	5,7 (8)	10,4 (109)	NS

AF: atrial fibrillation; STE-ACS: ST-elevation acute coronary syndrome; NS: non-significant; SD: standard deviation; HF: heart failure; LMWH: low molecular weight heparin; ACE: angiotensin-converting enzyme; LVSD: left ventricular systolic dysfunction; EF: ejection fraction; PCI: percutaneous coronary intervention; CABG: coronary artery bypass grafting

No que se refere à abordagem terapêutica, não se encontraram diferenças na administração de ácido acetilsalicílico, inibidores da enzima de conversão da angiotensina, heparina ou estatinas, no entanto, os doentes com FA foram menos vezes submetidos a terapêutica de reperfusão (19,3% versus 29,7%; p=0,006), menos medicados com beta-bloqueador (72,1% versus 85,7%; p<0,0001) e menos cateterizados (48,2% versus 62,9%; p<0,001).

Durante o internamento os doentes com FA apresentaram mais frequentemente IC (54,3% versus 28,5%; p<0,0001) e disfunção ventricular esquerda (fracção de ejeção inferior a 50%) na avaliação ecocardiográfica (69,3% versus 57,2; p=0,002), sendo menos vezes submetidos a terapêutica de revascularização percutânea (14,3% versus 23,4%, p=0,01), no entanto a revascularização miocárdica cirúrgica (CABG) foi idêntica nos dois grupos.

Verificaram-se diferenças significativas na mortalidade intra-hospitalar (12,1% versus 4,2%;

(OR=5.09; 95% CI 2.87-9.04, p<0.0001). Smoking (OR=0.35; 95% CI 0.14-0.82, p=0.01), reperfusion therapy (OR=0.4; 95% CI 0.2-0.78, p=0.008) and coronary angiography (OR=0.10; 95% CI 0.05-0.23, p<0.0001) correlated with lower in-hospital mortality. In multivariate analysis, it was found that only AF (OR 1.95; 95% CI 1.03-3.69; p=0.03), age >75 years (OR=4.03; 95% CI 2.26-7.19, p<0.0001), severe left ventricular dysfunction (OR=3.92; 95% CI 1.93-7.96, p=0.0001) and coronary angiography (OR=0.17; 95% CI 0.08-0.4, p<0.0001) remained independent predictors of in-hospital mortality (Table III).

Univariate analysis showed that predictors of cumulative mortality at six months were the occurrence of AF (OR 4.21; 95% CI 2.70-6.57; p<0.0001), age >75 years (OR=4.26; 95% CI 2.86-6.32; p<0.0001), female gender (OR=1.58; 95% CI 1.06-2.36; p=0.03), diabetes (OR=2.21; 95% CI 1.49-3.28; p<0.0001), development of HF (OR=6.79; 95% CI 4.44-10.4; p<0.0001) and

Quadro III. Variáveis associadas a morte intra-hospitalar

	OR Análise univariada	P	OR Análise multivariada	P
FA	3,07 (1,67-5,63)	0,001	1,95 (1,03-3,69)	0,03
Idade >75 anos	6,05 (3,5-10,44)	<0,0001	4,03 (2,26-7,19)	<0,0001
Diabetes	1,81 (1,04-3,12)	0,04	NS	
Tabagismo	0,35 (0,14-0,82)	0,01	NS	
IC	5,09 (2,87-9,04)	<0,0001	NS	
Reperusão	0,4 (0,20-0,78)	0,008	NS	
DSVE severa	6,56 (3,44-12,50)	<0,0001	3,92 (1,93-7,96)	0,0001
Coronariografia	0,10 (0,05-0,23)	<0,0001	0,17 (0,08-0,4)	<0,0001

DSVE - disfunção sistólica ventricular esquerda, FA - fibrilhação auricular, IC - insuficiência cardíaca, NS - não significativo, OR - odds ratio

Table III. Variables associated with in-hospital mortality

	OR Univariate analysis	P	OR Multivariate analysis	P
AF	3.07 (1.67-5.63)	0.001	1.95 (1.03-3.69)	0.03
Age >75 years	6.05 (3.5-10.44)	<0.0001	4.03 (2.26-7.19)	<0.0001
Diabetes	1.81 (1.04-3.12)	0.04	NS	
Smoking	0.35 (0.14-0.82)	0.01	NS	
HF	5.09 (2.87-9.04)	<0.0001	NS	
Reperfusion	0.4 (0.20-0.78)	0.008	NS	
Severe LVSD	6.56 (3.44-12.50)	<0.0001	3.92 (1.93-7.96)	0.0001
Coronary angiography	0.10 (0.05-0.23)	<0.0001	0.17 (0.08-0.4)	<0.0001

OR: odds ratio; AF: atrial fibrillation; NS: non-significant; HF: heart failure; LVSD: left ventricular systolic dysfunction

p<0,0001) e na mortalidade aos seis meses (27,2% versus 8,2%, p<0,0001).

Pela análise univariada, associaram-se a mortalidade hospitalar a FA (OR=3,07; IC 95% 1,67-5,63; p=0,001), e também a idade > 75 anos (OR=6,05; IC 95% 3,50-10,44; p<0,0001), a diabetes mellitus (OR=1,81; IC 95% 1,04-3,12; p=0,04), a disfunção ventricular esquerda severa (OR=6,56; IC 95% 3,44-12,50; p<0,0001) e a insuficiência cardíaca (OR=5,09; IC 95% 2,87-9,04; p<0,0001). O tabagismo (OR=0,35; IC 95% 0,14-0,82, p=0,01), a utilização de terapêutica de reperfusão (OR=0,4; IC 95% 0,2-0,78, p=0,008) e a realização de coronariografia (OR=0,10; IC 95% 0,05-0,23; p<0,0001) correlacionaram-se com uma menor mortalidade intra-hospitalar. Após análise multivariada, verificámos que

severe left ventricular dysfunction (OR=4.73; 95% CI 3.05-7.33; p<0.0001). Dyslipidemia (OR=0.64; 95% CI 0.42-0.95; p=0.03), smoking (OR=0.33; 95% CI 0.18-0.62; p<0.0001), reperfusion therapy (OR=0.37; 95% CI 0.21-0.64; p<0.0001) and coronary angiography (OR=0.24; 95% CI 0.16-0.37; p<0.0001) were associated with lower six-month mortality. In multivariate analysis, only AF (OR=2.89; 95% CI 1.67-5.00; p=0.0001), age >75 years (OR=1.84; 95% CI 1.10-3.09; p=0.01), severe left ventricular dysfunction (OR=2.39; 95% CI 1.42-4.01; p=0.001) and coronary angiography (OR=0.31; 95% CI 0.12-0.79; p=0.01) remained independent predictors of six-month mortality (Table IV).

Quadro IV. Variáveis associadas a morte aos seis meses.

	OR Análise univariada	P	OR Análise multivariada	P
FA	4,21 (2,70-6,57)	<0,0001	2,89 (1,67-5,00)	0,0001
Idade >75 anos	4,26 (2,86-6,32)	<0,0001	1,84 (1,10-3,09)	0,01
Sexo feminino	1,58 (1,06-2,36)	0,03	NS	
Diabetes	2,21 (1,49-3,28)	<0,0001	NS	
Tabagismo	0,33 (0,18-0,62)	<0,0001	NS	
Dislipidemia	0,64 (0,42-0,95)	0,03	NS	
IC	6,79 (4,44-10,4)	<0,0001	3,59 (2,06-6,24)	<0,0001
Reperusão	0,37 (0,21-0,64)	<0,0001	NS	
DSVE severa	4,73 (3,05-7,33)	<0,0001	2,39 (1,42-4,01)	0,001
Coronariografia	0,24 (0,16-0,37)	<0,0001	0,31 (0,12-0,79)	0,01

DSVE - disfunção sistólica ventricular esquerda, FA - fibrilhação auricular, IC - insuficiência cardíaca, NS - não significativo, OR - odds ratio

Table IV. Variables associated with six-month mortality

	OR Univariate analysis	p	OR Multivariate analysis	p
AF	4.21 (2.70-6.57)	<0.0001	2.89 (1.67-5.00)	0.0001
Age >75 years	4.26 (2.86-6.32)	<0.0001	1.84 (1.10-3.09)	0.01
Female	1.58 (1.06-2.36)	0.03	NS	
Diabetes	2.21 (1.49-3.28)	<0.0001	NS	
Smoking	0.33 (0.18-0.62)	<0.0001	NS	
Dyslipidemia	0.64 (0.42-0.95)	0.03	NS	
HF	6.79 (4.44-10.4)	<0.0001	3.59 (2.06-6.24)	<0.0001
Reperfusion	0.37 (0.21-0.64)	<0.0001	NS	
Severe LVSD	4.73 (3.05-7.33)	<0.0001	2.39 (1.42-4.01)	0.001
Coronary angiography	0.24 (0.16-0.37)	<0.0001	0.31 (0.12-0.79)	0.01

OR: odds ratio; AF: atrial fibrillation; NS: non-significant; HF: heart failure; LVSD: left ventricular systolic dysfunction

apenas a FA (OR 1,95; IC 95% 1,03-3,69; p=0,03), a idade > 75 anos (OR=4,03; IC 95% 2,26-7,19; p<0,0001), a disfunção ventricular esquerda severa (OR=3,92; IC 95% 1,93-7,96; p=0,0001) e a realização de coronariografia (OR=0,17; IC 95% 0,08-0,4, p<0,0001) se mantiveram como preditores independentes de mortalidade hospitalar (ver *Quadro III*).

No que se refere à mortalidade aos seis meses (cumulativa), através da análise univariada, foram seus preditores a ocorrência de FA (OR 4,21; IC 95% 2,70-6,57; p<0,0001), a idade >75 anos (OR 4,26; IC 95% 2,86-6,32; p<0,0001), o sexo feminino (OR 1,58; IC 95% 1,06-2,36; p=0,03), a diabetes *mellitus* (OR 2,21; IC 95% 1,49-3,28; p<0,0001), o desenvolvimento de IC (OR 6,79; IC 95% 4,44-10,4; p<0,0001) e a disfunção ventricular esquerda severa (OR 4,73; IC 95% 3,05-7,33; p<0,0001). Associaram-se a uma menor mortalidade aos seis meses a dislipidemia (OR 0,64; IC 95% 0,42-0,95; p=0,03), o tabagismo (OR 0,33; IC 95% 0,18-0,62; p<0,0001), a terapêutica de reperfusão (OR 0,37; IC 95% 0,21-0,64; p<0,0001) e a realização de coronariografia (OR 0,24; IC 95% 0,16-0,37; p<0,0001). Destes, pela análise multivariada, mantiveram-se como preditores independentes de mortalidade aos seis meses apenas a FA (OR =2,89; IC 95% 1,67-5,00; p=0,0001), a idade > 75 anos (OR 1,84; IC 95% 1,10-3,09; p=0,01), a disfunção ventricular esquerda severa (OR= 2,39; IC 95% 1,42-4,01; p=0,001) e a realização de coronariografia (OR 0,31; IC 95% 0,12-0,79; p=0,01), ver *Quadro IV*.

Quadro V. Impacto da fibrilhação auricular na mortalidade intra-hospitalar e mortalidade aos seis meses.

	Com FA	Sem FA	P
Mortalidade IH % (n)	12,1 (17)	4,2 (44)	<0,0001
Univariada OR	3,07 (1,67-5,63)	1	
Multivariada OR	1,95 (1,03-3,69)		
Mortalidade 6M % (n)	27,2 (38)	8,2 (86)	<0,0001
Univariada OR	4,21 (2,70-6,57)	1	
Multivariada OR	2,89 (1,67-5,00)		

FA - fibrilhação auricular, IH - intra-hospitalar, 6M - seis meses, OR - odds ratio

DISCUSSION AND CONCLUSIONS

In the present study, of 1183 patients consecutively admitted with ACS, 11.8% presented early AF, and this was associated independently with worse survival, both in-hospital and at six months (*Table V*).

These results highlight the need to give due weight to the occurrence of AF in patients with ACS, with a view to better and earlier identification of individuals at greater risk of death and thus to measures aimed at improving their prognosis.

It is difficult to establish whether AF in the context of ACS is a direct causal factor or merely a marker of poor prognosis post-ACS.

In agreement with previous studies, the ACS patients in our population who developed AF were older and a larger proportion had a history of stroke or transient ischemic attack (12.1%). Since it was impossible to determine the type of event involved (ischemic or hemorrhagic), it is difficult to posit a correlation with previous AF as it may simply be due to the higher prevalence of this pathology in older age-groups. The AF group more frequently developed HF, as reported by other authors^(4, 7, 8). Echocardiographic assessments showed more severe left ventricular systolic dysfunction, which may be partly explained by less frequent use of the therapies recommended in current guidelines (acute reperfusion therapy, beta-blockers, coronary angiography and myocardial revascularization by PCI). This approach may reflect the known tendency to use the recommended therapies less in older patients (such as those in the AF group),

Table V. Impact of atrial fibrillation on in-hospital and six-month mortality

	With AF	Without AF	P
In-hospital mortality % (n)	12.1 (17)	4.2 (44)	<0.0001
Univariate OR	3.07 (1.67-5.63)	1	
Multivariate OR	1.95 (1.03-3.69)		
6-month mortality % (n)	27.2 (38)	8.2 (86)	<0.0001
Univariate OR	4.21 (2.70-6.57)	1	
Multivariate OR	2.89 (1.67-5.00)		

AF: atrial fibrillation; OR: odds ratio

DISCUSSÃO E CONCLUSÕES

No presente estudo, de 1183 doentes consecutivos admitidos por SCA, 11,8% apresentaram FA precocemente, e este facto associou-se de uma forma independente a um pior prognóstico vital quer durante a hospitalização, quer aos seis meses (*ver Quadro V*).

Estes resultados alertam para a necessidade de valorizar a presença de FA nos doentes com SCA, conduzindo a uma melhor e mais precoce identificação dos indivíduos com maior risco de morte. Desta forma poderão ser tomadas medidas visando melhorar o seu prognóstico.

É difícil estabelecer se a FA no contexto de SCA é um factor causal directo ou simplesmente um marcador de mau prognóstico pós-SCA.

Em concordância com estudos prévios, a nossa população que desenvolveu FA no contexto de SCA era mais idosa e apresentava mais antecedentes de acidente vascular cerebral ou acidente isquémico transitório (12,1%). Não tendo sido possível determinar o tipo de evento (isquémico ou hemorrágico), é difícil inferir uma eventual correlação com a existência prévia de FA, podendo simplesmente ser atribuível à maior prevalência desta patologia num grupo etário mais idoso. O grupo com FA desenvolveu IC mais frequentemente, tal como outros autores reportam^(4,7,8). Na avaliação ecocardiográfica deparámo-nos com maior gravidade da disfunção sistólica do ventrículo esquerdo, factos que poderão ser parcialmente explicados pela menor utilização de estratégias terapêuticas indicadas nas *Guidelines* actuais (terapêutica de reperfusão aguda, bloqueadores beta, menos coronariografias ou revascularizações miocárdicas por ICP). Esta abordagem, poderá reflectir uma tendência, já constatada, em tratar os doentes mais idosos (como é o caso do grupo com FA), com terapêuticas recomendadas menos frequentemente, apesar de poderem beneficiar igualmente destas⁽³⁾. Tal é potencialmente atribuível a apresentações clínicas mais atípicas, o que dificulta o diagnóstico, mais comorbidades, maior instabilidade hemodinâmica e risco mais elevado de efeitos adversos ou complicações. Por outro lado, no que concerne à restante terapêutica farmacológica nesta população, verificaram-se níveis elevados de utilização de vários fármacos com comprovado benefício em doentes com SCA, como IECAs,

even though they would also benefit from them⁽³⁾. This could be due to atypical clinical presentations, which makes diagnosis more difficult, and the fact that older patients have more comorbidities, greater hemodynamic instability and higher risk of adverse effects and complications. On the other hand, there were high levels of use in our population of various drugs with proven benefit in ACS patients, including ACE inhibitors, statins, aspirin and heparin. Nevertheless, the statistical analysis showed that AF is a predictive factor independent of these variables, for both in-hospital and six-month mortality.

In univariate analysis, smoking was a “protective” factor for in-hospital and six-month mortality, which may be an example of the “smoker’s paradox”. However, as in the GUSTO-I trial population⁽¹⁰⁾, smoking loses its association with lower mortality when adjusted for other variables such as age, left ventricular dysfunction and heart failure.

In the Global Registry of Acute Coronary Events (GRACE), which included 21,785 patients, *de novo* AF was an independent predictor of risk for various adverse in-hospital events, including reinfarction, heart failure and death⁽⁷⁾. In a community-wide longitudinal study, Goldberg et al.⁽⁶⁾ found a tendency for reduced incidence of AF in patients admitted for ACS over time (18% in 1990 vs. 11% in 1997), together with an independent increase in in-hospital mortality in patients who developed AF, despite a trend in the later years of the study for improved in-hospital survival of such patients. With regard to long-term survival, the impact of AF diminished after adjustment for other factors⁽⁶⁾.

The prevalence of AF in our population was similar to that found in the later years of the above study. The trend for reduced incidence of AF may reflect improved medical care in ACS, particularly more frequent use of acute reperfusion, since AF may be secondary to left atrial ischemia⁽¹¹⁾.

Risk stratification models for ACS patients should be dynamic, capable of being adapted to the specific evolution of each patient⁽³⁾. The development of AF could be included in these models, enabling an individualized case-by-case approach.

The present study has various limitations,

estatinas, AAS e heparina. Contudo, na análise estatística, foi possível verificar que a FA é um factor preditivo independente destas variáveis, quer para a mortalidade hospitalar, quer para a mortalidade aos seis meses.

De salientar, que na análise univariada o tabagismo surge com factor “protector” de mortalidade inta-hospitalar e aos seis meses, o que poderia indiciar o controverso conceito de “paradoxo dos fumadores”. No entanto, tal como na população do GUSTO-I⁽¹⁰⁾, quando ajustado para outras variáveis, como a idade, a disfunção ventricular esquerda ou a insuficiência cardíaca, o tabagismo perde essa associação com a mortalidade.

No registo GRACE (Global Registry of Acute Coronary Events), onde foram incluídos 21785 doentes, o surgimento de FA de novo, foi predictor independente de risco de vários eventos adversos intra-hospitalares, entre os quais re-enfarte, insuficiência cardíaca e morte⁽⁷⁾. Goldeberg e colaboradores⁽⁶⁾, num estudo longitudinal desenvolvido numa comunidade, verificaram existir uma tendência para a diminuição da incidência de FA em doentes admitidos por SCA ao longo dos anos (18% em 1990 e 11% em 1997), tendo observado também um aumento independente da mortalidade hospitalar nos doentes que desenvolviam FA, apesar de existir uma tendência, nos anos mais recentes, para a melhoria da sobrevida hospitalar destes doentes. No que diz respeito ao impacto da FA na sobrevida a longo prazo, quando ajustado para outras variáveis o seu efeito esbatia-se⁽⁶⁾. A prevalência de FA na nossa população é semelhante à encontrada nos anos mais recentes deste estudo. A tendência para a redução da FA poderá traduzir uma melhoria dos cuidados médicos prestados nas SCA, nomeadamente a mais ampla utilização de estratégias de reperfusão aguda, uma vez que a instalação desta taquiarritmia poderá ser secundária à isquemia da aurícula esquerda⁽¹¹⁾.

Os modelos de estratificação de risco dos doentes com SCA deverão ser tendencialmente dinâmicos, adaptando-se ao processo evolutivo e de um modo individual para cada doente⁽³⁾. O desenvolvimento de FA poderá ser um elemento a incluir nos modelos de estratificação de risco dinâmicos nos SCA, que permitirão uma abordagem mais adaptativa e individualizada caso a caso.

particularly its retrospective nature, which makes it impossible to eliminate residual confounding factors. Nevertheless, the association between AF and in-hospital and six-month mortality remained even after adjustment for the population's baseline characteristics and comorbidities. Given the study's methodology, the group of patients with AF probably included a sub-population with AF prior to the event (possibly among the 36 patients who presented with AF at the time of admission) and another sub-population with *de novo* AF associated with ACS. However, this does not invalidate the conclusions to be drawn from the study, whose aim, as stated, was to estimate the prevalence of AF in the early stages of ACS and to evaluate its impact on mortality. The fact that the study design analyzed only AF occurring in the first 48 hours after ACS makes it impossible to assess the impact of this variable beyond this time frame.

In conclusion, the study demonstrated the importance of AF as a predictor of mortality in ACS. Since AF is easy to detect, it can help in the adoption of a more individualized approach to high-risk patients, with closer monitoring and appropriate therapeutic management.

Este estudo apresenta várias limitações, nomeadamente a sua natureza retrospectiva. Tal inviabiliza a eliminação de alguma confusão residual que possa existir. No entanto, a associação entre FA e mortalidade hospitalar e mortalidade aos seis meses persistiu mesmo após ajustamento para as diversas características basais da população e suas co-morbilidades. Atendendo à metodologia do estudo, o grupo de doentes com FA provavelmente engloba uma sub-população de doentes já com FA prévia ao evento (possivelmente alguns dos 36 doentes em que a FA se apresenta no momento da admissão) e uma sub-população com FA “de novo” associada ao SCA. Contudo, este facto não invalida as ilações a retirar deste estudo, em que, tal como é referido no objectivo, se pretende avaliar o impacto em termos de mortalidade, da prevalência de FA na fase precoce das SCA. Também o facto de, pelo próprio desenho do estudo, se avaliar o impacto da ocorrência de FA apenas nas primeiras 48 horas das SCA, impossibilita a valorização desta variável para além deste limite temporal.

Em conclusão, este estudo permitiu reconhe-

cer a importância da ocorrência de FA nas SCA, como preditor de mortalidade. Sendo de fácil reconhecimento, poderá contribuir para uma abordagem mais individualizada dos doentes em risco, uma monitorização mais cuidada e subsequente orientação terapêutica apropriada.

Pedidos de separatas para:

Address for reprints:

MÁRCIA TORRES

Serviço de Cardiologia-Hospital de São Marcos

Largo Carlos Amarante

Apartado 2242

4701-965 Braga, PORTUGAL

e-mail: marciator@bragatel.pt

BIBLIOGRAFIA / REFERENCES

1-Bassand JP, Hamm C, Ardissino D et al. The Task Force for the Diagnosis and Treatment of Non-ST-Segment Elevation Acute Coronary Syndromes of the European Society of Cardiology. Guidelines for the diagnosis and treatment of non-ST-segment elevation acute coronary syndromes. *Eur Heart J* 2007;28:1598-660.

2- Antman EM, Anbe D, Armstrong P et al. ACC/AHA Guidelines for the Management of Patients with ST-Elevation Myocardial Infarction: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Committee to Revise the 1999 Guidelines for the Management of Patients with ST-Elevation Myocardial Infarction). *J Am Coll Cardiol* 2004; e1-E211.

3- Anderson JL, Adams CD, Antman EM et al. ACC/AHA 2007 guidelines for the management of patients with unstable angina/non-ST-elevation myocardial infarction: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Writing Committee to Revise the 2002 Guidelines for the Management of Patients with Unstable Angina/Non-ST-Elevation Myocardial Infarction): developed in collaboration with the American College of Emergency Physicians, American College of Physicians, Society for Academic Emergency Medicine, Society for Cardiovascular Angiography and Interventions, and Society of Thoracic Surgeons. *J Am Coll Cardiol* 2007;50:e1-157.

4- Pedersen O D, Baggert H, Kober L, Torp-Pedersen C, on behalf of the TRACE Study group. The occurrence and prognostic significance of atrial fibrillation/flutter following acute myocardial infarction. *Eur Heart J* 1999; 20:748-54.

5- Fuster V, Rydén L, Cannom D et al. ACC/AHA/ESC 2006 guidelines for the management of patients with atrial fibrillation: A report of the American College of Cardiology/American Heart

Association Task Force on practice guidelines and the European Society of Cardiology Committee for Practice Guidelines (Writing Committee to Revise the 2001 Guidelines for the Management of Patients With Atrial Fibrillation) developed in collaboration with the European Heart Rhythm Association and the Heart Rhythm Society. *Europace* 2006 8: 651-745.

6-Goldberg RJ, Yarzebski J, Lessard D et al. Recent trends in the incidence rates of and death rates from atrial fibrillation complicating initial acute myocardial infarction: a community-wide perspective. *Am Heart J* 2002; 143:519-27.

7-Mehta R, Dabbous O, Granger C et al. Comparison of outcomes of patients with acute coronary syndromes with and without atrial fibrillation. *Am Heart J* 2003; 92:1031-36.

8-Lehto M, Snapinn S, Dickstein K, Swedberg K, Nieminen M on behalf of the OPTIMAAL investigators. Prognostic risk of atrial fibrillation in acute myocardial infarction complicated by left ventricular dysfunction: the OPTIMAAL experience. *Eur Heart J* 2005; 26:350-56.

9- Kober L, Swedberg K, McMurray J et al. Previously known and newly diagnosed atrial fibrillation: a major risk indicator after a myocardial infarction complicated by heart failure or left ventricular dysfunction. *Eur J Heart Fail* 2006; 8: 591-98

10- Barbash G, Reimer J, White H et al. Evaluation of paradoxical beneficial effects of smoking in patients receiving thrombolytic therapy for acute myocardial infarction: Mechanism of the “smoker’s paradox” from the GUSTO-I trial, with angiographic insights. *J Am Coll Cardiol* 1995; 26:1222-29.

11- Hod H, Lew A, Keltai M et al. Early atrial fibrillation during evolving myocardial infarction: a consequence of impaired left atrial perfusion. *Circulation* 1987; 75:146-50.