

Tabaco nas Síndromes Coronárias Agudas. O “paradoxo dos fumadores” revisitado [38]

ANTÓNIO GASPAR, SÉRGIO NABAIS, SÉRGIA ROCHA, MÁRCIA TORRES, JOANA PINTO, PEDRO AZEVEDO, AIDA BRANDÃO, MIGUEL ÁLVARES PEREIRA, ADELINO CORREIA

Serviço de Cardiologia, Hospital de S. Marcos, Braga, Portugal

Rev Port Cardiol 2009; 28 (4):425-437

RESUMO

Introdução: Embora seja um factor de risco bem conhecido para o desenvolvimento de doença coronária, o papel do tabagismo no prognóstico dos doentes com Síndrome Coronária Aguda (SCA) foi questionado durante muitos anos. Existem ainda poucos dados publicados contemplando a realidade portuguesa e abordando todos os aspectos do tabagismo nas SCA, nomeadamente qual a sua interacção com os demais factores de risco cardiovascular, terapêuticas e estratégias adoptadas, assim como a sua influência no prognóstico dos doentes.

Objectivo: Avaliar as características clínicas, modo de apresentação, tratamentos instituídos, achados angiográficos e prognóstico dos doentes com e sem história de tabagismo internados por SCA.

Métodos: Foram analisados 1228 doentes admitidos consecutivamente por SCA de Janeiro 2004 a Março 2007. Os doentes foram classificados em 2 grupos, o grupo I incluindo os doentes com história de tabagismo (n=450) e o grupo II os doentes sem história de tabagismo (n=778). Os eventos considerados foram a morte por qualquer causa no internamento (hospitalar) e aos 6 meses.

Resultados: Verificou-se que os doentes com história de tabagismo eram mais jovens, mais frequentemente do sexo masculino (Odds Ratio[OR]=22,46; Intervalo de confiança[IC]95%: 12,94 – 38,96), e apresentavam com menor frequência diabetes mellitus (OR=0,41; IC95%: 0,30 – 0,54), hipertensão arterial (OR=0,31; IC95%: 0,24 – 0,39) e insuficiência renal (OR=0,26; IC95%:

ABSTRACT

Smoking in acute coronary syndromes – The “smoker’s paradox” revisited

Introduction: Although a well-known risk factor for coronary disease, smoking has long been associated with lower short-term mortality in acute coronary syndromes (ACS). There are few recent works on Portuguese populations examining all aspects of smoking in ACS, particularly the interaction between smoking and other risk factors, and the management and prognosis of patients according to smoking status.

Objective: We sought to examine clinical characteristics, presentation, in-hospital treatment, angiographic features and prognosis of patients with and without smoking history admitted with ACS.

Methods: A total of 1228 patients consecutively admitted with ACS from January 2004 to March 2007 were analyzed. Patients were classified into two groups, those with present or past smoking habits (n=450) making up Group I and those without smoking habits (n=778), Group II. The main outcome analyzed was overall mortality during hospital stay and at 6 months.

Results: Smokers and former smokers were younger and more frequently male (odds ratio [OR] = 22.46; 95% confidence interval [CI]: 12.94-38.96), and less often had diabetes (OR=0.41; 95% CI: 0.30-0.54), hypertension (OR=0.31; 95% CI: 0.24-0.39) and renal insufficiency (OR=0.26; 95% CI: 0.18-0.36). Patients with smoking habits more frequently presented with ST elevation (OR=1.32; 95%

0,18 – 0,36). Os doentes fumadores ou ex-fumadores apresentaram mais frequentemente enfarte agudo do miocárdio com elevação do segmento ST (OR=1,32; IC95%: 1,04 – 1,67). Os doentes com história tabágica foram ainda mais frequentemente medicados com fármacos recomendados, nomeadamente β -bloqueadores (no internamento, OR=2,42; IC95%: 1,63 – 3,56 e à data da alta, OR=1,45; IC95%: 1,03 – 2,1) e estatinas (à data da alta, OR=2,48; IC95%: 1,2 – 6,1), sendo também mais vezes submetidos a coronariografia (OR=2,15; IC95%: 1,63 – 2,84). Apesar de se observar inicialmente menor mortalidade intra-hospitalar nos doentes com antecedentes de tabagismo, a análise multivariada, com ajuste para os principais preditores de mortalidade, não confirmou esta associação (OR=1,25; IC95%: 0,61 – 2,54). Também não se verificou melhor prognóstico a médio prazo, tendo a análise multivariada evidenciado maior mortalidade aos 6 meses nos doentes com história tabágica (OR=2,0; IC95%: 1,17 – 3,41).

Conclusões: Os doentes com e sem história de tabagismo, internados por SCA, apresentaram diferenças acentuadas nas características demográficas e clínicas assim como nas terapêuticas e estratégias instituídas. Estas diferenças explicaram e anularam as diferenças na mortalidade intra-hospitalar e aos 6 meses inicialmente observadas entre os dois grupos de doentes. Não se verificou um verdadeiro “paradoxo dos fumadores” na nossa população.

Palavras-Chave

Síndrome coronária aguda; Tabagismo; Prognóstico; Paradoxo dos fumadores.

CI: 1.04-1.67), more often received evidence-based medical therapy, namely beta blockers (during hospital stay, OR=2.42; 95% CI: 1.63-3.56 and at discharge, OR=1.45; 95% CI: 1.03-2.1) and statins (at discharge, OR=2.48; 95% CI: 1.2-6.1), and more frequently underwent coronary angiography (OR=2.15; 95% CI: 1.63-2.84). Although smokers and former smokers had lower in-hospital mortality on univariate analysis (OR=0.54; 95% CI: 0.31-0.96), this association was not confirmed on multivariate analysis, with adjustment for known short-term mortality predictors (OR=1.25; 95% CI: 0.61-2.54). Similarly, multivariate analysis failed to confirm lower 6-month mortality for smokers and former smokers (OR=2.0; 95% CI: 1.17-3.41). *Conclusions:* Clinical characteristics and management options differed between ACS patients with and without smoking habits. These differences explained the lower short-term mortality initially observed between the two groups. In our population of patients admitted with ACS, we did not find a real “smoker’s paradox”.

Key words

Acute coronary syndrome; Smoking; Prognosis; Smoker’s paradox.

INTRODUÇÃO

O tabagismo é um factor de risco bem conhecido para o desenvolvimento de doença coronária, sendo o segundo mais importante após a idade⁽¹⁾.

No entanto, entre 1970 e 2000, vários estudos mostraram que os indivíduos fumadores apresentavam taxas de mortalidade não ajustadas

INTRODUCTION

Smoking is a well-known risk factor for coronary disease, the most important after age⁽¹⁾.

However, various studies between 1970 and 2000 showed that smokers had lower unadjusted mortality rates following acute coronary syndromes (ACS) than non-smokers, suggesting

inferiores aos não-fumadores após uma SCA, sugerindo a existência de um efeito protector do tabaco na SCA, principalmente nas SCA com elevação do segmento ST. Assim, surgiu o conceito do “paradoxo dos fumadores”, em que os fumadores teriam maior probabilidade de sofrer uma SCA mas também de sobreviver a esta^(2,3).

Mais tarde, vários autores demonstraram que os fumadores eram indivíduos mais jovens, com menos co-morbidades e doença coronária menos difusa, invocando estes achados para explicar as diferenças na mortalidade⁽⁴⁻⁶⁾.

No entanto, ainda existem poucos dados publicados recentemente, contemplando a realidade portuguesa e abordando todos os aspectos do tabagismo nas SCA, nomeadamente qual a sua interacção com os demais factores de risco cardiovascular (CV), terapêuticas e estratégias adoptadas, assim como a sua influência no prognóstico dos doentes. De acordo com dados da Comissão Europeia e do Instituto Nacional e Estatística (referentes a 1998 – 1999), a prevalência do tabagismo em Portugal, embora tenha diminuído nos últimos anos, continua muito elevada, afectando 30,5% dos homens e 8,9% das mulheres.

O objectivo deste estudo foi avaliar as características clínicas, modo de apresentação, tratamentos instituídos, achados angiográficos e prognóstico nos doentes com e sem história de tabagismo internados por SCA.

POPULAÇÃO E MÉTODOS

Foram analisados 1228 doentes admitidos consecutivamente, na Unidade Coronária do nosso Serviço, por SCA de Janeiro 2004 a Março 2007. Os doentes foram classificados em 2 grupos, o grupo I incluindo os doentes com história de tabagismo (n=450) e o grupo II os doentes sem história de tabagismo (n=778). A história de tabagismo foi definida como história actual ou passada de hábitos tabágicos (independentemente da quantidade). Dos doentes com história tabágica, 293 eram fumadores actuais e 157 eram ex-fumadores. Como previamente referido na introdução, o efeito paradoxal do tabaco nas SCA foi classicamente descrito nos doentes fumadores actuais no contexto de EAM com elevação do segmento ST. Propusemo-nos fazer uma avaliação mais exaustiva, abrangendo todo

that smoking has a protective effect in ACS, particularly ST-elevation ACS, giving rise to the concept of the “smoker’s paradox”, in which smokers are more likely to suffer ACS but also more likely to survive^(2,3).

Subsequently, various authors demonstrated that smokers tended to be younger, with fewer comorbidities and less extensive coronary disease, and suggested that these findings explained the difference in mortality⁽⁴⁻⁶⁾.

However, there are few recent works on Portuguese populations examining all aspects of smoking in ACS, particularly the interaction between smoking and other risk factors, and the management and prognosis of patients according to smoking status. According to data from the European Commission and the National Institute of Statistics (for 1998-1999), the prevalence of smoking in Portugal is still high, 30.5% in men and 8.9% in women, although this has decreased in recent years.

The objective of this study was to examine the clinical characteristics, presentation, in-hospital treatment, angiographic features and prognosis of patients with and without a history of smoking admitted with ACS.

METHODS

A total of 1228 patients consecutively admitted with ACS to our department’s coronary care unit from January 2004 to March 2007 were analyzed. Patients were classified into two groups, those with present or past smoking habits (n=450) making up Group I, and those without smoking habits (n=778), Group II. A history of smoking was defined as present or past smoking habits, irrespective of quantity. Of the patients with smoking history, 293 were current smokers and 157 ex-smokers. As stated in the introduction, the paradoxical effect of smoking on ACS has usually been reported in current smokers with ST-elevation myocardial infarction (MI). We set out to make a more comprehensive evaluation, covering ST and non-ST elevation ACS and including ex-smokers in the group of smokers, so as to assess the impact of any past or present active smoking.

Demographic, clinical, laboratory, echocardiographic and angiographic data were collected. Echocardiographic data are from the first exam

o espectro das SCA (nomeadamente com e sem elevação do segmento ST) e incluindo os doentes ex-fumadores no grupo dos indivíduos com história tabágica, de forma a avaliar o impacto de qualquer exposição activa ao tabaco (passada ou actual).

Foram colhidos dados demográficos, clínicos, laboratoriais, ecocardiográficos e angiográficos. Os dados ecocardiográficos são relativos ao primeiro ecocardiograma realizado no internamento, tendo sido considerada uma fracção de ejeção (FE) inferior a 50% para a definição de disfunção ventricular esquerda. Os dados angiográficos são referentes à coronariografia realizada no internamento. De referir que, apesar de se tratar de um estudo de coorte retrospectivo, todos os dados clínicos e laboratoriais foram colhidos de forma prospectiva e registados numa base de dados informatizada, de acordo com o protocolo em vigor na Unidade Coronária do nosso Serviço para os doentes internados com SCA.

Foram considerados como eventos primários a morte por qualquer causa no internamento (hospitalar) e aos 6 meses.

O seguimento aos seis meses foi conseguido em 96 % dos doentes através da consulta dos processos clínicos ou contacto telefónico.

O teste de χ^2 foi usado para comparar variáveis categóricas (expressas por percentagem e frequência). As variáveis contínuas (expressas em média \pm desvio padrão) foram comparadas com o teste *t* de Student, quando apresentavam distribuição normal, ou com o teste de Mann-Whitney, quando assim não acontecia. Foram realizadas análises multivariadas por regressão logística para identificar as variáveis independentemente associadas a história de tabagismo assim como os preditores independentes de mortalidade intra-hospitalar e aos 6 meses. Foi considerada significância estatística quando $p < 0,05$.

RESULTADOS

As características basais dos doentes estão apresentadas no *Quadro I*.

Verificou-se que os doentes com história de tabagismo eram mais jovens, mais frequentemente do sexo masculino, e apresentavam com menor frequência diabetes *mellitus*, hipertensão arterial e insuficiência renal ($p < 0,001$).

performed during hospital stay; left ventricular dysfunction was defined as an ejection fraction of less than 50%. Angiographic data are from coronary angiography performed during hospital stay. Although this was a retrospective cohort study, all clinical and laboratory data were collected prospectively and recorded in a computerized database, in accordance with our department's protocol for patients admitted to the coronary care unit with ACS.

The main outcome analyzed was overall mortality during hospital stay and at 6 months.

Six-month follow-up was achieved in 96% of the patients, through consultation of clinical records or telephone contact.

The chi-square test was used to compare categorical variables, expressed as percentages and frequency. Continuous variables, expressed as means \pm standard deviation, were compared using the Student's *t* test for those with a normal distribution, or the Mann-Whitney test otherwise. Multivariate logistic regression analysis was used to identify variables independently associated with smoking, as well as independent predictors of in-hospital and six-month mortality. A value of $p < 0.05$ was considered statistically significant.

RESULTS

Baseline characteristics of the patients are shown in *Table I*.

Smokers and former smokers were younger and more frequently male, and less often had diabetes, hypertension (HT) and renal insufficiency ($p < 0.001$). They also more often had a history of peripheral artery disease and less often of cerebrovascular disease ($p < 0.05$), with no statistically significant differences with regard to other cardiovascular risk factors.

Patients with smoking history more frequently presented with ST elevation ($p < 0.05$), and were less frequently in Killip class of $>I$ ($p < 0.001$).

The clinical variables showing statistically significant differences between the two groups were included in a logistic regression multivariate analysis in order to identify independent associations between these variables and smoking. This showed that age (odds ratio [OR] = 0.96; 95% confidence interval [CI]: 0.94-0.98; $p < 0.001$), diabetes (OR=0.58; 95% CI: 0.38-0.89; $p < 0.001$) and HT (OR=0.52; 95%

Quadro I. Características basais dos doentes internados por SCA de acordo com os hábitos tabágicos.

	Tabagismo (n=450)	Sem tabagismo (n=778)	OR; IC 95%; p
Idade	58,1 ± 11,9	68,2 ± 12,2	<0,001
Sexo masculino	96,9% (436)	58,1% (452)	22,46; 12,94 – 38,96; <0,001
Factores de risco CV			
Diabetes mellitus	17,1% (77)	33,7% (262)	0,41; 0,3 – 0,54; <0,001
HTA	45,3% (204)	72,9% (567)	0,31; 0,24 – 0,39; <0,001
Hiperlipidemia	45,6% (205)	47,4% (369)	0,97; 0,73 – 1,17; NS
Insuficiência renal (TFG <60 mL/min)	11,1% (50)	30,3% (236)	0,26; 0,18 – 0,36; <0,001
Antecedentes CV			
EAM prévio	16,2% (73)	18,5% (144)	0,85; 0,62 – 1,16; NS
Angor prévio	13,2% (62)	17,6% (137)	0,75; 0,54 – 1,04; NS
ICP previa	5,6% (25)	3,7% (29)	1,52; 0,87 – 2,63; NS
Cirurgia de revascularização	2,1% (12)	4,1% (32)	0,64; 0,32 – 1,25; NS
Doença arterial periférica	3,6% (16)	1,5% (12)	2,35; 1,1 – 5,02; 0,029
AVC/AIT previo	3,8% (17)	9% (70)	0,4; 0,23 – 0,68; <0,001
SCA/EAM com elevação do segmento ST (SCAceST)	55,6% (250)	48,6% (378)	1,32; 1,04 – 1,67; 0,02
SCA/EAM sem elevação do segmento ST (SCAseST)	44,4% (200)	51,4% (400)	0,76; 0,59 – 0,96; 0,02
EAM sem elevação do segmento ST	40,4% (182)	48,6% (378)	0,72; 0,56 – 0,91; 0,006
Angor instável	4,0% (18)	2,8% (22)	1,42; 0,76 – 2,70; NS
Na admissão			
Frequência cardíaca (bpm)	76 ± 18	78 ± 20	NS
TAS (em mmHg)	136 ± 26	138 ± 29	NS
KK > 1	15,3% (69)	28,1% (219)	0,46; 0,34 – 0,62; <0,001

OR: Odds Ratio; IC 95%: intervalo de confiança a 95%; Risco CV: risco cardiovascular; TFG: taxa de filtração gomerular (calculada pelo método de Cockcroft-Gault); SCA: síndrome coronária aguda; EAM: enfarte agudo do miocárdio; ICP: intervenção coronária percutânea; AVC/AIT: acidente vascular cerebral/acidente isquémico transitório; TAS: tensão arterial sistólica; KK > 1: classe Killip superior a 1; bpm: batimentos por minuto.

Table I. Baseline characteristics of patients admitted with ACS according to smoking status

	Smokers (n=450)	Non-smokers (n=778)	OR; 95% CI; p
Age (years)	58.1±11.9	68.2±12.2	<0.001
Male	96.9% (436)	58.1% (452)	22.46; 12.94-38.96; <0.001
CV risk factors			
Diabetes	17.1% (77)	33.7% (262)	0.41; 0.3-0.54; <0.001
HT	45.3% (204)	72.9% (567)	0.31; 0.24-0.39; <0.001
Hyperlipidemia	45.6% (205)	47.4% (369)	0.97; 0.73-1.17; NS
Renal insufficiency (GFR <60 ml/min)	11.1% (50)	30.3% (236)	0.26; 0.18-0.36; <0.001
CV history			
Previous MI	16.2% (73)	18.5% (144)	0.85; 0.62-1.16; NS
Previous angina	13.2% (62)	17.6% (137)	0.75; 0.54-1.04; NS
Previous PCI	5.6% (25)	3.7% (29)	1.52; 0.87-2.63; NS
Revascularization surgery	2.1% (12)	4.1% (32)	0.64; 0.32-1.25; NS
Peripheral artery disease	3.6% (16)	1.5% (12)	2.35; 1.1-5.02; 0.029
Previous stroke/TIA	3.8% (17)	9.0% (70)	0.4; 0.23-0.68; <0.001
ST-elevation ACS/MI	55.6% (250)	48.6% (378)	1.32; 1.04-1.67; 0.02
Non-ST elevation ACS/MI	44.4% (200)	51.4% (400)	0.76; 0.59-0.96; 0.02
Non-ST elevation MI	40.4% (182)	48.6% (378)	0.72; 0.56-0.91; 0.006
Unstable angina	4.0% (18)	2.8% (22)	1.42; 0.76-2.70; NS
At admission			
Heart rate (bpm)	76±18	78±20	NS
SBP (mmHg)	136±26	138±29	NS
KK >1	15.3% (69)	28.1% (219)	0.46; 0.34-0.62; <0.001

ACS: acute coronary syndrome; CI: confidence interval; CV: cardiovascular; GFR: glomerular filtration rate (calculated by the Cockcroft-Gault formula); MI: myocardial infarction; OR: odds ratio; PCI: percutaneous coronary intervention; SBP: systolic blood pressure; TIA: transient ischemic attack.

Os doentes com história de tabagismo tinham mais frequentemente história de doença arterial periférica e menos de doença cerebrovascular ($p < 0,05$), não se tendo encontrado diferenças estatisticamente significativas relativamente aos restantes antecedentes cardiovasculares.

Os doentes com história de tabagismo apresentaram-se mais vezes com elevação do

CI: 0.37-0.75; $p < 0.001$) were independently and negatively associated with smoking, while male gender (OR=15.50; 95% CI: 7.82-30.70; $p < 0.001$) was independently and positively associated.

Treatment strategies, together with angiographic and echocardiographic data, are shown in Table II.

Table II. Treatment, echocardiographic and angiographic data, and mortality according to smoking status

	Smokers (n=450)	Non-smokers (n=778)	OR; 95% CI; p
Reperfusion (fibrinolysis or primary PCI)*	70.4% (176)	50% (189)	2.41; 1.71-3.38; <0.001
Fibrinolysis	67.6% (169)	49.5% (187)	2.14; 1.53-2.99; <0.001
Primary PCI	2.8% (7)	0.5% (2)	5.42; 1.11-26.29; 0.02
Medical therapy during hospital stay			
Aspirin	99.1% (446)	99.4% (773)	NS
Clopidogrel	64.7% (291)	62.6% (487)	1.08; 0.84-1.37; NS
Aspirin + clopidogrel	64.0% (288)	62.1% (483)	1.09; 0.86-1.40; NS
Gp IIb/IIIa receptor antagonists	5.8% (26)	4.0% (31)	1.48; 0.86-2.53; NS
Unfractionated heparin	26.9% (121)	19.4% (151)	1.53; 1.16-2.02; 0.003
Low molecular weight heparin	90.7% (408)	92.3% (718)	0.77; 0.49-1.19; NS
Beta-blockers	91.7% (413)	82.3% (641)	2.42; 1.63-3.56; <0.001
ACE inhibitors	90.0% (405)	89.2% (694)	1.06; 0.72-1.56; NS
Statins	98.4% (443)	96.3% (749)	2.28; 0.98-5.28; NS
Nitrates	66% (297)	62.9% (489)	1.12; 0.87-1.43; NS
Calcium channel blockers	8.0% (36)	11.6% (90)	0.66; 0.44-0.99; NS
LV systolic dysfunction			
(ejection fraction <50%)	58.4 % (263)	62.7 % (488)	0.79; 0.62-1.01; NS
Coronary angiography	75.3% (339)	60.2% (468)	2.15; 1.63-2.84; <0.001
Primary or elective PCI	37.8% (170)	25.5% (199)	1.33; 1.01-1.78; 0.04
Surgical revascularization	12.8% (58)	8.8% (69)	1.19; 0.8-1.77; NS
Medical therapy at discharge			
Aspirin	96.3% (417)	95.9% (696)	1.1; 0.58-2.2; NS
Clopidogrel	59.4% (257)	55.8% (405)	1.14; 0.9-1.47; NS
Aspirin + clopidogrel	58.9% (255)	55.2% (401)	1.14; 0.91-1.46; NS
Beta-blockers	88.7% (384)	83.6% (607)	1.45; 1.03-2.1; 0.03
ACE inhibitors	88.6% (384)	87.2% (633)	1.1; 0.75-1.6; NS
Statins	98.2% (425)	94.2% (684)	2.8; 1.2-6.1; <0.007
Nitrates	15.5% (67)	26.7% (194)	0.49; 0.36-0.68; <0.001
Calcium channel blockers	7.8% (34)	13.7% (100)	0.53; 0.35-0.79; <0.002
In-hospital mortality			
ST-elevation ACS	3.8% (17)	6.7% (52)	0.55; 0.31-0.96; 0.04
Non-ST elevation ACS	3.1% (14)	4.4% (34)	0.6; 0.31-1.14; NS
Non-ST elevation ACS	0.7% (3)	2.3% (18)	0.32; 0.09-1.11; NS
Overall six-month mortality			
ST-elevation ACS	9.3% (42)	13.1% (102)	0.68; 0.46-1.01; NS
ST-elevation ACS	6.0% (27)	6.7% (52)	0.75; 0.45-1.23; NS
Non-ST elevation ACS	3.3% (15)	6.4% (50)	0.57; 0.31-1.05; NS

ACE: angiotensin-converting enzyme; ACS: acute coronary syndrome; CI: confidence interval; Gp: glycoprotein; LV: left ventricular; OR: odds ratio; PCI: percutaneous coronary intervention. * In STEMI patients.

segmento ST ($p < 0,05$), e menos frequentemente em classe de Killip superior a I ($p < 0,001$).

As variáveis clínicas que mostraram ser estatisticamente diferentes entre os dois grupos foram incluídas num modelo de análise multivariada por regressão logística, de modo a detectar uma possível associação independente entre algumas variáveis e a história tabágica. De acordo com a análise multivariada, a idade (OR= 0,96; IC 95%: 0,94 – 0,98; $p < 0,001$), a história de diabetes (OR= 0,58; IC 95%: 0,38 – 0,89; $p < 0,001$) e a HTA (OR= 0,52; IC 95%: 0,37 – 0,75; $p < 0,001$) foram, independente e negativamente, associadas a história de tabagismo, enquanto o sexo masculino (OR= 15,50; IC 95%: 7,82 – 30,70; $p < 0,001$) foi, independente e positivamente, associado a esta.

As terapêuticas instituídas, assim como os dados angiográficos e ecocardiográficos dos doentes estão apresentados no *Quadro II*.

Patients with a history of smoking more frequently underwent reperfusion therapy (fibrinolysis or primary percutaneous coronary intervention [PCI]). Since there was no 24-hour primary PCI program at our hospital before 2008, reperfusion therapy consisted of fibrinolysis in most cases (96%).

During hospital stay, smokers and former smokers were more frequently medicated with unfractionated heparin and beta-blockers ($p < 0.001$), with no statistically significant differences in other in-hospital medication, including antiplatelet therapy.

Patients with a smoking history more frequently underwent coronary angiography ($p < 0.001$). Coronary stenosis of $>50\%$ was considered significant disease. Of those undergoing coronary angiography, patients with a history of smoking more frequently presented single-vessel disease (38.5% vs. 30.8%; $p = 0.02$),

Quadro II. Tratamento, dados ecocardiográficos e angiográficos e mortalidade de acordo com os hábitos tabágicos.

	Tabagismo (n=450)	Sem tabagismo (n=778)	OR; IC 95%; p
Reperusão (fibrinólise ou ICP primária)*	70,4% (176)	50% (189)	2,41; 1,71-3,38; <0,001
Fibrinólise	67,6% (169)	49,6% (187)	2,14; 1,53-2,99; <0,001
ICP primária	2,8% (7)	0,5% (2)	5,42; 1,11-26,29; 0,02
Tratamento médico no internamento			
AAS	99,1% (446)	99,4% (773)	NS
Clopidogrel	64,7% (291)	62,6% (487)	1,08; 0,84 – 1,37; NS
AAS + clopidogrel	64,0% (288)	62,1% (483)	1,09; 0,86 – 1,40; NS
Inibidores IIb/IIIa	5,8% (26)	4,0% (31)	1,48; 0,86 – 2,53; NS
HNF	26,9% (121)	19,4% (151)	1,53; 1,16 – 2,02; 0,003
HBPM	90,7% (408)	92,3% (718)	0,77; 0,49 – 1,19; NS
β-bloqueador	91,7% (413)	82,3% (641)	2,42; 1,63 – 3,56; <0,001
iECA	90% (405)	89,2% (694)	1,06; 0,72 – 1,56; NS
Estatina	98,4% (443)	96,3% (749)	2,28; 0,98 – 5,28; NS
Nitrato	66% (297)	62,9% (489)	1,12; 0,87 – 1,43; NS
Atg dos canais de Ca	8% (36)	11,6% (90)	0,66; 0,44 – 0,99; NS
Disfunção sistólica do VE			
(FE inferior a 50%)	58,4 % (263)	62,7 % (488)	0,79; 0,62 – 1,01; NS
Coronariografia	75,3% (339)	60,2% (468)	2,15; 1,63 – 2,84; <0,001
ICP primária ou electiva	37,8% (170)	25,5% (199)	1,33; 1,01 – 1,78; 0,04
Revascularização cirúrgica	12,8% (58)	8,8% (69)	1,19; 0,8 – 1,77; NS
Tratamento médico à data da alta			
AAS	96,3% (417)	95,9% (696)	1,1; 0,58-2,2; NS
Clopidogrel	59,4% (257)	55,8% (405)	1,14; 0,9-1,47; NS
AAS + clopidogrel	58,9% (255)	55,2% (401)	1,14; 0,91-1,46; NS
β-bloqueador	88,7% (384)	83,6% (607)	1,45; 1,03-2,1; 0,03
iECA	88,6% (384)	87,2% (633)	1,1; 0,75-1,6; NS
Estatina	98,2% (425)	94,2% (684)	2,8; 1,2-6,1; <0,007
Nitrato	15,5% (67)	26,7% (194)	0,49; 0,36-0,68; <0,001
Atg dos canais de Ca	7,8% (34)	13,7% (100)	0,53; 0,35-0,79; <0,002
Mortalidade intra-hospitalar			
SCAceST	3,1% (14)	4,4% (34)	0,6; 0,31 – 1,14; NS
SCAseST	0,7% (3)	2,3% (18)	0,32; 0,09 – 1,11; NS
Mortalidade total aos 6 meses			
SCAceST	9,3% (42)	13,1% (102)	0,68; 0,46 – 1,01; NS
SCAseST	6,0% (27)	6,7% (52)	0,75; 0,45 – 1,23; NS
SCAseST	3,3% (15)	6,4% (50)	0,57; 0,31 – 1,05; NS

OR; Odds Ratio; IC 95%; intervalo de confiança a 95%; ICP: intervenção coronária percutânea; AAS: aspirina; Inib IIb/IIIa: inibidores da glicoproteína IIb/IIIa; FE: fração de ejeção; HNF: heparina não fraccionada; HBPM: heparina de baixo peso molecular; iECA: inibidor da enzima de conversão de angiotensina; atg dos canais de Ca: antagonista dos canais de cálcio; VE: ventrículo esquerdo; SCAceST: síndrome coronária aguda com elevação de ST; SCAseST: síndrome coronária aguda sem elevação de ST. * Nos doentes com EAM com supra de ST.

Os doentes com história de tabagismo foram mais frequentemente submetidos a terapêutica de reperusão (fibrinólise ou Intervenção Coronária Percutânea primária [ICP]). Por não existir no nosso Hospital, até 2008, programa de ICP primária durante as 24 h do dia, a terapêutica de reperusão foi na maioria dos casos a fibrinólise (96% dos casos).

No internamento, os doentes fumadores ou ex-fumadores foram mais frequentemente medicados com heparina não fraccionada e β-bloqueadores (p <0,001), não se tendo observado diferenças estatisticamente significativas quanto à restante medicação intra-hospitalar (incluindo a terapêutica anti-plaquetária).

Os doentes com história tabágica foram ainda mais frequentemente submetidos a coronariografia (p <0,001). A presença de uma estenose coronária superior a 50% foi considerada como

and less frequently had no significant coronary disease (9.0% vs. 15.8%; p=0.004). Differences in terms of more severe coronary disease, namely three-vessel or left main disease, did not reach statistical significance (27.7% vs. 28.9%). Following coronary angiography, patients with a history of smoking more frequently underwent PCI (p=0.04).

At discharge, smokers and former smokers were more often medicated with beta-blockers and statins, and less often with nitrates and calcium channel blockers (p<0.001).

On univariate analysis, patients with a history of smoking had lower in-hospital mortality (3.8% vs. 6.7%; p=0.4), as well as lower six-month mortality, although this did not reach statistical significance (9.3% vs. 13.1%). However, after adjustment for variables with prognostic impact (age, left ventricular dysfunction, Killip class

Quadro III. Análise multivariada: preditores independentes de mortalidade intra-hospitalar.

	OR	IC 95%	p
História de tabagismo	1,25	0,61 – 2,54	NS
Idade	1,05	1,02 – 1,08	0,002
EAMceST	2,76	1,42 – 5,33	0,003
Classe Killip > 1	3,69	1,93 – 7,05	< 0,001
Disfunção VE	3,59	1,25 – 10,35	0,018

OR: Odds Ratio; IC 95%: intervalo de confiança a 95%; SCAceST: síndrome coronária aguda com elevação de ST; Disfunção VE: disfunção do ventrículo esquerdo.

Table III. Multivariate analysis: independent predictors of in-hospital mortality

	OR	95% CI	p
Smoking history	1.25	0.61-2.54	NS
Age	1.05	1.02-1.08	0.002
ST-elevation ACS	2.76	1.42-5.33	0.003
Killip class >I	3.69	1.93-7.05	<0.001
LV dysfunction	3.59	1.25-10.35	0.018

ACS: acute coronary syndrome; CI: confidence interval; LV: left ventricular; OR: odds ratio

doença significativa. Dos doentes submetidos a coronariografia, verificou-se que aqueles com história de tabagismo apresentavam mais frequentemente doença de um vaso (38,5% versus 30,8%; $p=0,02$). Apresentavam-se também menos frequentemente sem doença coronária significativa (9,0% versus 15,8%; $p=0,004$). As diferenças quanto a doença coronária mais importante, nomeadamente doença de 3 vasos ou do tronco comum (27,7% versus 28,9%), não atingiram significado estatístico. Após realização de coronariografia, os doentes com história tabágica foram submetidos mais frequentemente a ICP ($p=0,04$).

À data da alta, os doentes fumadores ou ex-fumadores foram mais frequentemente medicados com β -bloqueadores, estatinas e menos com nitratos e antagonistas dos canais de cálcio ($p < 0,04$).

Na análise univariada, observou-se uma menor mortalidade intra-hospitalar nos doentes com história de tabagismo (3,8% versus 6,7%; $p=0,4$), assim como uma menor mortalidade aos 6 meses, embora sem significado estatístico (9,3% versus 13,1%). No entanto, após ajuste para as variáveis com impacto prognóstico (idade, disfunção ventricular esquerda, classe Killip e forma de apresentação do EAM), a história tabágica deixou de estar associada a melhor prognóstico intra-hospitalar. Quando avaliada com os preditores de mortalidade aos 6 meses (idade, disfunção ventricular esquerda, classe Killip, diabetes *mellitus* e sexo), verificou-se que a história de tabagismo se encontrava associada, de forma independente, a maior mortalidade aos 6 meses. Os modelos finais de análise multivariada, por regressão logística, dos preditores de mortalidade intra-hospitalar e aos

and MI presentation), smoking was no longer associated with better in-hospital prognosis. When analyzed with regard to independent predictors of six-month mortality (age, left ventricular dysfunction, Killip class, diabetes and gender), smoking was found to be independently associated with higher six-month mortality. The final models of multivariate logistic regression analysis of predictors of in-hospital and six-month mortality are shown in *Tables III and IV*.

We also made a separate comparison between current smokers ($n=173$) and non-smokers ($n=377$) with ST-elevation MI and assessed the impact of smoking on in-hospital mortality, the context in which the “smoker’s paradox” was originally described. The results were similar to our initial results: smokers were younger and more frequently male (OR=14.99; 95% CI: 6.84-32.83), and less often had diabetes (OR=0.33; 95% CI: 0.19-0.55), hypertension (OR=0.27; 95% CI: 0.18-0.39) and renal insufficiency (OR=0.23; 95% CI: 0.12-0.42). They also more frequently underwent reperfusion therapy (OR=2.7; 95% CI: 1.8-4.0) and were more often medicated with beta-blockers during hospital stay (OR=3.55; 95% CI: 1.77-7.30), with no statistically significant differences in other in-hospital medication. Although lower early mortality was found on univariate analysis, after adjustment for variables with prognostic impact during hospital stay (age, left ventricular dysfunction, Killip class and reperfusion therapy), multivariate analysis did not confirm smoking as a short-term protective factor (OR=1.34; 95% CI: 0.40-4.41); only age (OR=1.06; 95% CI: 1.01-1.11) and Killip class >I (OR=5.2; 95% CI: 2.21-12.13) remained as independent predictors of early mortality.

Quadro IV. Análise multivariada: preditores independentes de mortalidade aos 6 meses.

	OR	IC 95%	p
História de tabagismo	2,0	1,17 – 3,41	0,01
Idade	1,07	1,04 – 1,09	< 0,001
Sexo masculino	0,8	0,48 – 1,31	NS
DM	1,0	0,64 – 1,54	NS
Classe Killip > 1	3,17	2,05 – 4,89	< 0,001
Disfunção VE	2,28	1,34 – 3,89	0,002

OR: Odds Ratio; IC 95%: intervalo de confiança a 95%; DM: diabetes mellitus; Disfunção VE: disfunção do ventrículo esquerdo.

Table IV. Multivariate analysis: independent predictors of six-month mortality

	OR	95% CI	p
Smoking history	2.0	1.17-3.41	0.01
Age	1.07	1.04-1.09	<0.001
Male gender	0.8	0.48-1.31	NS
Diabetes	1.0	0.64-1.54	NS
Killip class >1	3.17	2.05-4.89	<0.001
LV dysfunction	2.28	1.34-3.89	0.002

CI: confidence interval; LV: left ventricular; OR: odds ratio

6 meses encontram-se nos Quadros III e IV.

Propusemo-nos ainda comparar apenas os doentes fumadores actuais (n=173) e os não-fumadores (n=377) no contexto de EAM com elevação do segmento ST e avaliar o impacto do tabagismo na mortalidade intra-hospitalar, contexto em que originalmente foi descrito o “paradoxo dos fumadores”. Os resultados obtidos foram muito semelhantes aos resultados principais do nosso trabalho. Os doentes fumadores eram mais jovens, mais frequentemente do sexo masculino (OR=14,99; IC95%: 6,84 – 32,83), e apresentavam com menor frequência diabetes *mellitus* (OR=0,33; IC95%: 0,19 – 0,55), hipertensão arterial (OR=0,27; IC95%: 0,18 – 0,39) e insuficiência renal (OR=0,23; IC95%: 0,12 – 0,42). Os fumadores foram mais frequentemente submetidos a terapêutica de reperfusão (OR=2,7; IC95%: 1,8 – 4,0) e também mais frequentemente medicados com β-bloqueadores no internamento (OR=3,55; IC95%: 1,77 – 7,30), não se tendo verificado diferenças estatisticamente significativas quanto à restante medicação intra-hospitalar. Embora se tenha observado menor mortalidade precoce na análise univariada, a análise multivariada, com ajuste para as variáveis com impacto prognóstico no internamento (idade, disfunção ventricular esquerda, classe Killip e terapêutica de reperfusão), não confirmou o tabagismo como factor protector a curto prazo (OR=1,34; IC95%: 0,40 – 4,41), mantendo-se apenas a idade (OR=1,06; IC95%: 1,01 – 1,11) e a classe Killip superior a 1 (OR=5,2; IC95%: 2,21 – 12,13) como preditores independentes de mortalidade precoce.

DISCUSSION

In our study, patients with a history of smoking were more frequently male and significantly younger (by ten years) and had fewer cardiovascular risk factors (diabetes, hypertension and renal insufficiency). They more frequently presented ST-elevation ACS and were more consistently medicated and treated according to current guidelines. These differences between the two groups are the main reason for the lower early mortality in patients with a smoking history on univariate analysis but not confirmed on multivariate analysis. These results are in agreement with those of the latest large-scale studies, particularly that of Himbert et al. based on the GRACE registry⁽⁴⁻⁶⁾.

Various definitions for a history of smoking have been used in different studies, from assessing current smokers and non-smokers only and excluding ex-smokers, to comparison of three groups, current smokers, former smokers and non-smokers^(5,6). It is interesting that although we included ex-smokers in the group with a history of smoking, our results were comparable to those in studies that excluded ex-smokers⁽⁵⁾.

On multivariate analysis, and in agreement with the findings of Andrikopoulos et al., age, diabetes and HT retained an independent and negative association with smoking, while male gender had an independent and positive association⁽⁵⁾.

Smokers presented a higher prevalence of ST-elevation ACS. This finding is related to the increased thrombus formation and endothelial dysfunction (with inhibition of endogenous

DISCUSSÃO

No nosso estudo, os doentes com história de tabagismo eram mais frequentemente do sexo masculino, significativamente mais jovens (cerca de uma década) e apresentavam menos factores de risco cardiovascular (diabetes, hipertensão e insuficiência renal). Apresentavam-se mais frequentemente com SCA com elevação do segmento ST e eram mais consistentemente medicados e orientados de acordo com as recomendações actuais. Estas diferenças entre os dois grupos de doentes constituíram a principal razão para a menor mortalidade precoce dos doentes com história de tabagismo, observada na análise univariada, mas que não se manteve na análise multivariada. Estes resultados vão de encontro aos resultados dos principais estudos de larga escala realizados mais recentemente, nomeadamente o estudo de Himbert e colaboradores com base no registo GRACE^(4,6).

A definição de história tabágica utilizada nos vários estudos publicados tem sido diversa, desde a exclusão dos doentes ex-fumadores, avaliando-se apenas fumadores actuais e não-fumadores, até à comparação de três grupos, fumadores actuais, ex-fumadores e não-fumadores^(5,6). É interessante observar que, apesar de termos incluído os doentes ex-fumadores no grupo dos doentes com história tabágica, os nossos resultados foram sobreponíveis aos dos trabalhos em que os ex-fumadores tinham sido excluídos⁽⁵⁾.

Após análise multivariada, e à semelhança do que foi descrito por Andrikopoulos e colaboradores, a idade, a história de diabetes e a HTA mantiveram uma associação independente e negativa com a história de tabagismo, enquanto o sexo masculino manteve uma associação independente e positiva com a mesma⁽⁵⁾.

Os fumadores apresentaram maior prevalência de SCA com elevação do segmento ST. Este achado estará relacionado com a maior trombogenicidade e disfunção endotelial (com inibição do sistema fibrinolítico endógeno) associadas ao tabagismo, favorecendo assim uma oclusão total mais frequente da artéria coronária envolvida^(9,10). Foi levantada a hipótese desta maior trombogenicidade permitir uma resposta mais favorável ao tratamento fibrinolítico nos doentes com história de tabagismo. No entanto, os resultados do estudo GUSTO-1 não permitiram

fibrinolysis) associated with smoking, more often leading to total occlusion of the affected coronary artery^(9,10). It has been suggested that this greater thrombogenicity results in a more favorable response to fibrinolysis in patients with a history of smoking. However, the results of the GUSTO-1 trial did not confirm this hypothesis, no differences being found in the prevalence of thrombi or residual stenosis between smokers and non-smokers undergoing thrombolysis⁽³⁾.

Patients with smoking history were more often referred for coronary angiography and more frequently had single-vessel disease. They less often presented severe coronary disease, namely three-vessel or left main disease, albeit without statistical significance. These findings are in agreement with the results of several large angiographic studies, particularly the substudies of the TIMI trials^(7,8). However, it should be noted that in our population it was the non-smokers who most frequently showed no significant coronary disease, a finding not reported in the above studies^(7,8).

Smokers and ex-smokers were more often medicated according to current guidelines, which was probably due to the more advanced age and greater comorbidity of the non-smokers⁽⁶⁾.

Although patients with a history of smoking had lower early mortality on univariate analysis, this was not confirmed on multivariate analysis, adjustment for age being sufficient to nullify the supposed protective effect of smoking. This was further confirmed when prognosis was assessed according to ACS presentation (with or without ST elevation) and when current smokers were compared with non-smokers. In our population of patients admitted with ACS, we did not find a real “smoker’s paradox”.

As pointed out by Andrikopoulos et al., the term “smoker’s paradox” is no longer justified and should be avoided, since there is no real paradox, and use of the term could mislead the public concerning the supposed beneficial effects of smoking in the context of ACS⁽⁵⁾.

STUDY LIMITATIONS

Given the way in which the information was collected, with no determination of number of cigarettes smoked per day or length of smoking history, it was not possible to quantify smoking

confirmar esta hipótese, não tendo sido encontradas diferenças na prevalência de trombo e estenoses residuais entre os doentes fumadores e não-fumadores submetidos a trombólise⁽³⁾.

Os doentes com história de tabagismo foram mais frequentemente orientados para coronariografia e apresentaram mais frequentemente doença de um vaso. Embora não se tenha verificado significado estatístico, os doentes com história de tabagismo apresentaram doença coronária menos severa, nomeadamente doença de 3 vasos ou do tronco comum. Estes achados são concordantes com os resultados dos diversos estudos angiográficos de larga escala, destacando-se a sub-análise dos estudos TIMI^(7,8). No entanto, é de referir que na nossa população os doentes sem história de tabagismo foram os que mais frequentemente apresentaram ausência de doença coronária significativa, achado não descrito nos estudos referidos^(7,8).

Os doentes fumadores e ex-fumadores foram mais consistentemente medicados com fármacos recomendados actualmente. Este facto deve-se à provavelmente à idade mais avançada e maior número de co-morbilidades dos doentes sem história de tabagismo⁽⁶⁾.

Embora, na análise univariada, os doentes com história tabágica apresentassem menor mortalidade precoce, este achado não resistiu à análise multivariada, bastando apenas o ajuste para a idade para anular o suposto efeito protector do tabaco. Estes resultados mantiveram-se quando avaliado o prognóstico de acordo com o tipo de apresentação do SCA (com ou sem elevação do segmento ST) e quando comparados apenas fumadores actuais com não-fumadores. Na nossa população, não se verificou a existência de um verdadeiro “paradoxo dos fumadores”.

Como sugerido por Andrikopoulos e colaboradores, o uso do termo “paradoxo dos fumadores” já não encontra muita justificação e tal termo dever ser mesmo evitado, uma vez que não existe um verdadeiro paradoxo, e a utilização desta terminologia pode induzir a opinião pública em erro quanto a supostos efeitos benéficos do tabaco nas SCA⁽⁵⁾.

LIMITAÇÕES DO ESTUDO

Atendendo à forma como foi realizada a colheita de informação, nomeadamente sem

habits in pack-years; all patients with a history of smoking were thus grouped together, although there may have been differences in terms of risk. This may have had some influence on characterization of the patient groups and assessment of prognosis.

In addition, patients who died before arrival in the coronary care unit were not included, which may also have affected some of the results obtained. It is estimated that the form of presentation of MI in around 20% of patients is sudden death, which is also associated with smoking. Thus, many smokers may have died before being admitted, only those with better prognosis surviving⁽⁸⁾.

Finally, the relatively broad definition of significant coronary disease used (>50% stenosis) did not enable us to distinguish critical disease with greater impact on prognosis, which may have weakened our results in terms of the degree of coronary disease severity in the two groups.

CONCLUSIONS

Clinical and demographic characteristics and management options differed significantly between ACS patients with and without smoking habits. These differences explained and nullified the lower in-hospital mortality initially observed in the patient group with a smoking history. Thus, in our population we did not find a real “smoker’s paradox”, and use of the term should be avoided, since it could suggest that there are beneficial effects to smoking and jeopardize strategies designed to prevent coronary disease. Such beneficial effects are disproved by the data now available. Our results, together with those of all the main large-scale studies, also indicate that ACS occurs around ten years earlier in patients with a history of smoking. Smoking is thus a major cardiovascular risk factor, and should be a central target in primary and secondary prevention of atherosclerotic disease.

interrogação quanto ao número de cigarros fumados por dia e à duração da história tabágica, não foi possível quantificar os hábitos tabágicos em Unidades-Maço/Ano (UMA), uniformizando-se o grupo de doentes com história de tabagismo apesar de poderem configurar grupos de risco diferente. Esta uniformização dos doentes com história de tabagismo poderá ter tido alguma influência na caracterização dos grupos de doentes e na avaliação do prognóstico.

Não foram também considerados os doentes que faleceram antes de darem entrada na Unidade Coronária, podendo alguns dos resultados obtidos terem sido condicionados. Estima-se que em cerca de 20% dos doentes com Enfarte Agudo do Miocárdio (EAM), a forma de apresentação seja a morte súbita. Sabe-se ainda que o tabagismo se encontra associado a morte súbita. Assim, muitos fumadores poderão ter falecido antes de serem internados, sobrevivendo os doentes fumadores com melhor prognóstico⁽⁶⁾.

Finalmente, a definição utilizada para doença coronária significativa (estenose superior a 50%), embora mais abrangente, não permitiu distinguir os doentes com doença crítica e mais importante para o prognóstico, o que poderá ter mitigado os nossos resultados quanto ao grau de severidade da doença coronária nos dois grupos.

CONCLUSÕES

Os doentes com e sem história de tabagismo, internados por SCA, apresentaram diferenças marcadas nas características demográficas e clínicas assim como nas terapêuticas e estratégias instituídas. Estas diferenças explicaram e anularam o benefício na mortalidade intra-hospitalar inicialmente observada no grupo dos doentes com história de tabagismo. Assim, não se confirmou um verdadeiro “paradoxo dos fumadores” na nossa população, devendo o uso do próprio termo “paradoxo” ser evitado, uma vez que pode aludir a efeitos benéficos do tabaco e comprometer as estratégias de prevenção da doença coronária. Tais efeitos benéficos são negados pelos dados actualmente disponíveis. Os nossos resultados, assim como os dos principais estudos de larga escala, apontam inclusivamente para a ocorrência de SCA cerca de 10 anos mais cedo nos doentes com história de tabagismo.

Assim, o tabaco constitui um importante factor de risco cardiovascular, devendo como tal ser um alvo fundamental da prevenção primária e secundária da doença aterosclerótica.

Pedido de separatas para:
Address for Reprints:

ANTÓNIO GASPAR
Rua D. Dínis, nº39, 3º AC
4480-750 Vila do Conde
Telemóvel: 912292528
e-mail: antoniog80@portugalmail.com

BIBLIOGRAFIA / REFERENCES

- 1 - Ridker PM, Libby P. Risk Factors for Atherothrombotic Disease. Chapter 39. In: Libby, Bonow, Mann, Zipes, eds. Braunwald's Heart Disease. A textbook of cardiovascular medicine. Philadelphia: Saunders Elsevier, 2008: 1003-23.
- 2 - Sparrow D, Dawber TR. The influence of cigarette smoking on prognosis after a first myocardial infarction. A report from the Framingham Study. *J Chron Dis* 1977; 31: 425-32.
- 3 - Barbash GI, Reiner J, White HD, 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. Global utilization of streptokinase and tissue plasminogen activator for occluded coronary arteries. *J Am Coll Cardiol* 1995; 26:1222-9.
- 4 - Himbert D, Juliard JM, Golmard JK et al. Revision of the "smoker's paradox": smoking is not a good prognostic factor immediately after myocardial infarction. *Arch Mal Coeur Vaiss* 2001; 94(4):262-8.
- 5 - Andrikopoulos GK, Richter DJ, Dilaveris PE et al. In-hospital mortality of habitual cigarette smokers after acute myocardial infarction: the "smoker's paradox" in a countrywide study. *Eur Heart J* 2001; 22(9):776-84.
- 6 - Himbert D, Klutman M, Steg G, White K, Dietrich C, Gulba DC, for the GRACE Investigators. Cigarette smoking and acute coronary syndromes: A multinational observational study. *Int J of Cardiol*. 2005; 100: 109-17.
- 7 - Hasdai D, Rihal CS, Lerman A, Grill DE, Holmes Jr. DR. Smokers undergoing percutaneous coronary revascularization present with fewer narrowings in the target coronary artery. *Am J Cardiol* 1997; 80: 1212-4.
- 8 - Angeja BG, Kermgard S, Chen MS et al. The smoker's paradox: insights from the angiographic substudies of the TIMI trials. *J Thromb Thrombolysis* 2002; 13(3):133-9.
- 9 - Hung J, Lam JYT, Lacoste L, Letchacovski G. Cigarette smoking acutely increases platelet thrombus formation in patients with coronary artery disease taking aspirin. *Circulation* 1995; 92:2432-6.
- 10 - David E. Newby, Robert A. Wright, Catherine Labinjoh, Christopher A. Ludlam, A. Fox, Nicholas A. Boon, David J. Webb. Endothelial dysfunction, impaired endogenous fibrinolysis and cigarette smoking. *Circulation* 1999; 99:1411-5.