

Valor Prognóstico Incremental da Incorporação de Dados Clínicos à Anatomia Coronária em Síndromes Coronarianas Agudas: Escore SYNTAX-GRACE

Incremental Prognostic Value of the Incorporation of Clinical Data Into Coronary Anatomy Data in Acute Coronary Syndromes: SYNTAX-GRACE Score

Mateus dos Santos Viana,¹ Fernanda Lopes,¹ Antonio Mauricio dos Santos Cerqueira Junior,¹ Jessica Gonzalez Suerdieck,¹ André Barcelos da Silva,¹ Ana Clara Barcelos da Silva,¹ Thiago Menezes Barbosa de Souza,¹ Manuela Campelo Carvalho,¹ Marcia Maria Noya Rabelo,² Luis Claudio Lemos Correia^{1,2}

Escola Bahiana de Medicina e Saúde Pública;¹ Hospital São Rafael, Fundação Monte Tabor,² Salvador, BA – Brasil

Resumo

Fundamento: Uma vez realizada a coronariografia em pacientes com síndrome coronariana aguda (SCA), a extensão anatômica da doença coronária prevalece no raciocínio prognóstico. Não está estabelecido se dados clínicos devem também ser contabilizados na estimativa de risco, uma vez que se tenha conhecimento da anatomia coronária.

Objetivo: Testar a hipótese de que dados clínicos incrementam o valor prognóstico da avaliação anatômica em pacientes com SCA.

Métodos: Indivíduos admitidos com critérios objetivos de SCA e que realizaram coronariografia durante o internamento foram incluídos no estudo. Desfecho primário foi definido como óbito cardiovascular hospitalar, sendo comparado o valor prognóstico do Escore SYNTAX (anatomia) com o do escore SYNTAX-GRACE, resultante da incorporação do Escore GRACE ao Escore SYNTAX. O cálculo do *Integrated Discrimination Improvement* (IDI) foi realizado para avaliar a capacidade do modelo SYNTAX-GRACE para reclassificar corretamente a informação do modelo SYNTAX tradicional.

Resultados: Foram estudados 365 pacientes, idade 64 ± 14 anos, 58% masculinos. A mortalidade cardiovascular durante hospitalização foi de 4,4% e o Escore SYNTAX foi preditor desse desfecho com estatística-C de 0,81 (IC 95% = 0,70 – 0,92; $p < 0,001$). O Escore GRACE mostrou-se preditor de óbito cardiovascular intra-hospitalar, independente do Escore SYNTAX ($p < 0,001$ por regressão logística). Ao ser incorporado ao modelo preditor, o Escore GRACE incrementou a capacidade discriminatória do SYNTAX de 0,81 para 0,92 (IC 95% = 0,87 - 0,96; $p = 0,04$).

Conclusão: Em pacientes com SCA, dados clínicos complementam o valor prognóstico da anatomia coronária, devendo a estratificação de risco ser baseada no paradigma clínico-anatômico e não apenas em dados angiográficos. (Arq Bras Cardiol. 2017; 109(6):527-532)

Palavras-chave: Síndrome Coronariana Aguda / prognóstico; Doença Arterial Coronariana; Cateterismo Cardíaco.

Abstract

Background: When performing coronary angiography in patients with acute coronary syndrome (ACS), the anatomical extent of coronary disease usually prevails in the prognostic reasoning. It has not yet been proven if clinical data should be accounted for in risk stratification together with anatomical data.

Objective: To test the hypothesis that clinical data increment the prognostic value of anatomical data in patients with ACS.

Methods: Patients admitted with objective criteria for ACS and who underwent angiography during hospitalization were included. Primary outcome was defined as in-hospital cardiovascular death, and the prognostic value of the SYNTAX Score (anatomical data) was compared to that of the SYNTAX-GRACE Score, which resulted from the incorporation of the GRACE Score into the SYNTAX score. The *Integrated Discrimination Improvement* (IDI) was calculated to evaluate the SYNTAX-GRACE Score ability to correctly reclassify information from the traditional SYNTAX model.

Results: This study assessed 365 patients (mean age, 64 ± 14 years; 58% male). In-hospital cardiovascular mortality was 4.4%, and the SYNTAX Score was a predictor of that outcome with a C-statistic of 0.81 (95% CI: 0.70 – 0.92; $p < 0.001$). The GRACE Score was a predictor of in-hospital cardiac death independently of the SYNTAX Score ($p < 0.001$, logistic regression). After incorporation into the predictive model, the GRACE Score increased the discrimination capacity of the SYNTAX Score from 0.81 to 0.92 (95% CI: 0.87 - 0.96; $p = 0.04$).

Conclusion: In patients with ACS, clinical data complement the prognostic value of coronary anatomy. Risk stratification should be based on the clinical-anatomical paradigm, rather than on angiographic data only. (Arq Bras Cardiol. 2017; 109(6):527-532)

Keywords: Acute Coronary Syndrome / prognosis; Coronary Artery Disease; Cardiac Catheterization.

Full texts in English - <http://www.arquivosonline.com.br>

Correspondência: Luis Claudio Lemos Correia •

Av. Princesa Leopoldina, 19/402. CEP 40150-080, Graça, Salvador, BA – Brasil

E-mail: lccorreia@cardiol.br, lccorreia@terra.com.br

Artigo recebido em 09/04/2017, revisado em 04/07/2017, aceito em 28/07/2017

DOI: 10.5935/abc.20170160

Introdução

Diante de um paciente portador de Síndrome Coronariana Aguda (SCA) que é submetido a procedimento de estratificação invasiva por cateterismo cardíaco, a avaliação da anatomia coronária é utilizada para guiar o tratamento, identificando a lesão relacionada ao evento clínico, fornecendo informações necessárias para se estabelecer a indicação da melhor estratégia de tratamento, incluindo procedimento de revascularização, cirúrgico e percutâneo, além de fornecer informações prognósticas a curto e longo prazo.¹ No processo de tomada de decisão, existe a incerteza se, uma vez sabendo da anatomia, dados clínicos devam influenciar na escolha.

O Escore SYNTAX foi criado inicialmente para avaliar a extensão da doença arterial coronariana (DAC) e a exequibilidade do procedimento de intervenção coronariana percutânea em pacientes com DAC estável,² evidenciando-se um bom marcador prognóstico a longo prazo em diversos cenários da DAC, incluindo pacientes portadores de SCA.^{3,4}

O Escore de Risco GRACE é amplamente difundido na prática médica diária para a estratificação de risco em pacientes portadores de SCA, incorpora diversas variáveis clínicas em seu modelo⁵ e possui maior capacidade preditora de eventos em relação a outros escores de risco.⁶ Todavia, uma vez conhecida a anatomia coronária, não está claro se o Escore GRACE deve ser incorporado ao processo de decisão clínica, ou se deve ser apenas usado para definir a invasividade da estratégia inicial.

O objetivo deste estudo é testar a hipótese de que dados clínicos, especificamente representados pelo Escore GRACE, incrementam o valor prognóstico da avaliação anatômica feita pelo Escore SYNTAX, além de avaliar a sua utilidade clínica. Para isso, foram feitas análises de valor incremental, discriminação por estatística C e análise de reclassificação líquida do novo modelo preditor.

Métodos

Seleção da população

Foram selecionados indivíduos consecutivamente admitidos na Unidade Cardiovascular Intensiva de dois hospitais terciários entre agosto de 2007 e outubro de 2014, com diagnóstico de SCA (Registro RESCA). O critério de inclusão desse registro é definido por desconforto precordial típico e em repouso nas últimas 48 horas, associado a pelo menos uma das seguintes características: 1) marcador de necrose miocárdica positivo, definido por troponina T $\geq 0,01 \mu\text{g/L}$ ou troponina I $> 0,034 \mu\text{g/L}$, o que corresponde a valores acima do percentil 99;^{7,8} 2) alterações eletrocardiográficas isquêmicas, consistindo de inversão de onda T ($\geq 0,1 \text{ mV}$) ou desvio do segmento ST ($\geq 0,05 \text{ mV}$); 3) DAC documentada, definida por história de infarto do miocárdio ou angiografia prévia demonstrando obstrução coronariana $\geq 50\%$ do diâmetro luminal.

Para a presente análise, foram selecionados os pacientes incluídos no registro que foram submetidos a procedimento de coronariografia durante o tratamento. Foram excluídos os indivíduos que discordaram de participar do registro e aqueles

submetidos previamente a procedimento de revascularização cirúrgica do miocárdio. O protocolo está em conformidade com a Declaração de Helsinki, foi liberado pelos Comitês de Ética em Pesquisa das Instituições e todos os pacientes assinaram termo de consentimento livre e esclarecido.

Escore SYNTAX e GRACE

Para este estudo, o cálculo do Escore SYNTAX foi feito por um cardiologista intervencionista experiente, cego para a modalidade de tratamento escolhida, para o quadro clínico e para o desfecho primário, que avaliou cada obstrução da árvore coronariana $\geq 50\%$ em vasos com diâmetro $\geq 1,5 \text{ mm}$, seguindo o tutorial previamente descrito em estudo prévio,⁹ levando em consideração diversos parâmetros angiográficos, como localização da lesão e número de vasos acometidos, presença de lesão de bifurcação, em óstio de coronárias, oclusão total do vaso, tempo de oclusão e presença de circulação colateral, extensão da lesão, presença de trombos, tortuosidade importante, calcificação excessiva e doença difusa.

O Escore GRACE foi calculado à admissão dos pacientes, consistindo de oito variáveis: cinco delas computadas de forma semi-quantitativa, ou seja, diferente peso para cada estrato de idade, de pressão arterial sistólica, de frequência cardíaca, de creatinina plasmática e de classe de Killip; três delas computadas de forma dicotômica, a saber: infradesnível do segmento ST, elevação de marcador de necrose miocárdica e parada cardíaca à admissão. O escore final pode variar de 0 a 372.⁵

Além da coleta de variáveis clínicas e angiográficas utilizadas para cálculo dos escores, foi avaliada a ocorrência de disfunção ventricular esquerda, definida como fração de ejeção (FE) no método de Simpson inferior a 45%, valor médio correspondente à classificação de disfunção ventricular leve (FE entre 40 e 49%), de acordo com as mais recentes diretrizes de ecocardiografia.¹⁰

Desfecho clínico hospitalar

A variável de desfecho primário foi definida como óbito por causa cardiovascular durante a hospitalização. Morte cardiovascular foi definida como morte súbita ou internamento cardiovascular seguido de morte.

Análise dos dados

Inicialmente, foi construída uma curva Receiver Operating Characteristic (ROC) dos valores de Escore GRACE para predição de desfecho cardiovascular. Uma vez descrita a sua acurácia pela curva ROC, o Escore GRACE entrou em modelo de regressão logística juntamente com o Escore SYNTAX. Caso o GRACE alcançasse significância estatística no nível 5% ($p < 0,05$), seria criado o novo Escore SYNTAX-GRACE, a partir da adição de pontos quando o GRACE estivesse elevado. Os pontos adicionais foram determinados pela razão entre o coeficiente de regressão do GRACE elevado e o coeficiente de regressão do Escore SYNTAX. Na análise discriminatória, as estatísticas-C dos modelos SYNTAX e SYNTAX-GRACE foram comparadas pelo teste de Hanley-McNeil. A calibração dos modelos foi descrita pelo teste de Hosmer-Lemeshow. Além disso, foi

avaliada a capacidade do novo modelo (SYNTAX-GRACE) em reclassificar corretamente a informação do modelo SYNTAX tradicional. Nessa análise de reclassificação, foi utilizado o método de Pencina para cálculo do *Integrated Discrimination Improvement* (IDI).¹¹

Variáveis categóricas foram descritas por números absolutos e percentuais, os valores dos escores foram descritos em mediana e intervalo interquartil (IIQ) e comparados entre grupos pelo teste não paramétrico de Mann-Whitney. Significância estatística foi definida por valor de $p < 0,05$. SPSS Statistical Software (versão 21.0, SPSS Inc., Chicago, Illinois, EUA) e MedCalc Software (versão 12.3.0.0, Mariakerke, Bélgica) foram utilizados para análise dos dados, esse último para comparação entre as curvas ROC.

Cálculo do tamanho amostral

A amostra foi dimensionada para oferecer poder estatístico para duas análises predefinidas. Primeiro, a análise de regressão logística, na qual foi avaliado o valor preditor do GRACE, independente do Escore SYNTAX. Como essa análise requer duas covariáveis (GRACE elevado e SYNTAX elevado), seriam necessários em torno de 20 desfechos para manter a relação recomendada de 10 desfechos por covariável.¹² Esperando uma incidência de 10% de desfechos, precisaríamos do valor mínimo de 200 pacientes. Segundo, a comparação das estatísticas-C do SYNTAX versus SYNTAX-GRACE: partindo do pressuposto de coeficiente de correlação entre os valores dos dois modelos de 0,95 para obter um poder estatístico de 80% (alfa unicaudal de 0,05) na detecção de 0,05 de superioridade da estatística-C (por exemplo, 0,65 versus 0,70) do modelo mais completo (SYNTAX-GRACE), seria necessário incluir o mínimo de 192 pacientes na análise.

Resultados

Durante o período do estudo, foram incluídos no RESCA 822 pacientes, sendo que 370 foram submetidos a procedimento de coronariografia e 5 pacientes possuíam cirurgia de revascularização prévia. Entre os 365 pacientes analisados, a média de idade foi de 64 ± 14 anos, 58% eram do sexo masculino, sendo 54% portadores de infarto do miocárdio sem supradesnível de segmento ST, 27% de angina instável, sendo o restante representado por infarto com supradesnível de segmento ST. Classificação de Killip > 1 e presença de disfunção sistólica, definida por FE $< 45\%$ pelo ecocardiograma, ocorreram em 14% e 13% dos pacientes, respectivamente. Doença coronariana significativa, com comprometimento triarterial ou de tronco de coronária esquerda esteve presente em 36% da amostra.

A mediana do Escore SYNTAX foi de 9 (IIQ = 2,5 – 20; Figura 1) e do GRACE de 117 (IIQ = 90 – 144). Ao analisarmos os tercis de risco previstos no Estudo SYNTAX,² 81,4% dos pacientes apresentaram um Escore SYNTAX baixo (0 a 22), 10,1% demonstraram um Escore SYNTAX intermediário (23 a 32), e apenas 8,5% tiveram Escore SYNTAX elevado (> 33). A ocorrência de óbito cardiovascular durante a internação foi de 4,4% (16 pacientes). Outras características clínicas de relevância são apresentadas na Tabela 1.

Tabela 1 – Características clínicas, angiográficas e ocorrência da variável de desfecho nos pacientes estudados

Variáveis	N
Tamanho Amostral	365
Idade (anos)	64 ± 14
Sexo Masculino	210 (57,7%)
Isquemia no Eletrocardiograma	166 (45,6%)
Angina Instável	98 (26,8%)
IAMSSST	196 (53,7%)
IAMCSST	71 (19,5%)
Troponina Positiva	232 (63,7%)
Triarterial ou TCE	122 (36,6%)
Escore GRACE*	117 (IIQ = 90 - 140)
Escore SYNTAX*	9 (IIQ = 2,5 - 20)
Creatinina Sérica (mg/dl)	1,0 ± 0,7
Fração de ejeção $< 45\%$	45 (13,2%)
Killip > 1	51 (14%)
DAC Prévia	130 (35,6%)
Óbito Cardiovascular	16 (4,4%)

IAMSSST: infarto agudo do miocárdio sem supradesnível ST; IAMCSST: infarto agudo do miocárdio com supradesnível ST; TCE: tronco de coronária esquerda; (*) – Mediana (Intervalo interquartil); DAC: doença arterial coronariana.

Valor prognóstico do Escore SYNTAX

A mortalidade cardiovascular durante hospitalização foi de 4,4% (16 pacientes), sendo a mediana do Escore SYNTAX maior naqueles que apresentaram esse desfecho (29, IIQ 14 – 43 versus 9, IIQ 2 – 19, $p < 0,001$) e o Escore SYNTAX foi preditor significativo de morte cardiovascular, com estatística-C de 0,81 (IC 95% = 0,70 – 0,92; $p < 0,001$) (Figura 2).

Valor prognóstico independente e incremental do Escore GRACE em relação ao Escore SYNTAX

Em análise multivariada de regressão logística (Tabela 2), o Escore GRACE mostrou-se preditor de óbito cardiovascular durante internamento, após ajuste para o Escore SYNTAX (OR = 1,03; IC 95% = 1,01 – 1,04; $p < 0,001$). A adição da variável GRACE ao modelo SYNTAX promoveu incremento significativo na estatística-C, de 0,81 (IC 95% = 0,70 – 0,92) para 0,92 (IC 95% = 0,87 – 0,96), $p = 0,04$ (Figura 3). O Escore SYNTAX apresentou calibração adequada, com qui-quadrado pelo teste de Hosmer-Lemeshow de 3,53 ($p = 0,83$). Após a inclusão do GRACE no modelo, houve melhora da calibração, com qui-quadrado de 2,73 ($p = 0,95$).

Reclassificação do Escore SYNTAX pelo Escore GRACE

A análise de IDI mostrou aumento médio de 9,7% na estimativa de probabilidade de morte entre os pacientes que apresentaram esses eventos, e uma redução de 0,45%

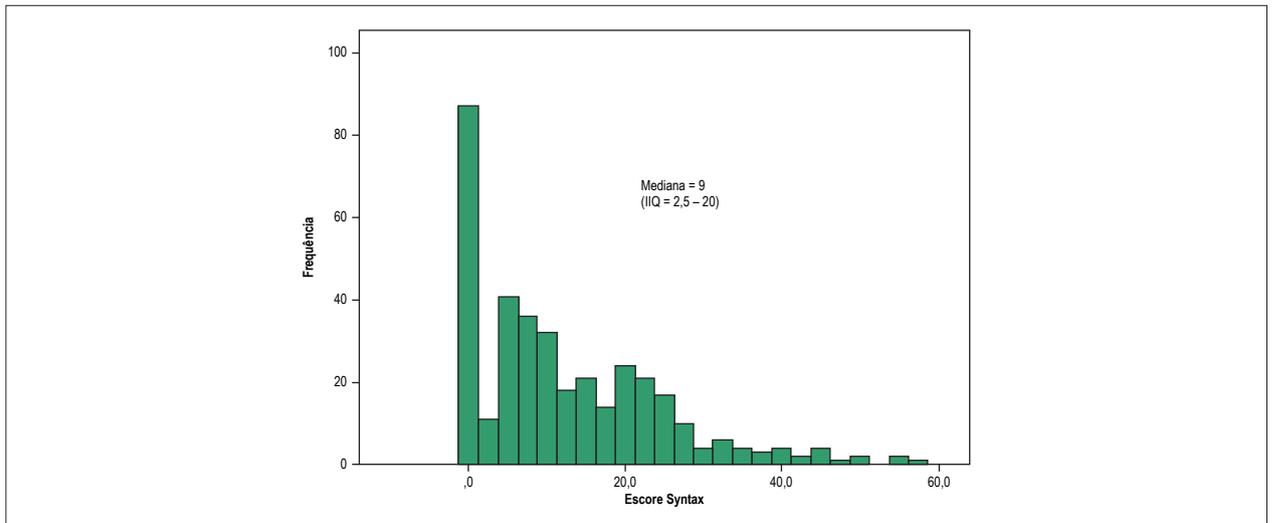


Figura 1 – Histograma de Frequência do Escore SYNTAX na população estudada.

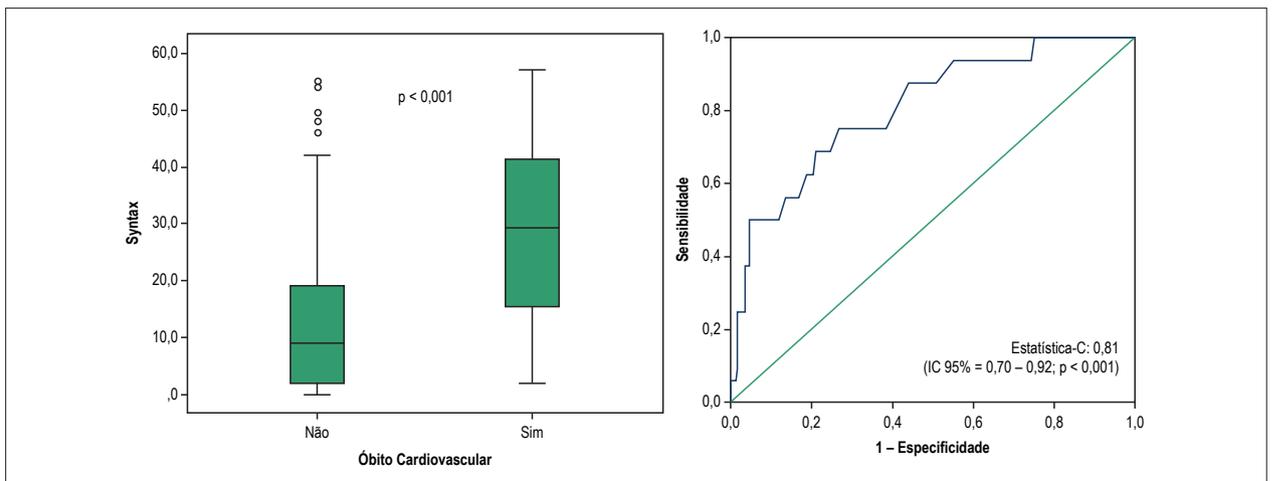


Figura 2 – O painel A demonstra as medianas do Escore SYNTAX entre os indivíduos que apresentaram ou não óbito cardiovascular durante a internação ($p < 0,001$). Painel B representa o valor de estatística-C do Escore SYNTAX para predição do desfecho de óbito cardiovascular (0,81, IC 95% = 0,70 – 0,92, $p < 0,001$).

Tabela 2 – Modelo de Regressão Logística contendo Escore SYNTAX e GRACE na predição da variável de desfecho

Variável	Odds Ratio	IC 95%	Valor de p
Escore SYNTAX (numérica)	1,05	1,01 – 1,09	0,012
Escore GRACE (numérica)	1,03	1,01 – 1,04	< 0,01

na estimativa de probabilidade entre os pacientes que permaneceram vivos. Essa combinação resultou em IDI de 10,1% (escore Z = 2,47; $p = 0,01$).

Discussão

Este estudo de coorte prospectiva em portadores de SCA testou o valor prognóstico incremental da incorporação de dados clínicos a um modelo preditor

de risco angiográfico. Houve um nítido incremento de valor prognóstico, representado por um ganho de 0,11 na estatística-C ao se incorporar um modelo clínico (Escore GRACE) ao Escore SYNTAX. Sendo assim, o paradigma clínico fornece informação prognóstica complementar para o processo de tomada de decisão terapêutica após o conhecimento da anatomia, devendo o médico também considerar dados clínicos em conjunto com a estratificação de risco por coronariografia.

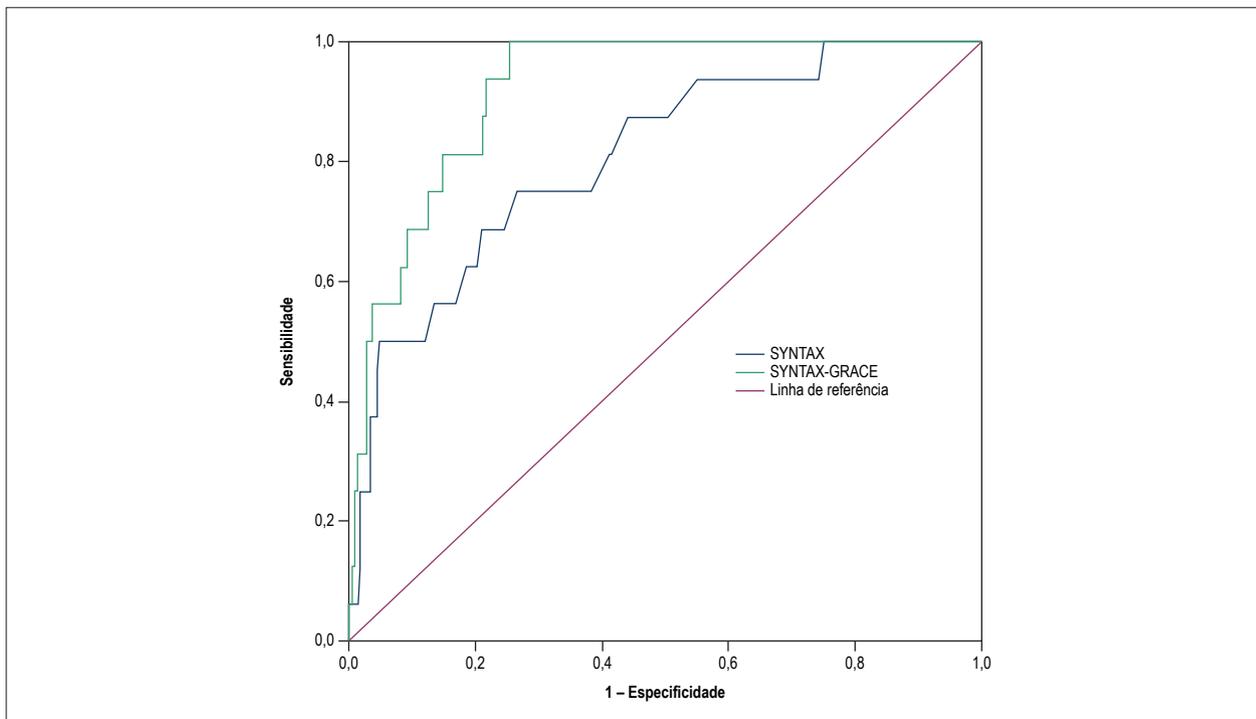


Figura 3 – Valor prognóstico incremental do modelo SYNTAX-GRACE em relação ao modelo SYNTAX para a predição do desfecho primário.

O valor prognóstico do Escore SYNTAX em SCA já foi testado em análise *post hoc* do estudo AUCITY, demonstrando maiores taxas de eventos isquêmicos em pacientes com tercís mais elevados do escore.¹³ O valor observado de estatística-C referente ao Escore SYNTAX corrobora esse achado prévio, demonstrando uma boa capacidade preditora desse escore em nossa população. Ao avaliarmos a reclassificação do modelo preditor SYNTAX pelo Escore GRACE nessa população de portadores de SCA, os dados demonstram que o escore GRACE incrementa o SYNTAX principalmente na detecção de candidatos a desfecho (sensibilidade), sem melhora substancial da detecção de pacientes que permanecerão livres de desfecho (especificidade).

Modelos preditores de risco incorporando variáveis clínicas e angiográficas têm demonstrado maior acurácia preditora em relação a modelos isolados, nos diversos cenários de DAC.¹⁴⁻¹⁶ O recentemente desenvolvido Escore SYNTAX II consiste na incorporação de dados clínicos ao modelo anatômico original, com variáveis previamente testadas em um modelo denominado SYNTAX-Logístico (idade, *clearance* de creatinina e FE),¹⁴ além do incremento de outras variáveis predictoras independentes em análise multivariada, que são a presença de doença arterial periférica, doença pulmonar obstrutiva crônica, lesão de tronco de coronária esquerda e sexo feminino.¹⁷ Apesar de esse modelo apresentar acurácia preditora e capacidade discriminatória superiores às do modelo anatômico original, ainda não fora adequadamente testado no contexto de pacientes portadores de SCA. No nosso estudo, o incremento promovido com a incorporação de dados clínicos ao modelo anatômico original foi superior quando comparado

ao do SYNTAX-Logístico (0,11 vs. 0,09, respectivamente), sugerindo que a incorporação de dados de gravidade clínica tenha maior importância no cenário de SCA.

Nosso estudo é um dos poucos que utilizaram essa estratégia no cenário de pacientes agudos, nos quais a complexidade anatômica é menor, como demonstrado pela mediana do Escore SYNTAX de 9 (IIQ 2,5 – 20), semelhante a registro prévio na literatura.¹³ Apesar de a maioria ser considerada de baixo risco pelo escore anatômico, sua capacidade preditora se manteve, além de haver um valor incremental com a incorporação de dados clínicos significativamente maior do que o dos estudos prévios. Isso possivelmente se justifica pelo fato de o escore GRACE possuir diversas variáveis em sua constituição que refletem uma maior propensão a intercorrências durante a intervenção, como idade, frequência cardíaca, função renal e classificação de Killip. Além disso, opção pela utilização desse escore no modelo final em detrimento de variáveis clínicas isoladas permitiu que houvesse a redução do número de pacientes analisados, tornando essa análise mais pragmática, não interferindo em sua acurácia preditora.

Este estudo possui como principal limitação seu tamanho amostral, com um número limítrofe de desfechos para a incorporação das duas covariáveis em análise de regressão logística. Trata-se de algo gerador de hipótese, que necessitaria de ensaios clínicos randomizados que incorporassem o modelo preditor SYNTAX-GRACE no processo de estratificação de risco e tomada de decisão terapêutica.

Há implicações práticas significativas nesses resultados. Habitualmente, ao nos depararmos com um paciente portador

de SCA, o paradigma anatômico dita o processo de tomada de decisão pela melhor modalidade de revascularização. No entanto, não podemos deixar de considerar o risco clínico previsto do paciente, mesmo após o conhecimento da anatomia, para que processos de tomada de decisão mais individualizados interfiram favoravelmente no tratamento.

Conclusão

Em pacientes com SCA, dados clínicos complementam o valor prognóstico da anatomia coronária, devendo a estratificação de risco ser baseada em paradigma clínico-anatômico.

Contribuição dos autores

Concepção e desenho da pesquisa e Redação do manuscrito: Viana MS, Lopes F, Cerqueira Junior AMS, Suerdieck JG, Silva AB, Silva ACB, Souza TMB, Carvalho MC, Noya-Rabelo MM, Correia LCL; Obtenção de dados: Lopes F, Cerqueira Junior AMS, Suerdieck JG, Silva AB,

Silva ACB, Souza TMB, Carvalho MC, Correia LCL; Análise e interpretação dos dados: Lopes F, Cerqueira Junior AMS, Suerdieck JG, Silva AB, Silva ACB, Souza TMB, Carvalho MC, Noya-Rabelo MM, Correia LCL; Análise estatística: Viana MS, Lopes F, Cerqueira Junior AMS, Silva AB, Silva ACB, Souza TMB, Carvalho MC, Noya-Rabelo MM, Correia LCL; Revisão crítica do manuscrito quanto ao conteúdo intelectual importante: Viana MS, Correia LCL.

Potencial conflito de interesses

Declaro não haver conflito de interesses pertinentes.

Fontes de financiamento

O presente estudo não teve fontes de financiamento externas.

Vinculação acadêmica

Este artigo é parte de dissertação de Mestrado de Mateus dos Santos Viana pela Escola Bahiana de Medicina e Saúde Pública.

Referências

1. Amsterdam EA, Wenger NK, Brindis RG, Casey DE Jr, Ganiats TG, Holmes DR Jr, et al; ACC/AHA Task Force Members. 2014 AHA/ACC Guideline for the management of patients with non-ST-elevation acute coronary syndromes: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *Circulation*. 2014;130(25):e344-426. doi: 10.1161/CIR.000000000000134. Erratum in: *Circulation*. 2014;130(25):e433-4.
2. Serruys PW, Morice MC, Kappetein AP, Colombo A, Holmes DR, Mack MJ, et al; SYNTAX Investigators. Percutaneous coronary intervention versus coronary-artery bypass grafting for severe coronary artery disease. *N Engl J Med*. 2009;360(10):961-72. doi: 10.1056/NEJMoa0804626. Erratum in: *N Engl J Med*. 2013;368(6):584.
3. Farooq V, Head SJ, Kappetein AP, Serruys PW. Widening clinical applications of the SYNTAX Score. *Heart*. 2014;100(4):276-87. doi: 10.1136/heartjnl-2013-304273.
4. Yadav M, Palmerini T, Caixeta A, Madhavan MV, Sanidas E, Kirtane AJ, et al. Prediction of coronary risk by SYNTAX and derived scores: synergy between percutaneous coronary intervention with taxus and cardiac surgery. *J Am Coll Cardiol*. 2013;62(14):1219-30. doi: 10.1016/j.jacc.2013.06.047.
5. Granger CB, Goldberg RJ, Dabbous O, Pieper KS, Eagle KA, Cannon CP, et al; Global Registry of Acute Coronary Events Investigators. Predictors of hospital mortality in the Global Registry of Acute Coronary Events. *Arch Intern Med*. 2003;163(19):2345-53. doi: 10.1001/archinte.163.19.2345.
6. Correia LC, Freitas R, Bittencourt AP, Souza AC, Almeida MC, Leal J, et al. [Prognostic value of GRACE scores versus TIMI score in acute coronary syndromes]. *Arq Bras Cardiol*. 2010;94(5):613-9. doi: http://dx.doi.org/10.1590/S0066-782X2010005000036
7. Apple FS, Pearce LA, Smith SW, Kaczmarek JM, Murakami MM. Role of monitoring changes in sensitive cardiac troponin I assay results for early diagnosis of myocardial infarction and prediction of risk of adverse events. *Clin Chem*. 2009;55(5):930-7. doi: 10.1373/clinchem.2008.114728.
8. Apple FS, Quist HE, Doyle PJ, Otto AP, Murakami MM. Plasma 99th percentile reference limits for cardiac troponin and creatine kinase MB mass for use with European Society of Cardiology/American College of Cardiology consensus recommendations. *Clin Chem*. 2003;49(8):1331-6. PMID: 12881449.
9. Sianos G, Morel MA, Kappetein AP, Morice MC, Colombo A, Dawkins K, et al. The SYNTAX score: an angiographic tool grading the complexity of coronary artery disease. *EuroIntervention*. 2005;1(2):219-27. PMID: 19758907.
10. Lang RM, Badano LP, Mor-Avi V, Afzal J, Armstrong A, Ernande L, et al. Recommendations for cardiac chamber quantification by echocardiography in adults: an update from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging*. 2015;16(3):233-70. doi: 10.1093/ehjci/jev014. Erratum in: *Eur Heart J Cardiovasc Imaging*. 2016;17(4):412. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging*. 2016;17(9):969.
11. Pencina MJ, D'Agostino RB Sr, D'Agostino RB Jr, Vasan RS. Evaluating the added predictive ability of a new marker: from area under the ROC curve to reclassification and beyond. *Stat Med*. 2008;27(2):157-72. doi: 10.1002/sim.2929.
12. Demidenko E. Sample size and optimal design for logistic regression with binary interaction. *Stat Med*. 2008;27(1):36-46. doi: 10.1002/sim.2980.
13. Palmerini T, Genereux P, Caixeta A, Cristea E, Lansky A, Mehran R, et al. Prognostic Value of the SYNTAX Score in patients with acute coronary syndromes undergoing percutaneous coronary intervention: analysis from the ACUTY (Acute Catheterization and Urgent Intervention Triage Strategy) Trial. *J Am Coll Cardiol*. 2011;57(24):2389-97. doi: 10.1016/j.jacc.2011.02.032.
14. Farooq V, Vergouwe Y, Raber L, Vranckx P, Garcia-Garcia H, Diletti R, et al. Combined anatomical and clinical factors for the long-term risk stratification of patients undergoing percutaneous coronary intervention: the logistic clinical SYNTAX score. *Eur Heart J*. 2012;33(24):3098-104. doi: 10.1093/eurheartj/ehs295.
15. Farooq V, Vergouwe Y, Génereux P, Bourantas CV, Palmerini T, Caixeta A, et al. Prediction of 1-year mortality in patients with acute coronary syndromes undergoing percutaneous coronary intervention: validation of the logistic clinical syntax (synergy between percutaneous coronary interventions with taxus and cardiac surgery) score. *JACC Cardiovasc Interv*. 2013;6(7):737-45. doi: 10.1016/j.jcin.2013.04.004.
16. Zhang YJ, Iqbal J, Campos CM, Klaveren DV, Bourantas CV, Dawkins KD, et al. Prognostic value of Site SYNTAX score and rationale for combining anatomic and clinical factors in decision making: insights from the SYNTAX Trial. *J Am Coll Cardiol*. 2014;64(5):423-32. doi: 10.1016/j.jacc.2014.05.022.
17. Farooq V, van Klaveren D, Steyerberg EW, Meliga E, Vergouwe Y, Chieffo A, et al. Anatomical and clinical characteristics to guide decision making between coronary artery bypass surgery and percutaneous coronary intervention for individual patients: development and validation of SYNTAX score II. *Lancet*. 2013;381(9867):639-50. doi: 10.1016/S0140-6736(13)60108-7.