

# Remoção Precoce do Introdutor Arterial Após Intervenção Coronária Percutânea por Via Femoral: Estudo de Segurança e Eficácia

Gabriel Zago, Fabio Trentin, Guy F. A. Prado Jr., Andre Gasparini Spadaro, Expedito Eustáquio Ribeiro da Silva, Carlos Magalhães Campos, Marco Antonio Perin, Breno de Alencar Araripe Falcão, Antonio Esteves-Filho, Luiz Junya Kajita, Marcus Nogueira da Gama, Gilberto Marchiori, Pedro Eduardo Horta, Celso Kiyochi Takimura, Jose Mariani Jr., Micheli Zanotti Galon, Paulo Rogerio Soares, Silvio Zalc, Roberto Kalil-Filho, Pedro Alves Lemos Neto

## RESUMO

**Introdução:** Avaliamos a segurança e eficácia do uso de protamina, guiada pelo tempo de coagulação ativado, para a remoção imediata do introdutor arterial femoral em pacientes submetidos à intervenção coronária percutânea com heparina não fracionada, com o objetivo de propor um algoritmo para a prática clínica. **Métodos:** Estudo prospectivo, com pacientes consecutivos, com angina estável ou com síndrome coronariana aguda de baixo ou moderado risco. Comparamos os pacientes com a retirada precoce do introdutor arterial àqueles nos quais o introdutor foi retirado de acordo com o protocolo convencional. A decisão pela remoção precoce ou convencional do introdutor foi deixada a critério do operador. **Resultados:** O grupo de remoção precoce ( $n = 149$ ) apresentou menor tempo de manuseio do sítio de punção que o grupo de remoção convencional ( $58,3 \pm 21,4$  minutos vs.  $355 \pm 62,9$  minutos;  $p < 0,01$ ), principalmente devido à redução do tempo até a retirada do introdutor ( $42,3 \pm 21,1$  minutos vs.  $338,6 \pm 61,5$  minutos;  $p < 0,01$ ), sem impacto sobre a duração da compressão femoral ( $16,0 \pm 3,6$  minutos vs.  $16,4 \pm 5,1$  minutos;  $p = 0,49$ ). Não houve trombose hospitalar de stent e nem diferença significativa na incidência de eventos vasculares ou hemorrágicos. A incidência de outras hemorragias, que levaram à hospitalização prolongada, foi menor no grupo de remoção precoce (1,3% vs. 5,1%;  $p = 0,05$ ). **Conclusões:** O uso seletivo de uma abordagem, para a remoção imediata do introdutor femoral guiada pelo tempo de coagulação ativado e a administração de protamina, é seguro e eficaz em pacientes submetidos à intervenção coronária percutânea pela via femoral.

**DESCRIPTORIOS:** Protaminas. Heparina. Intervenção coronária percutânea. Artéria femoral. Anticoagulantes.

## ABSTRACT

### Early Removal of the Arterial Sheath After Percutaneous Coronary Intervention Using the Femoral Approach: Safety and Efficacy Study

**Introduction:** We evaluated the safety and efficacy of protamine administration, guided by activated clotting time, for the immediate femoral arterial sheath removal in patients undergoing percutaneous coronary intervention with unfractionated heparin in order to propose an algorithm for clinical practice. **Methods:** Prospective study with consecutive patients with stable angina or low-to-moderate risk acute coronary syndrome. We compared patients with an early removal of the arterial sheath to those whose sheath removal was based on a standard protocol. **Results:** The early removal group ( $n = 149$ ) had lower access manipulation time than the conventional group ( $58.3 \pm 21.4$  minutes vs.  $355.0 \pm 62.9$  minutes;  $p < 0.01$ ), mainly due to a reduced time to sheath removal ( $42.3 \pm 21.1$  minutes vs.  $338.6 \pm 61.5$  minutes;  $p < 0.01$ ), with no impact on the duration of femoral compression ( $16.0 \pm 3.6$  minutes vs.  $16.4 \pm 5.1$  minutes;  $p = 0.49$ ). There was no stent thrombosis during hospitalization and no significant differences in the incidence of major vascular or bleeding events. The incidence of other bleeding events leading to prolonged hospitalization time was lower in the group with early removal (1.3% vs. 5.1%;  $p = 0.05$ ). **Conclusions:** The selective use of an approach for immediate femoral sheath removal, based on activated clotting time guidance and protamine administration, is safe and effective in patients undergoing percutaneous coronary intervention by femoral access.

**DESCRIPTORS:** Protamines. Heparin. Percutaneous coronary intervention. Femoral artery. Anticoagulants.

O acesso radial para a intervenção coronária percutânea (ICP) tem ganhado muita atenção nos últimos anos, devido ao seu potencial em reduzir as taxas de sangramento relacionadas ao procedimento,<sup>1</sup> principalmente em pacientes com síndrome coronariana aguda. No entanto, a necessidade do acesso femoral, após o insucesso da via radial, pode atingir até 17% dos pacientes em certos subgrupos.<sup>2</sup> Na prática, contraindicações ou impossibilidade do acesso radial, juntamente da preferência do médico e do paciente, ainda colocam o acesso femoral como uma técnica obrigatória no portfólio de qualquer laboratório de cardiologia intervencionista, particularmente para pacientes com doença coronariana estável e com baixo risco de complicações hemorrágicas.

Apesar da anticoagulação com bivalirudina durante a ICP ter se mostrado benéfica, especialmente em pacientes com síndrome coronariana aguda, a heparina não fracionada (HNF) ainda permanece como o principal anticoagulante entre muitos, senão na maioria, dos procedimentos ao redor do mundo.<sup>3</sup> Estudos prévios avaliaram o uso da protamina após ICP para reverter a anticoagulação como uma estratégia para permitir a retirada precoce do introdutor e, potencialmente, reduzir as complicações hemorrágicas.<sup>4,5</sup> Em uma meta-análise com 6.762 pacientes, a protamina reduziu significativamente o sangramento, sem aumentar os eventos trombóticos adversos.<sup>4</sup> Reciprocamente, outro estudo comparando bivalirudina com HNF associada à protamina mostrou melhores resultados com o primeiro esquema anticoagulante.<sup>5</sup>

O presente estudo foi conduzido para avaliar a eficácia e a segurança de um novo algoritmo para a retirada precoce do introdutor arterial femoral após a ICP, comparado ao protocolo convencional, em pacientes tratados na prática diária em um laboratório de cardiologia intervencionista com grande volume de intervenções.

## MÉTODOS

### Desenho do estudo e população

Entre agosto de 2012 e março de 2013, 228 pacientes consecutivos com angina estável ou síndrome coronariana aguda de baixo ou moderado risco submetidos à ICP foram prospectivamente incluídos no estudo. A decisão pela remoção precoce ou convencional do introdutor foi deixada a critério do operador. Comparamos os pacientes com a retirada precoce do introdutor arterial (Grupo Remoção Precoce) àqueles nos quais o introdutor foi retirado de acordo com o protocolo convencional (Grupo Convencional) seguido pela instituição.

Os critérios de exclusão foram: (1) ICP realizada por via radial; (2) uso de enoxaparina subcutânea dentro das últimas 12 horas; (3) uso de anticoagulação oral;

(4) síndrome coronariana de alto risco (*Thrombolysis in Myocardial Infarction* – TIMI > 4);<sup>6</sup> (5) presença de trombo intracoronário; (6) instabilidade hemodinâmica. Bivalirudina não estava disponível em nosso país no momento da inclusão dos pacientes e, dessa maneira, todos os procedimentos foram realizados com o uso de HNF.

No momento do procedimento, todos os pacientes estavam em uso de terapia antiplaquetária dupla com aspirina (100 a 300 mg ao dia) e clopidogrel (dose de ataque de 300 a 600 mg, pelo menos 6 horas antes do procedimento, seguido de 75 mg ao dia). Durante o procedimento, HNF foi administrada na dose de 70 a 100 IU/kg.

Dados basais, do procedimento e do período hospitalar foram prospectivamente coletados como parte de um registro dinâmico aprovado pelo conselho de ética de nossa instituição.

### Protocolo de remoção precoce do introdutor

A remoção precoce do introdutor arterial foi baseada em um algoritmo guiado pelo tempo de coagulação ativado (TCA), que incluía o uso de protamina endovenosa para neutralizar o efeito da HNF, quando necessário (Figura). Imediatamente após o término do procedimento, o TCA foi mensurado. O introdutor femoral foi retirado se TCA < 180 segundos. Se o TCA estivesse entre 180 e 250 segundos ou se > 250 segundos, 25 mg ou 50 mg de protamina (diluída em 100 mL de solução salina 0,9%) eram administrados por via endovenosa em 10 minutos, respectivamente. Cinco minutos após a administração da protamina, um novo ciclo guiado pelo TCA foi repetido, conforme descrito acima. Dose extra de protamina foi administrada até uma dose máxima de 1 mg/100 UI de HNF usada no procedimento.

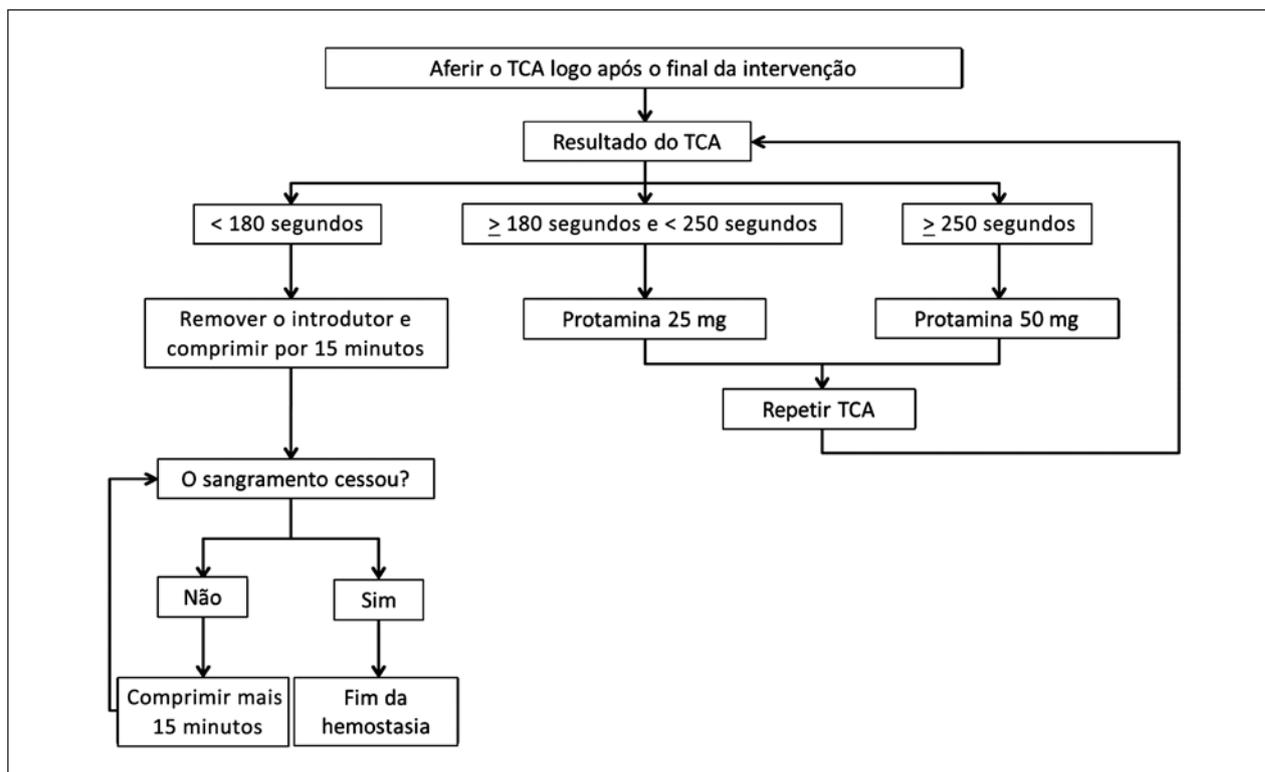
Pacientes incluídos no grupo da retirada convencional tinham o introdutor retirado após 4 a 6 horas da última dose de HNF, sem a aferição do TCA.

Em ambos os grupos, a hemostasia femoral era obtida por compressão manual por, pelo menos, 15 minutos. Após a remoção do introdutor, os pacientes permaneciam em repouso no leito por mais 6 horas.

### Definições

As lesões tratadas foram classificadas de acordo com o *American College of Cardiology/American Heart Association* (ACC/AHA). Sucesso angiográfico do procedimento foi definido como: presença de estenose residual < 30%, ausência de dissecção e fluxo final TIMI 3.

O desfecho primário de eficácia foi o tempo total de manuseio do sítio de acesso, definido como a soma do tempo para a remoção do introdutor e o tempo total de compressão. O tempo para a remoção do introdutor foi computado a partir do fim do procedimento até o momento em que o introdutor foi removido.



**Figura.** Algoritmo para retirada precoce do introdutor arterial femoral após intervenção coronária percutânea por via femoral. TCA: tempo de coagulação ativada.

O desfecho primário de segurança foi composto por eventos adversos cardiovasculares e cerebrovasculares (morte, infarto agudo do miocárdio, acidente vascular cerebral e revascularização miocárdica não planejada), e por complicações hemorrágicas e vasculares maiores, combinados durante a hospitalização. Todas as causas de morte foram consideradas na análise. Após o procedimento, o nível de CK-MB massa foi sistematicamente mensurado em todos os pacientes e o infarto do miocárdio foi classificado como: (1) espontâneo; (2) secundário ao desbalanço oferta-demanda; (3) levando à morte, com biomarcadores não disponíveis; (4) pós-ICP; (5) pós-cirurgia de revascularização miocárdica; ou (6) relacionado à trombose de stent, de acordo com critérios previamente estabelecidos.<sup>7</sup> Todas as reintervenções não planejadas foram consideradas na análise. Trombose de stent foi classificada como definitiva, provável ou possível.<sup>8</sup> Eventos vasculares e hemorrágicos maiores foram definidos como (1) associados com instabilidade hemodinâmica ou levando à morte; (2) requerendo intervenção terapêutica invasiva e/ou transfusão de hemácias; (3) levando à internação hospitalar prolongada; (4) associados com queda do nível de hemoglobina  $\geq 3$  g/dL; ou (5) hemorragia intracraniana.

Reações adversas à protamina foram classificadas como ocorrência de hipotensão, dor lombar, broncoespasmo ou rash cutâneo,<sup>9</sup> durante o procedimento ou dentro das primeiras 12 horas após o mesmo.

### Análise estatística

As variáveis categóricas e os eventos adversos foram apresentados em números absolutos e porcentagens, e comparados utilizando o teste exato de Fischer ou qui-quadrado. As variáveis contínuas foram apresentadas como médias e desvios padrão, e comparadas utilizando o teste *t* de Student. Todos os valores de *p* foram bicaudais e considerados significativos se  $< 0,05$ .

### RESULTADOS

Um total de 228 pacientes consecutivos foi incluído na avaliação durante o período do estudo. Dois terços dos pacientes ( $n = 149$ ) foi submetido à retirada precoce do introdutor (Grupo Remoção Precoce) e os demais ( $n = 79$ ) seguiram o protocolo institucional (Grupo Convencional). As características clínicas e angiográficas foram semelhantes entre os dois grupos, com exceção de uma maior dose de heparina e de uma tendência aos pacientes serem mais jovens no Grupo Remoção Precoce (Tabela 1). Aproximadamente um terço dos pacientes era diabético e a maioria apresentava doença coronariana estável. Foram utilizados somente introdutores 6 ou 7 F, sendo que a maioria dos procedimentos foi realizada com introdutor 6 F. Lesões complexas foram tratadas em aproximadamente 70% dos pacientes (tipos B2 ou C).

**TABELA 1**  
**Características clínicas, angiográficas e do procedimento**

	Remoção precoce (n = 149)	Convencional (n = 79)	Valor de p
Idade, anos	60,6 ± 17,9	64,8 ± 11,2	0,06
Sexo masculino, n (%)	101 (67,8)	46 (58,2)	0,19
Peso, kg	75,9 ± 14,3	73,7 ± 15,5	0,28
Altura, m	1,66 ± 0,09	1,64 ± 0,09	0,11
Hipertensão arterial, n (%)	129 (86,6)	69 (87,3)	> 0,99
Tabagismo prévio ou atual, n (%)	60 (40,3)	32 (40,5)	> 0,99
Diabetes mellitus, n (%)	50 (33,6)	28 (35,4)	0,77
Infarto agudo do miocárdio prévio, n (%)	46 (30,9)	21 (26,6)	0,54
Cirurgia de revascularização miocárdica prévia, n (%)	24 (16,2)	12 (15,2)	> 0,99
Intervenção coronária percutânea prévia, n (%)	37 (25,0)	22 (27,8)	0,64
Plaquetas, 10 <sup>3</sup> x cels./mL	244,0 ± 75,5	236,0 ± 61,9	0,42
Síndrome coronariana aguda na apresentação, n (%)	25 (16,8)	9 (11,4)	0,33
Classificação das lesões, n (%)			0,77
Tipo A	9 (6,0)	7 (8,9)	
Tipo B1	29 (19,5)	17 (21,5)	
Tipo B2	51 (34,2)	23 (29,1)	
Tipo C	60 (40,3)	32 (40,5)	
Número de stents	1,4 ± 0,7	1,6 ± 1,0	0,08
Diâmetro nominal médio do stent, mm	3,1 ± 0,7	3,0 ± 0,6	0,10
Comprimento total dos stents, mm	28,3 ± 16,7	32,5 ± 24,0	0,12
Dose de heparina, UI	9,205 ± 1,389	8,741 ± 1,391	0,02
Diâmetro do introdutor, n (%)			0,88
6 F	108 (72,5)	56 (70,9)	
7 F	41 (27,5)	23 (29,1)	
Punção ipsilateral ≤ 7 dias, n (%)	13 (8,8)	5 (6,3)	0,61

No Grupo Remoção Precoce, imediatamente após o procedimento, o TCA foi < 180 segundos em cinco pacientes (3,3%), os quais tiveram o introdutor femoral removido sem a necessidade da administração de protamina. Para os restantes, uma dose inicial de 25 ou 50 mg de protamina foi infundida em 64 e 80 pacientes (43,0 e 53,7%, respectivamente), de acordo com o valor do TCA. Uma segunda dose de protamina foi necessária em 37 pacientes (24,8%), e somente um paciente (0,7%) necessitou de uma terceira dose. No total, a dose média de protamina necessária foi de 45,8 ± 18,8 mg.

Os pacientes do Grupo Remoção Precoce tiveram um tempo de manejo da via de acesso significativamente inferior ao do Grupo Convencional (58,3 ± 21,4 minutos vs. 355,0 ± 62,9 minutos, respectivamente;  $p < 0,01$ ), principalmente devido à redução no tempo até a retirada do introdutor (42,3 ± 21,1 minutos vs. 338,6 ± 61,5 minutos, respectivamente;  $p < 0,01$ ), sem impacto na duração do tempo de compressão femoral (16,0 ± 3,6 minutos vs. 16,4 ± 5,1 minutos, respectivamente;  $p = 0,49$ ) (Tabela 2).

Não ocorreu nenhum evento cardíaco ou cerebrovascular adverso durante a hospitalização, com exceção de uma minoria de pacientes que apresentou infarto do miocárdio periprocedimento (3,4% vs. 2,5%;  $p > 0,99$ ). A incidência de eventos vasculares e hemorrágicos maiores não foi diferente entre os dois grupos (3,3% vs. 6,4% respectivamente;  $p = 0,32$ ), assim como a incidência do desfecho combinado de segurança, que também foi similar entre eles (6,7% vs. 7,6% respectivamente;  $p = 0,79$ ). A incidência de outras hemorragias que levaram à hospitalização prolongada foi menor no Grupo Remoção Precoce (1,3% vs. 5,1%;  $p = 0,05$ ).

Somente um paciente apresentou efeito adverso relacionado à administração da protamina, que consistiu em dor lombar, e que foi rapidamente resolvida com hidratação e analgesia.

## DISCUSSÃO

O principal resultado do presente estudo foi que o uso seletivo de uma abordagem passo a passo para a remoção imediata do introdutor arterial femoral, baseada

**TABELA 2**  
**Sítio de acesso e desfechos clínicos hospitalares**

	Remoção precoce (n = 149)	Convencional (n = 79)	Valor de p
Tempo para remoção do introdutor, minutos	42,3 ± 21,1	338,6 ± 61,5	< 0,01
Tempo de compressão, minutos	16,0 ± 3,6	16,4 ± 5,1	0,49
Tempo total de manuseio do sítio de acesso*, minutos	58,3 ± 21,4	355,0 ± 62,9	< 0,01
Tempo de hospitalização, dias	1,5 ± 3,0	1,5 ± 1,1	> 0,99
Morte, n (%)	0	0	NA
Acidente vascular cerebral, n (%)	0	0	NA
Infarto do miocárdio, n (%)	5 (3,4)	2 (2,5)	> 0,99
Revascularização não planejada, n (%)	0	0	NA
Trombose de stent, n (%)	0	0	NA
Pseudoaneurisma, n (%)	1 (0,7)	1 (1,3)	> 0,99
Fistula arteriovenosa, n (%)	2 (1,3)	0	0,54
Isquemia do membro inferior, n (%)	0	0	NA
Sangramento retroperitoneal, n (%)	0	0	NA
Transfusão, n (%)	0	0	NA
Outras hemorragias que levaram à hospitalização prolongada**, n (%)	1 (1,3)	4 (5,1)	0,05
Desfecho combinado de segurança**, n (%)	10 (6,7)	6 (7,6)	0,79

\* Desfecho primário de eficácia; \*\* principalmente hematoma femoral > 5 cm de diâmetro.  
NA: não aplicável.

no valor do TCA, seguida do uso de protamina para antagonizar a heparina, é seguro e eficaz em reduzir o tempo de manejo da via de acesso em pacientes submetidos a ICP.

Estudos prévios analisaram o uso da protamina após ICP por via femoral.<sup>4,5</sup> Nesses estudos, no entanto, a protamina foi prescrita indistintamente após o procedimento, ao invés da individualização de seu uso, como proposto neste estudo. De fato, nosso estudo centraliza a estratégia para a remoção precoce do introdutor na reversão da anticoagulação, e não somente em uma estratégia simplista de administração isolada de protamina. Como visto em nossos pacientes, quando guiamos a retirada pelo TCA, há pacientes que não necessitam do uso da protamina; outros que necessitam de meia dose, dose inteira ou, até mesmo, de repetição da dose de protamina para uma retirada precoce, segura e eficaz do introdutor após ICP por via femoral.

Intuitivamente, a reversão imediata do efeito da heparina após o implante do stent coronário pode aumentar as chances de trombose hiperaguda de stent. Em nossa série, não ocorreu nenhum caso de complicação trombótica após a administração da protamina. É importante enfatizar que, no presente estudo, só foram incluídos pacientes que já vinham em uso de terapia antiplaquetária dupla, que apresentavam uma condição clínica estável pré e pós-procedimento, e cujo resultado da intervenção foi considerado satisfatório. Assim, nossos achados não podem ser extrapolados para outros cenários clínicos.

Uma lista relativamente grande de antitrombóticos potentes está atualmente disponível para uso em pacientes tratados com ICP. No entanto, terapia antitrombótica agressiva mostra-se mais benéfica em pacientes com síndrome coronariana aguda, com menos evidências apoiando seu uso rotineiro em pacientes estáveis.<sup>3,10</sup> Similarmente, ICP por via radial tem mostrado redução de eventos adversos em pacientes agudos,<sup>11</sup> com poucos estudos mostrando benefício naqueles com doença coronariana estável. Assim, ICP por via femoral, com o uso de HNF para o tratamento de pacientes com coronariopatia estável, ainda se mantém como a principal estratégia em um grande número de países e instituições. Nesse contexto, nosso estudo avaliou prospectivamente o uso da protamina para remoção precoce do introdutor femoral em uma população de pacientes com doença coronariana estável ou síndrome coronariana aguda de baixo ou moderado risco.

O presente estudo teve limitações intrínsecas ao fato de não ser um estudo randomizado e ao seu tamanho amostral. Apesar da incidência dos eventos adversos terem sido similares entre ambos os grupos, não é possível descartar que diferenças significativas em complicações com baixa incidência pudessem surgir se o tamanho da amostra fosse aumentado. No entanto, devido à mínima diferença absoluta e relativa nos desfechos observados entre os dois grupos, é pouco provável que esses resultados fossem substancialmente alterados se a amostragem fosse aumentada. Os pacientes incluídos neste estudo não foram randomicamente alocados. Dessa maneira, a influência de um viés de seleção

nos resultados não pode ser totalmente descartada. No entanto, nosso estudo se destinou principalmente a avaliar a *performance* clínica do algoritmo proposto na prática clínica diária, segundo o qual a estratégia de remoção precoce pode ser usada de maneira seletiva, analisando-se cada caso. Finalmente, a administração de protamina pode estar associada a efeitos colaterais. A abordagem descrita em nosso estudo tende a minimizar os efeitos indesejados da protamina, reduzindo a dose final ao mínimo necessário para neutralizar o efeito da HNF. De fato, a dose de protamina utilizada em nosso estudo foi menos da metade da dose teoricamente recomendada para neutralizar a dose total de HNF administrada durante o procedimento.

### CONCLUSÕES

O uso seletivo de uma abordagem para remoção imediata do introdutor arterial femoral, guiado pelo valor do tempo de coagulação ativado e seguido da administração de protamina, é seguro e eficaz em pacientes com doença coronariana estável submetidos à intervenção coronária percutânea pela via femoral.

### Agradecimentos

Agradecemos às Sras. Patricia Pereira, Paula Campos e Irineia Aleixo, por seu inestimável suporte.

### CONFLITO DE INTERESSES

Não há.

### FONTE DE FINANCIAMENTO

Não há.

### REFERÊNCIAS

1. Bertrand OF, Belisle P, Joyal D, Costerousse O, Rao SV, Joseph L, et al. Comparison of transradial and femoral approaches for percutaneous coronary interventions: a systematic review and hierarchical Bayesian meta-analysis. *Am Heart J*. 2012; 163(4):632-48.
2. Michael TT, Alomar M, Papayannis A, Mogabgab O, Patel VG, Brilakis ES, et al. A randomized comparison of the transradial and transfemoral approaches for coronary artery bypass graft angiography and intervention: The RADIAL-CABG Trial (RADIAL Versus Femoral Access for Coronary Artery Bypass Graft Angiography and intervention). *JACC Cardiovasc Interv*. 2013;6(11):1138-44.
3. De Servi S, Mariani G, Mariani M, D'Urbano M. The bivalirudin paradox: high evidence, low use. *J Cardiovasc Med*. 2013;14(5):334-41.
4. De Luca G, Parodi G, Antonucci D. Safety and benefits of protamine administration to revert anticoagulation soon after coronary angioplasty: a meta-analysis. *J Thromb Thrombolysis*. 2010;30(4):452-8.
5. Parodi G, Migliorini A, Valenti R, Bellandi B, Signorini U, Moschi G, et al. Comparison of bivalirudin and unfractionated heparin plus protamine in patients with coronary heart disease undergoing percutaneous coronary intervention (from the Antithrombotic Regimens and Outcome [ARNO] trial). *Am J Cardiol*. 2010;105(8):1053-9.
6. Sabatine MS, Antman EM. The thrombolysis in myocardial infarction risk score in unstable angina/non-ST-segment elevation myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol*. 2003;41(4 Suppl S): 89S-95S.
7. Thygesen K, Alpert JS, Jaffe AS, Simoons ML, Chaitman BR, White HD, et al. Third universal definition of myocardial infarction. *Circulation*. 2012;126(16):2020-35.
8. Serruys PW, Daemen J. Are drug-eluting stents associated with a higher rate of late thrombosis than bare metal stents? Late stent thrombosis: a nuisance in both bare metal and drug-eluting stents. *Circulation*. 2007;115(11):1433-9.
9. Lindblad B. Protamine sulphate: a review of its effects: hypersensitivity and toxicity. *Eur J Vasc Surg*. 1989;3(3):195-201.
10. Trenk D, Stone GW, Gawaz M, Kastrati A, Angiolillo DJ, Müller U, et al. A randomized trial of prasugrel versus clopidogrel in patients with high platelet reactivity on clopidogrel after elective percutaneous coronary intervention with implantation of drug-eluting stents: results of the TRIGGER-PCI (Testing Platelet Reactivity in Patients Undergoing Elective Stent Placement on Clopidogrel to Guide Alternative Therapy with Prasugrel) study. *J Am Coll Cardiol*. 2012;59(24):2159-64.
11. Jang JS, Jin HY, Seo JS, Yang TH, Kim DK, Kim DS, et al. The transradial versus the transfemoral approach for primary percutaneous coronary intervention in patients with acute myocardial infarction: A systematic review and meta-analysis. *EuroIntervention*. 2012;8(4):501-10.