



Validação de um Escore para Predição de Eventos Hemorrágicos em Síndromes Coronarianas Agudas

Validation of a Score for Predicting Bleeding Events during Acute Coronary Syndromes

Luis C. L. Correia, Saulo Merelles, Ana Vasconcelos, Thais Cerqueira, Tiago Reis, Carolina Esteves, José C. Lima, J. Pérciles Esteves

Escola Bahiana de Medicina, Hospital Português, Salvador, BA - Brasil

Resumo

Fundamento: Sangramento é uma complicação grave em pacientes tratados para síndromes coronarianas agudas (SCA) com antitrombóticos e terapias invasivas. Consequentemente, o benefício dessas terapias deve ser analisado contra os potenciais riscos de complicações hemorrágicas. Desta forma, a determinação de um escore para estimar o risco individual de sangramento pode representar uma importante ferramenta na tomada de decisões clínicas.

Objetivo: Criar e validar um escore de risco de sangramento para pacientes com SCA.

Métodos: Foram utilizados preditores independentes de sangramento relatados pelo Registro GRACE. Variáveis com *odds ratio* (OR) $\geq 2,5$ nesse Registro somaram 3 pontos (histórico anterior de sangramento), OR=1,5-2,4 somaram 2 pontos (clearance de creatinina < 30 ml/min, sexo feminino) e aquelas com OR $< 1,5$ somaram 1 ponto (clearance entre 30 e 60 ml/min, a cada 10 anos de idade > 30 , infra ou supra-desnívelamento do segmento ST, doença arterial periférica e fumo). O escore foi validado em uma coorte de 383 indivíduos com SCA. Sangramento hospitalar foi definido como queda de hematócrito $\geq 10\%$, transfusão de sangue ≥ 2 unidades, sangramento intracerebral ou sangramento fatal.

Resultados: A incidência de eventos hemorrágicos foi de 3,1% e a estatística-C do escore foi 0,66 (IC95% = 0,52-0,80), indicando capacidade preditiva para esses eventos. Aqueles com escore ≥ 7 apresentaram 6% de incidência de sangramento, comparados com 1,9% se o escore era < 7 (RR=3,2; IC95%=1,04-9,9; $p=0,03$). Houve uma interação entre um escore ≥ 7 e um maior risco imposto pelo tratamento com Clopidogrel ($p=0,02$), bloqueadores IIb/IIIa ($p=0,06$) e revascularização cirúrgica ($p < 0,001$).

Conclusão: O escore discrimina o risco de sangramento e é potencialmente útil na tomada de decisão clínica em SCA. (Arq Bras Cardiol 2010; 95(4): 457-463)

Palavras-chave: Hemorragia, risco, síndrome coronariana aguda.

Abstract

Background: Bleeding is a major complication in patients treated for acute coronary syndromes (ACS) with antithrombotic and invasive therapies. Consequently, the benefit of such therapies should be balanced against the potential risk of hemorrhagic complications. Therefore, a score to estimate individual risk of bleeding might represent an important tool in clinical decision-making.

Objective: This study aims to create and validate a bleeding risk score for patients with ACS.

Methods: Independent predictors of bleeding reported by the GRACE Registry were utilized. Variables with odds ratio (OR) ≥ 2.5 in that Registry added 3 points (previous history of bleeding), OR = 1.5-2.4 added 2 points (creatinine clearance < 30 ml/min, female gender) and those with OR < 1.5 added 1 point (clearance between 30 and 60 ml/min, each 10 years of age > 30 , ST-deviation, peripheral artery disease and smoking). The score was validated in a cohort of 383 individuals with ACS. In-hospital bleeding was defined as hematocrit fall $\geq 10\%$, blood transfusion ≥ 2 units, intracerebral bleeding or fatal bleeding.

Results: The incidence of bleeding events was 3.1% and the score's C-statistics was 0.66 (95% CI = 0.52-0.80), indicating a predictive ability towards these events. Those with a score ≥ 7 had 6% incidence of bleeding, compared with 1.9% if the score was < 7 (RR = 3.2; 95%CI = 1.04-9.9; $p = 0.03$). There was an interaction between a score ≥ 7 and greater risk imposed by treatment with Clopidogrel ($p = 0.02$), IIb/IIIa blockers ($p = 0.06$) and surgical revascularization ($p < 0.001$).

Conclusion: The score discriminates bleeding risk and is potentially useful in clinical decision-making during ACS. (Arq Bras Cardiol 2010; 95(4): 457-463)

Key words: Hemorrhage; risk; acute coronary syndrome.

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

Correspondência: Luis C. L. Correia •

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

E-mail: lccorreia@terra.com.br

Artigo recebido em 09/07/09; revisado recebido em 09/07/09; aceito em 29/10/09.



Introdução

As síndromes coronarianas agudas (SCA) estão associadas a taxas significativas de eventos isquêmicos recorrentes em curto^{1,2} e longo prazo³. Para reduzir a chance de eventos recorrentes, são indicados a terapia antitrombótica e procedimentos invasivos, à custa de um aumento do risco de complicações devido a sangramentos^{4,5}. Nesse contexto, os preditores independentes de sangramento tem sido relatados em diversos estudos⁶⁻⁹. Para que este conhecimento seja aplicado conjuntamente na estimativa do risco individual de sangramento, um escore que integre as diversas variáveis preditoras se faz necessário.

Alguns fatos sugerem que um escore de sangramento tem grande utilidade na prática clínica: sangramento está associado a um crescimento significativo na letalidade de SCA, variando de 6% a 17% de aumento absoluto de mortes em curto prazo, de acordo com diferentes estudos⁷⁻⁹; os mesmos tratamentos (terapia antitrombótica e procedimentos coronarianos invasivos) utilizados para prevenir a recorrência de eventos isquêmicos aumentam, paradoxalmente, a incidência de sangramento^{4,5}. Finalmente, a retirada da terapia antitrombótica durante eventos hemorrágicos aumenta a vulnerabilidade dos pacientes a eventos isquêmicos⁹. Portanto, é importante comparar o risco de eventos isquêmicos e o risco de sangramento em cada indivíduo, para definir o quão agressivo o tratamento deve ser. Por exemplo, os indivíduos com baixo risco de sangramento e de alto risco isquêmico devem se beneficiar com uma terapia antitrombótica agressiva, enquanto aqueles com alto risco de sangramento e baixo risco isquêmico não deveriam receber terapia antitrombótica intensa.

O presente estudo criou e testou um escore para estimar a chance de complicações de sangramento em indivíduos admitidos com SCA. O escore foi construído com base na literatura prévia sobre preditores de sangramento, e foi validado em uma coorte local de pacientes hospitalizados com angina instável, com infarto agudo do miocárdio sem supradesnívelamento ou com supradesnívelamento do segmento ST.

Métodos

Seleção da amostra

Foram considerados candidatos para o estudo pacientes com mais de 18 anos, consecutivamente internados na Unidade Coronariana do Hospital Português entre 1999 e 2007, devido a síndromes coronarianas agudas. Os critérios de inclusão foram definidos como dor torácica ou equivalente, de início a menos de 24 horas da admissão e pelo menos uma das seguintes características: 1) alterações isquêmicas no eletrocardiograma, definidas pela inversão dinâmica da onda T, infra ou supradesnívelamento do segmento ST; 2) elevação dos marcadores séricos de necrose miocárdica; 3) histórico prévio de doença coronariana. Todos os participantes forneceram consentimento livre e esclarecido e o protocolo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa Humana da Instituição.

Escore de sangramento

Para criar o escore de sangramento, foram utilizados os dados sobre preditores de sangramento publicados pelo

Registro GRACE⁹. Com base nesse Registro, os preditores independentes de sangramento foram incluídos no escore, de acordo com a seguinte regra: 1 ponto se o *odds ratio* < 1,5 no registro, 2 pontos se *odds ratio* entre 1,5 e 2,4, e 3 pontos quando *odds ratio* ≥ 2,5. Como o objetivo era um escore de admissão, somente as variáveis tipicamente disponíveis na admissão foram consideradas. Portanto, o escore consistiu das seguintes variáveis: histórico de sangramento (3 pontos), clearance de creatinina < 30 ml/min (2 pontos), clearance de creatinina entre 30 e 59 ml/min (1 ponto), sexo feminino (1 ponto), doença arterial periférica (1 ponto), fumo (1 ponto) e infra ou supra-desnívelamento do segmento ST (1 ponto), e cada década de idade acima de 30 anos (1 ponto). A clearance de creatinina foi calculado de acordo com a fórmula de Cockcroft-Gault¹⁰.

Definição de endpoints

Sangramentos clinicamente manifestos foram definidos quando pelo menos um dos critérios estivesse presente: queda de hematócrito ≥ 10%, necessidade de transfusão ≥ 2 unidades, hemorragia cerebral ou hemorragia fatal⁹. Dessa forma, somente grandes eventos hemorrágicos foram levados em consideração. Eventos isquêmicos recorrentes durante a hospitalização foram definidos como evento composto de infarto agudo do miocárdio não fatal ou angina instável recorrente. O infarto agudo do miocárdio como desfecho foi definido como nova onda Q ou elevação de troponina durante a hospitalização apesar dos valores normais nas primeiras 24 horas. Para pacientes com infarto na admissão, um novo pico de CK-MB massa (> 50% do valor anterior e acima do valor normal) foi necessário para o diagnóstico de reinfarto. A angina instável recorrente foi definida por um dos seguintes critérios: dor precordial associada a decisão médica de administrar nitratos sublinguais ou iniciar a administração intravenosa de nitratos, alterações eletrocardiográficas dinâmicas e decisão médica de realizar procedimento emergencial de angiografia coronariana. Morte hospitalar também foi registrada como um desfecho cardiovascular.

Análise de dados

A capacidade discriminatória do escore de sangramento foi testada pela estatística-C, definida como a área sob a curva ROC (receiver operator characteristic), enquanto calibração (risco observado vs risco previsto) foi avaliada pelo teste de Hosmer-Lemeshow. Com base na curva ROC, o ponto de corte mais preciso para a predição de sangramento foi identificado. Então, os indivíduos foram dicotomizados de acordo com esse ponto de corte e a incidência de sangramento comparada entre os dois grupos pelo teste de Qui-quadrado. Além disso, a incidência de sangramento foi comparada entre os três tercís do escore de sangramento e o p para tendência foi obtido pelo teste Qui-quadrado *linear-by-linear*. Com o objetivo de avaliar se a associação entre o escore e os eventos hemorrágicos dependia das estratégias de tratamento agindo como variáveis confundidoras, os tratamentos farmacológicos e invasivos foram comparados entre os grupos dicotomizados pelo escore, usando o teste Qui-quadrado. Além disso, análise de regressão lógica foi utilizada para avaliar a interação entre o escore e o tratamento.

Artigo Original

O escore GRACE para mortalidade hospitalar foi calculado para todos os pacientes¹¹. Coeficiente de correlação de Spearman foi usado para testar a associação entre o escore GRACE e o escore de sangramento. Além disso, o escore GRACE foi dicotomizado usando o ponto de corte de 141, o qual define os indivíduos de alto risco de acordo com a literatura prévia¹¹. Finalmente, morte hospitalar e eventos isquêmicos recorrentes foram comparados entre os indivíduos com eventos de sangramento e aqueles livres de sangramento pelo teste Qui-quadrado.

Variáveis ordinais (escores) foram expressas como medianas (intervalo interquartil), e variáveis contínuas como médias e desvios padrão. Para a análise das características basais, as variáveis contínuas foram comparadas entre os dois grupos pelo teste *t* de Student e as variáveis categóricas pelo teste Qui-quadrado ou teste exato de Fisher. O pacote de software SPSS, versão 10.0, foi usado para a análise de dados e um valor de $p < 0,05$ foi considerado estatisticamente significativo.

Resultados

População amostral

Trezentos e oitenta e três pacientes foram estudados, com idade de 66 ± 12 anos, 42% mulheres, 21% admitidos com infarto com supradesnivelamento do segmento ST, 29% com infarto sem supradesnivelamento do segmento ST e o restante com angina instável. A incidência de grandes sangramentos durante a hospitalização foi 3,1%. O escore GRACE para a mortalidade hospitalar apresentou uma mediana de 111 (intervalo interquartil: 92-133), indicando que metade dos pacientes foi considerada como apresentando pelo menos risco moderado para complicações isquêmicas (escore GRACE > 109). As características clínicas são mostradas na Tabela 1.

Capacidade preditora do escore de sangramento

O escore de sangramento apresentou uma mediana de 5 (intervalo interquartil: 4-7). Considerando os componentes do escore, clearance de creatinina entre 30 e 60 ml/min, sexo feminino, infra ou supradesnivelamento do segmento ST foram os mais prevalentes, enquanto a doença arterial periférica e fumo foram menos frequentes ($< 20\%$ cada), ao passo que o sangramento prévio e clearance < 30 ml/min foram raros ($< 3\%$) - Tabela 1. A estatística-C do escore foi de 0,66 (IC95%: 0,52-0,80), indicando uma capacidade de predição significativa de eventos de sangramento durante a hospitalização - Figura 1. O ponto apresentando a melhor acurácia preditiva foi 7, e a incidência de sangramento grave hospitalar em indivíduos com um escore ≥ 7 foi de 6%, comparado com 1,9% em indivíduos com escore < 7 (risco relativo = 3,2; IC95% = 1,04-9,9; $p=0,03$). Quando a população amostral foi dividida em tercís do escore de sangramento, as incidências no primeiro, segundo e terceiro tercís foram progressivamente mais altas (1,6%, 2,7% e 6%, respectivamente; p para tendência = 0,03). O valor de p de Hosmer-Lemeshow para o escore foi de 0,49, indicando uma boa calibração.

Influência do tratamento na incidência de sangramento

Os tratamentos farmacológicos e intervencionistas foram

Tabela 1 - Características basais da população amostral

Variável	Descrição numérica
Tamanho da amostra	383
Idade (anos)	66 ± 12
Sexo feminino	160 (42%)
Peso (kg)	72 ± 14
Índice de massa corporal (kg/m^2)	26 ± 4.2
Infarto do miocárdio com supradesnivelamento do segmento ST	80 (21%)
Infra ou supradesnivelamento do segmento ST no ECG	170 (44%)
Sangramento prévio	4 (1%)
Creatinina na admissão (mg/dl)	1.15 ± 0.73
FEVE $< 45\%$	(68/354) 19%
Doença tri-arterial	73 (19%)
Diabete	112 (29%)
Hipertensão arterial sistêmica	295 (77%)
Tabagismo	66 (17%)
Colesterol total (mg/dl)	200 ± 45
Triglicérides (mg/dl)	144 ± 90
DAC prévia	212 (55%)
Doença arterial periférica	21 (5,5%)
Doença cerebrovascular	18 (4,7%)
Escore de mortalidade Grace	111 (92 - 133)

FEVE - fração de ejeção do VE em pacientes submetidos à ecocardiograma. Variação do escore de risco Grace de 99 - 140 é considerada risco intermediário (1-3% de mortalidade hospitalar)¹¹.

similares entre os grupos com escore ≥ 7 e < 7 , indicando que a capacidade preditiva do escore foi independente do tratamento estabelecido - Tabela 2. Para avaliar se a associação entre sangramento e tratamento invasivo ou antitrombótico foi modificada pelo escore, os termos de interação foram calculados por regressão logística. A interação entre o tratamento e o escore ≥ 7 foi significativa para Clopidogrel ($p = 0,02$) e revascularização cirúrgica ($p < 0,001$), e uma tendência foi observada com bloqueadores dos receptores GP IIb/IIIa ($p = 0,06$). Somente indivíduos com um escore ≥ 7 apresentaram aumento de sangramento com esses medicamentos - Figura 2. Quando comparados com pacientes não-cirúrgicos, a cirurgia foi associada com um aumento de 15 vezes em eventos hemorrágicos em indivíduos com um escore ≥ 7 , enquanto o aumento era de apenas 3 vezes se o paciente apresentasse um escore < 7 - Figura 3. De forma inversa, não houve interação entre o escore e a terapia trombolítica ($p = 0,16$) e angioplastia ($p=0,23$).

Relação entre a predição de sangramento e predição de morte isquêmica

Quando o risco de sangramento é diferente do risco isquêmico, há uma definição perfeitamente clara da melhor abordagem em relação às terapias anti-isquêmicas

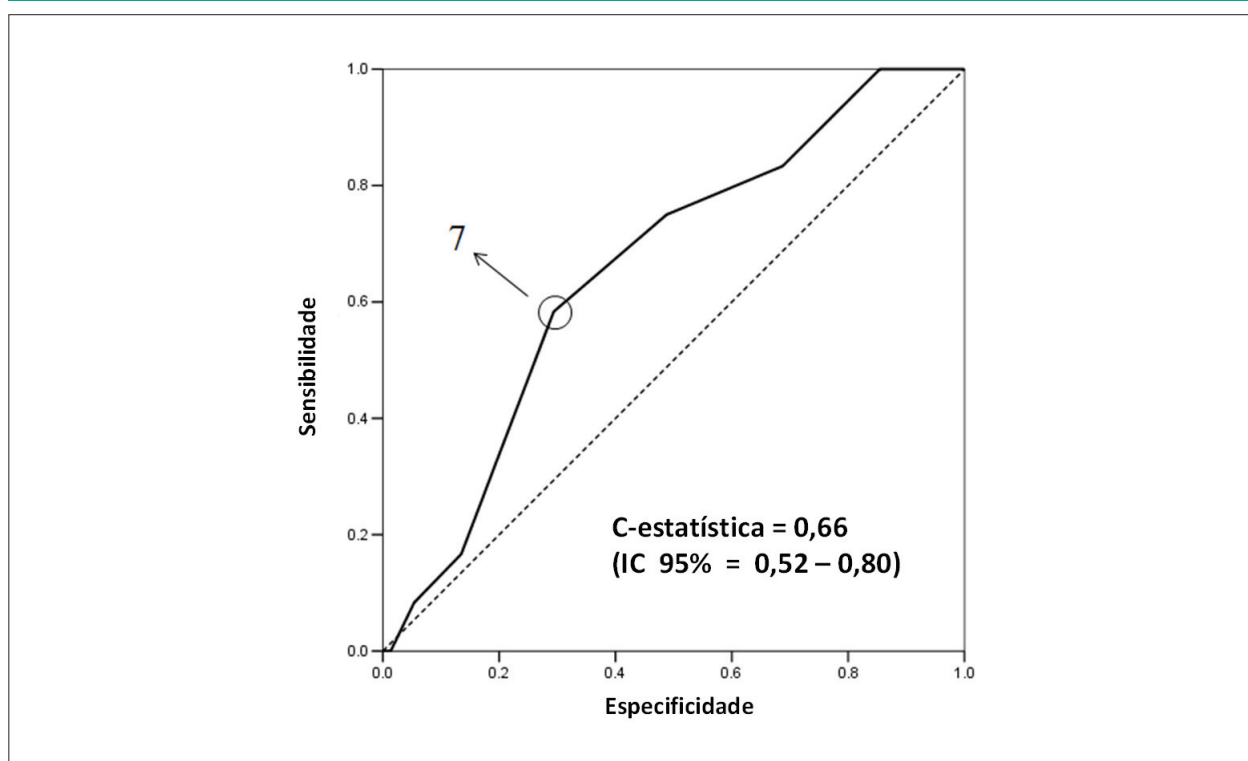


Fig. 1 - Análise da curva ROC do escore hemorrágico em relação à grande evento hemorrágico hospitalar. O número sete indica o valor do ponto de corte de melhor acurácia, com uma sensibilidade de 58% e uma especificidade de 71%.

Tabela 2 - Comparação de medicamentos antitrombóticos e procedimentos intervencionais entre grupos de risco de sangramento

	Escore de Sangramento < 7	Escore de Sangramento ≥ 7	Valor de p
Número	267	116	
Aspirina	251 (94%)	103 (89%)	0,06
Clopidogrel	156 (58%)	62 (53%)	0,31
Heparina BPM	243 (91%)	104 (90%)	0,60
Heparina NF	7 (2,6%)	5 (4,3%)	0,40
Bloqueador de GP IIb/IIIa	37 (14%)	17 (15%)	0,86
Trombolíticos	23 (8,6%)	8 (6,9%)	0,56
Angiografia coronariana	196 (73%)	87 (75%)	0,79
Angioplastia coronariana	119 (45%)	50 (43%)	0,77
CRM	17 (6,4%)	5 (4,3%)	0,42
Aspirina prévia	107 (40%)	44 (38%)	0,67
Warfarina prévia	6 (2,2%)	0	0,18

BPM - baixo peso molecular; NF - não-fracionada; CRM - cirurgia de revascularização do miocárdio.

que aumentam os eventos de sangramento. Portanto, é importante avaliar o escore de sangramento em relação ao escore GRACE. Houve uma correlação positiva entre o escore de sangramento e o escore GRACE ($R=0,59$; $p <$

0,001) - Figura 3. Sessenta e um por cento dos pacientes foram definidos como apresentando baixo risco tanto para sangramento (escore ≥ 7) quanto para a morte isquêmica (escore GRACE ≥ 140), enquanto 11,5% foram classificados como apresentando alto risco por ambos os escores. Por outro lado, os dois escores apresentaram discordância em 28% dos indivíduos, 18% foram definidos como apresentando alto risco de sangramento e baixo risco de morte isquêmica e 9,5% como apresentando baixo risco de sangramento e alto risco de morte isquêmica - Figura 2.

Sangramento como um fator de risco para eventos isquêmicos

Indivíduos que apresentaram grandes eventos hemorrágicos durante a hospitalização apresentaram maior incidência de eventos isquêmicos recorrentes quando comparados aos que não tiveram hemorragia (50% vs 23%, $p=0,03$). De acordo com esses dados, a morte hospitalar foi mais frequente em indivíduos com grandes sangramentos (25% vs 3,5%, $p=0,01$).

Discussão

O presente estudo propôs um escore para estimar o risco de sangramento em indivíduos hospitalizados com SCA. Este escore apresentou um desempenho razoável em relação à discriminação e uma boa calibração, já que indivíduos com um escore ≥ 7 apresentaram uma incidência 3 vezes maior de eventos de sangramento. Além disso, a análise da interação mostrou que o escore foi capaz de

Artigo Original

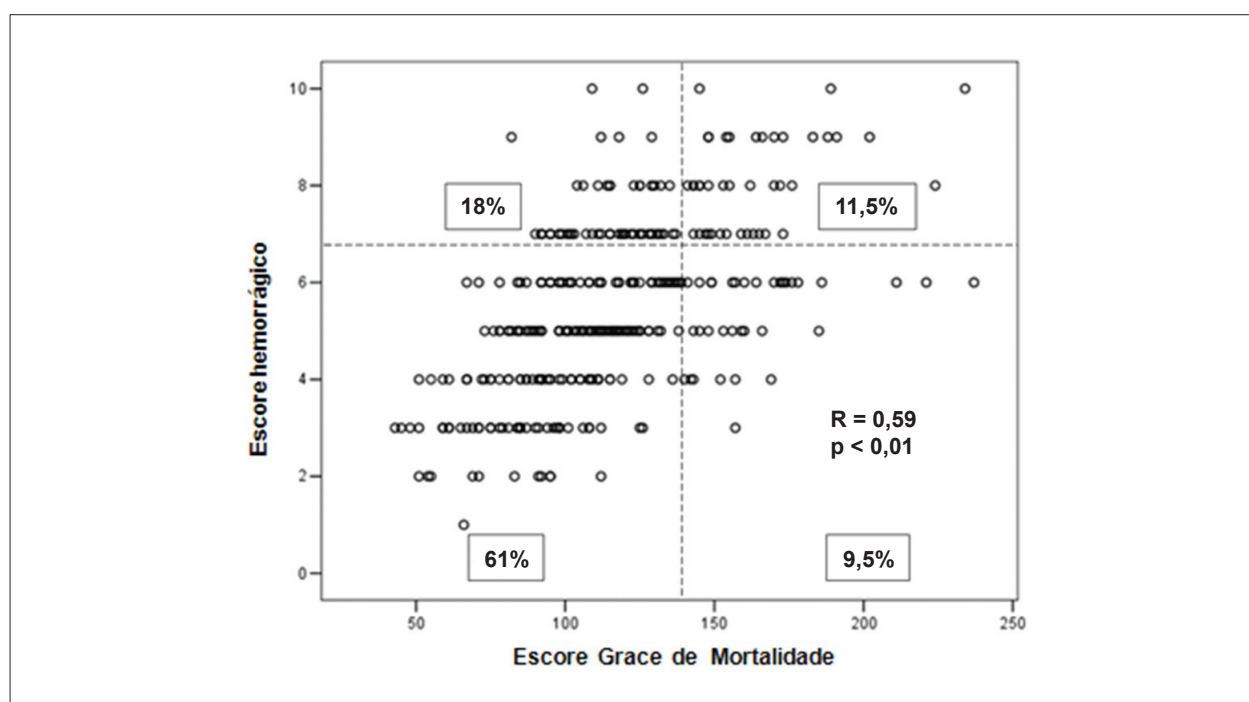


Fig. 2 - Scatter plot da correlação entre o Escore Grace de mortalidade e o escore hemorrágico. A linha horizontal pontilhada divide indivíduos com escore hemorrágico ≥ 7 ou < 7 . A linha vertical pontilhada divide indivíduos com escore Grace ≥ 141 (grupo de alto risco). As porcentagens significam a frequência de indivíduos em cada quadrante determinado pelas linhas pontilhadas.

discriminar indivíduos vulneráveis à eventos de sangramento relacionados com a terapia.

Comparado a escores já validados, a capacidade discriminatória do presente escore medido pela estatística-C de 0,66, pode ser considerada aceitável. Por exemplo, um escore recentemente validado para a predição de sangramento durante intervenção coronariana percutânea foi considerado útil com base na estatística-C de 0,62¹²; o escore de risco TIMI tem uma estatística-C de 0,68 para mortalidade em SCA; e a estatística-C do escore de Framingham varia entre 0,65 e 0,85 de acordo com a população estudada^{13,14}. Por outro lado, devemos reconhecer que estudos adicionais são necessários para identificar novos preditores capazes de melhorar a atual capacidade do escore de sangramento.

Foi observada uma correlação direta entre o escore de sangramento e o escore de mortalidade isquêmica GRACE, provavelmente devido às variáveis comuns entre os dois, tais como idade, função renal e infra ou supradesnivelamento do segmento ST. Apesar disso, de acordo com esses escores, cerca de um terço dos pacientes apresentou um alto risco de sangramento com um baixo risco de isquemia ou vice-versa. Os escores apresentam uma definição clara de risco-benefício para esses pacientes. Para o restante dos pacientes, árvores de decisão mais complexas devem ser usadas com base nas estimativas de risco dos escores.

No presente estudo, a incidência de sangramento de 3,1% foi similar àquela relatada em diferentes coortes^{6-9,15,16}, indicando a validade externa de nossa população amostral. Os estudos diferem em relação às definições de grandes sangramentos. Alguns são conservadores e definem grandes sangramentos

como dependendo exclusivamente das manifestações clínicas, tais como os critérios GUSTO. Outros são mais liberais e utilizam critérios laboratoriais junto com critérios clínicos¹⁷. Escolhemos definir sangramento maior tanto pelos critérios clínicos (hemorragia cerebral, fatal ou necessidade de transfusão) quanto pelos critérios laboratoriais (queda do hematócrito $> 10\%$), porque essa definição de sangramento é mais sensível para detectar complicações indesejáveis.

Diversos estudos relataram preditores independentes de sangramento^{6-9,15,16}. Nós escolhemos usar os dados fornecidos pelo registro GRACE⁹, porque este utilizou a maior coorte, e é um registro puramente observacional, em oposição a algumas coortes originárias de ensaios clínicos^{6,7}. Apesar de algumas variações entre os estudos, em geral as coortes fornecem resultados similares em relação aos preditores. Estes estudos relataram tratamentos antitrombóticos e invasivos como preditores de sangramento. Contudo, nós escolhemos não incluir as variáveis de tratamento no cálculo do escore, para que este se torne mais útil para determinar o risco basal na admissão, antes que as escolhas de tratamento tenham sido feitas.

Limitações do estudo devem ser reconhecidas. Nossa amostra é grande o suficiente para fornecer um grau de certeza aceitável de que nossos resultados não é fruto do acaso, mas a frequência dos eventos de sangramento em cada subgrupo definido pelo escore não deve ser vista como uma estimativa precisa, devido à limitação do tamanho da amostra. Por exemplo, relatamos que um escore de alto risco implica em uma probabilidade de 6% de sangramento. Contudo, o intervalo de confiança de 95% para esta incidência é de 2,7% a 12%. Dessa forma, estudos maiores são necessários para

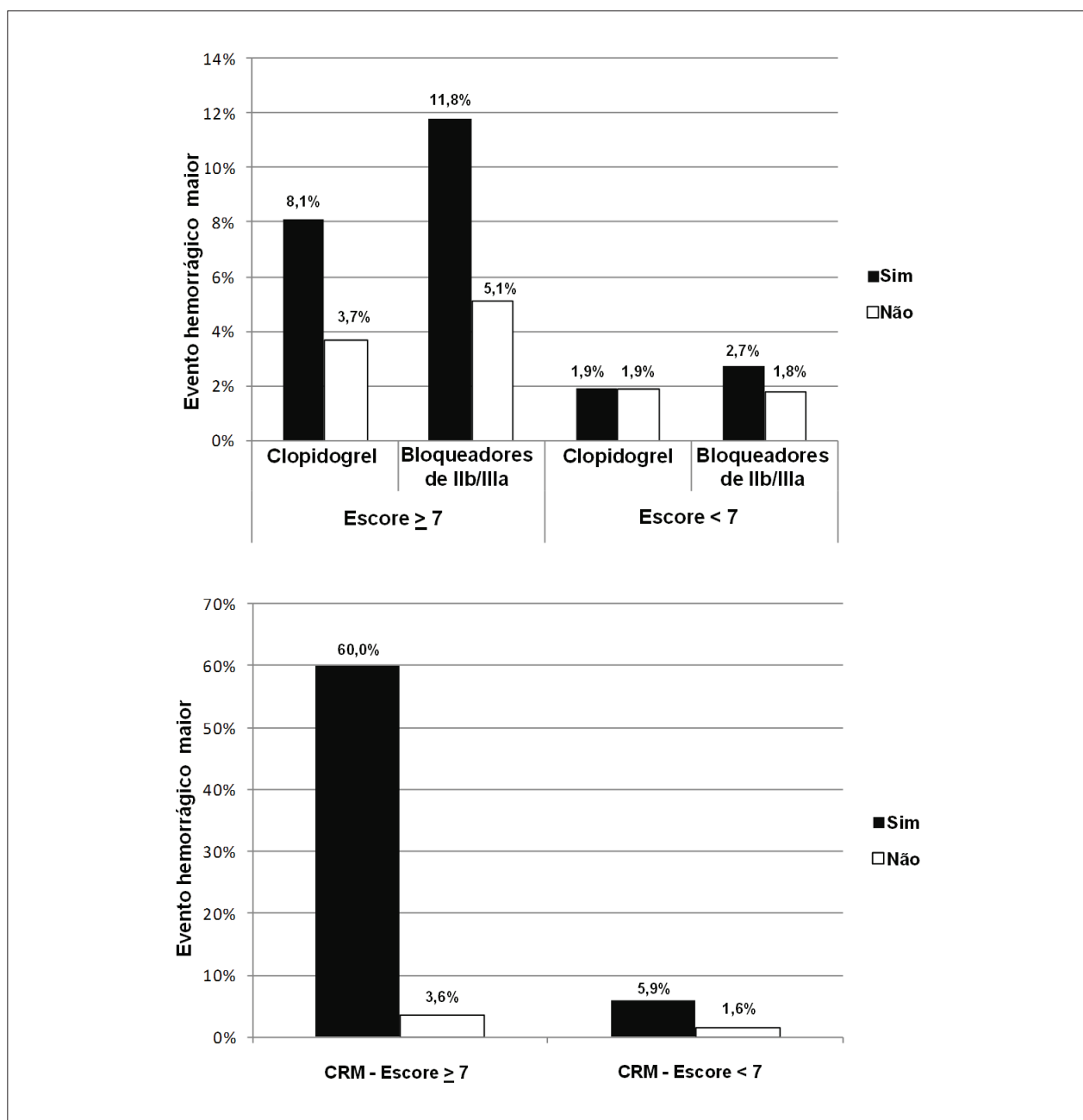


Fig. 3 - Comparação da incidência de grandes eventos hemorrágicos entre indivíduos que receberam ou não clopidogrel, bloqueadores de IIb/IIIa e foram submetidos à cirurgia de revascularização do miocárdio (CRM), estratificados pelo escore hemorrágico ≥ 7 ou < 7 .

melhor quantificar o risco absoluto relacionado aos resultados do escore. Segundo, devido à pequena amostragem, não foi possível estratificar os indivíduos em mais do que três grupos de risco. O escore será mais útil quando estratificar pacientes em diversos grupos de risco de sangramento. Em outras palavras, quando amostras maiores são estudadas, subgrupos de risco maior que 6% serão identificados. Terceiro, embora o efeito benéfico da utilização do escore seja bastante plausível, a eficácia do escore na tomada de decisão clínica ainda precisa ser demonstrada através de estudos clínicos randomizados.

Conclusão

O presente estudo valida um escore para determinar o risco de sangramento durante a hospitalização por SCA e sugere o uso dessa ferramenta como um meio de otimizar as decisões terapêuticas direcionadas à redução de eventos isquêmicos.

Potencial Conflito de Interesses

Declaro não haver conflito de interesses pertinentes.



Artigo Original

Fontes de Financiamento

O presente estudo não teve fontes de financiamento externas.

Vinculação Acadêmica

Não há vinculação deste estudo a programas de pós-graduação.

Referências

1. Steg PG, Goldberg RJ, Gore JM, Fox KA, Eagle KA, Flather MD, et al. Baseline characteristics, management practices, and in-hospital outcomes of patients hospitalized with acute coronary syndromes in the Global Registry of Acute Coronary Events (GRACE). *Am J Cardiol.* 2002; 90 (4): 358-63.
2. Hochman JS, McCabe CH, Stone PH, Becker RC, Cannon CP, DeFeo-Fraulini T, et al. Outcome and profile of women and men presenting with acute coronary syndromes: a report from TIMI IIIB. TIMI Investigators. Thrombolysis in Myocardial Infarction. *J Am Coll Cardiol.* 1997; 30 (1): 141-8.
3. Eagle KA, Lim MJ, Dabbous OH, Pieper KS, Goldberg RJ, Van de WF, et al. A validated prediction model for all forms of acute coronary syndrome: estimating the risk of 6-month postdischarge death in an international registry. *JAMA.* 2004; 291 (22): 2727-33.
4. Anderson JL, Adams CD, Antman EM, Bridges CR, Califf RM, Casey DE Jr, et al. ACC/AHA 2007 guidelines for the management of patients with unstable angina/non ST-elevation myocardial infarction: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Writing Committee to Revise the 2002 Guidelines for the Management of Patients With Unstable Angina/Non ST-Elevation Myocardial Infarction): developed in collaboration with the American College of Emergency Physicians, the Society for Cardiovascular Angiography and Interventions, and the Society of Thoracic Surgeons: endorsed by the American Association of Cardiovascular and Pulmonary Rehabilitation and the Society for Academic Emergency Medicine. *Circulation.* 2007; 116 (7): e148-e304.
5. Antman EM, Hand M, Armstrong PW, Bates ER, Green LA, Halasyamani LK, et al. 2007 Focused Update of the ACC/AHA 2004 Guidelines for the Management of Patients With ST-Elevation Myocardial Infarction: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines: developed in collaboration With the Canadian Cardiovascular Society endorsed by the American Academy of Family Physicians: 2007 Writing Group to Review New Evidence and Update the ACC/AHA 2004 Guidelines for the Management of Patients With ST-Elevation Myocardial Infarction, Writing on Behalf of the 2004 Writing Committee. *Circulation.* 2008; 117 (2): 296-329.
6. Eikelboom JW, Mehta SR, Anand SS, Xie C, Fox KA, Yusuf S. Adverse impact of bleeding on prognosis in patients with acute coronary syndromes. *Circulation.* 2006; 114 (8): 774-82.
7. Manoukian SV, Feit F, Mehran R, Voeltz MD, Ebrahimi R, Hamon M, et al. Impact of major bleeding on 30-day mortality and clinical outcomes in patients with acute coronary syndromes: an analysis from the ACUTITY Trial. *J Am Coll Cardiol.* 2007; 49 (12): 1362-8.
8. Segev A, Strauss BH, Tan M, Constance C, Langer A, Goodman SG. Predictors and 1-year outcome of major bleeding in patients with non-ST-elevation acute coronary syndromes: insights from the Canadian Acute Coronary Syndrome Registries. *Am Heart J.* 2005; 150 (4): 690-4.
9. Spencer FA, Moscucci M, Granger CB, Gore JM, Goldberg RJ, Steg PG, et al. Does comorbidity account for the excess mortality in patients with major bleeding in acute myocardial infarction? *Circulation.* 2007; 116 (24): 2793-801.
10. Cockcroft DW, Gault MH. Prediction of creatinine clearance from serum creatinine. *Nephron.* 1976; 16 (1): 31-41.
11. Granger CB, Goldberg RJ, Dabbous O, Pieper KS, Eagle KA, Cannon CP, et al. Predictors of hospital mortality in the global registry of acute coronary events. *Arch Intern Med.* 2003; 163 (19): 2345-53.
12. Nikolsky E, Mehran R, Dangas G, Fahy M, Na Y, Pocock SJ, et al. Development and validation of a prognostic risk score for major bleeding in patients undergoing percutaneous coronary intervention via the femoral approach. *Eur Heart J.* 2007; 28 (16): 1936-45.
13. Antman EM, Cohen M, Bernink PJ, McCabe CH, Horacek T, Papuchis G, et al. The TIMI risk score for unstable angina/non-ST elevation MI: a method for prognostication and therapeutic decision making. *JAMA.* 2000; 284 (7): 835-42.
14. Prediction of mortality from coronary heart disease among diverse populations: is there a common predictive function? *Heart.* 2002; 88 (3): 222-8.
15. Rao SV, O'Grady K, Pieper KS, Granger CB, Newby LK, Van de WF, et al. Impact of bleeding severity on clinical outcomes among patients with acute coronary syndromes. *Am J Cardiol.* 2005; 96 (9): 1200-6.
16. Moscucci M, Fox KA, Cannon CP, Klein W, Lopez-Sendon J, Montalescot G, et al. Predictors of major bleeding in acute coronary syndromes: the Global Registry of Acute Coronary Events (GRACE). *Eur Heart J.* 2003; 24 (20): 1815-23.
17. Steinhubl SR, Kastrati A, Berger PB. Variation in the definitions of bleeding in clinical trials of patients with acute coronary syndromes and undergoing percutaneous coronary interventions and its impact on the apparent safety of antithrombotic drugs. *Am Heart J.* 2007; 154 (1): 3-11.