

Aline Alexandra Iannoni de Moraes¹, André Zeraik Lima Chammas¹, Jônatas Melo Neto¹, Lucas Cronemberger Maia Mendes¹, Yara Santos Aguiar¹, Rui Fernando Ramos¹

Sangramento em síndrome coronariana aguda sem supradesnivelamento de segmento ST

Bleeding in non-ST-segment elevation acute coronary syndrome

1. Instituto Dante Pazzanese de Cardiologia - São Paulo (SP), Brasil.

RESUMO

O desenvolvimento das terapias antiplaquetárias e antitrombóticas, bem como de uma estratégia intervencionista, resultou em grande melhora da evolução dos pacientes com síndrome coronariana aguda sem supradesnivelamento de segmento ST. Paralelamente ao avanço terapêutico, o sangramento, que pode ser induzido durante o manejo, aumenta o risco

de isquemia recorrente, infarto e morte. Nesta revisão, descrevem-se o benefício e o risco de sangramento que cada medicamento ou estratégia de intervenção apresenta e sugerem-se condutas para o manejo desses pacientes.

Descritores: Sangramento/etiologia; Síndrome coronariana aguda/complicações; Hemorragia gastrointestinal; Hemorragias intracranianas; Trombose; Transfusão

INTRODUÇÃO

Os agentes antiplaquetários e antitrombóticos, juntamente da estratégia intervencionista, revolucionaram o tratamento dos pacientes com síndrome coronariana aguda sem supradesnivelamento de segmento ST (SCASSST). Paralelamente à redução inicial dos eventos isquêmicos nesses pacientes, observou-se aumento na incidência de sangramento. O sangramento grave (sangramento maior) aumenta a mortalidade intra-hospitalar (19,2% *versus* 1,5%),⁽¹⁾ em 30 dias (10% *versus* 2,5%)⁽²⁾ e em 1 ano (35,9% *versus* 7,4%),⁽¹⁾ além de elevar o risco de infarto agudo do miocárdio (IAM),⁽¹⁾ de acidente vascular encefálico (AVE)⁽¹⁾ e a necessidade de revascularização miocárdica de urgência.⁽³⁾ Assim, o sangramento tornou-se o novo desafio no manejo da SCASSST e inspirou a publicação de dois consensos.^(4,5) Ambos, no entanto, pouco discorrem sobre o manejo da complicação e sobre a relação risco-benefício do uso dos diversos agentes antiplaquetários e antitrombóticos.

O objetivo desta revisão de literatura foi descrever o risco de sangramento que cada droga ou intervenção apresenta e sugerir estratégias para o manejo do paciente com sangramento em vigência de SCASSST.

DEFINIÇÃO DE SANGRAMENTO

A pior evolução de pacientes com SCASSST está bem determinada para os casos de sangramento maior. No entanto, evidências apontam que sangramentos de menor gravidade também determinam pior evolução.⁽⁶⁾ Vários são os escores de sangramento entre os estudos. Dentre os quais, destacam-se os de TIMI (*Thrombolysis in Myocardial Infarction*) e de GUSTO (*Global Utilization of Strategies To Open occluded arteries*). O escore TIMI foi o primeiro desenvolvido e, por esse motivo, é

Conflitos de interesse: Nenhum.

Submetido em 27 de Março de 2012
Aceito em 20 de Agosto de 2012

Autor correspondente:

Aline Alexandra Iannoni de Moraes
Avenida Doutor Dante Pazzanese, 500 - Vila Mariana
CEP: 04012-909 - São Paulo (SP), Brasil
E-mail: alineannoni@gmail.com

amplamente empregado, porém apresenta baixa sensibilidade, uma vez que é necessária uma diminuição da hemoglobina em 5 g/dL para que o sangramento seja considerado grave.⁽⁷⁾ O escore GUSTO trouxe consigo maior sensibilidade e melhor correlação com morte e reinfarto em 30 dias e em 6 meses, em relação ao TIMI.⁽⁸⁾ A elaboração de diversos escores (Tabela 1) comprometeu a comparação entre os estudos.

Com a finalidade de padronizar as definições de sangramento, instituições norte-americanas criaram, recentemente, o *Bleeding Academic Research Consortium* (BARC).⁽⁹⁾ Esse escore estratifica o sangramento numa escala de 0 (nenhum sangramento) a 5 (sangramento fatal) e traz, como uma grande vantagem, a possibilidade de avaliar pacientes submetidos à cirurgia de revascularização miocárdica (CRVM).⁽⁹⁾ Uma vez que as definições de sangramento do BARC se deram por meio de consenso, sua validação ainda se faz necessária, e os novos estudos em SCA estão sendo encorajados a utilizar esse escore em associação aos prévios, para que tal validação ocorra num futuro próximo.⁽⁹⁾ Por hora, a comparação entre os desfechos de sangramento entre diversos estudos demanda cautela.

BENEFÍCIOS E RISCOS DO TRATAMENTO DA SCASSST

O conhecimento da relação risco-benefício das diversas ferramentas utilizadas no tratamento da SCA é fundamental para possibilitar a individualização terapêutica (Tabela 2).

O ácido acetilsalicílico (AAS) foi um dos primeiros medicamentos estudados no tratamento da SCASSST e consagrou-se ao demonstrar a redução de óbito cardiovascular em 56%.⁽¹⁰⁾ Seu efeito antiplaquetário é irreversível e consequente à ação inibitória sobre o tromboxano A2. Doses diárias, de 75 a 100 mg, em longo prazo, proporcionam o mesmo benefício

que doses maiores que 200 mg e reduzem em 1,8% a incidência de sangramento maior, segundo os critérios do CURE (*Clopidogrel in Unstable angina to prevent Recurrent Events*).⁽¹¹⁾ O local mais comum de sangramento causado pelo AAS é o trato gastrointestinal, com seu uso crônico aumentando o risco absoluto em 0,12% ao ano.⁽¹²⁾ O AAS aumenta o risco de sangramento intracraniano em 1,65 vez (com aumento do risco absoluto anual de 0,03%).⁽¹²⁾ Frente ao grande benefício sobre mortalidade que o AAS traz no tratamento e na prevenção secundária, o risco de sangramento dificilmente justifica sua não prescrição. Assim, o AAS está contraindicado somente em casos de hipersensibilidade conhecida, úlcera péptica ativa, discrasia sanguínea ou hepatopatia grave.⁽¹³⁾

Uma alternativa aos pacientes alérgicos ao AAS é o clopidogrel, um tienopiridínico. Esse grupo de drogas antagoniza a ativação plaquetária mediada pela adenosina difosfato (ADP), que age sobre o receptor P2Y12.⁽¹³⁾ A associação entre AAS e clopidogrel, na dose de ataque de 300 mg, seguida de 75 mg de manutenção, demonstrou-se capaz de reduzir o desfecho de morte cardiovascular, IAM ou AVE em 20% quando comparada ao uso isolado do AAS.⁽¹⁴⁾ Vale ressaltar que esse benefício foi guiado pela redução de IAM.⁽¹⁴⁾

A terapia antiplaquetária dupla aumenta a incidência de sangramento grave, segundo o escore CURE.⁽¹⁴⁾ A utilização isolada do AAS, na dose de 100 mg, no estudo CURE, resultou em uma taxa de sangramento de 1,9%, elevando-se para 3,0% quando associado ao clopidogrel. Doses diárias de AAS maiores do que 200 mg aumentaram a incidência de sangramento para 3,7%, quando em uso isolado, e para 4,9%, quando em associação ao clopidogrel.⁽¹⁴⁾ No entanto, esse aumento não se deu à custa de sangramento fatal ou de AVE hemorrágico, mas sim pela necessidade de transfusão de concentrados de

Tabela 1 - Critérios definidores de sangramento maior dos principais escores de sangramento em síndrome coronariana aguda, sem supradesnivelamento de segmento ST

Escores	Local do sangramento	Decréscimo da hemoglobina	Transfusão de concentrado de hemácias	Morte por hemorragia	Outros
TIMI*	Intracraniano	Hb > 5g/dL	-	-	-
GUSTO	Intracraniano	-	Necessidade de transfusão associada à instabilidade hemodinâmica	Hemorragia fatal	Instabilidade hemodinâmica
ACUITY	Intracraniano ou intraocular	Hb ≥ 3 g/dL e fonte do sangramento conhecida; Hb ≥ 4 g/dL e fonte desconhecida	Necessidade de transfusão	-	Hematoma > 5 cm de diâmetro ou com necessidade de intervenção no local
CURE	Intracraniano sintomático ou intraocular com déficit visual	Hb ≥ 5 g/dL	≥ 2 U	Hemorragia fatal	Instabilidade hemodinâmica ou necessidade de intervenção no local
OASIS-5	Intracraniano sintomático, intraocular ou retroperitoneal	Hb ≥ 3 g/dL associada à hemorragia franca	≥ 2 U	Hemorragia fatal	-
OASIS-7	Intracraniano sintomático	Hb ≥ 5g/dL	≥ 2 U	Hemorragia fatal	Hemorragia relacionada à cirurgia de revascularização miocárdica
PLATO*	Intracraniano e tamponamento cardíaco	Hb ≥ 5g/dL	≥ 4 U	Hemorragia fatal	Instabilidade hemodinâmica

Adaptado de: Fifth Organization to Assess Strategies in Acute Ischemic Syndromes Investigators et al.,⁽⁶⁾ Steinhilb et al.,⁽⁷⁾ Peters et al.,⁽¹¹⁾ CURRENT-OASIS 7 Investigators et al.,⁽¹⁷⁾ Antman et al.,⁽¹⁸⁾ Wallentin et al.,⁽²⁰⁾ Ferguson et al.,⁽²⁵⁾ Stone et al.⁽²⁷⁾ Hb - hemoglobina sérica. * Escores que também contemplam pacientes com síndrome coronariana aguda sem supradesnivelamento de segmento ST.

Tabela 2 - Tratamento da síndrome coronariana aguda sem supradesnivelamento de segmento ST e risco de sangramento

Droga	Escore utilizado	Incidência de sangramento grave (absoluta) (%)	Incidência de sangramento grave (relativa)	Motivo do aumento/redução do sangramento
AAS ≥ 200 mg <i>versus</i> ≤ 100 mg	CURE	3,7 <i>versus</i> 1,9	-	Aumento de sangramento que leva a risco de morte e hemorragia de TGI
Clopidogrel 300/75 mg + AAS 100 mg <i>versus</i> AAS 100 mg isolado	CURE	3,0 <i>versus</i> 1,9	1,38 (1,13-1,67)	Aumento da necessidade de transfusão de 2 U de concentrado de hemácias
Clopidogrel 600 mg/150 mg/75 mg <i>versus</i> dose convencional*	CURRENT-OASIS-7 TIMI	2,5 <i>versus</i> 2,0 1,7 <i>versus</i> 1,3	1,24 (1,05-1,46) 1,26 (1,03-1,54)	Aumento da necessidade de transfusão de 2 U de concentrado de hemácias
Prasugrel 60 mg/10 mg <i>versus</i> clopidogrel em dose convencional*	TIMI Relacionado à CRVM	2,4 <i>versus</i> 1,8 13,4 <i>versus</i> 3,2	1,32 (1,03-1,68) 4,73 (1,90-11,82)	Aumento do sangramento fatal Aumento do sangramento relacionado à CRVM
Ticagrelor <i>versus</i> clopidogrel em dose convencional*	PLATO TIMI	11,6 <i>versus</i> 11,2 7,9 <i>versus</i> 7,7	1,04 (0,95-1,13) 1,03 (0,93-1,15)	Não houve aumento do sangramento grave total, porém houve aumento do sangramento não relacionado à CRVM
Abciximabe <i>versus</i> placebo	TIMI	1,4 <i>versus</i> 1,4	1,00 (0,5-1,08)	Não houve aumento do sangramento maior
Tirofiban prolongado <i>versus</i> tirofiban por curto período	TIMI	3,9 <i>versus</i> 3,0	1,31 (0,46-3,7)	Não houve sangramento intracraniano
Heparina não fracionada <i>versus</i> AAS isolado	Redução do Hb em 2g/dL e necessidade de transfusão	-	1,99 (0,52-7,65)	Aumento da necessidade de transfusão e redução da Hb
Enoxaparina <i>versus</i> HNF	TIMI GUSTO	9,1 <i>versus</i> 7,6 2,7 <i>versus</i> 2,2	-	Aumento do sangramento relacionado à CRVM
Bivalirudina <i>versus</i> HNF ou enoxaparina associados à IGPIIb/IIIa	ACUITY TIMI	11,8 <i>versus</i> 9,1 1,9 <i>versus</i> 0,9	0,53 (0,43-0,65)	Redução do sangramento retroperitoneal, do sítio de punção, da queda da Hb e da necessidade de transfusão
Fondaparinux <i>versus</i> enoxaparina	OASIS-5 TIMI	2,2 <i>versus</i> 4,1	0,52 (0,44-0,61) 0,55 (0,41-0,74)	Redução de sangramento fatal, retroperitoneal, que requer intervenção cirúrgica ou transfusão. Não reduziu sangramento intracraniano
Estratégia invasiva precoce <i>versus</i> inicialmente conservadora	-	4,2 <i>versus</i> 2,8	1,65 (1,20-2,26)	Aumento do sangramento em sítio de punção
Via radial <i>versus</i> via femoral**	-	0,05 <i>versus</i> 2,3	0,27 (0,16-0,45)	Redução do sangramento em sítio de punção

Adaptado de: Fifth Organization to Assess Strategies in Acute Ischemic Syndromes Investigators et al.,⁽⁶⁾ Peters et al.,⁽¹¹⁾ CURRENT-OASIS 7 Investigators et al.,⁽¹⁷⁾ Antman et al.,⁽¹⁸⁾ Wallentin et al.,⁽²⁰⁾ Kastrati et al.,⁽²²⁾ Neumann et al.,⁽²³⁾ Ferguson et al.,⁽²⁵⁾ Stone et al.,⁽²⁷⁾ Koreny et al.,⁽³³⁾ AAS - ácido acetilsalicílico; TGI - trato gastrointestinal; CRVM - cirurgia de revascularização miocárdica; Hb - hemoglobina; HNF - heparina não fracionada; IGP - inibidores da glicoproteína. * Estudos que também avaliaram pacientes com síndrome coronariana aguda com supra de segmento ST; ** Estudo que avaliou a intervenção coronária percutânea também em pacientes com doença estável.

hemácias, com os locais mais frequentes de sangramento tendo sido os sítios de punção arterial e o trato gastrointestinal.⁽¹⁴⁾

A suspensão do clopidogrel 5 dias antes da CRVM não aumentou o risco de sangramento cirúrgico.⁽¹⁴⁾ Em caso de suspensão por um período menor do que 5 dias, o risco de sangramento aumentou em 1,53 vez.⁽¹⁴⁾

O clopidogrel é uma pró-droga que necessita de metabolização hepática para ativação, trazendo consigo a inconveniência de uma taxa de não respondedores de cerca de 20%.⁽¹⁵⁾ O aumento da dose de ataque para 600 mg, seguido de 150 mg ao dia, durante 6 dias, e pela manutenção com 75 mg ao dia demonstrou melhora da ação antiplaquetária.⁽¹⁶⁾ Esse efeito, no entanto, não se traduziu em redução de eventos⁽¹⁷⁾ e a dose mais elevada aumentou o sangramento grave em 0,5%. Vale ressaltar que tal aumento se dá à custa da maior necessidade de transfusão sanguínea, mas não de sangramento fatal ou intracraniano.⁽¹⁷⁾

Sob a mesma premissa, surgiu outro tienopiridínico, o prasugrel, com taxa de não respondedores de 3% na dose de ataque de 60 mg.⁽¹⁵⁾ O prasugrel se mostrou capaz de reduzir o IAM fatal (0,4% *versus* 0,7%) e não fatal (7,4% *versus* 9,4%), além de prevenir trombose de *stent* (1,1%

versus 2,4%), quando comparado ao clopidogrel, na dose convencional para tratamento de SCA, em pacientes submetidos à estratégia invasiva precoce.⁽¹⁸⁾ A antiagregação plaquetária mais potente se seguiu, no entanto, de aumento na incidência de sangramento maior em 1,32 vez, com aumento de sangramento fatal (0,4 *versus* 0,1%).⁽¹⁸⁾ O risco de sangramento relacionado à CRVM aumenta em 10% com o uso do prasugrel.⁽¹⁸⁾ Quando avaliado o benefício líquido, pacientes com idade superior a 75 anos, menos de 60 kg ou que possuam histórico de AVE ou de acidente isquêmico transitório (AIT) não se beneficiaram do uso do prasugrel.⁽¹⁸⁾

Os tienopiridínicos inibem o receptor P2Y12 de forma irreversível; o ticagrelor, uma ciclopentiltriazolopirimidina, o faz de forma reversível.^(19,20) Por não necessitar de metabolização hepática para sua ação antiplaquetária, não há resistência à droga, e seu início de ação é mais rápido.⁽¹⁹⁾ Ao ser avaliado para uso clínico em pacientes com SCA, submetidos ou não à estratégia invasiva precoce, o ticagrelor, em comparação ao clopidogrel, reduziu a incidência de óbito vascular, IAM ou AVE em 16% à custa da redução do óbito vascular (21%) e do IAM (16%).⁽²⁰⁾ O ticagrelor é, desse modo, o primeiro

antiplaquetário a reduzir óbito cardiovascular e total desde os estudos com o AAS.

Ao contrário do prasugrel, o ticagrelor não aumentou a incidência de sangramento maior total, porém determinou aumento do sangramento não relacionado à CRVM em 1,19 vez pelos critérios de PLATO e em 1,25 vez pelos critérios de TIMI.⁽²⁰⁾ Também resultou em aumento do sangramento intracraniano fatal (0,1% *versus* 0,01%).⁽²⁰⁾ Considerando o NNT (sigla do inglês *number needed to treat*) de 53 e o NNH (sigla do inglês *number needed to harm*) de 142 para sangramento maior, o benefício líquido se dá em favor da substituição do clopidogrel pelo ticagrelor.⁽²⁰⁾

Quanto aos inibidores da glicoproteína GPIIb/IIIa (IGP IIb/IIIa), o benefício de sua aplicação tem sido restrito aos pacientes com SCASSST de alto risco e que apresentam baixo risco de sangramento.⁽²¹⁾ O melhor momento para iniciar sua aplicação é a sala de hemodinâmica, uma vez que o benefício desses medicamentos se dá primariamente em pacientes submetidos à angioplastia.⁽²¹⁾ Inicialmente, o uso de altas doses de IGPIIb/IIIa e a falta do ajuste da dose de heparina não fracionada (HNF) resultaram em taxas inaceitáveis de sangramento. A correção da dose da HNF e a redução da dose dos IGP IIb/IIIa levaram à melhora do perfil de segurança desses fármacos.⁽²¹⁾

A associação entre AAS e clopidogrel com dose de ataque de 600 mg ao abciximabe aplicado na sala de hemodinâmica em pacientes com IAM, sem supradesnívelamento de ST e submetidos ao tratamento percutâneo reduz a incidência de óbito ou IAM em 25% quando comparado ao placebo.⁽²²⁾ O abciximabe, nessas condições, não resultou em aumento do sangramento maior, quando avaliado pelo escore TIMI, com risco de sangramento relativamente baixo (1,4%).⁽²²⁾

A combinação entre AAS, clopidogrel (na dose de ataque de 600 mg) e tirofiban foi utilizada no estudo ISAR-COOL.⁽²³⁾ A incidência absoluta de sangramento maior foi de 3,9% no grupo submetido à intervenção precoce e de 3% no grupo controle, sem ocorrência de sangramento intracraniano.

O menor risco de sangramento e o maior número de estudos com o abciximabe o tornam o IGPIIb/IIIa de escolha na intervenção. A associação entre AAS, clopidogrel e tirofiban, antes da intervenção percutânea, é uma escolha razoável para pacientes com isquemia refratária e baixo risco de sangramento, e o tirofiban pode ser utilizado em casos de contraindicação ao clopidogrel.^(21,23)

Os anticoagulantes associados aos antiplaquetários possuem um papel importante no tratamento da SCASSST. A HNF foi o primeiro anticoagulante estudado. Sua ação ocorre pela ligação à antitrombina e consequente neutralização da trombina e do fator Xa.⁽¹³⁾ Associada ao AAS, quando comparada ao AAS utilizado de forma isolada, a HNF reduziu

o risco de IAM e de morte em 33%.⁽²⁴⁾ No entanto, houve um aumento do sangramento maior em 1,99 vez devido à redução a taxa de hemoglobina e ao aumento da necessidade de hemotransfusão.⁽²⁴⁾

Apenas um terço das moléculas da HNF possui ação anti-coagulante - aquelas que possuem um mínimo de 18 unidades polissacarídeas, correspondendo à cerca de 6.000 daltons.⁽¹³⁾ Verificou-se que as cadeias polissacarídes da HNF podem ser despolimerizadas de forma a obter compostos de baixo peso molecular. Esses compostos recebem o nome genérico de heparinas de baixo peso molecular (HBPM), das quais a mais estudada, na SCASSST, é a enoxaparina.⁽¹³⁾ O estudo SYNERGY (*Superior Yield of the New strategy of Enoxaparin, Revascularization, and Glycoprotein inhibitors*) demonstrou a não inferioridade no desfecho de eficácia para a enoxaparina em relação à HNF.⁽²⁵⁾ O sangramento maior, definido pelo escore TIMI, aumentou em aproximadamente 1,5% com o uso da enoxaparina, mas não aumentou quando avaliado pelos critérios de GUSTO.⁽²⁵⁾ Essa diferença entre os escores ocorre porque a enoxaparina induziu à redução da hemoglobina na CRVM, mas não aumentou o sangramento intracraniano ou causou instabilidade hemodinâmica.⁽²⁵⁾ Possivelmente, o aumento do sangramento encontrado nos estudos tenha sido decorrente do *crossover* entre HNF e a enoxaparina.⁽²⁵⁾ Por esse motivo, o *crossover* entre as heparinas, durante o tratamento da SCASSST, é desencorajado.⁽²¹⁾ Assim, associando a não inferioridade à comodidade posológica e considerando que o aumento do sangramento não determina risco de morte imediata ou seqüela neurológica, a enoxaparina tornou-se a heparina mais utilizada no tratamento da SCASSST.

Em indivíduos obesos e naqueles portadores de disfunção renal, há risco de superestimação no cálculo da dose de enoxaparina, sendo prudente monitorar a atividade anti-Xa. Valores de atividade anti-Xa > 1,8 IU/mL aumentam o sangramento grave e valores < 0,5 resultam em risco de trombose.⁽²⁶⁾ Uma alternativa para esses pacientes é a preferência pela HNF, que possui monitorização mais difundida.

A bivalirudina, um inibidor direto da trombina, mostrou-se eficaz em reduzir o sangramento maior em 1 e 3%, quando avaliado pelos escores TIMI e ACUITY, respectivamente. A comparação se deu contra a HNF ou enoxaparina em associação a um IGPIIb/IIIa no tratamento da SCASSST.⁽²⁷⁾ O benefício da bivalirudina sobre a segurança ocorre sem comprometer a eficácia sobre os desfechos trombóticos, mas não se traduz em redução de eventos cardiovasculares.⁽²⁷⁾

Finalmente, o fondaparinux, o único inibidor seletivo do fator X ativado disponível para uso clínico, trouxe o benefício de redução da mortalidade em 30 dias (2,9% *versus* 3,5%) e em 6 meses (5,8% *versus* 6,5%) quando comparado à enoxaparina.⁽⁶⁾ O impacto sobre a mortalidade se relaciona à redução

do sangramento maior em 48% nos primeiros 9 dias de seguimento e que se manteve após até 6 meses do tratamento. Os resultados do estudo OASIS-5 (*Organization to Assess Strategies in Acute Ischemic Syndromes 5*) demonstraram que o fondaparinux reduziu todos os tipos de sangramento incluídos na definição do estudo, exceto pelo intracraniano.⁽⁶⁾ No entanto, esse estudo foi realizado antes de os dados do SYNERGY terem sido publicados, de forma que o malefício do *crossover* entre heparinas ainda não era conhecido. Assim, recomendava-se a aplicação da HNF durante os procedimentos de angioplastia, caso o intervalo da última dose da droga sob investigação fosse superior a 6 horas. Ao final do estudo, a frequência com que o grupo tratado com enoxaparina recebeu HNF foi 10% maior do que a do grupo fondaparinux.⁽⁶⁾ Os autores advogam que o aumento do sangramento no grupo tratado com enoxaparina não pode ser explicado pelo *crossover* entre as heparinas.⁽⁶⁾ Baseiam-se no fato de o benefício ter se mantido na análise do subgrupo dos pacientes que não receberam HNF. Concluiu-se que, apesar de grandes diretrizes de SCASSST^(21,28) apresentarem o fondaparinux como indicação Classe I para seu tratamento, a adoção do conceito de que o fondaparinux reduz sangramento nessa população pode ser equivocada. A droga não foi novamente testada contra a enoxaparina sem a aplicação de HNF durante a angioplastia. Ressalta-se, ainda, que a enoxaparina também tem Classe I de indicação nos mesmos consensos.^(21,28) Finalmente, os pacientes tratados com fondaparinux precisam receber um bolo adicional de HNF na dose de 80 UI/kg, durante a intervenção percutânea, para reduzir o risco de trombose de cateter, que aumenta de 0,4% para 0,9% quando comparada à enoxaparina.^(6,29)

Enquanto muito se discute sobre qual medicação confere melhor risco-benefício no tratamento da SCASSST, ressalta-se que uma das causas mais comuns de sangramento é o uso de dose inadequada das medicações antiplaquetárias e anticoagulantes. Em registro recente, foi observado que 42% dos pacientes com SCA recebiam ao menos uma medicação antitrombótica em excesso e estima-se que até 15% dos sangramentos volumosos sejam consequentes à dose incorreta das medicações.⁽³⁰⁾ Outra precaução, ao preferir o uso dos novos anticoagulantes, é a de que, uma vez ocorrendo sangramento volumoso, tais drogas carecem de antídotos específicos, ao contrário da bem conhecida protamina na reversão do efeito da HNF (Tabela 3).

A estratégia invasiva precoce na SCASSST reduz o risco absoluto de óbito cardiovascular ou IAM não fatal em 19% (redução de risco absoluto de 3,2%) ao longo de 5 anos.⁽³¹⁾ O benefício é ainda maior na população com SCASSST de alto risco.⁽³⁾

Estima-se que a estratégia invasiva precoce aumente o risco de sangramento grave em 2,4%.⁽³²⁾ O local mais comum de sangramento é o próprio sítio de punção e as complicações

variam desde o hematoma e a fistula arteriovenosa até o pseudoaneurisma e o sangramento retroperitoneal.⁽³³⁾

TRATAMENTO DO SANGRAMENTO EM SCASSST

O sangramento mais comum em SCA é a hemorragia digestiva alta (HDA) e o mais temido é o sangramento intracraniano.

Não há estudos envolvendo o tratamento de pacientes com HDA em vigência de SCA. No entanto, as condutas sugeridas por Tan et al.⁽³⁴⁾ para pacientes com HDA em uso de terapia antiplaquetária prolongada, após intervenção percutânea, parecem adequadas como guia na avaliação de pacientes com SCASSST. Indicam o uso de inibidores de bomba de prótons e suspensão do AAS e do clopidogrel durante as primeiras 24 horas do sangramento, já que esse período sem uso de antiagregantes não parece ser suficiente para aumentar o risco de eventos isquêmicos. O objetivo é determinar o risco de ressangramento e de morte, que é dado pelo escore de Rockall⁽³⁵⁾ ao associar dados da endoscopia digestiva alta (EDA) a parâmetros clínicos (Tabela 4).⁽³⁴⁾

Caso o escore de Rockall seja <5, o risco de recorrência do sangramento e de óbito é baixo, 14% e 5%, respectivamente.⁽³⁵⁾ Assim, a conduta é reiniciar a terapia antiplaquetária dupla.⁽³⁴⁾ Escores mais elevados resultam em aumento do risco de ressangramento e óbito,⁽³⁵⁾ sugerindo-se a suspensão do AAS por 2 semanas devido ao seu efeito não apenas antiplaquetário, como também lesivo à mucosa gastrintestinal. Nesses casos o clopidogrel deve ser utilizado isoladamente.⁽³⁴⁾

Em casos de sangramento contínuo, deve-se avaliar cuidadosamente o risco de trombose do *stent*, consistindo em situação de alto risco a presença de disfunção sistólica ventricular, *diabetes mellitus*, insuficiência renal, *stent* com comprimento maior que 20 mm, intervenção coronária há menos de 3 meses para os *stents* de metal e menos de 12 meses para os farmacológicos. O local de implante do *stent* e a área de miocárdio em risco devem ser considerados. Caso o risco do sangramento seja considerado como maior do que o risco de trombose do *stent*, recomenda-se a suspensão do AAS e do clopidogrel, mas com reavaliações diárias, com o objetivo de reiniciar o clopidogrel em 1 a 2 semanas.⁽³⁴⁾

Vale ressaltar que a suspensão do AAS aumenta o risco de trombose do *stent* em mais de 1,8 vez. Em pacientes com *stent* farmacológico, a suspensão do clopidogrel e do AAS, nos primeiros 30 dias de seguimento, confere risco de trombose de 29%.⁽³⁴⁾

Não há estudos avaliando o tratamento do sangramento intracraniano em pacientes com SCA. As análises sobre reversão do tratamento antiplaquetário e anticoagulante na população geral podem auxiliar na decisão terapêutica.

Tabela 3 - Recomendações para o uso dos antídotos para reversão dos anticoagulantes e antiplaquetários

Anticoagulante	Tempo para restauração da hemostasia após a suspensão	Antídoto	Dose	Farmacocinética	Monitorização	Considerações
HNF	3-4 horas	Sulfato de protamina	1 mg para cada 100 U de HNF administradas nas últimas 4 horas. Considerar a meia-vida da heparina	Manter a dose em menos de 100 mg em 2 horas; administrar 50% da dose inicialmente, com doses subsequentes tituladas de acordo com a resposta do sangramento	TTPa	Aplicar lentamente (até 5 mg/minuto), para reduzir o risco de hipotensão e bradicardia
HBPM	12-24 horas	Sulfato de protamina	1 mg para cada 1 mg de enoxaparina administrada nas últimas 4 horas; a meia-vida da HBPM deve ser considerada	Manter a dose em menos de 100 mg em 2 horas; administrar 50% da dose inicialmente, com doses subsequentes tituladas de acordo com a resposta do sangramento	TTPa, TP, atividade anti-Xa	Aplicar lentamente (até 5 mg/minuto) para reduzir o risco de hipotensão e bradicardia
Inibidores de Fator Xa	Fondaparinux: 24-30 horas	Fator VIIa recombinante	90 µg/kg, mas sem consenso	Efeito imediato, duração de 2 a 6h	TTPa, TP/RNI, tempo de formação de trombina, potencial endógeno de protrombina e tromboelastografia	Estudos de relatos de caso Avaliada apenas em voluntários saudáveis, sem sangramento ativo
	Idraparinax: 5-15 dias	CCPa	20 U/kg, mas sem consenso	Efeito em minutos, duração de 12 a 24 horas		
Inibidores diretos da trombina	De forma geral, cerca de 12 horas		0,3 µg/kg diluído em solução salina, aplicar em 15 minutos Pelo menos 10 U	Efeito imediato, pode-se repetir a dose em intervalos de 8 a 12 horas	RNI, TTPa e tempo de trombina	Doses repetidas estão associadas a taquifilaxia, hiponatremia e convulsões, principalmente em crianças com menos de 2 anos 10 U de crioprecipitado aumentam o fibrinogênio em cerca de 0,7 g/L Evidência limitada sobre sua eficácia
AAS	5-10 dias		Ácido e-aminocaproico 0,1 a 0,15 g/kg IV durante 30 minutos, seguido de infusão de 0,5 a 1 g/hora até que o sangramento pare; ou ácido tranexâmico 10 mg/kg IV a cada 6 a 8 horas até que cesse o sangramento			
			Iniciar com 2 U DDAVP Crioprecipitado Antifibrinolíticos	Efeito em 15-30 minutos Efeito em 15-30 minutos		
Clopidogrel	5 dias	Transfusão de plaquetas	Plasma fresco congelado DDAVP Transfusão de plaquetas	Efeito em 15-30 minutos Efeito em 15-30 minutos		Pode utilizar DDAVP associado à transfusão plaquetária

Adaptado de: Levi et al.⁽³⁹⁾ HNF - heparina não fracionada; TTPa - tempo parcial de tromboplastina ativado; HBPM - heparina de baixo peso molecular; TP - tempo de protrombina; CCPa - concentrado de complexo de protrombina ativada; RNI - relação normalizada internacional; IV - intravenoso; AAS - ácido acetilsalicílico; DDAVP - desmopressina .

Tabela 4 - Escore de Rockall para risco de ressangramento e de morte em pacientes com hemorragia digestiva

Pontuação	0	1	2	3
Idade (anos)	<60	60-79	>80	-
Choque circulatório	Ausente	FC > 100 bpm	PAS < 100 mmHg	-
Comorbidades	Nenhuma	Nenhuma	Insuficiência cardíaca CMP isquêmica	Insuficiência renal ou hepática Malignidade avançada
Achados na EDA	Sem lesão OU Mallory-Weiss sem sangramento recente	Todos os outros achados	Malignidade de TGIA	-
Estigmas de sangramento recente	Nenhum ou pontos escuros	-	Coágulo aderido Visualização de vaso	-

Fonte: adaptado de Tan et al.⁽³⁴⁾ e de Rockall et al.⁽³⁵⁾ FC - frequência cardíaca; bpm - batidas por minuto; PAS - pressão arterial sistólica; CMP - cardiomiopatia; EDA - endoscopia digestiva alta; TGIA - trato gastrointestinal alto. Escore ≤5: risco de ressangramento ≤14,1% e risco de óbito ≤5,3%; escore >5: risco de ressangramento ≥24,1% e risco de óbito ≥ 10,8%.

Os poucos estudos que avaliaram a transfusão de plaquetas em sangramento intracraniano, em pacientes que utilizam drogas antiplaquetárias, não demonstraram que a transfusão resulte em benefício sobre a mortalidade. No entanto, trata-se de estudos retrospectivos e que não esclareceram o tempo entre a admissão e a administração de plaquetas e, tampouco, a dose utilizada.⁽³⁶⁾ A morbidade que o sangramento intracraniano encerra deve ser pesada contra a área de miocárdio em risco para trombose. Caso se opte pela transfusão, sugere-se a dose de 10 U de plaquetas após 300 mg de clopidogrel e de 12,5 U após ataque de 600 mg.⁽³⁷⁾

A função plaquetária também pode ser melhorada com a aplicação de desmopressina ou de fator VII ativado recombinante (fator VIIar). Ambas as estratégias foram comparadas à transfusão plaquetária em pacientes com sangramento demonstrado na tomografia de crânio, após trauma craniocéfálico, e sugere-se que a transfusão seja superior.⁽³⁸⁾ Vale ressaltar que a capacidade de reversão do efeito antiplaquetário do clopidogrel pela desmopressina foi demonstrada *in vitro*, ainda não tendo sido estudada *in vivo*.⁽³⁹⁾ Enfatiza-se, ainda, que o fator VIIar é associado a maior risco de trombose,⁽⁴⁰⁾ que sua dose ideal ainda não está definida⁽⁴¹⁾ e que não há teste laboratorial padronizado para monitorar sua ação. Assim, recomenda-se a administração de fator VIIar apenas em casos de sangramento incontrolável (Tabela 3).⁽⁴²⁾

A antiagregação conferida pelos inibidores de glicoproteína IIb/IIIa tem curta duração quando se utiliza o tirofiban, que tem meia vida de apenas 6 horas. Já o abciximabe pode ser encontrado no plasma após até 7 dias de sua administração. A transfusão de plaquetas pode reverter os efeitos enquanto se aguarda a eliminação do abciximabe, mas a anti-

gregação conferida pelo tirofiban não pode ser revertida pela transfusão plaquetária.⁽⁴³⁾

Quanto aos anticoagulantes, os estudos são direcionados à terapia de anticoagulação oral, mas alguns pacientes incluídos recebiam heparina. A reversão agressiva da relação normalizada internacional (RNI) reduz a mortalidade de 37 para 10%.⁽⁴⁴⁾ Assim, a área de miocárdio em risco deve ser muito importante para sobrepujar o benefício de se reverter a anticoagulação. Preconiza-se a terapia agressiva para a reversão da anticoagulação oral, com transfusão de plasma fresco, crioprecipitado ou concentrados de complexo de protrombina (CCP).⁽⁴⁵⁾ Algumas diretrizes consideram os CCP como terapia de primeira linha na reversão da anticoagulação oral, em razão de sua grande eficácia e seu menor volume (Tabela 3).⁽⁴⁵⁾

Não há estudos sobre o uso de protamina em pacientes com SCASSST. Sua eficácia na reversão da anticoagulação com HNF é bem conhecida,⁽⁴⁶⁾ com efeito menor sobre a reversão da enoxaparina (Tabela 3).

O fator VIIar, além de melhorar a função plaquetária, reverte a anticoagulação oral em minutos. Há mesmo uma demonstração de redução de hematoma e consequente menor mortalidade em pacientes com sangramento intracraniano em uso de anticoagulante oral.⁽⁴⁷⁾

Independentemente do local, um sangramento abundante pode resultar em hipóxia tecidual e consequente isquemia miocárdica e sistêmica. A transfusão de concentrado de hemácias visa corrigir esse desbalanço. Paradoxalmente, em presença de SCASSST, a transfusão de concentrados de hemácias se relaciona a maior incidência de IAM (25,2% *versus* 10%) e de óbito (8% *versus* 3%).⁽⁴⁸⁾

A causa da maior mortalidade de pacientes com SCASSST que recebem transfusão de concentrados de hemácias não está esclarecida. Tanto a isquemia quanto a reação inflamatória sistêmica parecem ser mecanismos envolvidos.⁽⁴⁸⁾ Uma vez indicada, possivelmente a transfusão de hemácias leucodepletadas ou armazenadas por menos de 2 semanas apresenta benefício sobre a transfusão habitual.⁽⁵⁾

O nível de hemoglobina a partir do qual a transfusão de hemácias está indicada na SCASSST ainda é incerto, variando desde 8 g/L⁽⁴⁹⁾ até 10 g/dl.⁽⁵⁰⁾ O melhor critério para indicar a transfusão de hemácias ainda é a individualização, avaliando a presença de anemia e o risco de perda de mais sangue, bem como a necessidade de providenciar alguma reserva antes da instalação de hipóxia tecidual.

A aplicação de escores de risco pode identificar pacientes com maior risco de hemorragia e auxiliar na escolha das medicações para tratamento da SCASSST. Dentre os escores de risco de sangramento desenvolvidos, o do registro CRUSA-DE é o mais difundido e confere pontuações diferentes para cada variável associada à hemorragia, conforme (Tabela 5).⁽⁵¹⁾

Tabela 5 - Escore de CRUSADE para risco de sangramento

Fator preditor	Pontuação
Hematócrito de base (%)	
<31	9
31-33,9	7
34-36,9	3
37-39,9	2
≥40	0
Depuração de creatinina (mL/min)*	
≤15	39
15-30	35
30-60	28
60-90	17
90-120	7
> 120	0
Frequência cardíaca (bpm)	
≤70	0
71-80	1
81-90	3
91-100	6
101-110	8
111-120	10
≥121	11
Gênero	
Masculino	0
Feminino	8
Sinais de IC na apresentação	
Ausente	0
Presente	7
Doença vascular prévia**	
Ausente	0
Presente	6
Diabetes mellitus	
Ausente	0
Presente	6
Pressão arterial sistólica (mmHg)	
≤90	10
91-100	8
101-120	5
121-180	1
181-200	3
≥201	5
Risco muito baixo (%)	≤ 20
Sangramento - 3,1	
Óbito - 0,2	
Risco baixo (%)	21-30
Sangramento - 5,5	
Óbito - 0,8	
Moderado (%)	31-40
Sangramento - 8,6	
Óbito - 1,6	
Alto (%)	41-50
Sangramento -11,9	
Óbito - 3,2	
Muito alto (%)	> 50
Sangramento - 19,5	
Óbito - 6,0	

Adaptado de: Subherwal et al.^[51] IC - insuficiência cardíaca. * Depuração de creatinina calculada pela fórmula de Cockcroft-Gault; ** doença vascular prévia definida por história de doença arterial periférica ou de acidente vascular encefálico.

Vale ressaltar que esses escores não devem limitar o uso das medicações mas sim auxiliar a individualização do tratamento da SCASSST.

CONSIDERAÇÕES FINAIS

O sangramento é o novo desafio no tratamento da SCASSST. Sua presença implica pior evolução dos pacientes; sua prevenção reduz a incidência de infarto e mortalidade; e seu tratamento dificulta o reestabelecimento do balanço entre a trombose e a hemorragia.

ABSTRACT

The development of antiplatelet and antithrombotic therapies, in addition to interventionist strategy, has resulted in great improvements in the outcomes of patients with non-ST-segment elevation acute coronary syndrome. Parallel to therapeutic advances, bleeding, which can be induced during management, increases the risk of recurrent ischemia, myocardial infarction and death. The present literature review describes the benefits and bleeding risks of each medication or intervention strategy and suggests guidelines for managing these patients.

Keywords: Bleeding/etiology; Acute coronary syndrome/complications; Gastrointestinal bleeding; Intracranial hemorrhages; Thrombosis; Transfusion

REFERÊNCIAS

- Segev A, Strauss BH, Tan M, Constance C, Langer A, Goodman SG; Canadian Acute Coronary Syndromes Registries Investigators. 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.
- 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.
- Mehran R, Pocock SJ, Stone GW, Clayton TC, Dangas GD, Feit F, et al. Associations of major bleeding and myocardial infarction with the incidence and timing of mortality in patients presenting with non-ST-elevation acute coronary syndromes: a risk model from the ACUITY trial. *Eur Heart J*. 2009;30(12):1457-66.
- Dauerman HL, Rao SV, Resnic FS, Applegate RJ. Bleeding avoidance strategies. Consensus and controversy. *J Am Coll Cardiol*. 2011;58(1):1-10.
- Steg PG, Huber K, Andreotti F, Arnesen H, Atar D, Badimon L, et al. Bleeding in acute coronary syndromes and percutaneous coronary interventions: position paper by the Working Group on Thrombosis of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J*. 2011;32(15):1854-64.
- Fifth Organization to Assess Strategies in Acute Ischemic Syndromes Investigators, Yusuf S, Mehta SR, Chrolavicius S, Afzal R, Pogue J, Granger CB, et al. Comparison of fondaparinux and enoxaparin in acute coronary syndromes. *N Engl J Med*. 2006;354(14):1464-76.
- 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.
- Rao SV, O'Grady K, Pieper KS, Granger CB, Newby LK, Mahaffey KW, et al. A comparison of the clinical impact of bleeding measured by two different classifications among patients with acute coronary syndromes. *J Am Coll Cardiol*. 2006;47(4):809-16.
- Mehran R, Rao SV, Bhatt DL, Gibson CM, Caixeta A, Eikelboom J, et al. Standardized bleeding definitions for cardiovascular clinical trials: a consensus report from the Bleeding Academic Research Consortium. *Circulation*. 2011;123(23):2736-47.
- Cairns JA, Gent M, Singer J, Finnie KJ, Froggatt GM, Holder DA, et al. Aspirin, sulfipyrazone, or both in unstable angina. Results of a Canadian multicenter trial. *N Engl J Med*. 1985;313(22):1369-75.
- Peters RJ, Mehta SR, Fox KA, Zhao F, Lewis BS, Kopecky SL, Diaz R, Commerford PJ, Valentin V, Yusuf S; Clopidogrel in Unstable angina to prevent Recurrent Events (CURE) Trial Investigators. Effects of aspirin dose when used alone or in combination with clopidogrel in patients with acute coronary syndromes: observations from the Clopidogrel in Unstable angina to prevent Recurrent Events (CURE) study. *Circulation*. 2003;108(14):1682-7.
- McQuaid KR, Laine L. Systematic review and meta-analysis of adverse events of low-dose aspirin and clopidogrel in randomized controlled trials. *Am J Med*. 2006;119(8):624-38. Review.
- Nicolau JC, Timerman A, Piegas LS, Marin-Neto JA, Rassi Júnior A. Diretrizes da Sociedade Brasileira de Cardiologia sobre angina instável e infarto agudo do miocárdio sem supradesnível do segmento ST (II Edição, 2007). *Arq Bras Cardiol* 2007;89(4):e89-e131.
- Yusuf S, Zhao F, Mehta SR, Chrolavicius S, Tognoni G, Fox KK; Clopidogrel in Unstable Angina to Prevent Recurrent Events Trial Investigators. Effects of clopidogrel in addition to aspirin in patients with acute coronary syndromes without ST-segment elevation. *N Engl J Med*. 2001;345(7):494-502. Erratum in *N Engl J Med*. 2001;345(23):1716. *N Engl J Med*. 2001;345(20):1506.
- Jernberg T, Payne CD, Winters KJ, Darstein C, Brandt JT, Jakubowski JA, et al. Prasugrel achieves greater inhibition of platelet aggregation and a lower rate of non-responders compared with clopidogrel in aspirin-treated patients with stable coronary disease. *Eur Heart J*. 2006;27(10):1166-73.
- von Beckerath N, Kastrati A, Wiecek A, Pogatsa-Murray G, Sibbing D, Graf I, et al. A double-blind, randomized study on platelet aggregation in patients treated with a daily dose of 150 or 75mg of clopidogrel for 30 days. *Eur Heart J*. 2007;28(15):1814-9.
- CURRENT-OASIS 7 Investigators, Mehta SR, Bassand JP, Chrolavicius S, Diaz R, Eikelboom JW, Fox KA, et al. Dose comparisons of clopidogrel and aspirin in acute coronary syndromes. *N Engl J Med*. 2010;363(10):930-42. Erratum in *N Engl J Med*. 2010;363(16):1585.
- Antman EM, Wiviott SD, Murphy SA, Voitek J, Hasin Y, Widimsky P, et al. Early and late benefits of prasugrel in patients with acute coronary syndromes undergoing percutaneous coronary intervention: a TRITON-TIMI 38 (TRial to Assess Improvement in Therapeutic Outcomes by Optimizing Platelet Inhibition with Prasugrel-Thrombolysis In Myocardial Infarction) analysis. *J Am Coll Cardiol*. 2008;51(21):2028-33.
- Husted S, Emanuelsson H, Heptinstall S, Sandset PM, Wickens M, Peters G. Pharmacodynamics, pharmacokinetics, and safety of the oral reversible P2Y12 antagonist AZD6140 with aspirin in patients with atherosclerosis: a double-blind comparison to clopidogrel with aspirin. *Eur Heart J*. 2006;27(9):1038-47.
- Wallentin L, Becker RC, Budaj A, Cannon CP, Emanuelsson H, Held C, Horrow J, Husted S, James S, Katus H, Mahaffey KW, Scirica BM, Skene A, Steg PG, Storey RF, Harrington RA; PLATO Investigators. Ticagrelor versus clopidogrel in patients with acute coronary syndromes. *N Engl J Med*. 2009;361(11):1045-57.
- Hamm CW, Bassand JP, Agewall S, Bax J, Boersma E, Bueno H, Caso P, Dudek D, Gielen S, Huber K, Ohman M, Petrie MC, Sonntag F, Uva MS, Storey RF, Wijns W, Zahger D; ESC Committee for Practice Guidelines, et al. ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation: The Task Force for the management of acute coronary syndromes (ACS) in patients presenting without persistent ST-segment elevation of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J*. 2011;32(23):2999-3054.
- Kastrati A, Mehili J, Neumann FJ, Dotzer F, ten Berg J, Bollwein H, Graf I, Ibrahim M, Pache J, Seyfarth M, Schühlen H, Dirschinger J, Berger PB, Schömig A; Intracoronary Stenting and Antithrombotic: Regimen Rapid Early Action for Coronary Treatment 2 (ISAR-REACT 2) Trial Investigators. Abciximab in patients with acute coronary syndromes undergoing percutaneous coronary intervention after clopidogrel pretreatment: the ISAR-REACT 2 randomized trial. *JAMA*. 2006;295(13):1531-8.
- Neumann FJ, Kastrati A, Pogatsa-Murray G, Mehili J, Bollwein H, Bestehorn HP, et al. Evaluation of prolonged antithrombotic pretreatment ("cooling-off" strategy) before intervention in patients with unstable coronary syndromes: a randomized controlled trial. *JAMA*. 2003;290(12):1593-9.
- Oler A, Whooley MA, Oler J, Grady D. Adding heparin to aspirin reduces the incidence of myocardial infarction and death in patients with unstable angina. A meta-analysis. *JAMA*. 1996;276(10):811-5.
- Ferguson JJ, Califf RM, Antman EM, Cohen M, Grines CL, Goodman S, Kereiakes DJ, Langer A, Mahaffey KW, Nessel CC, Armstrong PW, Avezum A, Aylward P, Becker RC, Biasucci L, Borzak S, Col J, Frey MJ, Fry E, Gulba DC, Guneri S, Gurfinkel E, Harrington R, Hochman JS, Kleiman NS, Leon MB, Lopez-Sendon JL, Pepine CJ, Ruzyllo W, Steinhubl SR, Teirstein PS, Toro-Figueroa L, White H; SYNERGY Trial Investigators. Enoxaparin vs unfractionated heparin in high-risk patients with non-ST-segment elevation acute coronary syndromes managed with an intended early invasive strategy: primary results of the SYNERGY randomized trial. *JAMA*. 2004;292(1):45-54.
- Harrington RA, Becker RC, Ezekowitz M, Meade TW, O'Connor CM, Vorchheimer DA, et al. Antithrombotic therapy for coronary artery disease: the Seventh ACCP Conference on Antithrombotic and Thrombolytic Therapy. *Chest*. 2004;126(3 Suppl):513S-48S. Review.
- Stone GW, McLaurin BT, Cox DA, Bertrand ME, Lincoff AM, Moses JW, White HD, Pocock SJ, Ware JH, Feit F, Colombo A, Aylward PE, Quequier AR, Darius H, Desmet W, Ebrahimi R, Hamon M, Rasmussen LH, Rupprecht HJ, Hoekstra J, Mehran R, Ohman EM; ACUITY Investigators.

- Bivalirudin for patients with acute coronary syndromes. *N Engl J Med*. 2006;355(21):2203-16.
28. Krumholz HM, Anderson JL, Bachelder BL, Fesmire FM, Fihn SD, Foody JM, Ho PM, Kosiborod MN, Masoudi FA, Nallamothu BK; American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Performance Measures; American Academy of Family Physicians; American College of Emergency Physicians; American Association of Cardiovascular and Pulmonary Rehabilitation; Society for Cardiovascular Angiography and Interventions; Society of Hospital Medicine. ACC/AHA 2008 performance measures for adults with ST-elevation and non-ST-elevation myocardial infarction: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Performance Measures (Writing Committee to develop performance measures for ST-elevation and non-ST-elevation myocardial infarction): developed in collaboration with the American Academy of Family Physicians and the American College of Emergency Physicians: endorsed by the American Association of Cardiovascular and Pulmonary Rehabilitation, Society for Cardiovascular Angiography and Interventions, and Society of Hospital Medicine. *Circulation*. 2008;118(24):2596-648.
 29. FUTURA/OASIS-8 Trial Group, Steg PG, Jolly SS, Mehta SR, Afzal R, Xavier D, Rupprecht HJ, et al. Low-dose vs standard-dose unfractionated heparin for percutaneous coronary intervention in acute coronary syndromes treated with fondaparinux: the FUTURA/OASIS-8 randomized trial. *JAMA*. 2010;304(12):1339-49.
 30. Fitchett D. The impact of bleeding in patients with acute coronary syndromes: how to optimize the benefits of treatment and minimize the risk. *Can J Cardiol*. 2007;23(8):663-71.
 31. Fox KA, Clayton TC, Damman P, Pocock SJ, de Winter RJ, Tijssen JG, Lagerqvist B, Wallentin L; FIR Collaboration. Long-term outcome of a routine versus selective invasive strategy in patients with non-ST-segment elevation acute coronary syndrome a meta-analysis of individual patient data. *J Am Coll Cardiol*. 2010;55(22):2435-45.
 32. Van de Werf F, Gore JM, Avezum A, Gulba DC, Goodman SG, Budaj A, Brieger D, White K, Fox KA, Eagle KA, Kennelly BM; GRACE Investigators. Access to catheterisation facilities in patients admitted with acute coronary syndrome: multinational registry study. *BMJ*. 2005;330(7489):441.
 33. Koreny M, Riedmüller E, Nikfardjam M, Siostrzonek P, Müllner M. Arterial puncture closing devices compared with standard manual compression after cardiac catheterization: systematic review and meta-analysis. *JAMA*. 2004;291(3):350-7.
 34. Tan VP, Yan BP, Kiernan TJ, Ajani AE. Risk and management of upper gastrointestinal bleeding associated with prolonged dual-antiplatelet therapy after percutaneous coronary intervention. *Cardiovasc Revasc Med*. 2009;10(1):36-44.
 35. Rockall TA, Logan RF, Devlin HB, Northfield TC. Risk assessment after acute upper gastrointestinal haemorrhage. *Gut*. 1996;38(3):316-21.
 36. Creutzfeldt CJ, Weinstein JR, Longstreth WT Jr, Becker KJ, McPharlin TO, Tirschwell DL. Prior antiplatelet therapy, platelet infusion therapy, and outcome after intracerebral hemorrhage. *J Stroke Cerebrovasc Dis*. 2009;18(3):221-8.
 37. Vilahur G, Choi BG, Zafar MU, Viles-Gonzalez JF, Vorchheimer DA, Fuster V, et al. Normalization of platelet reactivity in clopidogrel-treated subjects. *J Thromb Haemost*. 2007;5(1):82-90.
 38. McMillian WD, Rogers FB. Management of prehospital antiplatelet and anticoagulant therapy in traumatic head injury: a review. *J Trauma*. 2009;66(3):942-50.
 39. Levi MM, Eerenberg E, Löwenberg E, Kamphuisen PW. Bleeding in patients using new anticoagulants or antiplatelet agents: risk factors and management. *Neth J Med*. 2010;68(2):68-76.
 40. O'Connell KA, Wood JJ, Wise RP, Lozier JN, Braun MM. Thromboembolic adverse events after use of recombinant human coagulation factor VIIa. *JAMA*. 2006;295(3):293-8.
 41. Boffard KD, Riou B, Warren B, Choong PI, Rizoli S, Rossaint R, Axelsen M, Kluger Y; NovoSeven Trauma Study Group. Recombinant factor VIIa as adjunctive therapy for bleeding control in severely injured trauma patients: two parallel randomized, placebo-controlled, double-blind clinical trials. *J Trauma*. 2005;59(1):8-15; discussion 15-8.
 42. Kenet G, Walden R, Eldad A, Martinowitz U. Treatment of traumatic bleeding with recombinant factor VIIa. *Lancet*. 1999;354(9133):1879.
 43. Mascelli MA, Worley S, Veriabo NJ, Lance ET, Mack S, Schaible T, et al. Rapid assessment of platelet function with a modified whole-blood aggregometer in percutaneous transluminal coronary angioplasty patients receiving anti-GP IIb/IIIa therapy. *Circulation*. 1997;96(11):3860-6.
 44. Ivascu FA, Janczyk RJ, Junn FS, Bair HA, Bendick PJ, Howells GA. Treatment of trauma patients with intracranial hemorrhage on preinjury warfarin. *J Trauma*. 2006;61(2):318-21.
 45. Franchini M, Lippi G. Prothrombin complex concentrates: an update. *Blood Transfus*. 2010;8(3):149-54.
 46. Hirsh J, Bauer KA, Donati MB, Gould M, Samama MM, Weitz JI; American College of Chest Physicians. Parenteral anticoagulants: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines (8th Edition). *Chest*. 2008;133(6 Suppl):141S-59S. Erratum in *Chest*. 2008;134(2):473.
 47. Mayer SA. Recombinant activated factor VII for acute intracerebral hemorrhage. *Stroke*. 2007;38(2 Suppl):763-7. Review.
 48. Gerber DR. Transfusion of packed red blood cells in patients with ischemic heart disease. *Crit Care Med*. 2008;36(4):1068-74.
 49. Murphy MF, Wallington TB, Kelsey P, Boulton F, Bruce M, Cohen H, Duguid J, Knowles SM, Poole G, Williamson LM; British Committee for Standards in Haematology, Blood Transfusion Task Force. Guidelines for the clinical use of red cell transfusions. *Br J Haematol*. 2001;113(1):24-31.
 50. Walsh TS, McClelland DB. When should we transfuse critically ill and perioperative patients with known coronary artery disease? *Br J Anaesth*. 2003;90(6):719-22.
 51. Subherwal S, Bach RG, Chen AY, Gage BF, Rao SV, Newby LK, et al. Baseline risk of major bleeding in non-ST-segment-elevation myocardial infarction: the CRUSADE (Can Rapid risk stratification of Unstable angina patients Suppress Adverse outcomes with Early implementation of the ACC/AHA Guidelines) Bleeding Score. *Circulation*. 2009;119(14):1873-82.