Caio Simões Souza

**Incidência, comparações entre escores de gravidade e prognóstico
de sangramentos em pacientes hospitalizados com síndromes
coronarianas agudas**

Dissertação apresentada ao Instituto Dante Pazzanese de Cardiologia – Entidade Associada da Universidade de São Paulo, para a obtenção do título de Mestre em Ciências.

Programa de Mestrado Profissional Associado à Residência em Medicina Cardiovascular.

Área de Concentração: Prevenção, Diagnóstico e Tratamento em Medicina Cardiovascular.

Orientador: Prof. Dr. Prof. Dr. Gustavo Bernardes de Figueiredo Oliveira

**São Paulo
2019**

Caio Simões Souza

**Incidência, comparações entre escores de gravidade e prognóstico
de sangramentos em pacientes hospitalizados com síndromes
coronarianas agudas**

Dissertação apresentada ao Instituto Dante Pazzanese de Cardiologia – Entidade Associada da Universidade de São Paulo, para a obtenção do título de Mestre em Ciências.

Programa de Mestrado Profissional Associado à Residência em Medicina Cardiovascular.

Área de Concentração: Prevenção, Diagnóstico e Tratamento em Medicina Cardiovascular.

Orientador: Prof. Dr. Prof. Dr. Gustavo Bernardes de Figueiredo Oliveira

**São Paulo
2019**

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação (CIP)

Preparada pela Biblioteca do Instituto Dante Pazzanese de Cardiologia

©reprodução autorizada pelo autor

Souza, Caio Simões

Incidência, comparações entre escores de gravidade e prognóstico de sangramentos em pacientes hospitalizados com síndromes coronarianas agudas.

Caio Simões Souza. - São Paulo, 2019.

Dissertação (Mestrado) - Instituto Dante Pazzanese de Cardiologia e Universidade de São Paulo. Mestrado Profissional Associado à Residência em Medicina Cardiovascular.

Orientador: Prof. Dr. Gustavo Bernardes de Figueiredo Oliveira

Descritores: 1. Síndrome Coronariana Aguda. 2. Sangramento/complicações. 3. Fatores de Risco. 4. Óbito

USP/IDPC/Biblioteca/005/19

Nome: Caio Simões Souza

Título: Incidência, comparações entre escores de gravidade e prognóstico de sangramentos em pacientes hospitalizados com síndromes coronarianas agudas.

Dissertação apresentada ao Instituto Dante Pazzanese de Cardiologia – Entidade Associada à Universidade de São Paulo, para a obtenção do título de Mestre em Ciências.

Aprovado em:

Banca Examinadora

Prof. Dr. _____

Instituição: _____

Julgamento: _____

Prof. Dr. _____

Instituição: _____

Julgamento: _____

Prof. Dr. _____

Instituição: _____

Julgamento: _____

Agradecimentos

A Deus por ter me dado saúde e força para realização desse sonho.

Ao Instituto Dante Pazzanese de Cardiologia que me acolheu durante a residência médica e pela oportunidade ímpar de realização do presente estudo.

Aos pacientes, razão de tudo, pelo carinho, paciência e compreensão.

Ao meu orientador, Prof. Dr. Gustavo Bernardes de Figueiredo Oliveira pelo constante incentivo, apoio e amizade construída ao longo desses anos.

Aos meus pais Wdeson e Edna, minha irmã Amanda, e avó Alice, pelo amor e apoio incondicionais.

À minha esposa Maria Luiza e minha filha Estela pelo amor, companheirismo e por tornarem meus dias mais felizes.

Aos amigos e demais familiares pela amizade e pensamentos positivos.

Normalização Adotada

Esta dissertação está de acordo com as seguintes normas, em vigor no momento desta apresentação:

Universidade de São Paulo. Sistema Integrado de Bibliotecas. Diretrizes para apresentação de Dissertações e Teses da USP - Parte IV (Vancouver); 3ª edição - São Paulo: 2016. Elaborado por Vânia Martins Bueno de Oliveira Funaro, Maria Cláudia Pestana, Maria Cristina Cavarette Dziabas, Eliana Maria Garcia, Maria Fátima dos Santos, Maria Marta Nascimento, Suely Campos Cardoso.

Abreviaturas dos títulos dos periódicos de acordo com *List of Journals indexed in Index Medicus*.

Lista de abreviaturas

AVE: acidente vascular encefálico

et al. e outros

Hb: hemoglobina

Ht: hematócrito

IAM: infarto agudo do miocárdio

IC: intervalo de confiança

ICP: intervenção coronariana percutânea

IRA: insuficiência renal aguda

n. número de pacientes

OR: *odds ratio* (razão de chances)

SCA: síndrome coronariana aguda

SCACSST: síndrome coronariana aguda com supradesnivelamento do segmento ST

SCASSST: síndrome coronariana aguda sem supradesnivelamento do segmento ST

Tnl: troponina cardíaca I

v. volume

Lista de símbolos

Kg/m² quilograma por metro quadrado

≥ maior ou igual que

> maior que

= igual a

Resumo

Introdução: A ocorrência de sangramento em pacientes com síndromes coronarianas agudas (SCA) está relacionada a eventos adversos incluindo óbito. Os objetivos incluíram determinar a incidência, preditores independentes e prognóstico de sangramentos em pacientes hospitalizados com SCA comparando os critérios GUSTO, TIMI, BARC e ISTH. **Métodos:** Estudo de coorte prospectiva de 363 pacientes com SCA (14,9% com SCA com elevação de segmento ST e 85,1% sem elevação do segmento ST) com coleta sistemática dos dados. Modelos de regressão logística foram construídos para determinar preditores de sangramento e de mortalidade total. Os sangramentos foram definidos de acordo com os 04 critérios mencionados. Foi utilizado o método de Kaplan-Meier para avaliação de curvas de sobrevida hospitalar. **Resultados:** A idade média foi de $64,5 \pm 10,3$ anos, com 32,8% do sexo feminino. A incidência de sangramentos foi de 19%, sendo o sítio de punção para cateterismo cardíaco o local mais comum (91,3%), seguido do trato gastrointestinal (4,3%) e tamponamento cardíaco (2,9%). Sangramentos BARC tipo 2, 3 e 5 ocorreram em 12,1%, 5,8% e 0,6%, respectivamente. Sangramentos maiores foram 1,9% (GUSTO), 2,5% (TIMI) e 10,5% (ISTH). Preditores independentes para ocorrência de sangramentos foram sexo feminino (OR 2,13, $p=0,021$), nível baixo de fibrinogênio sérico (OR 1,01, $p=0,001$), uso de abciximab (OR 3,72, $p=0,025$) e uso de acesso femoral para cateterismo cardíaco ($p=0,001$). Ocorrência de qualquer sangramento e de sangramentos maiores foi associada a risco de óbito (HR 3,71, $p=0,011$ e HR 5,7, $p=0,001$, respectivamente). Preditores independentes para ocorrência de óbito foram sexo feminino (OR 8,58, $p=0,03$), sangramentos (OR 7,78, $p=0,02$) e choque cardiogênico (OR 179, $p<0,001$). **Conclusões:** Em coorte de amplo espectro de SCA com tratamento contemporâneo, observamos: 1) Alta incidência de sangramentos com classificação não grave em maior proporção; 2) Sangramentos maiores foram associados de modo independente com maior mortalidade hospitalar e em curto prazo; 3) Sexo feminino, utilização de via de acesso femoral, uso de abciximab e baixos níveis de fibrinogênio foram preditores de risco independentes para sangramentos. Portanto, classificações de gravidade representam ferramentas úteis para avaliar prognóstico relacionado a sangramentos.

Palavras-chave: Síndrome coronariana aguda. Sangramentos. Óbito.

Summary

Background: The occurrence of bleeding in patients with acute coronary syndromes (ACS) is related to adverse events including death. The purpose of this study was to determine the incidence and predictors of bleeding, and its impact on prognosis in hospitalized patients with ACS comparing the GUSTO, TIMI, BARC and ISTH criteria. **Methods:** We conducted a prospective cohort study of 363 patients with ACS (14,9% ST elevation myocardial infarction and 85,1% non-ST elevation ACS) with systematic data collection. Logistic regression models were performed to determine predictors of bleeding and total mortality. Bleeding was defined according to 04 criteria abovementioned. In-hospital survival analysis was performed with the Kaplan-Meier method. **Results:** The mean age was $64,5 \pm 10,3$ years, with 32,8% women. The incidence of bleeding was 19%. The vascular access site was the most common source of bleeding (91,3%), followed by the gastrointestinal tract (4,3%) and cardiac tamponade (2,9%). BARC bleedings types 2, 3 and 5 occurred in 12,1%, 5,8% and 0,6%, respectively. Major bleedings were 1,9% (GUSTO), 2,5% (TIMI) and 10,5% (ISTH). Independent predictors of bleeding were female sex (OR 2,13, $p = 0,021$), low serum fibrinogen (OR 1,01, $p=0,001$), use of abciximab (OR 3,72, $p=0,025$) and use of femoral access for cardiac catheterization ($p=0,001$). Occurrence of any bleeding and major bleeding was associated with risk of death (HR 3,71, $p=0,011$ and HR 5,7, $p=0,001$, respectively). Independent predictors of death were female sex (OR 8,58, $p = 0,03$), bleeding (OR 7,78, $p = 0,02$) and cardiogenic shock (OR 179, $p <0,001$). **Conclusions:** In a broad spectrum cohort of ACS with contemporary treatment, we observed: 1) High incidence of bleeding with a non-severe classification in greater proportion; 2) Major bleeding was independently associated with higher in-hospital and short-term mortality; 3) Female gender, use of femoral access, use of abciximab and low levels of fibrinogen were independent predictors of bleeding. Therefore, classification scores represent useful tools to evaluate bleeding related prognosis.

Keywords: Acute coronary syndrome. Bleeding. Death.

Sumário

Resumo

Summary

1 INTRODUÇÃO	1
1.1 Definição de sangramentos em síndrome coronariana aguda	1
1.2 Incidência de sangramentos em síndrome coronariana aguda	6
1.3 Fatores de risco de sangramentos em síndrome coronariana aguda	6
1.4 Escores de risco de sangramentos em síndrome coronariana aguda.....	7
1.5 Diagnóstico de sangramento em síndrome coronariana aguda	9
1.6 Medidas para prevenção de sangramentos em síndrome coronariana aguda	10
1.7 Manejo de sangramentos em síndrome coronariana aguda	15
1.8 Prognóstico de sangramentos em síndrome coronariana aguda	17
2 OBJETIVOS.....	21
3 MÉTODOS	23
4 RESULTADOS.....	29
5 DISCUSSÃO	48
6 CONCLUSÕES	55
7 REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	57

Anexos

1 Introdução

1. Introdução

Os avanços decorrentes do desenvolvimento de novos alvos terapêuticos, e condução de estudos clínicos randomizados de fármacos antitrombóticos potentes, promoveram benefícios em termos de redução de eventos tromboticos e isquêmicos e redução da mortalidade em pacientes diagnosticados com síndromes coronarianas agudas (SCA). Entretanto, em parte decorrente do uso de terapias antitrombóticas mais potentes, houve incremento no risco de ocorrência de sangramentos de modo global na fase hospitalar, e potencialmente clinicamente mais significantes, com impacto prognóstico variável de acordo com a localização, magnitude e intervalo de tempo, i.e., conforme a gravidade do sangramento (1-3).

O sangramento em pacientes com SCA está relacionado com aumento de mortalidade precoce e tardia, além de aumento de eventos cardíacos maiores: infarto agudo do miocárdio (IAM), mortalidade por causa cardíaca e acidente vascular encefálico (AVE) (1-6). A maior gravidade do sangramento está relacionada com incremento na incidência desses desfechos desfavoráveis (1).

Desse modo, no manejo atual de pacientes com SCA, há um aspecto crucial: determinar a melhor relação, ou equilíbrio, entre eficácia e segurança no tratamento com medicações antiplaquetárias e anticoagulantes.

1.1 Definição de sangramentos em síndrome coronariana aguda

A definição de sangramento em pacientes com SCA apresenta diferenças de acordo com os critérios utilizados. Há estudos que consideram sangramento como aquele que ocorre até 48 horas após procedimento (cinecoronariografia, cirurgia de revascularização ou uso de trombolítico),

enquanto outros avaliam todo sangramento que ocorre durante a hospitalização do paciente no cenário clínico de SCA (7).

Em 1988, o estudo clínico TIMI (8) utilizou critérios clínicos e laboratoriais para definir diferentes tipos de sangramento em pacientes com síndrome coronariana aguda com supradesnivelamento do segmento ST (SCACSST) submetidos à terapia fibrinolítica. Foram considerados sangramentos maiores a ocorrência de sangramento fatal, ou hemorragia intracraniana, ou quedas bruscas de hemoglobina (Hb) ≥ 5 g/dL ou hematócrito (Ht) ≥ 15 g/dL. Vide tabela 1 com definições de sangramento segundo critérios TIMI (8).

O estudo GUSTO (9) também avaliou a trombólise química em pacientes com SCACSST. Foram utilizados apenas critérios clínicos nessa classificação, não sendo contabilizadas as quedas de Hb ou Ht. Foram considerados sangramentos graves a ocorrência de hemorragia intracraniana ou qualquer sangramento com instabilidade hemodinâmica requerendo algum tipo de intervenção clínica.

Vide tabela 1 com definição de sangramento segundo os critérios GUSTO (9).

Tabela 1 - Definições de sangramentos em SCA

Estudo	Definição de sangramento
TIMI	<p>Maior</p> <p>Sangramento intracraniano</p> <p>Hemorragia com sinais clínicos e queda de Hb ≥ 5 g/dL ou Ht $\geq 15\%$</p> <p>Sangramento fatal</p> <p>Menor</p> <p>Sangramento aparente, queda de Hb 3-5 g/dL ou Ht $\geq 10\%$</p> <p>Ausência de sangramento aparente, com queda de Hb ≥ 4 g/dL ou Ht $\geq 12\%$</p> <p>Mínimo</p> <p>Sangramento aparente, queda de Hb < 3 g/dL ou Ht $< 9\%$</p>
GUSTO	<p>Grave</p> <p>Sangramento Intracraniano</p> <p>Instabilidade hemodinâmica requerendo tratamento</p> <p>Moderado</p> <p>Transfusão de sangue em qualquer quantidade</p> <p>Menor</p> <p>Não preenche características acima</p>

Hb: Hemoglobina; Ht: Hematócrito; SCA: síndrome coronariana aguda.

Em ensaios clínicos mais recentes, com uso de intervenção coronariana percutânea (ICP) e incluindo também pacientes com ou sem elevação do segmento ST, como ACUITY (10), REPLACE-2 (11), e HORIZONS-AMI (10), a definição de sangramento maior se tornou mais abrangente, com a inclusão de sangramento com necessidade de transfusão sanguínea, necessidade de intervenção cirúrgica, tamponamento cardíaco associado, sangramento intra-ocular e retroperitoneal e avaliação de gravidade de acordo com nível de queda de Hb ou Ht. Tais estudos apresentam peculiaridades específicas de definições.

A heterogeneidade na definição de sangramento maior relacionado à SCA gera dúvidas e dificuldades para padronização de ensaios clínicos e interpretação de dados para comparação dos diferentes antitrombóticos, no que concerne aos efeitos do sangramento (7, 12). Além de as definições serem heterogêneas, os termos utilizados para caracterizar gravidade também se alteram, havendo terminologias diversas como “sangramento maior”, “grave”, “catastrófico”, “excessivo”, “sangramento com risco de vida” etc (7).

Diante das várias definições e dificuldade de padronização e limitações de comparabilidade, em 2005 a Sociedade Internacional de Trombose e Hemostasia (ISTH) (13) definiu como sangramento maior os sangramentos fatais, os sangramentos em órgãos críticos, aqueles com queda de hemoglobina acima de 2 g/dL ou com necessidade de transfusão de 2 ou mais concentrados de hemácias. Vide tabela 2.

Tabela 2 - Critérios de sangramento segundo ISTH (13)

Definição de sangramento segundo ISTH – 2005	
Maior	<p>Sangramento fatal</p> <p>Sangramento sintomático em área ou órgão crítico como: intracraniano, intraespinal, intraocular, retroperitoneal, intra-articular, pericárdico ou muscular com síndrome compartimental</p> <p>Sangramento gerando queda de Hb ≥ 2 g/dL</p> <p>Sangramento com necessidade de transfusão ≥ 2 concentrados de hemácias</p>

Hb: Hemoglobina.

Posteriormente, em 2011 foi criado um grupo de trabalho com especialistas no tema, com a elaboração de um novo consenso para harmonizar (padronizar) a classificação dos sangramentos, o denominado BARC (*"Bleeding Academic Research Consortium"*) (14), com a inclusão de sangramento associado à cirurgia de revascularização miocárdica. Nessa classificação, estratifica-se a gravidade do sangramento em uma escala de 0 (ausência de sangramento) a 5 (sangramento fatal). O sangramento é considerado fatal quando tem associação causal direta com o óbito (exemplo, sangramento do trato gastrointestinal vultoso com choque hemorrágico). Porém, em casos de associação indireta, o sangramento não deve ser considerado como fatal (exemplo, paciente com hemorragia importante sendo necessária a suspensão de antitrombóticos, gerando trombose de *stent* ocasionando choque cardiogênico e posterior óbito) (14). Segue em tabela 3 definições de sangramento segundo BARC.

Tabela 3 - Classificação de sangramento segundo BARC (14)

Tipos	Definição de sangramento
0	Ausência de sangramento
1	Não necessita de tratamento ou hospitalização
2	Sangramento acima do esperado que requer intervenção médica não cirúrgica ou internação ou aumento de cuidado ou pronta avaliação
3a	<p>Sangramento com queda de Hb de 3-5 g/dL^a (a queda de Hb é relacionada ao sangramento)</p> <p>Sangramento com necessidade de transfusão sanguínea</p>
3b	<p>Sangramento com queda de Hb ≥ 5 g/dL^a (a queda de Hb é relacionada ao sangramento)</p> <p>Tamponamento cardíaco</p> <p>Sangramento com necessidade de tratamento cirúrgico (excluindo dental, nasal, de pele ou por hemorroidas)</p> <p>Sangramento com necessidade de uso de drogas vasoativas</p>

Tipos	Definição de sangramento
3c	Sangramento intracraniano (não inclui microsangramentos, transformação hemorrágica ou sangramento intraespinal) Sangramento intraocular comprometendo a visão
4	Sangramento relacionado à CRM: Sangramento intracraniano em até 48 h pós-CRM Reoperação para hemostasia após esternotomia Transfusão de 5 ou mais concentrados de hemácias em 48 h pós-CRM Saída de mais de 2 litros de sangue em drenos em 24 horas
5	Sangramento fatal:
5a	Sangramento provavelmente fatal (sem autópsia ou confirmação com imagem, mas clinicamente suspeito)
5b	Sangramento definitivamente fatal (sangramento evidente, ou confirmação por autópsia ou exame de imagem)

CRM: Cirurgia de revascularização miocárdica; Hb: Hemoglobina.

^aHemoglobina corrigida por transfusão (1 concentrado de hemácias = 1g/dL de Hb).

O consenso BARC foi comparado aos critérios TIMI, GUSTO e ISTH em 2002 pacientes com diagnóstico de SCACSST submetidos ao tratamento com ICP, com objetivo de avaliar o critério mais acurado para prever mortalidade em 01 ano (15). Os critérios GUSTO e ISTH não foram associados à mortalidade em 01 ano, sendo os critérios TIMI, BARC 3b e 3c associados a aumento de mortalidade (15).

O critério BARC foi validado prospectivamente (16-18). Em primeira validação realizada (16), o critério BARC teve acurácia comparável aos escores TIMI e REPLACE-2 para avaliar a associação entre sangramento e óbito em 01 ano, tendo sido o BARC ≥ 2 associado ao aumento de mortalidade em 01 ano. No estudo PRODIGY (17), o critério BARC foi validado, com o BARC ≥ 3 associado ao aumento de mortalidade em 2 anos, achado similar à utilização dos critérios TIMI e GUSTO. No estudo TRACER (18), o critério BARC foi comparável aos critérios TIMI e GUSTO em prever mortalidade geral em 2 anos.

1.2 Incidência de sangramentos em SCA

A estimativa da incidência de sangramento em SCA é variável devido as múltiplas definições utilizadas. De acordo com o estudo e a classificação utilizada, a incidência de sangramento global em pacientes com SCA pode variar de 4% a 15% (3, 5, 9, 18). Já os sangramentos maiores apresentam incidência de 2% a 10% (12). Dentre os sangramentos maiores, os sítios mais frequentes de sangramento são, em ordem decrescente, os seguintes: acesso femoral (30% a 60%), trato gastrointestinal (10% a 15%), e retroperitoneal (5% a 12%). Outros sítios de sangramento menos frequentes são trato geniturinário (3% a 5%), intracraniano (2% a 3%) e pulmonar (1% a 2%) (5, 19, 20).

1.3 Fatores de risco de sangramentos em SCA

Diversos fatores de risco são associados a sangramentos ocorridos em SCA (5, 7, 19), destacando-se os relacionados:

- aos antecedentes ou não modificáveis: sexo feminino, idade >75 anos, baixo índice de massa corporal, presença de anemia prévia, doença renal crônica, hipertensão arterial sistêmica, uso prévio de anticoagulantes e história prévia de sangramento;
- à apresentação: SCACSST;
- ao procedimento: cinecoronariografia por via de acesso femoral, diâmetro do introdutor vascular, duração e complexidade do procedimento;
- ao tratamento: necessidade de uso de inibidor de glicoproteína IIB/IIIa, uso de trombolíticos e uso de balão intra-aórtico.

A idade avançada é um preditor bastante significativo de risco para sangramento (12). No registro GRACE (19), a chance de sangramento antes da alta hospitalar aumentou em 30% por cada faixa de 10 anos na idade.

Doença renal crônica é outro importante fator de risco para sangramento, com aumentos de até 40% de chance de sangramento maior intra-hospitalar em pacientes com acometimento renal (7).

A anemia, que pode estar presente em até 15% dos pacientes com SCA, tem sido consistentemente avaliada como preditora de sangramento (5, 7).

As razões pelas quais o sexo feminino tem maior susceptibilidade ao sangramento são incertas (7). No registro GRACE (19), as mulheres apresentaram 43% maior chance de sangramento intra-hospitalar.

1.4 Escores de risco de sangramentos em SCA

Os escores de risco GRACE e TIMI para avaliação de risco de eventos adversos maiores (óbito, IAM) vêm sendo, mais frequentemente, utilizados na estratificação de risco para tomada de decisão clínica no manejo contemporâneo de pacientes com SCA (7). Porém, a utilização de escores para predizer o risco de sangramento ainda não é rotina em muitos serviços, mas o emprego de escores ou de alguma ferramenta que permita estratificar o risco de sangramentos é recomendado por diretrizes (22, 23).

Muitos dos fatores de risco de sangramento, como idade, disfunção renal e doença vascular, também predizem maior incidência de eventos isquêmicos, adicionando maior dificuldade na determinação do equilíbrio ideal e, portanto, melhor benefício clínico líquido (7). Outros fatores de risco conseguem discriminar melhor o risco de sangramento, tais como o uso prévio de anticoagulante, anemia e ocorrência de sangramento prévio (7).

Em 2007 foi proposto um escore de risco de sangramento baseado em dados do ensaio clínico REPLACE (24). Posteriormente, foi proposto o escore de risco para sangramentos maiores baseado em 02 ensaios clínicos randomizados, i.e., ACUITY e HORIZONS (25), com uma amostra de 17421 pacientes. Nesse escore, os fatores predisponentes para sangramento foram sexo feminino, idade avançada, elevação de creatinina, leucocitose, presença de anemia e tipo de SCA (SCACSST apresentando o maior risco, seguido por IAM sem supradesnivelamento do segmento ST [IAMSSST] e angina instável).

O escore CRUSADE (26) foi derivado de um registro nacional nos EUA, com 71277 pacientes com SCASSST, com objetivo de avaliar risco de sangramento maior intra-hospitalar, o qual foi definido como sangramento intracraniano ou hemorragia retroperitoneal ou queda de Ht $\geq 12\%$ ou qualquer transfusão de hemácias com Ht $\geq 28\%$ ou qualquer transfusão de hemácias com Ht $< 28\%$ com sangramento clinicamente aparente. Na derivação do escore, os seguintes fatores de risco foram associados ao aumento de sangramento maior: baixos valores de hematócrito e de *clearance* de creatinina, frequência cardíaca elevada, sexo feminino, sinais de insuficiência cardíaca, doença vascular prévia (periférica ou AVE), diabetes mellitus e níveis de pressão arterial. De acordo com a soma de pontos do escore, o paciente é classificado em muito baixo risco de sangramento (pontuação de 1-20, risco de sangramento de 3,1%); baixo risco (pontuação de 21-30, risco de sangramento de 5,5%); moderado risco (pontuação de 31-40, risco de sangramento de 8,6%); alto risco (pontuação de 41-50, risco de sangramento de 11,9%) e muito alto risco (pontuação > 50 , risco de sangramento de 19,5%). Vide tabela 4.

Tabela 4 - Escore de risco CRUSADE

Preditor	Escore	Preditor	Escore	Preditor	Escore
Hematócrito de base %		Frequência cardíaca (b.p.m)		Doença vascular prévia^b	
< 31	9	≤ 70	0	Não	0
31-33,9	7	71-80	1	Sim	6
34-36,9	3	81-90	3	Diabetes mellitus	
37-39,9	2	91-100	6	Não	0
≥ 40	0	101-110	8	Sim	6
Clearance^a de Cr ml/min		111-120	10	PAS em mmHg	
≤ 15	39	≥ 121	11	≤ 90	10
> 15-30	35	Sexo		91-100	8
> 30-60	28	Homem	0	101-120	5
> 60-90	17	Mulher	8	121-180	1
> 90-120	7	Sinais de ICC na apresentação		181-200	3
> 120	0	Não	0	≥ 201	5
		Sim	7		

ICC: insuficiência cardíaca congestiva; PAS: pressão arterial sistólica.

^aClearance de creatinina estimada pela fórmula de Cockcroft-Gault.

^bDoença vascular prévia é definida como história de doença arterial periférica ou acidente vascular encefálico prévio.

Os escores ACUITY e CRUSADE, foram comparados, tendo acurácia semelhante em prever sangramento maior (27). Em outras análises, o escore CRUSADE foi superior ao escore ACUITY na predição de sangramento maior (28, 29). O CRUSADE é mais utilizado por ter sido derivado de um registro, refletindo mais adequadamente os pacientes do “mundo real”, e foi validado para o amplo espectro das SCA, sendo recomendado em diretrizes atuais (22, 23).

1.5 Diagnóstico de sangramentos em SCA

O diagnóstico do sítio de sangramento na maioria das situações é evidente (como sangramento do sítio de punção vascular, hematúria, hematêmese, hematoquezia ou melena), entretanto, pode ser desafiador

como em situações de sangramento retroperitoneal, que pode se apresentar com colapso circulatório agudo sem outros achados típicos no exame físico (7).

O diagnóstico do sangramento de sítio de punção vascular é eminentemente clínico e, na dúvida, como em pacientes obesos ou na suspeita de complicações como aneurisma, ou pseudoaneurisma, deve ser complementado com ultrassonografia com doppler.

Quadros de cefaleia, náuseas, vômitos, tontura, confusão mental, devem entrar no diagnóstico diferencial de AVE hemorrágico, sendo confirmado com tomografia ou ressonância de crânio.

O sangramento retroperitoneal pode se apresentar com quadro de dor abdominal, dor lombar, queda de hemoglobina sem foco aparente de sangramento, hipotensão ou choque sem causa aparente. A tomografia computadorizada é utilizada para o diagnóstico, e a angiografia também pode ser utilizada para a definição do local de sangramento, além de poder ser utilizada para o tratamento com insuflação de balão proximal ao ponto da lesão vascular.

1.6 Medidas para prevenção de sangramentos em SCA

A prevenção de sangramento começa com a identificação dos pacientes de alto risco para tal, os quais devem ser monitorados com rigor além de se utilizar as medidas preventivas disponíveis (7).

O sangramento relacionado à SCA é potencialmente prevenível com medidas que devem ser implementadas dentro da estratégia terapêutica: utilização de punção vascular via artéria radial quando factível por aspectos morfofuncionais e experiência do operador, uso de inibidor de bomba de próton (IBP) quando clinicamente indicado, uso criterioso de anticoagulantes

com correção para função renal quando indicado, avaliação do tempo do uso de dupla antiagregação e procedimentos de compressão mecânica e hemostasia adequados (7, 30, 31).

No estudo RIVAL (20), publicado em 2011, o uso do acesso radial reduziu o risco relativo em cerca de 50% para ocorrência de sangramento maior, sem diferença de mortalidade. Em 2012, o estudo RIFLES (32), com 1000 pacientes com SCACSST randomizados para ICP com punção radial ou femoral, evidenciou significativa redução de mortalidade cardíaca no grupo com punção radial (5,2% vs. 9,2%, $p=0,02$), além de redução de sangramento (7.8% vs. 12.2%, $p=0.026$). Mais recentemente, o ensaio clínico multicêntrico MATRIX (33) ($n=8404$) comparou a ICP por via radial ou via femoral em pacientes com SCACSST e SCASSST, sendo observada uma redução significativa de sangramento maior por via radial segundo critérios BARC (1,6% vs. 2,3%, $p=0,01$), além de redução de mortalidade total (1,6%, vs. 2,2%, $p=0,045$). Em metanálise publicada em 2016 com 24 ensaios clínicos ($n=22843$) observou-se redução de desfechos com uso da via de acesso radial: sangramento maior (OR 0,53, IC 95% 0,42-0,65), mortalidade total (OR 0,71, IC 95% 0,59-0,87) e eventos adversos cardiovasculares maiores (OR 0,84, IC 95% 0,75-0,94) (34).

Apesar desses dados, o acesso femoral ainda é o mais utilizado (7). Desse modo, se o acesso femoral for utilizado, deve-se atentar para a técnica do procedimento com objetivo de reduzir as complicações (realizar punção guiada por ultrassonografia sempre que possível, não realizar punção acima do ligamento inguinal e utilizar cateter de menor diâmetro possível) (7).

Para prevenção de sangramento do trato gastrointestinal, recomenda-se o uso da menor dose possível de ácido acetilsalicílico (AAS), i.e., 75-100 mg/dia. Segundo o estudo CURE (35), doses diárias de AAS de 75-100 mg proporcionam o mesmo benefício que a dose de 200mg e reduzem a incidência de sangramento maior. Além disso, preconiza-se evitar o uso de

anti-inflamatórios e deve ser encorajado o uso de IBP em pacientes de maior risco de sangramento gástrico (7).

Quanto à hemostasia do sítio de punção, alguns estudos demonstram melhor qualidade da hemostasia com uso de dispositivos para compressão, porém, em outras avaliações não houve benefício com o uso desses dispositivos (30).

Uma das causas mais comuns de sangramento em SCA é o uso de doses inadequadas de medicações antitrombóticas (antiplaquetários e anticoagulantes). Em análise do estudo CRUSADE, dentre 30136 pacientes com SCASSST, 42% dos pacientes receberam ao menos uma dose excessiva de antitrombóticos (36). Foi estimado que 15% dos sangramentos maiores poderiam ser atribuídos à dose excessiva de medicações antitrombóticas. Além disso, foram associados ao aumento de mortalidade, o uso excessivo de heparina não fracionada (5,8% vs. 5,8%, $p=0,04$) e de heparina de baixo peso molecular (2,5% vs. 3,4%, $p=0,08$).

Assim, o uso de antitrombóticos deve ser feito de modo individualizado, sempre buscando o equilíbrio entre otimização de efeitos anti-isquêmicos e uso cauteloso para redução de sangramento, com ajuste/titulação de doses quando indicado, uso pelo tempo adequado e respeitando-se as contraindicações vigentes (30).

Nesse sentido, segue a abordagem sucinta dos antiplaquetários:

- AAS: age inibindo a via do tromboxano A₂. O AAS se mantém como fármaco fundamental no tratamento de SCA, ao reduzir o risco para óbito em cerca de 25% no tratamento de SCA (7, 37). Deve ser administrado na dose de ataque de 162-325 mg e manutenção de 75-100 mg/dia, sendo que doses maiores não trazem benefício e elevam o risco de sangramentos maiores (35, 38).
- Clopidogrel: é um tienopiridínico, age bloqueando o receptor P₂Y₁₂, inibindo assim a ativação plaquetária via adenosina difosfato. No estudo CURE (35), a combinação entre AAS (doses habituais) e

clopidogrel (dose de ataque de 300 mg, seguida de 75 mg/dia de manutenção) foi associada à redução relativa do risco para o desfecho composto de morte cardiovascular, IAM ou AVE em 20% quando comparada ao uso isolado do AAS, sendo esse benefício guiado pela redução de IAM. Houve aumento de sangramento menor e moderado, sem aumento de sangramento maior ou de mortalidade. O clopidogrel é um pró-fármaco, sendo os metabólitos ativos gerados por metabolismo hepático, havendo cerca de 20% de pacientes não respondedores à medicação. Na tentativa de reduzir esse efeito indesejável, foi avaliada no ensaio clínico CURRENT OASIS-7 (39) a dose de ataque de 600 mg, seguido de manutenção de 150 mg/dia por 6 dias e de 75 mg/dia em pacientes submetidos à ICP. Houve redução do risco de trombose de stent (1,6% vs. 2,3%, $p=0,0001$), sem diferença em eventos adversos cardiovasculares maiores. Ocorreu aumento de 0,5% de sangramento grave, às custas de maior necessidade de transfusão, sem aumento de sangramento fatal ou intracraniano.

- Prasugrel: também é um tienopiridínico que bloqueia o receptor P2Y₁₂. Foi avaliado pelo estudo TRITON-TIMI 38 (40) com 13608 pacientes com SCA submetidos à ICP, randomizados para uso de AAS + Clopidogrel versus AAS + Prasugrel. No grupo tratado com prasugrel, houve redução de IAM não fatal (9,7% vs. 7,4%, $p<0,001$), necessidade de revascularização de urgência (3,7% vs. 2,5%, $p<0,001$) e trombose de stent (2,4% vs. 1,1%, $p<0,001$). No entanto, a antiagregação mais potente se seguiu de aumento de sangramento fatal (0,4% vs. 0,1%, $p=0,002$). Não houve diferença em relação à mortalidade total. Quando avaliado o benefício líquido, pacientes com idade superior a 75 anos, menos de 60 kg ou que possuam histórico de AVE ou ataque isquêmico transitório não se beneficiam do uso do prasugrel.
- Ticagrelor: age inibindo o receptor de P2Y₁₂ de modo reversível. É absorvido rapidamente pelo trato gastrointestinal, sem necessidade

de metabolismo hepático, tendo pico de ação em aproximadamente 90 minutos (7). No ensaio clínico PLATO (41), com 18624 pacientes randomizados com diagnóstico de SCASSST ou SCACSST, o ticagrelor, em comparação ao clopidogrel, reduziu a mortalidade cardíaca (4% vs. 5,9%, $p<0,0001$) e a mortalidade global (4,5% vs. 5,9%, $p<0,001$). Desse modo, o ticagrelor é o primeiro antiplaquetário a reduzir a mortalidade cardíaca e total desde os estudos com o AAS. Não houve aumento de sangramento maior total entre os grupos, tendo o grupo com ticagrelor apresentado maior incidência de sangramento maior não relacionado à cirurgia de revascularização miocárdica (4,5% vs. 3,8%, $p=0,03$).

- Inibidor de Glicoproteína IIb/IIIa (IGP): o uso de IGP tem sido associado ao aumento de ocorrência de sangramentos em inúmeros estudos, sem impacto favorável em termos de mortalidade. Assim o seu uso tem sido cada vez mais restrito, sendo definido no laboratório de hemodinâmica em situações de alta carga trombótica refratária e fluxo coronariano reduzido ou ausente após a ICP (7).

Os anticoagulantes associados aos antiplaquetários tem papel fundamental no tratamento de SCA. Segue a abordagem dos anticoagulantes:

- Heparina não fracionada (HNF): a HNF foi o primeiro anticoagulante estudado. Age inibindo os fatores de coagulação IIa e Xa. Comparado ao AAS de modo isolado, a associação de AAS com HNF reduziu o risco de morte e IAM em 33% (42). Porém, houve aumento de sangramento maior de 1,99 vezes às custas de redução de hemoglobina e necessidade de transfusão (42).
- Heparina de baixo peso molecular (HBPM): é formada a partir de cadeias despolimerizadas de HNF de modo a obter compostos de baixo peso molecular, sendo a enoxaparina a mais estudada em SCA. No estudo SYNERGY (43), não houve diferença em termos de eficácia entre enoxaparina e HNF, havendo, entretanto, aumento de

sangramento maior no grupo da enoxaparina segundo critérios TIMI (9,1% vs. 7,6%, $p=0,008$). O aumento do sangramento possivelmente ocorreu devido ao *crossover* com sobreposição de efeitos farmacodinâmicos entre HBPM e HNF, portanto, a sobreposição de tratamento com diferentes formas de heparina deve ser evitada (43).

- Fondaparinux: é um inibidor altamente seletivo do fator Xa, mas dependente da presença de antitrombina (portanto, indireto). No estudo OASIS-5 (44), 20078 pacientes com SCASSST foram randomizados para receber enoxaparina ou fondaparinux. O grupo fondaparinux apresentou menor mortalidade geral em 6 meses (5,8% vs. 6,5%, $p=0,05$), além de menores taxas de sangramento maior (2,2% vs. 4,1%, $p<0,001$).
- Bivalirrudina: a bivalirrudina é um anticoagulante inibidor direto da trombina, ainda não disponível no Brasil. Estudos prévios indicavam menor incremento em sangramento associado ao uso de bivalirrudina se comparado à HNF (45). Foi avaliada em 2017 no estudo randomizado VALIDATE-SWEDEHEART (46) com 6006 pacientes com amplo espectro de SCA, em comparação com a HNF, não havendo diferenças em relação a infarto, mortalidade ou sangramento maior.

1.7 Manejo dos sangramentos em SCA

Não há estudos robustos para avaliar o manejo do sangramento no cenário de SCA (7, 12), assim a terapêutica é individualizada e envolve a análise de risco-benefício, entre o manejo agudo do sangramento e o risco do aumento de eventos trombóticos. O reconhecimento precoce do sangramento, a realização de hemostasia sempre que possível e a avaliação do manejo dos antitrombóticos fazem parte da estratégia recomendada para o tratamento do paciente que apresenta sangramentos mais significantes.

Em situações de sangramento menor, sem repercussão clínica, preconiza-se manter a terapia antitrombótica otimizada, adotar vigilância cautelosa, implementar procedimentos de hemostasia prontamente, e a utilização de medidas preventivas como as citadas anteriormente (7, 12). Em sangramento de sítio de punção sem repercussão, na presença de pseudoaneurisma, a depender das características, a compressão guiada por ultrassom pode ser realizada.

Em situações de sangramento maior (exemplo, intracraniano, retroperitoneal), a suspensão de medicações antitrombóticas pode ser necessária e até mesmo a reversão de suas ações com uso de protamina, plasma fresco congelado, crioprecipitado, transfusão de plaquetas ou outros hemoderivados e, mais recentemente, antídotos específicos (7). A terapia transfusional em sangramentos que ocorrem durante uma SCA não apresenta recomendações baseadas em nível de evidência A (2, 7). Com relação à transfusão de concentrado de hemácias, ainda é incerto o ponto de corte ideal para indicar a transfusão (2, 12, 47). Deve ser levado em consideração a presença de sintomas e repercussão hemodinâmica relacionadas ao sangramento (dispneia, angina refratária ou isquemia miocárdica, hipotensão arterial, choque) e perspectiva ou não do sangramento se perpetuar (sangramento já contido, sangramento com possibilidade de estabilização ou sangramento maciço, por exemplo). De modo geral, em pacientes clinicamente estáveis, sem sinais de repercussão hemodinâmica, utiliza-se como ponto de corte para transfusão de hemácias a Hb abaixo de 7-8 mg/dL. Já em situações de instabilidade hemodinâmica, sinais de repercussão, utiliza-se em geral ponto de corte para transfusão Hb de 8-10 mg/dL (7, 47).

Além do manejo das medicações antitrombóticas e terapia transfusional, em situações de sangramento maior podem ser necessárias algumas intervenções (como drenagem do tamponamento cardíaco, cirurgia para correção do sangramento relacionado ao sítio de punção vascular ou retroperitoneal, descompressão craniana por acidente vascular encefálico,

cauterização de sangramento por endoscopia etc), denotando a maior gravidade e pior prognóstico do paciente. Em relação ao sangramento do trato gastrointestinal, o uso de IBP deve ser implementado (7).

1.8 Prognóstico de sangramentos em SCA

Vários estudos mostram que o sangramento é um fator de risco isolado para mortalidade geral, com chances de óbitos 3 a 10 vezes maiores em comparação aos pacientes que não desenvolvem sangramentos (1, 5, 48). Em alguns casos, não está definido se o sangramento *per se* é um fator de risco para maior gravidade, ou se apenas reflete a maior gravidade do paciente (marcador de risco).

Em análise de banco de dados dos estudos do grupo OASIS (1), em avaliação de 34146 pacientes com SCA, o sangramento maior se associou com aumento de 5 vezes na razão de chances para óbito global em 30 dias, (12,5% vs. 2,5%, $p < 0,0001$), e sustentado entre 30 dias e 6 meses (4,6% vs. 2,9%, $p = 0,002$). Houve associação causal direta, forte e dose-dependente de sangramentos com óbito (1).

O sangramento maior teve poder discriminatório similar ao valor do próprio IAM índice em predizer mortalidade em um estudo (49) e, no estudo ACUTY (50), o sangramento apresentou maior associação com chances de óbito em 30 dias, quando comparado com o infarto *per se*. Nessa análise, o OR para mortalidade relacionada ao IAM foi 3,96 (IC 95% 2,45-6,42, $p < 0,0001$), enquanto o OR para mortalidade relacionada ao sangramento foi 7,55 (IC 95% 4,68-12,18, $p < 0,0001$) (50).

O impacto prognóstico apresenta relação nítida entre a magnitude ou a gravidade do sangramento e os desfechos clínicos desfavoráveis (gradiente de risco) (1). Há estudos que demonstram aumento de mortalidade desde os sangramentos menores, como BARC ≥ 2 (16).

Os efeitos deletérios diretos do sangramento envolvem hipoperfusão tecidual, redução da oferta tecidual de oxigênio, disfunção de órgãos, ação local do sangramento como no AVE hemorrágico, dentre outros (1). Além desses efeitos diretos, o sangramento também desencadeia efeitos protrombóticos, como ativação plaquetária e da cascata de coagulação, aumento de eritropoetina, que podem perpetuar ou aumentar o evento isquêmico (1). Em algumas situações, diante do sangramento vigente é necessária a transfusão de hemoderivados ou a suspensão de antitrombóticos, sendo ambas as condições relacionadas a aumento de risco de mortalidade (1, 2, 51). Em análise de 24112 pacientes com SCA do banco de dados dos estudos GUSTO, PURSUIT e PARAGON, a necessidade de hemotransfusão foi associada à maior mortalidade em 30 dias (8% vs. 3%, $p < 0,001$) (2). Em avaliação do estudo CRUSADE (51), 10% dos pacientes com sangramento grave necessitaram hemotransfusão, tendo tido aumento de mortalidade os pacientes que receberam hemoderivados (11,5% vs. 3,8%, OR 1,67, IC 95% 1,48 - 1,88). Vide figura 1 com possíveis mecanismos pelos quais o sangramento pode aumentar risco de mortalidade e morbidade.

Figura 1: Mecanismos que podem explicar o aumento de mortalidade e morbidade relacionado ao sangramento em síndrome coronariana aguda.

Além da mortalidade, o sangramento em SCA está relacionado a maior tempo de permanência hospitalar, maiores riscos de recorrência de infarto, insuficiência renal e readmissão hospitalar (3, 7).

2 Objetivos

2. Objetivos

Os objetivos foram divididos nos seguintes: a) 1º. Co-primário: avaliar a incidência de sangramentos totais em pacientes hospitalizados com diagnóstico confirmado de SCACSST ou SCASSST e manejo antitrombótico contemporâneo; b) 2º. Co-primário: avaliar o impacto prognóstico dos sangramentos em termos de mortalidade por todas as causas na fase precoce pós-SCA; c) Secundários: Comparações entre as escalas de gravidade de sangramento TIMI (8), GUSTO (9), ISTH (13) e BARC (14) e identificar fatores de risco independentes para maior risco de ocorrência de sangramentos considerados maiores.

3 Métodos

3. Métodos

3.1 Tipo de estudo

Estudo do tipo observacional, transversal, em pacientes com diagnóstico confirmado de SCACSSST ou SCASSST, admitidos na Unidade Coronária (UCO) do Instituto Dante Pazzanese de Cardiologia (IDPC).

3.2 Coleta e armazenamento dos dados

A coleta de dados foi feita de modo sistemático e prospectivo pelo mestrando e outros dois residentes de cardiologia do IDPC através de dados do prontuário e entrevista com o paciente. Os pacientes eram acompanhados da internação na UCO até a alta hospitalar.

Para armazenamento das informações foi utilizado o banco de dados eletrônico da UCO o qual foi criado junto ao serviço de informática do IDPC e encontra-se disponível na intranet. No banco de dados encontram-se todos os eventos clínicos, os quais foram pré-especificados. O preenchimento do banco de dados foi feito exclusivamente pelo mestrando do estudo de modo a manter a confiabilidade dos dados.

3.3 Comitê de ética

Os pacientes assinaram termo de consentimento livre e esclarecido para participação do estudo (anexo I). O projeto de estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa do IDPC (anexo II).

3.4 Período do estudo, critérios de inclusão e exclusão

No período entre agosto/2017 e março/2018, foram incluídos consecutivamente todos os pacientes com diagnóstico de SCA no amplo espectro, ou seja, angina instável, IAMSSST ou IAMCSST e idade >18 anos admitidos na UCO. Foram excluídos pacientes internados na UCO com angina estável, pacientes que tiveram complicações após uma cinecoronariografia eletiva (exemplo, infarto periprocedimento), pacientes que tiveram diagnósticos alternativos após avaliação na UCO (tromboembolismo pulmonar, miocardite, outros quadros de dor torácica com cinecoronariografia normal). Os diagnósticos eram estabelecidos após discussão criteriosa dos casos com os cardiologistas responsáveis pela UCO.

3.5 Critérios diagnósticos de SCA

Foram utilizados critérios para diagnóstico de SCA baseados nas recomendações das diretrizes atuais (21, 22, 23). Para diagnóstico de IAMCSST, foram considerados pacientes com sintomatologia compatível com SCA, a presença de elevação persistente do segmento ST $\geq 1,0$ mm em duas derivações contíguas do plano frontal ou de V4 a V6, ou $\geq 2,0$ mm nas derivações V1 a V3, ou com bloqueio de ramo esquerdo novo ou presumivelmente novo, confirmado pela elevação de biomarcador de necrose miocárdica [troponina cardíaca I (TnI)] com pelo menos um valor acima do percentil 99 do limite superior do normal, com detecção de curva ascendente e/ou descendente. Quando o traçado do ECG demonstrou depressão do segmento ST, inversão de ondas T ou achados inespecíficos em traçados seriados, na presença da elevação de TnI, o diagnóstico de

IAMSSST foi confirmado. Quando a TnI foi negativa, na presença de quadro clínico compatível, o diagnóstico final foi angina instável.

3.6 Classificação dos sangramentos

Os sangramentos foram classificados segundo as escalas desenvolvidas e publicadas dos referidos escores de gravidade TIMI (8), GUSTO (9), ISTH (13) e BARC (14). Esses escores foram extensamente discutidos na introdução, páginas 2 a 6. Para a classificação de gravidade do sangramento dos pacientes do estudo, os critérios foram seguidos de modo objetivo e estrito como definido nos escores. Em casos duvidosos, era feita revisão do caso com o orientador do projeto de pesquisa. Para não ocorrer subestimação da incidência de sangramentos menores, além da coleta de dados do prontuário, os pesquisadores realizaram exame físico direcionado para pesquisa de sangramentos.

3.7 Variáveis analisadas

Foram analisadas as variáveis demográficas (idade, sexo), fatores de risco cardiovascular e comorbidades, medicações de uso prévio e uso hospitalar, informações do exame físico para classificação de gravidade clínica, variáveis hemodinâmicas simples (frequência cardíaca, pressão arterial sistólica e pressão arterial diastólica), antropometria (peso, altura, IMC), testes laboratoriais usualmente realizados como parte da prática clínica e protocolo habitual da UCO, procedimentos e tratamentos intra-hospitalares, aspectos angiográficos incluindo vias de acesso radial ou femoral para realização dos estudos invasivos, e escores de risco GRACE (52) e CRUSADE (26).

3.8 Desfechos clínicos

Definimos como desfechos clínicos primários de interesse os sangramentos e óbitos por todas as causas ocorridos na fase hospitalar e até 30 dias.

3.9 Cálculo do tamanho amostral

O cálculo do tamanho amostral foi realizado com base em estudos prévios (1, 5, 10), os quais identificaram a incidência de sangramento em SCA de até 10% no seguimento em curto prazo, e a mortalidade de 2% a 12%, entre pacientes sem sangramentos e com sangramentos, respectivamente. Especificamos um poder de 90%, erro de 5%, alfa de 5%, e estimamos 280 casos como tamanho mínimo da amostra suficiente para ambos objetivos co-primários. Como margem de segurança conservadora para eventuais perdas de até 20%, a proposta era de incluir 350 pacientes no estudo. Utilizamos testes de significância bicaudais. O cálculo amostral foi desenvolvido em conjunto com o Laboratório de Estatística e Epidemiologia do IDPC, e todas as análises foram realizadas com o referido setor.

3.10 Análise estatística

As distribuições das variáveis contínuas foram expressas como média ($\pm$ desvio-padrão) ou mediana (com intervalo interquartil), conforme apropriado. As análises de comparações entre os grupos foram efetuadas por teste *t de Student* ou por método não paramétrico (teste de *Kruskall-*

Wallis), quando apropriado. As distribuições das variáveis categóricas foram expressas como frequências e porcentagens, e as respectivas comparações foram realizadas por teste do qui-quadrado ou teste exato de Fisher, conforme apropriado. A análise do desfecho clínico co-primário de mortalidade total foi conduzida com base no tempo para ocorrência do evento a partir do início da SCA, e foi realizada pelo método de Kaplan-Meier, com teste de log-rank para significância entre as curvas de distribuição de sobrevida. Regressão logística foi utilizada para determinar preditores independentes de sangramentos. Os preditores univariados com $p < 0,10$ e variáveis com significado clínico foram incluídos em modelos multivariados com ajuste para covariáveis, com intenção de avaliar a associação independente entre sangramentos e mortalidade precoce através de modelos de risco proporcional de Cox. Estes incluíram todas as variáveis demográficas, laboratoriais, antropométricas, procedimentos e tratamentos prévios e hospitalares de admissão e angiográficas, potencialmente relacionadas ao risco de sangramentos em SCA. Os resultados foram expressos como razão de risco (*hazard ratio*) e IC 95%, e a capacidade discriminatória dos modelos foi calculada através do *c-statistic* (ou índice c).

4 Resultados

4. Resultados

4.1 População global

Entre agosto de 2017 e março de 2018, foram incluídos 363 pacientes com diagnóstico confirmado de SCA na UCO. Dentre as características basais, a idade média ($\pm$ DP) foi de $64,5 \pm 10,3$ anos, sendo 32,8% do sexo feminino. A prevalência de fatores de risco foi significativa, com 85,1% dos pacientes com hipertensão arterial, 66,4% com dislipidemia e 43,3% com diabetes mellitus. Em relação aos antecedentes de doença arterial coronária, 57% já apresentavam histórico de infarto prévio, 34,4% ICP prévia e 19% história de CRM. Vide mais detalhes em Anexos III (página 73).

Ao se considerar a classificação mais elevada da internação, 6,9% apresentaram Killip III ou IV, denotando a gravidade dos pacientes. O diagnóstico final da internação foi de SCASSST em 85,1% dos pacientes, sendo 41,6% de IAM sem elevação de segmento ST. Vide tabela 5

Tabela 5 - Diagnóstico final na internação e classificação de Killip

Diagnóstico final	
IAM com elevação de ST	14,9%
IAM sem elevação de ST	41,6%
Angina Instável	43,5%
Classificação Killip-Kimball final	
Killip I	82,6%
Killip II	10,5%
Killip III	1,9%
Killip IV	5%

O desfecho primário do estudo (sangramentos) ocorreu em 19%. As classificações serão descritas em tópico seguinte (4.6.2).

Dentre os demais desfechos hospitalares (tabela 6) destacam-se a ocorrência de óbito em 4,1%, IAM ou reinfarto em 15,4% e choque cardiogênico em 5%. Vide anexo III (página 73) com tabelas com descrições demográficas antecedentes, uso de medicações prévias e intra-hospitalares,

exames laboratoriais, procedimento e intervenções intra-hospitalares, escores de risco, etc.

Tabela 6 - Desfechos clínicos hospitalares

Desfechos	Total (n=363)
Óbito	4,1%
Insuficiência renal aguda ^a	19,8%
Insuficiência renal dialítica	6,9% dos pacientes com IRA
Sangramento	19%
IAM/ReIAM	15,4%
IAM 4b (trombose de stent)	5,3%
Angina recorrente	6,9%
Insuficiência cardíaca	9,1%
Choque cardiogênico	5%
Parada cardiorrespiratória	5,2%
Edema agudo de pulmão	3,6%
Fibrilação atrial	6,3%
Fibrilação ventricular	2,8%
Necessidade de marcapasso	1,1%
TVS	2,5%
BAV de 2º grau	0,6%
Insuficiência valvar grave	0,3%
Complicação mecânica	0,3%
AVE isquêmico	1,4%
AVE hemorrágico	0,3%
Sepse	6,1%

AVE: acidente vascular encefálico; BAV: bloqueio átrio ventricular IAM: infarto agudo do miocárdio; IRA: insuficiência renal aguda; TVS: taquicardia ventricular sustentada.

^aDefinida como aumento de creatinina em 0,3 mg/dl ou 50% em relação ao basal, definição KDIGO.

4.6.2 Características dos sangramentos

O local mais comum de sangramento foi o sítio de punção (91,3%), sendo o sangramento associado à via femoral responsável por 66,6% desses sangramentos. Houve 2 pacientes com sangramento retroperitoneal, 2 com tamponamento cardíaco e 1 com sangramento intracraniano. Necessidade de hemotransfusão por causa do sangramento ocorreu em 8,7% e 5,8% dos pacientes foram submetidos a alguma intervenção com objetivo de hemostasia.

Tabela 7 - Características dos sangramentos

Características	Sangramento Total=69
Sítio de punção	91,3%
Sangramento femoral	66,6%
Sangramento radial	31,7%
Sangramento de ambos	1,6%
Trato gastrointestinal	4,3%
Tamponamento cardíaco	2,9%
Urinário	2,9%
Retroperitoneal	2,9%
Intracraniano	1,4%
Δ Hemoglobina	1,95 (1,1-3)
Δ Hematócrito	5,45 (3,6-8,9)
Necessidade de hemotransusão	8,7%
Instabilidade hemodinâmica	8,7%
Necessidade de intervenção	5,8%

4.6.3 Classificação dos sangramentos segundo definições de BARC, ISTH, GUSTO e TIMI

Na tabela 8, estão descritas as prevalências de sangramento na população total do estudo de acordo com as classificações. Utilizando-se o critério BARC, 6,4% pacientes apresentaram sangramentos BARC $\geq$ 3a, sendo que 2 (0,6%) pacientes apresentaram sangramentos fatais (BARC 5). As taxas de sangramentos graves foram de 1,9% segundo critério GUSTO, 10,5% segundo critério ISTH e 2,5% por critério TIMI.

Tabela 8 - Taxas de sangramento de acordo com as classificações

Classificação de sangramento	População total=363
BARC	
Tipo 1	0,5%
Tipo 2	12,1%
Tipo 3a	3,6%
Tipo 3b	2,2%
Tipo 3c	0
Tipo 4	0
Tipo 5a	0,3%
Tipo 5b	0,3%
GUSTO	
Menor	16,5%
Moderado	0,5%
Grave	1,9%

Classificação de sangramento		População total=363
ISTH		
	Menor	8,5%
	Maior	10,5%
TIMI		
	Mínimo	2,5%
	Menor	3,6%
	Maior	2,5%

De todos os sangramentos (69 no total), 2,8% foram fatais (BARC 5) e 33% foram BARC ≥ 3 . Segue descrição na figura 2.

Figura 2: Classificação dos sangramentos segundo o escore de BARC

Ao se utilizar o critério GUSTO, observa-se a ocorrência de 10,1% de sangramentos graves dentre os casos de sangramentos (figura 3).

Figura 3: Classificação dos sangramentos segundo o escore de GUSTO

Segundo a classificação do ISTH, há ocorrência de sangramentos maiores em 55,1% dos casos de sangramentos (figura 4).

Figura 4: Classificação dos sangramentos segundo o escore de ISTH

Utilizando-se o critério TIMI há taxa de 13% de sangramentos maiores (figura 5).

Figura 5: Classificação dos sangramentos segundo o escore de TIMI

4.7 Variáveis e desfechos de sangramentos

4.7.1 Características basais e sangramentos

As características dos pacientes são expressas na tabela 9. Em comparação com o grupo sem desfecho, o sexo feminino foi fator de risco para sangramento, sendo que dos pacientes que tiveram algum sangramento, 50,7% eram mulheres versus 28,6% de mulheres entre os pacientes sem sangramentos ($p=0,001$). Dentre os homens, 13,9% apresentaram algum tipo de sangramento versus 29,4% das mulheres ($p=0,001$). Os demais fatores de risco para DAC, antecedentes de doenças cardiovasculares e dados à admissão foram similares entre os grupos.

Os pacientes com sangramento apresentaram pico de troponina mais elevado (mediana 1,5 vs. 0,72, $p=0,02$). Para os demais exames, foram considerados os resultados de admissão hospitalar. Os pacientes com sangramento apresentaram níveis menores de fibrinogênio (mediana 325 vs. 336, $p=0,05$). Os valores iniciais de Hb, Ht, RNI e TTPa foram similares entre os grupos.

Tabela 9 - Características clínicas e sangramentos

Variável	Sangramento (n=69)	Sem sangramento (n=294)	P
Idade	65,7 ± 10,9	64,2 ± 10,1	0,29
Sexo Feminino	50,7%	28,6%	0,001
Tempo de internação (dias)	5,5 (4,2 – 9)	5,3 (3,5 – 9,6)	0,35
Antecedentes			
Hipertensão arterial	82,6%	85,7%	0,57
Dislipidemia	59,4%	68%	0,21
Diabetes mellitus	44,9%	42,9%	0,78
Tabagismo atual	36,2%	38,8%	0,18
Obesidade	30,4%	26,5%	0,55
IMC, kg/m ²	27,9 ± 3,9	27,8 ± 4,8	0,52
IRC, ClrCr <60 ml/min	24,6%	17%	0,16
ClCr inicial, por CKD-Epi	74,6 ± 25,4	79,1 ± 26,4	0,16
Antecedentes cardiovasculares			
IAM prévio	63,8%	55,4%	0,22
ICP prévia	36,2%	34%	0,77
CRM prévia	26,1%	17,3%	0,12
Angina prévia	20,3%	13,3%	0,18
ICC	15,9%	12,9%	0,55
DAOP	7,2%	5,1%	0,55
AVE	2,9%	4,8%	0,75
Dados à admissão hospitalar			
PAS, mmHg	140 (128 – 150)	137 (120 – 160)	0,48
PAD, mmHg	81 (70 – 90)	80 (70 – 90)	0,85
FC, bpm	73 (63 – 83)	71 (65 – 84)	0,55
Δt QC – Hospitalização, min ^a	298 (120 – 791)	275 (115 – 825)	0,97
Exames complementares			
FEVE	53,5 ± 11,2	50,5 ± 12,1	0,08
Creatinina	0,9 (0,8 – 1,2)	1 (0,8 – 1,1)	0,91
TnI pico	1,5 (0,2 – 16,3)	0,72 (0,07 – 7,3)	0,02
Glicemia	128 (110 - 172)	128 (102 - 172)	0,79
Hemoglobina	14 (12,2 - 15,6)	14,2 (13,1 - 15,3)	0,46
Hematócrito	42,9 (38,2 - 46,5)	43,5 (40,1 - 45,9)	0,55
RNI	1 (0,9 - 1,1)	1,1 (1 - 1,1)	0,58
TTPa relação	0,9 (0,9 - 1,1)	1 (0,9 - 1,1)	0,41
Leucócitos	9870 (7390 - 12035)	8895 (7375 - 11180)	0,18
Plaquetas, x10 ³	224 (178 - 249)	216,5 (183 - 258)	0,77
Fibrinogênio	325 (257 - 375)	336 (287 - 414)	0,05
Proteína C Reativa	0,8 (0,5 - 1,9)	0,8 (0,5 - 1,7)	0,45

AVE: acidente vascular encefálico; CRM: cirurgia de revascularização miocárdica; DAOP: doença arterial obstrutiva periférica; FC: frequência cardíaca; IAM: infarto agudo do miocárdico; ICC: insuficiência cardíaca congestiva; ICP: intervenção coronariana percutânea; IMC: índice de massa corpórea; IRC: insuficiência renal crônica; PAD: pressão arterial diastólica; PAS: pressão arterial sistólica; TnI: troponina cardíaca I.

^aΔt QC: tempo do início dos sintomas até hospitalização.

4.7.2 Classificação de Killip-Kimball, diagnóstico final de SCA e sangramentos

Não houve diferença significativa entre os diagnósticos finais entre os grupos com e sem sangramento. Os pacientes com sangramento tiveram maior ocorrência de classificação clínica Killip III/IV, porém, sem significância estatística (11,6% vs. 5,8%, $p=0,09$) - vide tabela 10.

Tabela 10 - Classificação de Killip e diagnóstico final em sangramentos

Variável	Sangramento n=69	Sem sangramento n=294	P
Diagnóstico final			
IAM com elevação de ST	20,3%	13,6%	0,18
IAM sem elevação de ST	43,5%	41,2%	0,78
Angina Instável	36,2%	45,2%	0,18
Classificação Killip final			
Killip I	79,7%	83,3%	0,64
Killip II	8,7%	10,9%	0,75
Killip III/IV	11,6%	5,8%	0,09

4.7.3 Via de acesso para a estratégia invasiva e sangramentos

Na figura 6 demonstra-se que as taxas de sangramentos totais em pacientes que fizeram uso de acesso femoral (25%) ou de tentativa de acesso radial e migração para punção femoral (50%) foram estatisticamente superiores aos sangramentos totais em pacientes em que se usou acesso radial isoladamente (13,2%), $p<0,001$.

Figura 6: Via de acesso para a estratégia invasiva e sangramentos totais

4.7.4 Uso de medicações e sangramentos

A tabela 11 mostra que o uso prévio de medicações foi distribuído de forma balanceada entre os grupos. Dentre as medicações de uso intra-hospitalar, o uso de abciximab se associou com aumento nominal de sangramento (10,1% vs. 4,4%, $p=0,076$).

Tabela 11 – Medicações prévias e intra-hospitalares

Variável	Sangramento (n=69)	Sem sangramento (n=294)	P
Medicações prévias			
AAS	69,6%	72,4%	0,65
Clopidogrel	27,5%	28,6%	1,0
Estatina	69,6%	69,7%	1,0
Betabloqueador	66,7%	65,6%	1,0
IECA	34,8%	34	1,0
BRA	33,3%	33%	1,0
Antidiabético oral	33,3%	36,4%	0,67
Insulina	14,5%	12,9%	0,69
Varfarina	2,9%	2,4%	0,68
Medicações hospitalares			
Antiplaquetários			
AAS	100%	100%	
Clopidogrel	95,7%	93,5%	0,77
Ticagrelor	8,7%	8,5%	1,0

Variável	Sangramento (n=69)	Sem sangramento (n=294)	P
Abciximab	10,1%	4,4%	0,076
Anticoagulantes			
HBPM	92,8%	92,2%	1,0
HNF	75,4%	70,1%	0,46
Fondaparinux	5,8%	5,1%	0,76
Varfarina	4,3%	1,4%	0,12
Outros			
Estatina	100%	100%	
Betabloqueador	97,1%	93,2%	0,27
IECA	59,4%	58,2%	0,89
BRA	39%	32,7%	0,66
Nitrato oral	31,9%	37,8%	0,41
Nitrato intravenoso	31,9%	27,6%	0,46
Insulina	43,5%	38,4%	0,49

AAS: ácido acetilsalicílico; BRA: bloqueador do receptor de angiotensina II; HBPM: heparina de baixo peso molecular; HNF: heparina não fracionada; IECA: inibidor da enzima conversora de angiotensina

4.7.5 Avaliação dos escores de risco em pacientes com sangramento

Não houve diferença significativa entre os riscos de óbito hospitalar (GRACE) e riscos de sangramento maior (CRUSADE) entre os pacientes com sangramento versus sem sangramento (tabela 12).

Tabela 12 - Escores de GRACE e CRUSADE

Variável	Sangramento n=69	Sem sangramento n=294	P
GRACE			
Baixo (Grace 1-108)	33,3%	39,5%	0,79
Intermediário (Grace 109-140)	39,1%	37,4%	0,54
Alto (Grace 141-372)	27,5%	23,1%	0,59
CRUSADE			
Muito baixo (Risco de sangramento 3,1%)	34,8%	36,7%	0,20
Baixo (Risco de sangramento 5,5%)	20,3%	29,9%	0,42
Moderado (Risco de sangramento 8,6%)	21,7%	17,7%	0,18
Alto (Risco de sangramento 11,9%)	10,1%	8,8%	0,15
Muito alto (Risco de sangramento 19,5%)	13%	6,8%	0,25

Em análise de curvas ROC para avaliação de escores GRACE e CRUSADE e associação com sangramento maior, observamos para o GRACE hospitalar *c-statistic* de 0,70, $p=0,04$ (IC 95% 0,57-0,82) e para o CRUSADE *c-statistic* 0,63, $p=0,05$ (IC 95% 0,50-0,77).

Figura 7: Curvas ROC para associação entre GRACE e CRUSADE e sangramentos maiores

4.7.6 Associação de sangramentos com desfechos hospitalares

Os pacientes com sangramento apresentaram maior ocorrência de óbito (8,7% vs. 3,1%, $p=0,04$) e edema agudo pulmonar (8,7% vs. 2,4%, $p=0,02$). Houve maior ocorrência de insuficiência renal aguda nominal no grupo com sangramento (27,5% vs. 18%, $p=0,09$). Vide tabela 13.

Tabela 13 - Associações de desfechos clínicos com sangramentos

Desfechos	Sangramento n=69	Sem sangramento n=294	P
Óbito	8,7%	3,1%	0,04
Choque cardiogênico	5,8%	4,8%	0,75
EAP	8,7%	2,4%	0,02
Fibrilação atrial	5,8%	6,5%	1
Angina recorrente	11,6%	5,8%	0,11
AVE	1,4%	1,4%	1
IRA ^a	27,5%	18%	0,09
Balão intra-aórtico	5,8%	2,7%	0,25

AVE: acidente vascular encefálico; EAP: edema agudo pulmonar; IRA: Insuficiência renal aguda; PCR: parada cardiorrespiratória. ^aDefinida como aumento de creatinina em 0,3 mg/dl ou 50% em relação ao basal, definição KDIGO.

4.7.7 Avaliação do desfecho óbito de acordo com as classificações de sangramentos

A figura 8 mostra a ocorrência de óbitos de acordo com os tipos de sangramentos, segundo a classificação BARC. Ocorreram 3,1% de óbitos em pacientes sem sangramento (BARC 0) versus 37,5% no grupo com sangramento BARC 3b ($p<0,001$). Houve 2 casos de sangramento fatal (tipo 5 de BARC).

Figura 8: Ocorrência de óbito de acordo com a classificação de sangramento segundo critério BARC

A figura 9 demonstra as taxas de óbito de acordo com a classificação GUSTO. As taxas de óbito foram de 3,1% no grupo sem sangramento, 1,7% no grupo com sangramento menor e 71,4% no grupo com sangramento grave, com significância estatística ($p < 0,001$).

Figura 9: Ocorrência de óbito de acordo com a classificação de sangramento segundo critério GUSTO

Avalia-se, na figura 10, de acordo com os critérios de ISTH, que as taxas de óbito foram significativamente mais elevadas no grupo com sangramento maior do que no grupo sem sangramento (15,8% vs. 3,1%, $p<0,001$).

Figura 10: Ocorrência de óbito de acordo com a classificação de sangramento do critério ISTH

Na figura 11, observa-se que os pacientes com sangramento maior segundo o critério TIMI apresentaram taxa de óbito de 55,6% vs. 2,1% em pacientes com sangramento mínimo e 3,1% em pacientes sem sangramento ($p<0,001$).

Figura 11: Taxas de óbito de acordo com a classificação de sangramento de TIMI

Na figura 12, observam-se as curvas ROC das classificações de sangramentos para avaliar mortalidade entre os pacientes com sangramentos. As curvas são superponíveis com *c-statistics* similares: BARC 0,87 ($p=0,002$), GUSTO 0,9 ($p=0,001$), TIMI 0,87 ($p=0,003$) e ISTH 0,93 ($p<0,001$).

Figura 12: Curvas ROC para avaliar classificações de sangramentos para avaliar óbitos em pacientes com sangramentos

4.7.8 Curvas de Kaplan-Meier de probabilidade de sobrevida

A probabilidade de sobrevida livre de evento clínico pré-especificado (óbito por todas as causas) foi analisada pelo tempo de seguimento e ocorrência do primeiro evento através de curvas de Kaplan-Meier. Os pacientes com sangramento apresentaram risco significativamente maior

para óbito em comparação com aqueles sem sangramento (HR 3,71, IC 95% 1,24-11,05, $p=0,011$) - vide figura 13.

Figura 13: Curva de Kaplan-Meier por sangramentos totais (cor verde)

Os pacientes com sangramento maior (curva em amarelo) apresentaram maior risco de óbito (HR 5,7, IC 95% 3,24-12,05 $p=0,001$). Porém, os pacientes com sangramentos menores (curva em verde) não tiveram maior risco de óbito em relação aos pacientes sem sangramento (curva em azul). Vide figura 14.

Figura 14: Curva de Kaplan-Meier por tipos de sangramentos

4.7.9 Modelos de regressão logística múltipla de Cox

Para a análise de regressão multivariada de Cox, foram utilizadas as variáveis com preditores univariados com p -valor $<0,10$ e variáveis com significado clínico. Foi utilizado o processo de *Backward Stepwise* para os modelos até identificação das variáveis independentes de risco para a ocorrência de sangramentos totais e sangramentos maiores. Foram incluídas as seguintes variáveis, dentre outras: idade, sexo, IMC, antecedentes como diabetes, hipertensão arterial, doença arterial periférica prévia, níveis iniciais de (hemoglobina, hematócrito, INR, TTPa, fibrinogênio), *clearance* de creatinina, sítio de punção, medicamentos utilizados, complicações como insuficiência renal aguda, maior Killip da internação, diagnóstico final da internação, etc. Após ajustes para esses fatores, o sexo feminino (OR 2,13, IC95% 1,11-4,08), $p=0,021$), baixos níveis de fibrinogênio (OR 1,01, IC 95% 1,01-1,02, $p=0,01$) uso de abciximab

(OR 3,7, IC 95% 1,18-11,75, $p=0,025$) e utilização de acesso femoral ($p=0,001$) ou radial seguido de femoral (OR 4,38, IC 95% 1,32-14,5, $p=0,015$) para cinecoronariografia foram associados a aumento de sangramentos. O uso de acesso radial foi associado a menor chance de sangramentos (OR 0,44, IC 95% 0,22-0,89, $p=0,024$). Os casos de necessidade de uso dos dois acessos ocorreram em situações de acesso inadequado via radial, sendo necessário o uso posterior de acesso femoral. Vide tabela 14.

Tabela 14 – Regressão logística múltipla para sangramentos totais

Desfechos	Sangramento n=69	Sem sangramento n=294	OR	P
Sexo feminino	50,7%	28,6%	2,13	0,021
Fibrinogênio (redução de 10)	325 (257 - 375)	336 (287 - 414)	1,01	0,001
Uso de abciximab	10,1%	4,4%	3,72	0,025
Sítio de punção femoral (variável referência)	59,4%	47,1%		0,001
Sítio de punção radial	29%	49,8%	0,44	0,024
Ambos os sítios	11,6%	3%	4,38	0,015
IRA ^a	27,5%	18%	1,94	0,068

IRA: Insuficiência renal aguda ^aDefinida como aumento de creatinina em 0,3 mg/dl ou 50% em relação ao basal, definição KDIGO.

Também foi realizada análise de regressão multivariada de Cox para se avaliar fatores associados a mortalidade global. Foram variáveis independentes associadas a óbito: sexo feminino (OR 8,58, IC95% 2,06-35,6, $p=0,03$), presença de sangramentos (OR 7,78, IC 95% 2,08-29,12, $p=0,02$) e choque cardiogênico (OR 179, IC 95% 30-1049, $p<0,001$).

5 Discussão

5. Discussão

Nesse estudo de avaliação da ocorrência de sangramentos em pacientes com SCA, os quais foram tratados conforme recomendações baseadas em diretrizes contemporâneas, detectamos uma relação direta e consistente entre os sangramentos graves e óbito intra-hospitalar e até 30 dias. Os sangramentos menores não foram associados ao aumento do desfecho mortalidade.

A mortalidade total foi 4,1%, sendo que 2 pacientes (13,3% de todos os óbitos) considerados como relacionados a um sangramento (fatal), isto é, com relação causal direta com o óbito (BARC 5). Os sangramentos BARC $\geq$ 3b foram associados a aumento estatisticamente significativo de óbitos, sendo um dado consistente em vários estudos (17, 18). Ndrepepa et al. verificaram que sangramentos BARC $\geq$ 2 também foram associados ao aumento de mortalidade (16).

Os pacientes que apresentaram sangramentos graves tiveram chance de óbito muito elevada se comparados aos que não apresentaram sangramento. Segundo a classificação ISTH, 15,8% dos pacientes que apresentaram sangramentos maiores tiveram desfecho de óbito versus 3,1% da população sem sangramento. Esses dados estão de acordo com estudos prévios, em que a ocorrência de sangramento maior esteve relacionada a aumento de 3 a 5 vezes de chance de óbito (1, 5, 48). Em análise dos estudos do grupo OASIS (1), os pacientes com sangramento maior apresentaram 12,5% de óbitos versus 2,5% no grupo sem sangramento. No registro GRACE (19), os pacientes com sangramento maior tiveram maior mortalidade, 18,6% vs. 5,1%, $p < 0,001$.

As taxas de óbitos em sangramentos graves segundo os critérios GUSTO e TIMI foram de 71,4% e 55,6% respectivamente, bem mais elevadas que as taxas de 15,8% do critério ISTH. Essa observação é explicada pelo fato de que a classificação de sangramentos maiores

segundo critério de ISTH é bem mais abrangente, englobando sangramentos com necessidade de hemotransfusão ≥ 2 concentrados de hemácias ou quedas de Hb ≥ 2 g/dL (13), de tal modo que a ocorrência de sangramentos maiores é mais elevada pela classificação ISTH.

Os mecanismos pelos quais os sangramentos maiores estão relacionados ao óbito são diversos. Em nosso estudo, houve 2 casos de sangramentos fatais (BARC 5) com relação causal direta entre o sangramento e óbito. Foram situações de sangramento intracraniano extenso levando à morte encefálica, e sangramento retroperitoneal com choque circulatório súbito. Além dos sangramentos fatais, em 8,7% dos casos, o sangramento grave evoluiu com instabilidade hemodinâmica, podendo ter culminado com outras disfunções orgânicas. Em 5,8% dos sangramentos houve necessidade de intervenção cirúrgica para realização de hemostasia (exemplo, necessidade de realização de fasciotomia devido à síndrome compartimental gerada por sangramento em sítio de punção). Dos pacientes submetidos à intervenção cirúrgica, existiram situações com necessidade de suspensão de medicações antitrombóticas, ocorrendo casos de trombose aguda de stent. É bem estabelecido que a necessidade de suspensão de medicações antitrombóticas está associada ao aumento de mortalidade (1, 36). Além disso, 8,7% dos pacientes receberam alguma hemoderivado. A taxa de transfusões também foi de 10% no estudo CRUSADE (51). Em análise global dos estudos GUSTO (2), a necessidade de hemotransfusão em pacientes com SCA esteve associada ao aumento de mortalidade em 30 dias (8% vs. 3%, $p < 0,001$).

Todos os critérios utilizados para classificação de sangramento (BARC, GUSTO, TIMI e ISTH) foram capazes de discriminar o evento óbito intra-hospitalar, com curvas ROC superponíveis e com ótima capacidade discriminatória. Esses critérios já foram comparados prospectivamente, tendo sido equivalentes em alguns estudos como PRODIGY (17) e TRACER (18), porém, em outros estudos, os critérios BARC apresentaram melhor discriminação da mortalidade (15).

O sangramento também esteve associado ao aumento de edema agudo pulmonar (8,7% vs. 2,4%, $p=0,02$). Além disso, os pacientes com sangramento apresentaram maior associação nominal com ocorrência de classes Killip III/IV (11,6% vs. 5,8%, $p=0,09$) e de insuficiência renal aguda (27,5% vs. 18%, $p=0,09$). Esses dados estão de acordo com diversos estudos que demonstraram aumento significativo de complicações associadas a sangramentos (5, 7, 15).

A taxa de sangramento total foi de 19%, estando em concordância com incidências relatadas em estudos prévios (4, 5). Ao se avaliar a presença de sangramentos maiores, em nosso estudo, 1,9 % dos pacientes apresentaram sangramento grave de acordo com a classificação de GUSTO, 10,5% dos pacientes pelo ISTH e 2,5% pelo critério do TIMI. O critério BARC não possui corte definido para definição de sangramento maior, sendo que neste estudo, 6,4% dos pacientes apresentaram sangramento BARC $\geq 3a$.

Portanto, constatamos as variações nas taxas de sangramento grave conforme os critérios de gravidade utilizados. Em análises prévias também se demonstram essas variações, com sangramento grave variando entre 2-8 % nos estudos REPLACE-2 de acordo com a classificação utilizada (11).

Os locais mais frequentes de sangramento foram os sítios de punção vascular (91,3%), sendo que 66,6% foram decorrentes de sangramento em via de acesso femoral. Os outros locais de sangramento em ordem decrescente foram: trato gastrointestinal (4,3%), tamponamento cardíaco (2,9%), retroperitoneal (2,9%), geniturinário (2,9%) e intracraniano (1,4%), estando em coerência com estudos mais recentes (5, 20). No estudo GRACE (19), com maior uso de trombolíticos, 31% dos sangramentos foram do trato gastrointestinal e 6% retroperitoneais.

Quando avaliamos a via de acesso para estratégia invasiva, observamos incidência de sangramentos totais de 50% em pacientes com uso de sítios radial e femoral e 25% de sangramentos em pacientes com uso de punção femoral versus 13,2% de sangramentos em pacientes com uso

exclusivo de via radial, $p<0,001$. O uso de dois sítios de punção ocorreu em situações de tentativa de acesso radial sem sucesso, tendo sido modificado para acesso femoral. Essa questão da via de acesso já foi adequadamente estudada na literatura. Inicialmente, o estudo RIVAL (20) demonstrou que o uso de acesso radial reduziu em cerca de 50% os sangramentos maiores em relação ao acesso femoral. Mais recentemente, o estudo clínico multicêntrico MATRIX (33) demonstrou que o acesso radial apresentou redução significativa de sangramento maior (1,6% vs. 2,3%, $p=0,01$), além de redução de mortalidade total (1,6%, vs. 2,2%, $p=0,045$).

Em nosso estudo, o sexo feminino foi fator de risco significativo para sangramento, sendo que 29,4% das mulheres versus 13,9% dos homens apresentaram algum sangramento. As razões pelas quais as mulheres apresentam maior risco de sangramento são incertas; no registro GRACE (19), as mulheres apresentaram 43% maior chance de sangramento hospitalar. O sexo feminino está incluído como importante fator de risco para sangramento no escore de risco CRUSADE (26).

Após regressão logística múltipla, o uso de abciximab e baixos níveis de fibrinogênio também se associaram com aumento de sangramento. No estudo EPIC, o desfecho composto de sangramentos e necessidade de cirurgia em decorrência do sangramento foi mais elevado no grupo com abciximab (21,8% vs. 9,1%, $p<0,001$) (53). Em avaliação de séries de casos, também se observou aumento de sangramentos com abciximab (16,7% vs. 6,5%, $p<0,001$) (54).

O *clearance* de creatinina foi nominalmente menor no grupo de pacientes com sangramento. A insuficiência renal é um fator de risco clássico para sangramento, estando presente nos critérios de sangramento CRUSADE (26) e ACUITY (25).

Após análise por regressão logística múltipla, o sexo feminino, ocorrência de sangramentos e choque cardiogênico foram fatores de risco independentes para óbito, condizente com dados prévios (21-23) e

ressaltando o impacto negativo de sangramentos, e de modo independente, mesmo após ajuste para covariáveis importantes relacionadas a mortalidade em SCA.

Limitações e aspectos positivos

Há limitações esperadas inerentes a estudos observacionais, podendo ocorrer vieses de seleção. Para reduzir tais vieses, ou outros não completamente elucidados, esforços foram realizados para recrutamento consecutivo e prospectivo dos pacientes elegíveis, com preenchimento de banco de dados digital padronizado.

O estudo reflete a prática clínica diária e habitual do instituto, sendo que os pacientes foram manejados de acordo com protocolos e expertise local. Destacamos no estudo a inclusão de SCA no seu amplo espectro, sendo que 95% dos pacientes foram submetidos à cinecoronariografia, com identificação de 30% de pacientes com doença multiarterial (≥ 3 vasos epicárdicos acometidos). Salientamos, também, que a amostra foi derivada de uma população com várias comorbidades, sendo que 57% apresentavam histórico de IAM e 53% foram previamente submetidos à intervenção coronária percutânea ou cirurgia de revascularização miocárdica.

Ressaltamos, também, que o manejo foi adotado de acordo com as diretrizes atuais, com o uso de AAS e estatina em todos os pacientes, além de elevada utilização de um segundo antiplaquetário e de anticoagulantes padronizados.

Além disso, realizamos o cálculo amostral *a priori*, o qual previa população de 280 pacientes para as premissas estatísticas utilizadas, e incluímos número suficiente para as análises pré-especificadas.

O estudo salienta a importância da vigilância com os eventos de sangramento em SCA, tendo em vista o aumento de morbimortalidade associadas. Há um grande desafio em se encontrar o equilíbrio entre

segurança e eficácia no tratamento com medicações antiplaquetárias e anticoagulantes, ressaltando-se a importância do uso sistemático de medidas preventivas de sangramento, sobretudo nas populações de alto risco.

6 Conclusões

6. Conclusões

Nessa população de amplo espectro de SCA com tratamento contemporâneo, mostrou-se significativa prevalência de sangramentos, na maioria de classificação não grave, compatível com a literatura.

O sangramento maior apresentou associação significativa e direta com o desfecho óbito intra-hospitalar e em até 30 dias.

O sexo feminino, a utilização de via de acesso femoral, o uso de abciximab e baixos níveis de fibrinogênio foram fatores de risco significantes e independentes para sangramentos.

7 Referências Bibliográficas

7. Referências Bibliográficas

1. 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.
2. Rao SV, Jollis JG, Harrington RA, Granger CB, Newby LK, Armstrong PW, et al. Relationship of blood transfusion and clinical outcomes in patients with acute coronary syndromes. *Jama*. 2004;292(13):1555-62.
3. de Andrade PB, Tebet MA, Maia da Silva FS, Athanazio de Andrade MV, Labrunie A, Piva EMLA. Major bleeding in acute coronary syndromes. *The Journal of invasive cardiology*. 2011;23(11):485-90.
4. Doyle BJ, Ting HH, Bell MR, Lennon RJ, Mathew V, Singh M, et al. Major femoral bleeding complications after percutaneous coronary intervention: incidence, predictors, and impact on long-term survival among 17,901 patients treated at the Mayo Clinic from 1994 to 2005. *JACC Cardiovascular interventions*. 2008;1(2):202-9.
5. Kinnaird TD, Stabile E, Mintz GS, Lee CW, Canos DA, Gevorkian N, et al. Incidence, predictors, and prognostic implications of bleeding and blood transfusion following percutaneous coronary interventions. *The American journal of cardiology*. 2003;92(8):930-5.
6. Suh JW, Mehran R, Claessen BE, Xu K, Baber U, Dangas G, et al. Impact of in-hospital major bleeding on late clinical outcomes after primary percutaneous coronary intervention in acute myocardial infarction the HORIZONS-AMI (Harmonizing Outcomes With Revascularization and Stents in Acute Myocardial Infarction) trial. *Journal of the American College of Cardiology*. 2011;58(17):1750-6.
7. De Silva K, Myat A, Cotton J, James S, Gershlick A, Stone GW. Bleeding associated with the management of acute coronary syndromes. *Heart*. 2017;103(7):546-62.
8. Rao AK, Pratt C, Berke A, Jaffe A, Ockene I, Schreiber TL, et al. Thrombolysis in Myocardial Infarction (TIMI) Trial--phase I: hemorrhagic manifestations and changes in plasma fibrinogen and the fibrinolytic system in patients treated with recombinant tissue plasminogen activator and streptokinase. *Journal of the American College of Cardiology*. 1988;11(1):1-11.
9. investigators G. An international randomized trial comparing four thrombolytic strategies for acute myocardial infarction. *The New England journal of medicine*. 1993;329(10):673-82.

10. Mehran R, Pocock S, Nikolsky E, Dangas GD, Clayton T, Claessen BE, et al. Impact of bleeding on mortality after percutaneous coronary intervention results from a patient-level pooled analysis of the REPLACE-2 (randomized evaluation of PCI linking angiogram to reduced clinical events), ACUTY (acute catheterization and urgent intervention triage strategy), and HORIZONS-AMI (harmonizing outcomes with revascularization and stents in acute myocardial infarction) trials. *JACC Cardiovascular interventions*. 2011;4(6):654-64.
11. Lincoff AM, Kleiman NS, Kereiakes DJ, Feit F, Bittl JA, Jackman JD, et al. Long-term efficacy of bivalirudin and provisional glycoprotein IIb/IIIa blockade vs heparin and planned glycoprotein IIb/IIIa blockade during percutaneous coronary revascularization: REPLACE-2 randomized trial. *Jama*. 2004;292(6):696-703.
12. Rao SV, Eikelboom JA, Granger CB, Harrington RA, Califf RM, Bassand JP. Bleeding and blood transfusion issues in patients with non-ST-segment elevation acute coronary syndromes. *European heart journal*. 2007;28(10):1193-204.
13. Schulman S, Kearon C, Subcommittee on Control of Anticoagulation of the S, Standardization Committee of the International Society on T, Haemostasis. Definition of major bleeding in clinical investigations of antihemostatic medicinal products in non-surgical patients. *Journal of thrombosis and haemostasis : JTH*. 2005;3(4):692-4.
14. 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.
15. Kikkert WJ, van Geloven N, van der Laan MH, Vis MM, Baan J, Jr., Koch KT, et al. The prognostic value of bleeding academic research consortium (BARC)-defined bleeding complications in ST-segment elevation myocardial infarction: a comparison with the TIMI (Thrombolysis In Myocardial Infarction), GUSTO (Global Utilization of Streptokinase and Tissue Plasminogen Activator for Occluded Coronary Arteries), and ISTH (International Society on Thrombosis and Haemostasis) bleeding classifications. *Journal of the American College of Cardiology*. 2014;63(18):1866-75.
16. Ndrepepa G, Schuster T, Hadamitzky M, Byrne RA, Mehilli J, Neumann FJ, et al. Validation of the Bleeding Academic Research Consortium definition of bleeding in patients with coronary artery disease undergoing percutaneous coronary intervention. *Circulation*. 2012;125(11):1424-31.

17. Vranckx P, Leonardi S, Tebaldi M, Biscaglia S, Parrinello G, Rao SV, et al. Prospective validation of the Bleeding Academic Research Consortium classification in the all-comer PRODIGY trial. *European heart journal*. 2014;35(37):2524-9.
18. Vranckx P, White HD, Huang Z, Mahaffey KW, Armstrong PW, Van de Werf F, et al. Validation of BARC Bleeding Criteria in Patients With Acute Coronary Syndromes: The TRACER Trial. *Journal of the American College of Cardiology*. 2016;67(18):2135-44.
19. 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). *European heart journal*. 2003;24(20):1815-23.
20. Jolly SS, Yusuf S, Cairns J, Niemela K, Xavier D, Widimsky P, et al. Radial versus femoral access for coronary angiography and intervention in patients with acute coronary syndromes (RIVAL): a randomised, parallel group, multicentre trial. *Lancet*. 2011;377(9775):1409-20.
21. Ibanez B, James S, Agewall S, Antunes JM, Bucciarelli-Ducci C, Bueno H, et al. 2017 ESC Guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation: The Task Force for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation of the European Society of Cardiology (ESC) *European Heart Journal*, Volume 39, Issue 2, 07 January 2018, Pages 119–177
22. Amsterdam EA, Wenger NK, Brindis RG, Casey DE, Jr., Ganiats TG, Holmes DR, Jr., et al. 2014 AHA/ACC Guideline for the Management of Patients with Non-ST-Elevation Acute Coronary Syndromes: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *Journal of the American College of Cardiology*. 2014;64(24):e139-e228.
23. Roffi M, Patrono C, Collet JP, Mueller C, Valgimigli M, Andreotti F, et al. [2015 ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation. Task Force for the Management of Acute Coronary Syndromes in Patients Presenting without Persistent ST-Segment Elevation of the European Society of Cardiology (ESC)]. *Giornale italiano di cardiologia*. 2016;17(10):831-72.
24. 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. *European heart journal*. 2007;28(16):1936-45.

25. Mehran R, Pocock SJ, Nikolsky E, Clayton T, Dangas GD, Kirtane AJ, et al. A risk score to predict bleeding in patients with acute coronary syndromes. *Journal of the American College of Cardiology*. 2010;55(23):2556-66.
26. 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.
27. Castini D, Centola M, Ferrante G, Cazzaniga S, Persampieri S, Lucreziotti S, et al. Comparison of CRUSADE and ACUTY-HORIZONS Bleeding Risk Scores in Patients with Acute Coronary Syndromes. *Heart, lung & circulation*. 2018.
28. Flores-Rios X, Couto-Mallon D, Rodriguez-Garrido J, Garcia-Guimaraes M, Gargallo-Fernandez P, Pinon-Esteban P, et al. Comparison of the performance of the CRUSADE, ACUTY-HORIZONS, and ACTION bleeding risk scores in STEMI undergoing primary PCI: insights from a cohort of 1391 patients. *European heart journal Acute cardiovascular care*. 2013;2(1):19-26.
29. Abu-Assi E, Raposeiras-Roubin S, Lear P, Cabanas-Grandio P, Gironde M, Rodriguez-Cordero M, et al. Comparing the predictive validity of three contemporary bleeding risk scores in acute coronary syndrome. *European heart journal Acute cardiovascular care*. 2012;1(3):222-31.
30. Dauerman HL, Rao SV, Resnic FS, Applegate RJ. Bleeding avoidance strategies. Consensus and controversy. *Journal of the American College of Cardiology*. 2011;58(1):1-10.
31. Alexander KP, Peterson ED. Minimizing the risks of anticoagulants and platelet inhibitors. *Circulation*. 2010;121(17):1960-70.
32. Romagnoli E, Biondi-Zoccai G, Sciahbasi A, Politi L, Rigattieri S, Pendenza G, et al. Radial versus femoral randomized investigation in ST-segment elevation acute coronary syndrome: the RIFLE-STEACS (Radial Versus Femoral Randomized Investigation in ST-Elevation Acute Coronary Syndrome) study. *Journal of the American College of Cardiology*. 2012;60(24):2481-9.
33. Valgimigli M, Gagnor A, Calabro P, Frigoli E, Leonardi S, Zaro T, et al. Radial versus femoral access in patients with acute coronary syndromes undergoing invasive management: a randomised multicentre trial. *Lancet*. 2015;385(9986):2465-76.

34. Ferrante G, Rao SV, Juni P, Da Costa BR, Reimers B, Condorelli G, et al. Radial Versus Femoral Access for Coronary Interventions Across the Entire Spectrum of Patients With Coronary Artery Disease: A Meta-Analysis of Randomized Trials. *JACC Cardiovascular interventions*. 2016;9(14):1419-34.
35. Peters RJ, Mehta SR, Fox KA, Zhao F, Lewis BS, Kopecky SL, et al. 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.
36. Alexander KP, Chen AY, Roe MT, Newby LK, Gibson CM, Allen-LaPointe NM, et al. Excess dosing of antiplatelet and antithrombin agents in the treatment of non-ST-segment elevation acute coronary syndromes. *Jama*. 2005;294(24):3108-16.
37. Randomised trial of intravenous streptokinase, oral aspirin, both, or neither among 17,187 cases of suspected acute myocardial infarction: ISIS-2. ISIS-2 (Second International Study of Infarct Survival) Collaborative Group. *Lancet*. 1988;2(8607):349-60.
38. Gerschutz GP, Bhatt DL, Clopidogrel in Unstable Angina to Prevent Recurrent Events s. The Clopidogrel in Unstable Angina to Prevent Recurrent Events (CURE) study: to what extent should the results be generalizable? *American heart journal*. 2003;145(4):595-601.
39. Investigators C-O, Mehta SR, Bassand JP, Chrolavicius S, Diaz R, Eikelboom JW, et al. Dose comparisons of clopidogrel and aspirin in acute coronary syndromes. *The New England journal of medicine*. 2010;363(10):930-42.
40. 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. *Journal of the American College of Cardiology*. 2008;51(21):2028-33.
41. Wallentin L, Becker RC, Budaj A, Cannon CP, Emanuelsson H, Held C, et al. Ticagrelor versus clopidogrel in patients with acute coronary syndromes. *The New England journal of medicine*. 2009;361(11):1045-57.
42. 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.

43. Ferguson JJ, Califf RM, Antman EM, Cohen M, Grines CL, Goodman S, et al. 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.
44. Fifth Organization to Assess Strategies in Acute Ischemic Syndromes I, Yusuf S, Mehta SR, Chrolavicius S, Afzal R, Pogue J, et al. Comparison of fondaparinux and enoxaparin in acute coronary syndromes. *The New England journal of medicine*. 2006;354(14):1464-76.
45. Stone GW, McLaurin BT, Cox DA, Bertrand ME, Lincoff AM, Moses JW, et al. Bivalirudin for patients with acute coronary syndromes. *The New England journal of medicine*. 2006;355(21):2203-16.
46. Erlinge D, Omerovic E, Frobert O, Linder R, Danielewicz M, Hamid M, et al. Bivalirudin versus Heparin Monotherapy in Myocardial Infarction. *The New England journal of medicine*. 2017;377(12):1132-42.
47. Salisbury AC, Reid KJ, Marso SP, Amin AP, Alexander KP, Wang TY, et al. Blood transfusion during acute myocardial infarction: association with mortality and variability across hospitals. *Journal of the American College of Cardiology*. 2014;64(8):811-9.
48. Hochholzer W, Wiviott SD, Antman EM, Contant CF, Guo J, Giugliano RP, et al. Predictors of bleeding and time dependence of association of bleeding with mortality: insights from the Trial to Assess Improvement in Therapeutic Outcomes by Optimizing Platelet Inhibition With Prasugrel--Thrombolysis in Myocardial Infarction 38 (TRITON-TIMI 38). *Circulation*. 2011;123(23):2681-9.
49. Ndrepepa G, Berger PB, Mehilli J, Seyfarth M, Neumann FJ, Schomig A, et al. Periprocedural bleeding and 1-year outcome after percutaneous coronary interventions: appropriateness of including bleeding as a component of a quadruple end point. *Journal of the American College of Cardiology*. 2008;51(7):690-7.
50. 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 ACUITY Trial. *Journal of the American College of Cardiology*. 2007;49(12):1362-8.
51. Yang X, Alexander KP, Chen AY, Roe MT, Brindis RG, Rao SV, et al. The implications of blood transfusions for patients with non-ST-segment elevation acute coronary syndromes: results from the CRUSADE National Quality Improvement Initiative. *Journal of the American College of Cardiology*. 2005;46(8):1490-5.

52. 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. *Archives of internal medicine*. 2003;163(19):2345-53.
53. Blankenship JC, Hellkamp AS, Aguirre FV, Demko SL, Topol EJ, Califf RM. Vascular access site complications after percutaneous coronary intervention with abciximab in the Evaluation of c7E3 for the Prevention of Ischemic Complications (EPIC) trial. *Am J Cardiol* 1998; 81:36.
54. Cote AV, Berger PB, Holmes DR Jr, Scott CG, Bell MR, FRACP BS. Hemorrhagic and vascular complications after percutaneous coronary intervention with adjunctive abciximab. *Mayo Clin Proc* 2001; 76:890.

Anexos

Anexo I. Termo de Consentimento Livre e Esclarecido

SECRETARIA DE ESTADO DA SAÚDE
Coordenadoria de Serviços de Saúde
INSTITUTO DANTE PAZZANESE DE CARDIOLOGIA
Unidade Coronária

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

Título do Estudo: Incidência, comparações entre escores de gravidade e prognóstico de sangramentos em pacientes hospitalizados com síndromes coronarianas agudas.

Investigadores Principais: Dr. Caio Simões Souza
Prof. Dr. Gustavo Bernardes F. Oliveira
Instituto Dante Pazzanese de Cardiologia
São Paulo, SP, Brasil.
Tel: (11) 5085 6300 /6301

Introdução, Finalidade da Pesquisa e Ausência de Riscos

Você está sendo convidado a participar de uma pesquisa, que é uma maneira de coletar informações sobre fatores de risco cardiovascular, resultados de exames laboratoriais habitualmente realizados na prática clínica, procedimentos e tratamentos prévios e utilizados na fase hospitalar. Além dessas informações, especificamente nesta pesquisa, vamos avaliar a ocorrência de sangramentos de qualquer tipo e intensidade que eventualmente possam ter ocorrido durante a fase de internação hospitalar, assim como verificar fatores que aumentam as chances de tais sangramentos ocorrerem. O objetivo final é identificar os principais fatores e seu impacto no risco de complicações mais graves na fase precoce após sua hospitalização para tratamento de uma síndrome coronariana aguda, isto é, um diagnóstico de angina instável (angina que ocorre em repouso ou com piora progressiva), ou diagnóstico de infarto agudo do miocárdio (IAM), que é a condição clínica em que parte do músculo cardíaco deixa de receber circulação de sangue adequada e sofre morte das células.

Este formulário explica a finalidade deste estudo, totalmente sem interferência na conduta adotada na Unidade Coronária, portanto, esclarecendo a ausência de riscos inerentes a esta pesquisa, caso deseje e aceite participar, com sua ciência e consentimento para utilização dos seus dados clínicos, exclusivamente para a análise baseada nos objetivos acima descritos, garantindo sigilo e confidencialidade por serem dados já inseridos em Banco de Dados eletrônico protegido por senha.

Iniciais do pesquisador que realizou a discussão sobre o termo de consentimento livre e esclarecido	<i>Iniciais do participante</i>	Iniciais da testemunha (se aplicável)
---	---------------------------------	---------------------------------------

SECRETARIA DE ESTADO DA SAÚDE
 Coordenadoria de Serviços de Saúde
INSTITUTO DANTE PAZZANESE DE CARDIOLOGIA
 Unidade Coronária

Por favor, leia este formulário cuidadosamente e faça qualquer pergunta que você possa ter. Sinta-se à vontade para discuti-lo com a equipe da Unidade Coronária e os próprios médicos pesquisadores descritos acima.

Por favor, solicite a um dos médicos envolvidos nesta pesquisa que forneça maiores esclarecimentos sobre alguma coisa que você não tenha entendido ou sobre algo que você gostaria de ter mais conhecimento/entendimento. Certifique-se de que todas suas perguntas sejam respondidas até que você fique satisfeito com as respostas, antes de decidir participar ou não deste estudo.

Procedimentos Envolvidos na Pesquisa

Não há qualquer procedimento adicional aos já usualmente adotados na prática clínica em casos de síndrome coronariana aguda. Os participantes deste estudo serão tratados com todos os recursos diagnósticos e terapêuticos disponíveis e de consenso cardiovascular empregados nesta Instituição, independentemente de serem participantes ou não desta pesquisa.

Cabe a você decidir participar ou não deste estudo. Se você decidir participar, você receberá 01 via deste termo de esclarecimento para seus arquivos, após sua assinatura e do médico pesquisador.

Benefícios Potenciais

Você pode ou não beneficiar-se diretamente com a participação neste estudo. Sua participação pode ajudar outras pessoas com diagnóstico similar, através de informações úteis para minimizar as chances de ocorrerem sangramentos mais graves.

Publicações

Os resultados obtidos com este estudo podem ser apresentados em apresentações de pesquisa, pôsteres e publicações. Quando os resultados deste estudo forem publicados, sua identidade não será revelada.

Iniciais do pesquisador que realizou a discussão sobre o termo de consentimento livre e esclarecido	<u>Iniciais do participante</u>	Iniciais da testemunha (se aplicável)

SECRETARIA DE ESTADO DA SAÚDE
 Coordenadoria de Serviços de Saúde
INSTITUTO DANTE PAZZANESE DE CARDIOLOGIA
 Unidade Coronária

Confidencialidade

Todas as informações relacionadas a este estudo permanecerão não identificadas. Os pesquisadores somente terão acesso aos dados (informações) derivados deste estudo e outros registros somente para finalidades de pesquisa. Esses registros podem incluir seus registros médicos, tais como: diagnósticos de ECG, resultados de exames laboratoriais, resultados de outros exames complementares realizados na instituição para esta hospitalização, tipos de medicamentos, ocorrência de eventos clínicos ou complicações eventuais ocorridos até a alta hospitalar. Os pesquisadores responsáveis irão assegurar a confidencialidade e a privacidade, a proteção da imagem e a não estigmatização da sua participação na pesquisa, garantindo a não utilização das informações em seu prejuízo, inclusive em termos de autoestima, de prestígio e/ou de aspectos econômico-financeiros (Resolução CNS nº 466/2012, item III.2.i).

Ao assinar este formulário de consentimento, você está concordando em permitir que os médicos pesquisadores e o Comitê de Ética em Pesquisa examine seus registros médicos. Seu nome será mantido confidencial até onde for permitido por lei, e você não será identificado pessoalmente em nenhuma apresentação ou relatório que trate desta pesquisa. Quando os resultados do estudo forem publicados, sua identidade não será revelada.

Ao assinar este formulário, eu confirmo que:

Li as informações apresentadas na carta de informações sobre esta pesquisa será conduzida pelos Drs. Caio Simões Souza e Gustavo Bernardes de Figueiredo Oliveira, no Instituto Dante Pazzanese de Cardiologia.

Eu tive a oportunidade de fazer perguntas sobre meu envolvimento neste estudo e de receber detalhes adicionais que eu solicitei.

Eu compreendo os requisitos para participação neste estudo de pesquisa.

Eu fui informado sobre a ausência de riscos e potenciais benefícios, diante da minha participação neste estudo de pesquisa.

Iniciais do pesquisador que realizou a discussão sobre o termo de consentimento livre e esclarecido	Iniciais do participante	Iniciais da testemunha (se aplicável)

SECRETARIA DE ESTADO DA SAÚDE
 Coordenadoria de Serviços de Saúde
INSTITUTO DANTE PAZZANESE DE CARDIOLOGIA
 Unidade Coronária

Eu recebi uma via deste termo de consentimento livre e esclarecido, devidamente assinada, datada, rubricada após minha concordância voluntária em participar desse estudo.

Nome do participante da pesquisa:

 Assinatura do Participante da pesquisa

 Data

 Hora

Nome da testemunha (se necessário):

 Testemunha (se necessário)

 Data

 Hora

Nome do investigador:

 Assinatura do Investigador

 Data

 Hora

Iniciais do pesquisador que realizou a discussão sobre o termo de consentimento livre e esclarecido	<i>Iniciais do participante</i>	<i>Iniciais da testemunha (se aplicável)</i>

Anexo II . Carta de Aprovação do Projeto de Dissertação de Mestrado pelo CEP do Instituto Dante Pazzanese de Cardiologia

PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

Título da Pesquisa: Incidência, comparações entre escores de gravidade e prognóstico de sangramentos em pacientes hospitalizados com síndromes coronarianas agudas.

Pesquisador: CAIO SIMOES SOUZA

Área Temática:

Versão: 1

CAAE: 80477517.7.0000.5462

Instituição Proponente: Seção Médica de Coronariopatias

Patrocinador Principal: Financiamento Próprio

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 2.417.727

Apresentação do Projeto:

Nº DO PROTOCOLO DO CEP: 4804/2017

Nº DE PARTICIPANTES DA PESQUISA: 400

Estudo observacional, transversal, a ser realizado na unidade coronariana (tratamento intensivo) do Instituto Dante Pazzanese, coletando dados de pacientes que internarem com síndromes coronarianas agudas (SCA).

Objetivo da Pesquisa:

1) avaliar a incidência de sangramentos totais em pacientes hospitalizados com diagnóstico confirmado de SCA, com ou sem supradesnivelamento persistente de segmento ST, e com manejo antitrombótico contemporâneo; 2) avaliar o impacto prognóstico dos sangramentos em termos de mortalidade por todas as causas na fase precoce pós-SCA; 3) Comparar as escalas de gravidade de sangramento (GUSTO, TIMI, ISTH E BARC), identificando fatores de risco independentes para ocorrência de sangramentos considerados maiores.

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

Por se tratar de um estudo observacional, este protocolo não propõe intervenções adicionais ao tratamento habitualmente empregado para tratamento das SCA. Portanto, os riscos se resumem à

Endereço: Av. Dr. Dante Pazzanese N.º 500, Torre 6º andar

Bairro: Ibirapuera

CEP: 04.012-909

UF: SP

Município: SAO PAULO

Telefone: (11)5085-6040

Fax: (11)5085-6040

E-mail: cep@dantepazzanese.org.br

Continuação do Parecer: 2.417.727

eventual perda de sigilo de dados dos pacientes durante o processo de coleta de dados.

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

Trata-se de um projeto de mestrado do pesquisador, com importante relevância clínica.

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

Todos os termos obrigatórios foram apresentados e estão adequados. Os pesquisadores solicitam dispensa da aplicação do termo de consentimento livre e esclarecido (TCLE).

Recomendações:

Como este estudo envolverá a coleta de dados do prontuário durante o período de internação dos pacientes, ou seja, em um momento em que os pesquisadores estarão em contato direto e diário com os pacientes, não vimos razão para que não seja solicitada a autorização dos possíveis participantes, para coleta e análise de seus dados clínicos. Mesmo sabendo que estes dados estão disponíveis no prontuário e que não há nenhuma intervenção proposta, a solicitação para registro dos dados clínicos garante a máxima transparência e lisura da pesquisa.

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

Solicitamos a submissão de um TCLE a este comitê de ética, para que seja aplicado durante a pesquisa citada, solicitando aos pacientes a sua inclusão e o registro dos seus dados clínicos.

Considerações Finais a critério do CEP:

Diante do exposto, O Comitê de Ética em Pesquisa do Instituto Dante Pazzanese de Cardiologia, de acordo com as atribuições definidas na Resolução CNS nº 466 de 2012, resolução 510/96 e da Norma Operacional nº 001 de 2013 do CNS, em reunião ordinária de 05/12/2017 manifesta-se pela pendência do projeto.

Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:

Tipo Documento	Arquivo	Postagem	Autor	Situação
Outros	realizacao.pdf	29/11/2017 09:20:17	Pedro Silvio Farsky	Aceito
Informações Básicas do Projeto	PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_DO_PROJETO_1042454.pdf	28/11/2017 15:03:13		Aceito
Declaração de Pesquisadores	Declaracao_curriculo.pdf	28/11/2017 15:01:28	CAIO SIMOES SOUZA	Aceito
Declaração de Pesquisadores	Declaracao_responsabilidade.pdf	28/11/2017 15:00:47	CAIO SIMOES SOUZA	Aceito
Outros	Declaracao_dissertacao.pdf	28/11/2017 14:59:44	CAIO SIMOES SOUZA	Aceito

Endereço: Av. Dr. Dante Pazzanese N.º 500, Torre 6º andar
 Bairro: Ibirapuera CEP: 04.012-909
 UF: SP Município: SAO PAULO
 Telefone: (11)5085-6040 Fax: (11)5085-6040 E-mail: cep@dantepazzanese.org.br

Continuação do Parecer: 2.417.727

Declaração de Instituição e Infraestrutura	Centro_participante.pdf	28/11/2017 14:58:44	CAIO SIMOES SOUZA	Aceito
Outros	Riscos_beneficios.pdf	28/11/2017 14:58:10	CAIO SIMOES SOUZA	Aceito
Declaração de Pesquisadores	Pesquisadores.pdf	28/11/2017 14:56:16	CAIO SIMOES SOUZA	Aceito
Cronograma	cronograma.pdf	28/11/2017 14:54:06	CAIO SIMOES SOUZA	Aceito
Orçamento	Orcamento.pdf	28/11/2017 14:53:29	CAIO SIMOES SOUZA	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	Tcle.pdf	28/11/2017 14:52:25	CAIO SIMOES SOUZA	Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	Projeto.pdf	28/11/2017 14:47:09	CAIO SIMOES SOUZA	Aceito
Folha de Rosto	Folha_rosto.pdf	28/11/2017 14:46:19	CAIO SIMOES SOUZA	Aceito

Situação do Parecer:

Pendente

Necessita Apreciação da CONEP:

Não

Pedro Silveira Farsky
Coordenador CEP

SAO PAULO, 06 de Dezembro de 2017

Assinado por:
Pedro Silveira Farsky
(Coordenador)

Endereço: Av. Dr. Dante Pazzanese N.º 500, Torre 6º andar
Bairro: Ibirapuera **CEP:** 04.012-909
UF: SP **Município:** SAO PAULO
Telefone: (11)5085-6040 **Fax:** (11)5085-6040 **E-mail:** cep@dantepazzanese.org.br

SECRETARIA DE ESTADO DA SAÚDE
 Coordenadoria de Serviços de Saúde
INSTITUTO DANTE PAZZANESE DE CARDIOLOGIA
 Comitê de Ética em Pesquisa

DATA DA ENTRADA: 01 de Dezembro de 2017.

DATA DA AVALIAÇÃO: 05 de Dezembro de 2017.

DATA DA AVALIAÇÃO FINAL: 08 de Dezembro de 2017.

CAAE : 80477517.7.0000.5462

Nº DO PROTOCOLO NO CEP: 4804

Investigador Principal: Caio Simões Souza (mestrado)

Orientador: Gustavo Bernardes de Figueiredo Oliveira

Nº Total de Sujeitos no Estudo: 400

Área Temática Especial: não se aplica

Área de Conhecimento: Ciências da Saúde

Fase: Não se aplica

Duração do Estudo: 12 meses

Apoio/ Patrocinador: Recurso próprio

Instituição Proponente: Instituto Dante Pazzanese de Cardiologia

CEP Proponente: Instituto Dante Pazzanese de Cardiologia

Projeto de Pesquisa Clínica: Incidência, comparações entre escores de gravidade e prognóstico de sangramentos em pacientes hospitalizados com síndromes coronarianas agudas.

Considerações/Comentários: Estudo observacional, transversal, a ser realizado na unidade coronariana (tratamento intensivo) do Instituto Dante Pazzanese, coletado dados de pacientes que internarem com síndromes coronarianas agudas (SCA).

Ao se proceder à análise ao projeto em questão, considera-se que:

- a) O projeto preenche os requisitos fundamentais da Resolução CNS 466 de 12 de Dezembro de 2012, sobre as Diretrizes e Normas Regulamentadoras de Pesquisa Envolvendo Seres Humanos, do Conselho Nacional de Saúde / Agência Nacionais de Vigilância Sanitária e as Boas Práticas de Pesquisa Clínica do ICH-GCP.
- b) O Comitê de Ética em Pesquisa considera APROVADO COM RECOMENDAÇÃO o Projeto de Pesquisa.

Av. Dr. Dante Pazzanese, 500 • Ibirapuera • São Paulo – SP • CEP: 04012-909 • Fone: (11) 5085 8040 • E-mail: cep@dantepazzanese.org.br

FORM 001IDPC Mar/09 rev.1

Secretaria de Pós Graduação

Recebido em: 08/12/17

Visto: [assinatura]

SECRETARIA DE ESTADO DA SAÚDE
 Coordenadoria de Serviços de Saúde
INSTITUTO DANTE PAZZANESE DE CARDIOLOGIA
Comitê de Ética em Pesquisa

- c) O Comitê de Ética em Pesquisa segue os preceitos da Resolução CNS 466 de 12 de Dezembro de 2012, e resolução 510/96 que orienta sobre as Diretrizes e Normas Regulamentadoras de Pesquisa Envolvendo Seres Humanos, do Conselho Nacional de Saúde / Conselho Nacionais de Ética em Pesquisa / Agência Nacional de Vigilância Sanitária e as Boas Práticas de Pesquisa Clínica do ICH-GCP.

Diante do exposto, O Comitê de Ética em Pesquisa, manifesta-se pela:

Recomenda:

Os pesquisadores devem corrigir as informações na página da Plataforma Brasil:

- 1) retirar a opção de dispensa do TCLE, uma vez que vai ter TCLE.

O Comitê de Ética em Pesquisa solicita:

- a) Comunicar qualquer alteração no projeto e/ou TCLE.
- b) Comunicar qualquer evento adverso sério ocorrido durante a condução do estudo.
- c) Elaborar e apresentar ao CEP relatórios semestrais e relatório final sobre o andamento da pesquisa.

Situação: Diante do exposto, O Comitê de Ética em Pesquisa do Instituto Dante Pazzanese de Cardiologia, de acordo com as atribuições definidas na Resolução CNS nº 466 de 2012, resolução 510/96 e da Norma Operacional nº 001 de 2013 do CNS, após análise da resposta da pendência manifesta-se pela aprovação com recomendação do projeto.

São Paulo, 08 de Dezembro de 2017.

Dr. Pedro Silvio Farsky
Coordenador do CEP
Instituto Dante Pazzanese de Cardiologia

Anexos III - Tabelas

Tabela 15 - Descrição das características clínicas dos pacientes

Variável	Total (n=363)
Demografia	
Idade	64,5 ± 10,3
Sexo Feminino	32,8%
Antecedentes	
Hipertensão arterial	85,1%
Dislipidemia	66,4%
Diabetes mellitus	43,3%
Tabagismo atual	38,3%
Tabagismo prévio	21,2%
História familiar de DAC precoce ^a	32%
Obesidade, IMC ≥ 30 kg/m ²	27,3%
Insuficiência renal crônica, ^b	18,5%
Clearance de creatinina, por CKD-Epi	82 ± 26,3
Sedentarismo	86,8%
Antecedentes cardiovasculares	
IAM prévio	57%
ICP prévia	34,4%
CRM prévia	19%
Angina prévia	14,6%
Insuficiência cardíaca congestiva	13,5%
DAOP	5,5%
Acidente vascular encefálico	4,4%
Dados antropométricos	
IMC, kg/m ²	27,4 (24,9 - 30,1)
Peso, Kg	75 (67 - 85)
PAS, mmHg	139 (120 - 156)
PAD, mmHg	80 (70 - 90)
Variável	Total (n=363)
FC, bpm	72 (65 - 84)
Δt QC - Hospitalização, min ^c	279 (117-800)
Dor torácica	94,5%
Dispneia	39,7%
Sudorese	34,7%
Náuseas	30%
Choque circulatório	0,8%
Parada cardiorrespiratória	0,3%
Eletrocardiograma à admissão	
Alterado	69,7%
Inversão de onda T	39,9%
Onda Q	27,3%
Elevação de ST > 1 mm	14,9%
Depressão de ST > 0,5 mm	16,6%
Padrão <i>plus-minus</i> em parede anterior	7,9%
Elevação transitória de ST	1,9%

Variável	Total (n=363)
Bloqueio de ramo esquerdo	5,9%
Bloqueio de ramo direito	1,6%
Fibrilação/Flutter atrial	3,5%

CRM: cirurgia de revascularização miocárdica; DAC: doença arterial coronariana; DAOP: doença arterial obstrutiva periférica; FC: frequência cardíaca; ICP: intervenção coronariana percutânea; IMC: índice de massa corpórea; PAD: pressão arterial diastólica; PAS: pressão arterial sistólica; TnI: troponina cardíaca I.

^aDAC precoce considerado como familiar de primeiro grau (homem < 55 anos e mulher < 65 anos).

^bInsuficiência renal crônica, considerado *clearance* de creatinina de base < 60ml/min.

^cΔt QC: tempo do início dos sintomas até hospitalização.

Tabela 16 - Exames laboratoriais à admissão hospitalar

Variável	Total (n=363)
Exames laboratoriais à admissão	
Creatinina	1,0 (0,8 - 1,1)
TnI pico	0,88 (0,09 - 8,2)
Glicemia	128 (106 - 172)
Hemoglobina	14,2 (13 - 15,3)
Hematócrito	43,3 (40 - 46)
RNI	1,05 (1 - 1,12)
TTPa relação	1 (0,9 - 1,1)
Leucócitos	9004 (7370 - 11290)
Plaquetas, x10 ³	219 (183 - 257)
Fibrinogênio	335 (282 - 404)
Proteína C Reativa	0,8 (0,5 - 1,7)
Sódio	139 (137 - 141)
Potássio	4,5 (4,1 - 4,8)

RNI: razão normatizada internacional; TnI: troponina cardíaca I; TTPa: tempo de tromboplastina parcial ativada

Tabela 17 - Uso prévio de medicamentos

Variável	Total (n=363)
Uso prévio de medicamentos	
AAS	71,9%
Clopidogrel	28,4%
Estatina	69,7%
Beta bloqueador	65,8%
Diurético	35,3%
IECA	34,2%
BRA	33,1%
Nitrato	33,1%
ACC	25,1%
Antidiabético oral	35,8%
Insulina	13,2%
Amiodarona	2,5%
Varfarina	2,5%
DOAC	0,9%

Tabela 18 - Terapia farmacológica hospitalar

Variável	Total (n=363)
Uso hospitalar de medicamentos	
Antiplaquetários	
AAS	100%
Clopidogrel	93,9%
Ticagrelor	8,5%
Abciximab	5,5%
Anticoagulantes	
HBPM	92,3%
HNF	71,1%
Fondaparinux	5,2%
Outros	
Estatina	100%
Beta bloqueador	93,9%
IECA	58,4%
Diurético	39,4%
Nitrato oral	36,6%
Nitrato endovenoso	28,4%
ACC	32,5%
BRA	32%
Uso hospitalar de medicamentos	
Amiodarona	6,6%
Insulina	39,4%

AAS: ácido acetilsalicílico; ACC: antagonista do canal de cálcio; BRA: bloqueador do receptor de angiotensina II; HBPM: heparina de baixo peso molecular; HNF: heparina não fracionada; IECA: inibidor da enzima conversora de angiotensina

Tabela 19 - Procedimentos e intervenções hospitalares realizadas

Variável	Total (n=363)
Exames diagnósticos	
Cintilografia miocárdica	8,2%
Ressonância cardíaca	1,1%
Angiotomografia de coronárias	0,5%
Ecocardiograma	90,3%
FEVE pelo ecocardiograma	51,2 ± 11,9
FEVE ≤ 40%	22%
FEVE 41-53%	18,4%
FEVE ≥ 54%	52,3%
Cinecoronariografia	95,6%
Acesso femoral	45,5%
Acesso radial	43,5%
Acesso radial e femoral	4,6%
Exame externo	4,3%
DAC ≥ 50 % de estenose	
1	34,4%
2	30%

Variável	Total (n=363)
3	25,1%
≥ 4	5,2%
Intervenções terapêuticas	
ICP, % dos submetidos a cinecoronariografia	60%
1 stent	68,3%
> 1 stent	31,7%
Stent farmacológico	100%
CRM, % dos submetidos a cinecoronariografia	14,9%
Uso de MIE	94%
Uso de MID	1,8%
Uso de ponte de safena	96,2%
EUROSCORE II	1,1 (1,1 - 3,5)
STS escore	0,8 (0,5 - 2,3)
Vasos tratados na CRM	
1	3,7%
2	22,6%
3	56,6%
> 3	18,8%
Uso de balão intra-aórtico	3,3%

ADA: artéria descendente anterior; ACD: artéria coronária direita; ACX: artéria circunflexa; CRM: cirurgia de revascularização miocárdica; DAC: doença arterial coronariana; FEVE: fração de ejeção de ventrículo esquerdo; ICP: intervenção coronariana percutânea; MIE: mamária interna esquerda; MID: mamária interna direita; TCE: tronco de coronária esquerda.

Tabela 20 - Escores de risco GRACE e CRUSADE

Variável	Total (n=363)
Risco de óbito hospitalar segundo GRACE	
GRACE	
Baixo (Grace 1-108)	38,3%
Intermediário (Grace 109-140)	37,7%
Alto (Grace 141-372)	24%
Risco de sangramento grave hospitalar segundo CRUSADE	
CRUSADE	
Muito baixo (Risco de sangramento 3,1%)	36,4%
Baixo (Risco de sangramento 5,5%)	28,1%
Moderado (Risco de sangramento 8,6%)	18,4%
Alto (Risco de sangramento 11,9%)	9,1%
Muito alto (Risco de sangramento 19,5%)	8%