

Fondaparinux em Intervenção Coronária Percutânea no Tratamento da Síndrome Coronária Aguda

Pedro Beraldo de Andrade¹, Marden André Tebet², Ederlon Ferreira Nogueira³,
Mônica Vieira Athanazio de Andrade⁴, Robson Alves Barbosa⁵, André Labrunie⁶, Luiz Alberto Mattos⁷

RESUMO

Introdução: Considerado um fármaco com adequado perfil de eficácia e segurança no tratamento da síndrome coronária aguda sem supradesnivelamento do segmento ST, o fondaparinux, utilizado de forma isolada, associa-se a maior ocorrência de complicações trombóticas durante a realização de procedimentos coronários invasivos, requerendo a adição de agente com atividade anti-IIa. Este estudo teve como objetivo avaliar a eficácia e a segurança da intervenção coronária percutânea (ICP) em pacientes admitidos com diagnóstico de síndrome coronária aguda sem supradesnivelamento do segmento ST, previamente tratados com fondaparinux. **Métodos:** Registro prospectivo, controlado, envolvendo 127 pacientes consecutivos submetidos a estratificação invasiva precoce na vigência de fondaparinux, com suplementação de heparina não-fractionada intravenosa na dose de 85 U/kg no momento da ICP. **Resultados:** A taxa do desfecho primário, composto por morte, infarto agudo do miocárdio, acidente vascular encefálico, trombose de stent ou revascularização miocárdica de urgência, foi de 3,2%. A incidência acumulada de sangramento grave e complicações vasculares foi de 3,2%. Não houve casos de trombose do cateter-guia ou oclusão abrupta do vaso. **Conclusões:** A ICP em pacientes com síndrome coronária aguda em uso de fondaparinux associa-se a baixas taxas de eventos cardiovasculares adversos isquêmicos e de complicações hemorrágicas graves. A suplementação com heparina não-fractionada durante o procedimento invasivo elimina o risco de trombose do cateter.

DESCRIPTORIOS: Síndrome coronariana aguda. Angioplastia. Stents. Anticoagulantes. Fondaparinux.

ABSTRACT

Fondaparinux in Percutaneous Coronary Intervention for the Treatment of Acute Coronary Syndrome

Background: Fondaparinux is considered an agent with a well-established safety and efficacy profile in the treatment of non-ST segment elevation acute coronary syndromes, but when used alone, is associated to a higher incidence of thrombotic complications during invasive coronary procedures, requiring the supplementation of an anti-IIa agent. This study aimed to evaluate the efficacy and safety of percutaneous coronary intervention (PCI) in patients with non-ST segment elevation acute coronary syndromes previously treated with fondaparinux. **Methods:** Prospective, controlled registry enrolling 127 consecutive patients submitted to an early invasive stratification during treatment with fondaparinux, with supplementation of intravenous unfractionated heparin at a dose of 85 U/kg at the time of PCI. **Results:** The rate of the composite primary endpoint including death, acute myocardial infarction, stroke, stent thrombosis or emergency myocardial revascularization was 3.2%. The cumulative incidence of major bleeding and vascular complications was 3.2%. There were no cases of guide-catheter thrombosis or abrupt vessel closure. **Conclusions:** PCI in patients with acute coronary syndromes receiving fondaparinux is associated with a low rate of major adverse cardiovascular ischemic events and severe hemorrhagic complications. Supplementation of unfractionated heparin during the invasive procedures eliminates the risk of catheter-related thrombosis.

DESCRIPTORS: Acute coronary syndrome. Angioplasty. Stents. Anticoagulants. Fondaparinux.

¹ Doutorando em Ciências pela Universidade de São Paulo. Médico cardiologista intervencionista da Santa Casa de Marília. Marília, SP, Brasil.

² Médico cardiologista intervencionista da Santa Casa de Marília e do Hospital do Coração de Londrina. Londrina, PR, Brasil.

³ Médico cardiologista intervencionista da Santa Casa de Marília e do Hospital do Coração de Londrina. Londrina, PR, Brasil.

⁴ Enfermeira especialista em Enfermagem Cardiovascular. Enfermeira da Santa Casa de Marília. Marília, SP, Brasil.

⁵ Enfermeiro da Santa Casa de Marília. Marília, SP, Brasil.

⁶ Doutor em Ciências pela Universidade Estadual Paulista. Médico cardiologista intervencionista da Santa Casa de Marília e do Hospital do Coração de Londrina. Londrina, PR, Brasil.

⁷ Doutor em Ciências pela Universidade de São Paulo. Médico cardiologista intervencionista da Santa Casa de Marília e do Instituto Dante Pazzanese de Cardiologia. São Paulo, SP, Brasil.

Correspondência: Pedro Beraldo de Andrade. Avenida Vicente Ferreira, 828 – Marília, SP, Brasil – CEP 17515-900
E-mail: pedroberaldo@gmail.com

Recebido em: 7/3/2012 • Aceito em: 14/5/2012

A farmacoterapia antitrombótica, constituída por agentes antiplaquetários e anticoagulantes, somada à estratificação de risco invasiva precoce configuram-se em importantes pilares no atendimento ao paciente com síndrome coronária aguda sem supradesnivelamento do segmento ST (SCASSST) de alto risco.¹ O aumento da expectativa de vida da população, bem como da prevalência de comorbidades, aliado à multiplicidade de novos fármacos com diferentes mecanismos de ação anti-isquêmica tornam fundamental na decisão terapêutica a busca pelo ténue equilíbrio do binômio eficácia/segurança, alcançada por meio de julgamento clínico criterioso.

Fondaparinux (Arixtra®, GlaxoSmithKline, Brentford, Reino Unido) é um pentassacarídeo sintético que inibe indiretamente o fator Xa por meio da antitrombina plasmática. De administração única diária, em dose de 2,5 mg por via subcutânea, exibe seu pico de concentração plasmática em duas horas, com meia-vida de eliminação renal de 17 horas. Comparado à enoxaparina no ensaio randômico *Fifth Organization to Assess Strategies in Acute Ischemic Syndromes* (OASIS-5), envolvendo 20.078 pacientes com SCASSST, promoveu redução significativa de sangramento grave aos 9 dias (2,2% vs. 4,1%; $P < 0,001$), atribuindo-se a esse achado o impacto observado na diminuição de mortalidade aos 30 dias (2,9% vs. 3,5%; $P = 0,02$) e aos 6 meses (5,8% vs. 6,5%; $P = 0,05$), favorável ao fondaparinux.²

No entanto, dentre os 6.238 pacientes do estudo OASIS-5 submetidos a intervenção coronária percutânea (ICP), constatou-se com maior frequência a formação de trombo no cateter-guia no grupo fondaparinux (0,9% vs. 0,4%), complicação esta que, embora rara, se associou a maiores taxas de infarto agudo do miocárdio (IAM) e acidente vascular encefálico (AVE) aos 30 dias. A suplementação intravenosa de heparina não-fracionada (HNF) no momento da ICP mostrou-se uma estratégia adequada na prevenção desse fenômeno, validada posteriormente em um grande estudo randomizado desenhado para esse fim.³

A presente análise objetiva avaliar a eficácia e a segurança da ICP em pacientes admitidos com diagnóstico de SCASSST, previamente tratados com fondaparinux, em um cenário clínico de mundo real.

MÉTODOS

Registro prospectivo controlado envolvendo pacientes consecutivos, hospitalizados por angina instável ou IAM sem supradesnivelamento do segmento ST, cujo tratamento antitrombótico instituído na admissão fosse composto por fondaparinux 2,5 mg por via subcutânea em dose única diária, e administração oral de aspirina 200-300 mg de ataque, seguida por 100 mg/dia, associada a clopidogrel 300-600 mg de ataque, seguido por 75 mg/dia, ou ticagrelor 180 mg de ataque, seguido por 90 mg duas vezes por dia, submetidos a estratificação invasiva precoce e com indicação de ICP.

Após a obtenção da via de acesso arterial, administravam-se 5.000 U de HNF pela extensão do introdutor quando utilizadas as técnicas radial ou ulnar, e 2.500 U de HNF quando utilizada a técnica femoral. Concluída a coronariografia, e indicada a ICP, os pacientes recebiam suplementação intravenosa de HNF, anterior à inserção do fio-guia intracoronário, totalizando a dose de 85 U/kg ou 60 U/kg quando planejada a utilização de inibidores da glicoproteína IIb/IIIa, buscando-se atingir tempo de coagulação ativada entre 250 segundos e 350 segundos. O procedimento era realizado seguindo-se as recomendações das diretrizes vigentes.⁴ O introdutor arterial era retirado imediatamente após o término do procedimento quando empregadas as vias radial ou ulnar, e após duas horas ou diante de tempo de coagulação ativada < 180 segundos quando pela via femoral.

O desfecho primário de eficácia englobou a ocorrência de morte cardiovascular, IAM, AVE, trombose de stent ou cirurgia de revascularização miocárdica (RM) de urgência, durante o período de internação hospitalar. O desfecho primário de segurança foi constituído por sangramento grave, complicações vasculares no sítio de punção arterial, oclusão abrupta do vaso-alvo ou trombose de cateter.

Em conformidade com a classificação do *Bleeding Academic Research Consortium*,⁵ sangramento grave foi definido como do tipo 3 (3a, sangramento com queda de hemoglobina ≥ 3 e < 5 g/dl ou transfusão de concentrado de hemácias; 3b, sangramento com queda de hemoglobina ≥ 5 g/dl, tamponamento cardíaco ou sangramento que requeira ou intervenção cirúrgica ou uso de drogas vasoativas intravenosas; 3c, hemorragia intracraniana ou subcategorias confirmadas por autópsia, exame de imagem ou punção lombar ou sangramento intraocular com comprometimento da visão) ou do tipo 5 (5a, sangramento fatal provável; 5b, sangramento fatal definitivo). Complicações vasculares no sítio de punção arterial incluíram hemorragia retroperitoneal, síndrome compartimental, hematoma ≥ 5 cm, pseudoaneurisma, fístula arteriovenosa, infecção, isquemia de membro, oclusão arterial assintomática, lesão de nervo adjacente ou necessidade de cirurgia vascular reparadora. Oclusão abrupta do vaso-alvo foi definida como a instalação de fluxo TIMI 0-1 durante a ICP em artéria coronária com fluxo anterógrado prévio normal (TIMI 3). Trombose de cateter foi definida pela presença de novo trombo visível e/ou angiográfico no cateter-guia ou qualquer instrumental utilizado durante o procedimento.

As variáveis contínuas foram expressas em média e desvio padrão e as variáveis categóricas, em números absolutos e seu porcentual.

RESULTADOS

No período de novembro de 2010 a novembro de 2011, 800 pacientes com diagnóstico de SCASSST

foram submetidos a estratificação invasiva precoce. Destes, 317 (39,6%) realizaram ICP, dos quais 127 (40,1%) se encontravam em uso de fondaparinux e terapia antiplaquetária dupla, compondo a amostra final avaliada (Figura 1).

A média de idade foi de $62,5 \pm 12,4$ anos, sendo 24,4% pertencentes ao sexo feminino e 31,5% portadores de diabetes melito (Tabela 1). Marcadores de necrose miocárdica positivos e alterações eletrocardiográficas sugestivas de isquemia (infradesnivelamento do segmento ST ou inversão da onda T > 3 mm) estiveram presentes em 68% e 89% da amostra, respectivamente, configurando população de alto risco. As características dos procedimentos estão expressas na Tabela 2. ICP imediatamente após o término da coronariografia (*ad hoc*) foi realizada em 78,7% dos casos. O acesso radial foi a via preponderante (95,3%), a artéria descendente anterior foi considerada o vaso-alvo em 51,9% dos procedimentos, e stents foram implantados em 97,6% dos mesmos. O tempo médio de internação hospitalar foi de $3,8 \pm 0,6$ dias e de utilização de fondaparinux, de $2,3 \pm 0,3$ dias.

A incidência total de eventos cardiovasculares adversos isquêmicos, constituintes do desfecho de eficácia, foi de 3,2%, composta por 1 óbito cardiovascular

(0,8%) secundário a fibrilação ventricular refratária, 2 IAM (1,6%) periprocedimento, confirmados pela elevação de creatina quinase fração MB (CK-MB) superior a três vezes o valor máximo de referência, e 1 AVE isquêmico (0,8%) (Figura 2). Não houve casos de trombose de stent ou necessidade de RM de urgência.

Quanto ao desfecho de segurança, a incidência acumulada de eventos durante a hospitalização foi de 3,2%, sendo 1 episódio de sangramento grave tipo 3b (0,8%), com queda de hemoglobina de 5,3 g/dl secundária a hematoma em membro superior direito, e 3 hematomas (2,4%) > 5 cm, de localização subcutânea, sem repercussão clínica, como complicações vasculares em sítio de punção arterial (Figura 3). Com a suplementação sistemática de HNF anterior à realização de ICP, não foram observados casos de oclusão abrupta do vaso ou trombose de cateter.

DISCUSSÃO

Entre pacientes com diagnóstico de SCASSST e submetidos a ICP, encontra-se estabelecida forte, consistente e temporal associação entre ocorrência de sangramento grave e eventos isquêmicos, incluindo morte, IAM e AVE.⁶ O impacto prognóstico de um episódio de sangramento grave é comparável ao de um IAM recorrente na taxa

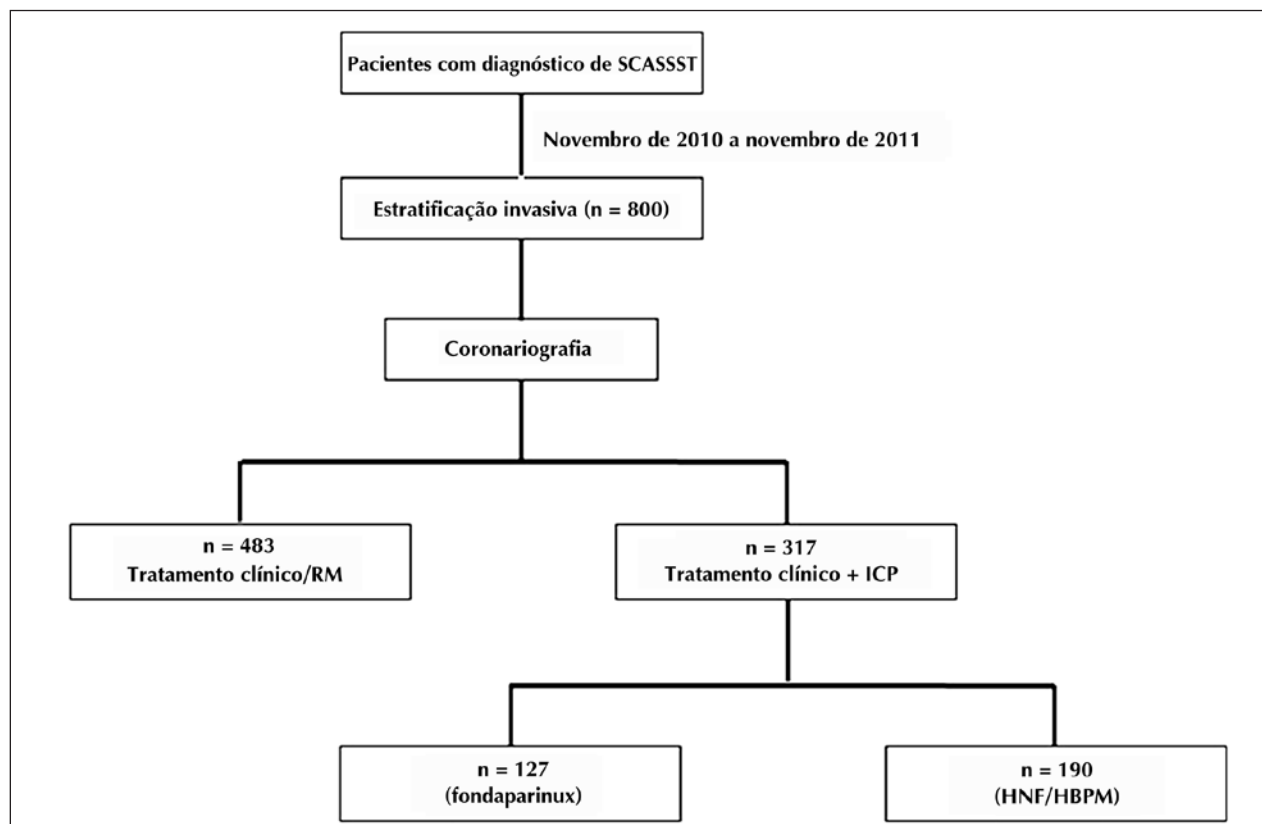


Figura 1 - Fluxograma de pacientes incluídos no registro. HBPM = heparina de baixo peso molecular; HNF = heparina não-fractionada; ICP = intervenção coronária percutânea; n = número de pacientes; RM = cirurgia de revascularização miocárdica; SCASSST = síndrome coronária aguda sem supradesnivelamento do segmento ST.

TABELA 1
Características clínicas e demográficas basais

Variáveis	n = 127
Sexo feminino, n (%)	31 (24,4)
Média de idade, anos	62,5 ± 12,4
Idade ≥ 75 anos, n (%)	22 (17,3)
Índice de massa corporal, kg/m ²	27,6 ± 4,8
Diabetes melito, n (%)	40 (31,5)
Diabetes melito em uso de insulina, n (%)	8 (6,3)
Hipertensão arterial sistêmica, n (%)	83 (65,4)
Dislipidemia, n (%)	89 (70,1)
Tabagismo, n (%)	45 (35,4)
Histórico familiar para insuficiência coronária, n (%)	29 (22,8)
Insuficiência renal crônica, n (%)	4 (3,1)
Infarto agudo do miocárdio prévio, n (%)	16 (12,6)
Intervenção coronária percutânea prévia, n (%)	17 (13,4)
Cirurgia de revascularização miocárdica prévia, n (%)	6 (4,7)
Acidente vascular encefálico prévio, n (%)	4 (3,1)
Terapia antitrombótica, n (%)	
Fondaparinux	127 (100)
Aspirina	127 (100)
Clopidogrel	107 (84,3)
Ticagrelor	20 (15,7)

n = número de pacientes.

de mortalidade subsequente.⁷ Assim, estratégias que visem à redução ou à minimização dessa complicação, com manutenção da eficácia anti-isquêmica, constituem importante etapa na decisão terapêutica.⁸ Dentre essas estratégias, ganha destaque a profusão de novos agentes antitrombóticos disponíveis comercialmente na prática clínica, que advogam esse perfil de eficácia e segurança, como o fondaparinux.^{2,9,10}

Na subanálise pré-especificada do estudo OASIS-5 envolvendo pacientes submetidos a ICP, a utilização de fondaparinux, comparativamente a enoxaparina, reduziu o risco de sangramento grave aos 9 dias em 54% (2,4% vs. 5,1%; P < 0,00001), com similar incidência de eventos isquêmicos, resultando em benefício clínico líquido superior (morte, IAM, AVE, sangramento grave: 8,2% vs. 10,4%; P = 0,004).¹¹ No entanto, a constatação de maior risco de formação de trombo no cateter-guia, desfavorável ao fondaparinux, motivou uma postura conservadora quanto a sua aceitação nesse grupo de pacientes.

TABELA 2
Características dos procedimentos

Variáveis	n = 127
Intervenção coronária percutânea <i>ad hoc</i> , n (%)	100 (78,7)
Intervenção coronária percutânea eletiva, n (%)	27 (21,3)
Acesso radial, n (%)	121 (95,3)
Acesso ulnar, n (%)	4 (3,1)
Acesso femoral, n (%)	2 (1,6)
Taxa de <i>crossover</i> , n (%)	1 (0,8)
Cateter-guia 5 F, n (%)	4 (3,1)
Cateter-guia 6 F, n (%)	123 (96,9)
Número de cateteres	1,2 ± 0,4
Duração do procedimento, minutos	28,9 ± 13,4
Duração da fluoroscopia, minutos	7,3 ± 4,4
Vaso-alvo, n (%)	
Tronco de coronária esquerda	4 (3,1)
Artéria descendente anterior	66 (51,9)
Artéria coronária direita	33 (25,9)
Artéria circunflexa	32 (25,2)
Implante de stents, n (%)	124 (97,6)
Número de stents por paciente	1,2 ± 0,6
Stent farmacológico, n (%)	21 (16,5)
Stent não-farmacológico, n (%)	106 (83,5)
Pré-dilatação, n (%)	49 (38,6)
Pós-dilatação, n (%)	68 (53,5)
Inibidor de glicoproteína IIb/IIIa, n (%)	31 (24,4)
Sedação, n (%)	58 (45,7)
Sucesso angiográfico, n (%)	125 (98,4)

n = número de pacientes.

A observação de que a suplementação de HNF, anterior à realização de ICP, reduziu o risco dessa complicação levou à condução do ensaio randômico *Fondaparinux Trial with Unfractionated Heparin During Revascularization in Acute Coronary Syndromes* (FUTURA/OASIS-8), objetivando determinar a dose ideal de HNF a ser administrada no momento do procedimento, bem como se sua adição promoveria diluição dos benefícios alcançados com o fondaparinux na redução de sangramento.³ Envolvendo 2.026 pacientes, o estudo concluiu que a dose de HNF intravenosa de 85 U/kg, guiada pelo tempo de coagulação ativada, comparada a uma dose fixa de 50 U/kg, não promoveu aumento de sangramento e complicações vasculares, com taxa virtualmente nula (0,1%) de trombose do cateter-guia, aliada a tendência de redução de eventos isquêmicos.

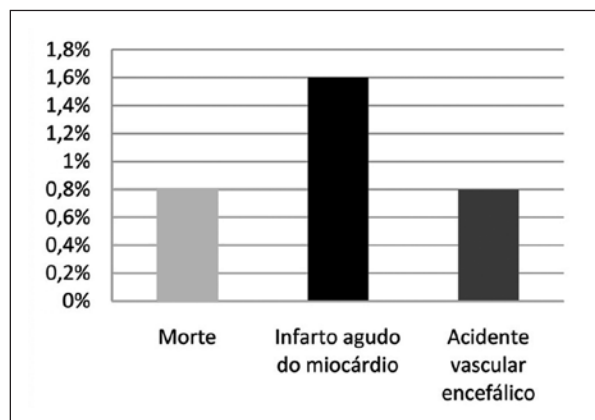


Figura 2 - Desfecho primário de eficácia.

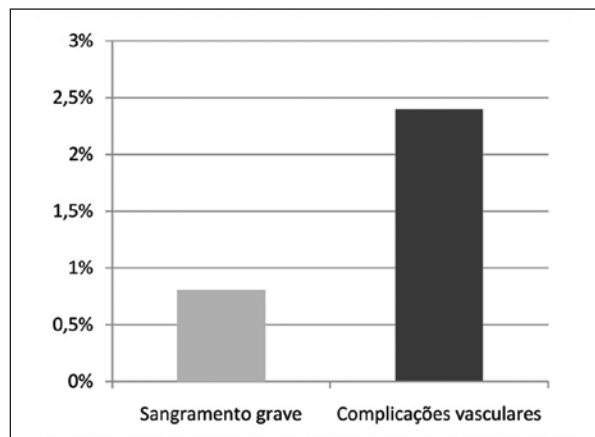


Figura 3 - Desfecho primário de segurança.

Fundamentado nos resultados desses estudos, o tratamento da SCASST com fondaparinux, acrescido de HNF diante da necessidade de ICP, é considerado por recente diretriz europeia a estratégia anticoagulante com melhor perfil de eficácia e segurança, com classe de recomendação I e nível de evidência A.¹ No entanto, a aplicação de critérios de inclusão e exclusão rigorosos e muitas vezes restritivos em ensaios randomizados confere a essa população selecionada uma condição de não representatividade da prática clínica diária. Nesse contexto, registros consecutivos e controlados continuam fornecendo um panorama real da prática contemporânea, tornando-se fontes de informação que permitem a análise crítica da aplicação de uma ferramenta terapêutica.

Em nossa casuística, caracterizada por uma população com média de idade > 60 anos, da qual 17% se encontravam com idade > 75 anos, com elevada prevalência de marcadores de necrose miocárdica positivos e alterações eletrocardiográficas isquêmicas, a farmacoterapia antitrombótica composta por fondaparinux e terapia antiplaquetária dupla, administrada de forma

sistemática, somada à estratificação invasiva precoce, promoveu reduzida incidência hospitalar de eventos cardiovasculares adversos isquêmicos, bem como de episódios de sangramento grave. De fato, obtivemos baixa taxa de complicações hemorrágicas, discordante dos achados de grandes registros internacionais, nos quais essa taxa se aproxima de 9% em amostra de risco semelhante.^{12,13} Creditamos o fato, além da utilização rotineira de fondaparinux, à adoção dos acessos radial ou ulnar como vias preferenciais na efetivação dos procedimentos coronários invasivos, totalizando 98,4% dos casos. Evidências consistentes apontam que a opção pelo acesso radial, em detrimento do femoral, notadamente entre operadores experientes com a técnica, promove redução de complicações vasculares, morte, IAM, AVE e sangramento grave não-relacionado à cirurgia de RM.¹⁴⁻¹⁶ Ainda, instituindo-se a suplementação de HNF imediatamente depois de locado o introdutor arterial, complementando-se a dose diante da necessidade de ICP, não obtivemos complicações trombóticas relacionadas ao instrumental ou ao procedimento, sem incorrer em maior risco de sangramento.

Limitações do estudo

Dentre as limitações do estudo, destacam-se: seu caráter observacional; a ausência de um grupo controle, utilizando alternativas de tratamento anticoagulante; o número limitado de pacientes, por tratar-se do relato da experiência inicial dos autores com o novo fármaco; e o não acompanhamento dos pacientes após a alta hospitalar, uma vez conhecida a elevada mortalidade cumulativa em um ano nesse cenário clínico.¹⁷

CONCLUSÕES

Em suma, entre pacientes com SCASST, representativos do mundo real, previamente tratados com fondaparinux, a infusão adjuvante de HNF precedendo a ICP elimina o risco de formação de trombo no cateter, associando-se a baixas taxas de eventos cardiovasculares adversos isquêmicos e de complicações hemorrágicas graves.

CONFLITO DE INTERESSES

Os autores declaram não haver conflito de interesses relacionado a este manuscrito.

REFERÊNCIAS

- Hamm CW, Bassand JP, Agewall S, Bax J, Boersma E, Bueno H, et al. ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation. *Eur Heart J*. 2011;32(23):2999-3054.
- Yusuf S, Mehta SR, Bassand JP, Budaj A, Chrolavicius S, Fox KAA, et al. Comparison of fondaparinux and enoxaparin in acute coronary syndromes. *N Engl J Med*. 2006;354(14):1464-76.
- Steg PG, Jolly SS, Mehta SR, Afzal R, Xavier D, Rupprecht HJ, et al. Low-dose vs standard-dose unfractionated heparin

- for percutaneous coronary intervention in acute coronary syndromes treated with fondaparinux: the FUTURA/OASIS-8 randomized trial. *JAMA*. 2010;304(12):1339-49.
4. Mattos LA, Lemos Neto PA, Rassi A Jr, Marin-Neto JA, Sousa AGMR, Devito FS, et al. Diretrizes da Sociedade Brasileira de Cardiologia: intervenção coronária percutânea e métodos adjuntos diagnósticos em cardiologia intervencionista (II edição – 2008). *Arq Bras Cardiol*. 2008;91(6 Supl 1):1-58.
 5. 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.
 6. Eikelboom JW, Mehta SR, Anand SS, Xie C, Fox KA, Yusuf S. Adverse impact of bleeding on prognosis in patients with acute coronary syndromes. *Circulation*. 2006;114(8):774-82.
 7. Pocock SJ, Mehran R, Clayton TC, Nikolsky E, Parise H, Fahy M, et al. Prognostic modeling of individual patient risk and mortality impact of ischemic and hemorrhagic complications: assessment from the Acute Catheterization and Urgent Intervention Triage Strategy Trial. *Circulation*. 2010;121(1):43-51.
 8. Steg PG, Huber K, Andreotti F, Arnesen H, Atar D, Badimon L, et al. Bleeding in acute coronary syndromes and percutaneous coronary interventions: position paper by the Working Group on Thrombosis of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J*. 2011;32(15):1854-64.
 9. Stone GW, McLaurin BT, Cox DA, Bertrand ME, Lincoff AM, Moses JW, et al.; ACUITY Investigators. Bivalirudin for patients with acute coronary syndromes. *N Engl J Med*. 2006;355(21):2203-16.
 10. Wallentin L, Becker RC, Budaj A, Cannon CP, Emanuelsson H, Held C, et al. Ticagrelor versus clopidogrel in patients with acute coronary syndromes. *N Engl J Med*. 2009;361(11):1045-57.
 11. Mehta SR, Granger CB, Eikelboom JW, Bassand JP, Wallentin L, Faxon DP, et al. Efficacy and safety of fondaparinux versus enoxaparin in patients with acute coronary syndromes undergoing percutaneous coronary intervention: results from the OASIS-5 trial. *J Am Coll Cardiol*. 2007;50(18):1742-51.
 12. Kadakia MB, Desai NR, Alexander KP, Chen AY, Foody JM, Cannon CP, et al. Use of anticoagulant agents and risk of bleeding among patients admitted with myocardial infarction: a Report from the NCDR ACTION Registry-GWTG (National Cardiovascular Data Registry Acute Coronary Treatment and Intervention Outcomes Network Registry Get With the Guidelines). *JACC Cardiovasc Interv*. 2010;3(11):1166-77.
 13. 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.
 14. Jolly SS, Amlani S, Hamon M, Yusuf S, Mehta SR. Radial versus femoral access for coronary angiography or intervention and the impact on major bleeding and ischemic events: a systematic review and meta-analysis of randomized trials. *Am Heart J*. 2009;157(1):132-40.
 15. Chase AJ, Fretz EB, Warburton WP, Klinke WP, Carere RG, Pi D, et al. Association of the arterial access site at angioplasty with transfusion and mortality: the M.O.R.T.A.L study (Mortality benefit Of Reduced Transfusion after percutaneous coronary intervention via the Arm or Leg). *Heart*. 2008;94(8):1019-25.
 16. 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.
 17. Tang EW, Wong CK, Herbison P. Global Registry of Acute Coronary Events (GRACE) hospital discharge risk score accurately predicts long-term mortality post acute coronary syndrome. *Am Heart J*. 2007;153(1):29-35.