

Farmacoterapia Antitrombótica Intrahospitalaria y a los Seis Meses post Intervención Coronaria Percutánea Primaria: Análisis del Registro de Práctica Clínica en Síndrome Coronario Agudo (ACCEPT)

Fábio Salerno Rinaldi¹, Pedro Beraldo de Andrade², Mônica Vieira Athanzio de Andrade³, Luiz Alberto Mattos⁴, Eliana Vieira Santucci⁵, Margaret Assad Cavalcante⁶, Carisi Anne Polanczyk⁷, Luiz Eduardo Fonteles Ritt⁸, Paulo Márcio Sousa Nunes⁹, Silvio Giopatto¹⁰, em nome dos Investigadores do Registro ACCEPT

RESUMEN

Introducción: El registro ACCEPT fue diseñado con el propósito de identificar la incorporación de evidencias en el tratamiento del síndrome coronario agudo. El objetivo de este análisis es describir la terapia antitrombótica aprobada para el tratamiento de los pacientes sometidos a intervención coronaria percutánea (ICP) en los centros primarios que participan en este proyecto nacional. **Métodos:** Evaluamos el subgrupo de pacientes sometidos a ICP primaria, evaluando las variables relacionadas con las características demográficas, así como la prescripción de las intervenciones basadas en la evidencia, con enfoque en la farmacoterapia antitrombótica intrahospitalaria y a los 6 meses de seguimiento. **Resultados:** Entre Agosto de 2010 y Diciembre de 2011 se evaluaron 588 pacientes con edad promedio de $61,8 \pm 12,3$ años; 75,2% de sexo masculino y 24,1% con diabetes mellitus. La terapia antiplaquetaria doble más comúnmente administrada fue la asociación de ácido acetilsalicílico (AAS) y clopidogrel. La heparina no fraccionada y la enoxaparina fueron la terapia anticoagulante predominante durante y después del procedimiento, respectivamente. Comparando la indicación de la fase intrahospitalaria, pudimos comprobar a los 6 meses de seguimiento, una disminución significativa de la tasa de pacientes que usaban AAS (98,3% vs. 93,9%, $p < 0,0001$) y clopidogrel (95,4% vs. 67,7%, $p < 0,0001$). **Conclusiones:** En el Registro ACCEPT, se observó un alto porcentaje de indicación intrahospitalaria de terapia antiplaquetaria doble en los pacientes sometidos a ICP primaria, especialmente la asociación de AAS y clopidogrel -

ABSTRACT

In-hospital and 6-Month Antithrombotic Therapy after Primary Percutaneous Coronary Intervention: Analysis of Acute Coronary Care Evaluation of Practice (ACCEPT) Registry

Background: The ACCEPT registry was designed with the purpose of identifying the incorporation of evidence in the treatment of acute coronary syndrome. The objective of this analysis is to describe the antithrombotic therapy adopted in the treatment of patients undergoing primary percutaneous coronary intervention (PCI) in centers participating in this national project. **Methods:** We evaluated the subgroup of patients undergoing primary PCI, measuring variables related to demographic characteristics as well as the prescription of evidence-based interventions, focusing on in-hospital and 6-month antithrombotic therapy. **Results:** From August 2010 to December 2011, 588 patients with mean age of 61.8 ± 12.3 years were studied, 75.2% were males and 24.1% had diabetes mellitus. The dual antiplatelet therapy most commonly given was the combination of acetylsalicylic acid (ASA) and clopidogrel. Unfractionated heparin and enoxaparin were the predominant anticoagulation therapy during and after the procedure, respectively. When compared to in-hospital prescription, a significant decrease in the rate of patients using ASA (98.3% vs 93.9%; $P < 0.0001$) and clopidogrel (95.4% vs 67.7%; $P < 0.0001$) was observed at the 6-month follow-up.

1 Cardiologo Intervencionista en la Santa Casa de Marília. Marília, SP, Brasil.

2 Doctorado. Cardiólogo intervencionista en la Santa Casa de Marília. Marília, SP, Brasil.

3 Enfermera Especialista en Enfermería Cardiovascular, Santa Casa de Marília. Marília, SP, Brasil.

4 Doctor. Médico Instituto Dante Pazzanese de Cardiología. São Paulo, SP, Brasil.

5 Investigador del Instituto de Investigación y Enseñanza del Hospital del Corazón. São Paulo, SP, Brasil.

6 Master. Cardiólogo del Hospital Regional Presidente Prudente. Sr. Presidente Prudente, SP, Brasil.

7 PhD. Cardiología, Hospital de Clínicas de Porto Alegre. ¿Por qué en Alegre, RS, Brasil.

8 Doctor. Cardiólogo del instituto cardiopulmonar Salvador. Salvador, BA, Brasil.

9 Cardiólogo Intervencionista del Hospital de Cuidados Intensivos. Te-resina, PI, Brasil.

10 Maestro. Cardiólogo intervencionista en el Hospital Vera Cruz. Cam-pinas, SP, Brasil.

Correspondencia: Beraldo Pedro de Andrade. Avenida Vicente Ferreira, 828 - Marília, SP, Brasil - CEP 17515 900

E - mail: pedroberaldo@gmail.com

Recibido: 01/07/2013 • Aceptado el: 03/04/2013

con una reducción inadvertida de este último a los 6 meses de seguimiento, motivando los esfuerzos para adecuar las prácticas basadas en la evidencia.

Palabras clave: Infarto de miocardio. Angioplastia. Registro. Anticoagulantes. Fibrinolíticos.

La reperfusión coronaria precoz, mecánica o química, y la terapia antitrombótica constituyen etapas importantes en la atención de los pacientes con infarto agudo de miocardio con elevación del segmento ST (IAMCEST), con reconocida eficacia en la reducción de la morbilidad y la mortalidad. En los últimos 15 años, numerosos ensayos clínicos aleatorizados, registros y meta-análisis corroboraron el impacto positivo de nuevas estrategias de reperfusión y tratamiento farmacológico coadyuvante en este escenario, con su posterior incorporación en las revisiones de las directrices que rigen la práctica cardiológica.¹³

El análisis observacional del registro *Can Rapid Risk Stratification of Unstable Angina Patients Suppress Adverse Outcomes with Early Implementation of the ACC/AHA Guidelines* (CRUSADE), abarcando 64.775 pacientes ingresados en 350 instituciones norteamericanas, constató que, por cada aumento de 10% en la adherencia a las terapias con grado de recomendación clase I según las directrices, se alcanzaba una reducción similar del 10% en el riesgo de mortalidad intrahospitalaria.⁴ Estos hallazgos pueden extrapolarse a los pacientes con IAMCEST, como fue demostrado en un registro sueco que involucró 61.238 pacientes, en los cuales, a lo largo de 12 años, el aumento en la adopción de las terapias basadas en la evidencia promovió una reducción significativa y sostenida de la mortalidad.⁵

En Brasil, hay poca información que documenta la práctica clínica en el ámbito federal en los pacientes con síndrome coronario agudo. El registro *Acute Coronary Care Evaluation of Practice* (ACCEPT) fue diseñado con el propósito de identificar la incorporación de evidencias en el tratamiento de esta entidad.⁶ El objetivo del presente análisis es describir la terapia antitrombótica utilizada en el tratamiento de pacientes sometidos a intervención coronaria percutánea (ICP) primaria, en la fase intrahospitalaria y a los 6 meses de seguimiento, en los centros que participan en este proyecto nacional.

MÉTODOS

Los fundamentos, metodología, organización y los comités del registro ACCEPT ya han sido previamente detallados.^{6, 7} En resumen, se trata de una investigación prospectiva, de carácter voluntario, multicéntrico, ideada y gestionada por la Sociedad Brasileña de Cardiología (SBC), estructurada logísticamente en el primer semestre de 2010, e iniciando la recolección de

Conclusions: In the ACCEPT registry, a high percentage of in-hospital prescription of dual antiplatelet therapy was observed in patients undergoing primary PCI, notably the combination of ASA and clopidogrel, with an inadvertent reduction of clopidogrel at the 6-month follow-up, encouraging efforts to use evidence-based practices.

DESCRIPTORS: Myocardial infarction. Angioplasty. Registry. Anticoagulants. Fibrinolytic agents.

pacientes a partir de Agosto del mismo año. Se analizaron 2.608 pacientes incluidos hasta Diciembre de 2011, correspondientes a la fase I del proyecto, llenando el registro electrónico específico por completo (admisión, 30 días y 180 días). Para este fin se reunieron 47 centros de investigación, tratando de abarcar la mayor extensión territorial posible, representando todas las regiones federales brasileñas, incluyendo hospitales de atención pública (Sistema Único de Salud), compañías de seguros de salud y centros privados.

Dichos centros fueron reunidos mediante dos criterios: invitación a instituciones capacitadas y búsqueda activa de nuevos centros a través de la exposición de esta oportunidad de participación en el portal electrónico de la SBC. Los criterios para la participación se resumían como evidencia de la comisión de ética para investigación disponible y capacidad de seguimiento clínico de los pacientes durante un año, además de la existencia de pacientes que cumplieran las condiciones del enfoque clínico de este registro.

Todos los centros recibieron entrenamiento sobre el protocolo y el sistema electrónico, personal o telefónicamente, respaldado por el equipo de coordinación. El control de calidad de los datos del estudio se comprobó a través de diversas estrategias, tales como el uso de una ficha electrónica dedicada para la recolección de variables clínicas, verificación centralizada de las variables obtenidas, supervisión presencial de los cinco centros con mayor número de pacientes reclutados y sorteo aleatorio de 20% de los centros para supervisión presencial. El protocolo fue aprobado por el Comité de Ética para investigación del Hospital del Corazón (São Paulo, SP) y, posteriormente, cada centro participante obtuvo su aprobación local. Todos los pacientes firmaron un consentimiento informado y el estudio clínico se llevó a cabo de acuerdo con los principios de la actual revisión de la Declaración de Helsinki, de las Guías de Buenas Prácticas Clínicas y de la Resolución CNS 196/96.

En este análisis, se evaluaron pacientes en vigencia de IAMCEST, sometidos a ICP primaria, verificando las variables relacionadas con las características demográficas, la indicación de las intervenciones basadas en la evidencia, con un enfoque en la farmacoterapia antitrombótica. Los resultados clínicos analizados fueron: mortalidad cardiovascular, infarto agudo de miocardio, accidente vascular cerebral y hemorragia grave. La ocurrencia de los resultados clínicos

mencionados se verificó luego de la admisión hospitalaria y a los 180 días. Siguiendo la clasificación del *Bleeding Academic Research Consortium*,⁸ el sangrado grave se definió como de tipo 3 (3a, sangrado con disminución de la hemoglobina >3 g/dL y <5 g/dL o transfusión de concentrado globular; 3b, sangrado con disminución de la hemoglobina >5 g/dL, o taponamiento cardíaco, sangrado que ameritara intervención quirúrgica, o sangrado que requiriera el uso de fármacos vasoactivos por vía intravenosa; 3c, hemorragia intracraneal, o sub categorías confirmadas por autopsia, examen de imagen o punción lumbar, o sangrado intraocular con compromiso visual) o de tipo 5 (5a, sangrado fatal probable; 5b, sangrado fatal definitivo).

Este registro es propiedad de la SBC, que utiliza sus propios recursos financieros dedicados para tal fin, y para su ejecución. El Instituto de Educación e Investigación del Hospital del Corazón (IEP/HCor - São Paulo, SP) fue contratado para poner en práctica este registro, bajo la coordinación de la SBC.

Análisis estadístico

Las variables continuas se describen como media y desviación estándar y las variables categóricas como frecuencias absolutas y relativas. Se compararon las proporciones entre los dos grupos independientes, utilizándose la prueba exacta de Fisher. Las medias fueron comparadas con la prueba *t* de Student para muestras independientes. Se utilizó el programa SAS 9.3 (*Statistical Analysis System, Cary, EE.UU.*) para el análisis estadístico de los datos. Valores de *p* <0,05 (bicaudal) se consideraron estadísticamente significativos.

RESULTADOS

En el período comprendido entre Agosto de 2010 y Diciembre de 2011 se evaluaron 2.608 pacientes, en relación a la fase 1 del registro ACCEPT, de los cuales 640 fueron tratados con ICP primaria. Con la pérdida de de 8,1% (52 casos) durante el seguimiento a los 6 meses, el análisis final se restringió a 588 pacientes cuyas características clínicas y demográficas basales se muestran en la Tabla 1. La edad promedio de los pacientes fue 61,8 ± 12,3 años, 75,2% de sexo masculino, 24,1% portadores de diabetes mellitus y 20,6% con antecedente de infarto agudo de miocardio.

El porcentaje de pacientes con flujo epicárdico normal (TIMI 3) al final del procedimiento y con estenosis residual <20% fue alto (>96%). Se usaron stents de forma rutinaria, con predominio de dispositivos no medicados, siendo utilizados stents medicados en 22,4% de las intervenciones. La vía de acceso más frecuente fue la femoral, correspondiendo al 69,7% de los casos (TABLA 2).

La terapia antiplaquetaria doble más comúnmente administrada fue la combinación de ácido acetilsalicílico (ASA) y

TABLA 1
Características clínicas y demográficas basales

Variables	n = 588
Edad, años (media ± desviación estándar)	61,8 ± 12,3
Sexo masculino, n (%)	442 (75,2)
Hipertensión arterial sistémica, n (%)	395 (67,2)
Diabetes melitus, n (%)	142 (24,1)
Dislipidemia, n (%)	278 (47,3)
Tabaquismo, n (%)	185 (31,5)
Obesidad, n (%)	187 (31,8)
Infarto agudo de miocardio previo, n (%)	121 (20,6)
Accidente vascular encefálico previo, n (%)	47 (7,9)
Insuficiencia renal crónica, n (%)	17 (2,9)

TABLA 2
Características angiográficas y del procedimiento

Variables	n = 588
Número de vasos afectados, n (%)	
Uniarteriales	296(50,3)
Biarteriales	172(29,3)
Triarteriales	111(18,9)
Enfermedad aterosclerótica no obstructiva	9(1,5)
Aceso femoral, n (%)	410(69,7)
Aceso radial, n (%)	178(30,3)
Implante de stent, n (%)	562(95,6)
Medicado	126(22,4)
No medicado	436(77,6)
Éxito del procedimiento, n (%)	568(96,6)

clopidogrel. La heparina no fraccionada y la enoxaparina constituyeron la terapia anticoagulante predominante durante el procedimiento, respectivamente (TABLA 3). Los betabloqueadores se prescribieron para 76,7% de los pacientes, los inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina o bloqueadores del receptor de la angiotensina para 68%, y las estatinas para 89,5% de los casos. En comparación con la prescripción en la fase intrahospitalaria, fue verificada a los 6 meses de seguimiento, una disminución significativa de la tasa de pacientes que usaban ASA (98,3% vs. 93,9%, *p*<0,0001) y clopidogrel (95,4% vs. 67,7%, *p*<0,0001), con una proporción mínima de pacientes que utilizaban los nuevos inhibidores del receptor ADP P2Y₁₂ prasugrel (0,7% vs. 0,3%) o ticagrelor (1,2 % vs. 0,3%) (Figura 1).

La Figura 2 ilustra la ocurrencia de resultados clínicos adversos al final de 180 días, con una tasa acumulada de eventos combinados de 10,4%, a expensas principalmente de nuevos casos de infarto de miocardio en 6,8% de la población.

TABLA 3
Terapia antitrombótica intrahospitalaria

Variables	n = 588
Ácido acetilsalicílico, n (%)	578(98,3)
Clopidogrel, n (%)	561(95,4)
Prasugrel, n (%)	4(0,7)
Ticagrelor, n (%)	7(1,2)
Inhibidores de receptor de glicoproteína IIb/IIIa, n(%)	114(19,4)
Abciximab	59(51,8)
Tirofiban	55(48,2)
Heparina no fraccionada intra procedimiento, n (%)	514(87,4)
Enoxaparina intra procedimiento, n (%)	74(12,6)
Heparina no fracionada post procedimiento, n (%)	101(17,2)
Enoxaparina post procedimiento, n (%)	377(64,1)
Fondaparinux post procedimiento, n (%)	31(5,3)

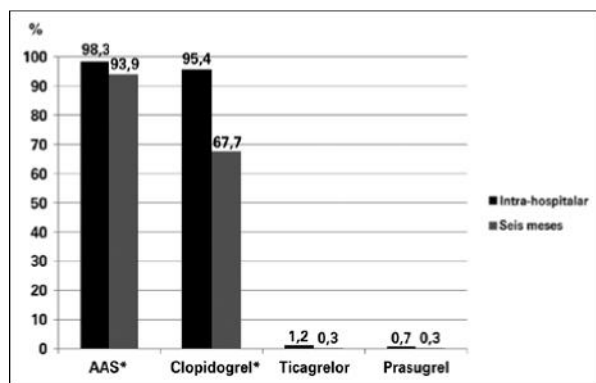


Figura 1. Terapia antiplaquetaria intrahospitalaria a los 6 meses de seguimiento (* $p < 0,0001$).

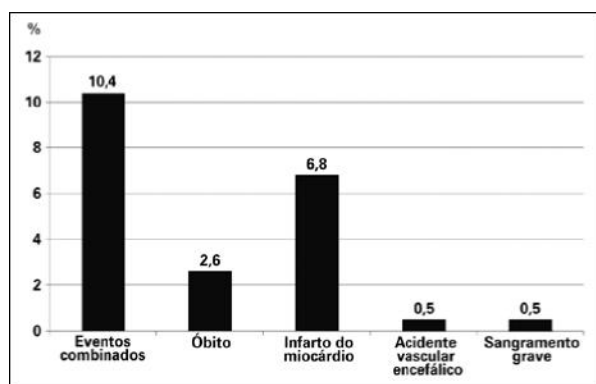


Figura 2. Eventos clínicos adversos a los 6 meses de seguimiento.

DISCUSIÓN

Los principales resultados en relación a la farmacoterapia antitrombótica utilizada en pacientes con infarto agudo de

miocardio sometidos a ICP primaria en la primera fase del registro ACCEPT residen en la alta tasa de prescripción intrahospitalaria de la terapia antiplaquetaria doble, compuesta principalmente por ASA y clopidogrel, el uso restringido de los inhibidores de glicoproteína IIb/IIIa y la elección de heparina no fraccionada como anticoagulante estándar durante el procedimiento. Referente a la prescripción de la terapia antiplaquetaria doble a los 6 meses, se verificó una reducción de su uso, en particular de los inhibidores del ADP, indicando la necesidad de esfuerzos que busquen una mejor aplicación de las directrices, cuyas recomendaciones son extender dicho tratamiento por un período de 12 meses, considerando el impacto positivo de la mayor adhesión a las evidencias consolidadas en el pronóstico de los pacientes 2, 3

El clopidogrel se administró a más del 95% de la población analizada, justificado por la amplia experiencia adquirida con este fármaco, por la reducción de sus costos después de la pérdida de la patente y por el lanzamiento de formulaciones genéricas, propiciando mayor facilidad de acceso, incluso en el sistema de salud público, con su incorporación en la línea de cuidados para el infarto agudo de miocardio en la Red de Atención de Emergencias, por el Ministerio de Salud. Adicionalmente, los nuevos inhibidores del receptor P2Y₁₂ prasugrel y ticagrelor se hicieron comercialmente disponibles en Brasil a finales de 2010 y mediados de 2011, respectivamente. Considerando que los datos presentados reflejan a los pacientes incluidos en el registro entre Agosto de 2010 y Diciembre de 2011, se explica el bajo número de individuos en uso de estos nuevos agentes.

De hecho, prasugrel y ticagrelor representan fármacos antiplaquetarios de primera línea para el tratamiento del IAMCEST, por presentar un inicio de acción más precoz, mayor poder antiagregante y eficacia anti isquémica en comparación al clopidogrel.^{9,10} En el estudio *Trial to Assess Improvement in Therapeutic Outcomes by Optimizing Platelet Inhibition – Thrombolysis in Myocardial Infarction 38* (TRITON-TIMI 38), entre los pacientes sometidos a ICP el prasugrel produjo una reducción del resultado final primario combinado (muerte cardiovascular, infarto de miocardio y accidente vascular cerebral), consistente con los resultados del análisis principal, pero sin incremento significativo en el riesgo de sangrado grave no relacionado a cirugía de revascularización miocárdica.¹¹ A su vez, en el estudio *Platelet Inhibition and Patient Outcomes* (PLATO), el uso de ticagrelor determinó una reducción de reinfartos, mortalidad total y trombosis definitiva de stent, analizados cada uno por separado, a expensas de un aumento de la tasa de accidente vascular cerebral, sin aumentar el riesgo de sangrado grave.¹²

Los inhibidores del receptor de glicoproteína IIb/IIIa cuya eficacia fue demostrada en estudios previos, y la utilización rutinaria de la terapia antiplaquetaria doble, presentaron una disminución en la prescripción respecto a las publicaciones previas.^{13,14} La consolidación de la doble antiagregación plaquetaria oral, en la búsqueda de un constante -

equilibrio entre eficacia anti isquémica y seguridad, así como el advenimiento de los inhibidores del ADP de mayor potencia justifican este hallazgo, reservándose el uso de agentes parenterales en situaciones específicas y de rescate, tales como grandes cargas trombóticas, alteraciones de flujo coronario y complicaciones trombóticas.

En cuanto a la elección del anticoagulante administrado durante el procedimiento, debido a la falta de disponibilidad de nuevas opciones como la bivalirudina, la heparina no fraccionada sigue siendo el agente preferido. Inicialmente no comercializada en Brasil, mostró una reducción de la mortalidad intrahospitalaria en 30 días, con mantenimiento de su beneficio en tres años, al compararla con la asociación de heparina no fraccionada e inhibidores de glicoproteína IIb/IIIa, resultado que se atribuyó a la reducción de la incidencia de sangrado grave.^{15,16} Se comprobó en el registro ACCEPT que una fracción de los pacientes tratados con enoxaparina durante la ICP primaria, práctica basada en los resultados del estudio *Acute myocardial infarction treated with primary angioplasty and intravenous enoxaparin or unfractionated heparin to lower ischaemic and bleeding events at short- and long-term follow-up* (ATOLL). En este estudio, la enoxaparina intravenosa promovió la reducción del resultado final combinado secundario principal (muerte, síndrome coronario agudo recurrente o revascularización de urgencia) en comparación a la heparina no fraccionada, sin diferencia en el resultado combinado primario (muerte, complicación de infarto agudo de miocardio, fracaso del procedimiento o sangrado grave).¹⁷

Por último, la mortalidad cardiovascular en 6 meses de 2,6% se aproxima a las tasas obtenidas en estudios aleatorizados, caracterizados por pacientes con perfil clínico menos grave, y difiere de los resultados publicados en grandes registros internacionales similares.^{18,19} Sin embargo, los análisis comparativos del registro ACCEPT con los demás registros deben hacerse con cautela, teniendo en cuenta sus limitaciones: se restringe a la realidad de los centros terciarios que participan y a su perfil de atención, la exclusión de centros con menor infraestructura que carecen de comité de ética de investigación, pacientes reclutados de forma voluntaria y no consecutiva, y limitado número de pacientes en comparación con sus congéneres internacionales.

CONCLUSIONES

En el registro ACCEPT, entre los pacientes con infarto agudo de miocardio sometidos a ICP primaria, se muestra un alto porcentaje de prescripción intrahospitalaria de terapia antiplaquetaria doble, en particular de la asociación ASA y clopidogrel, con una reducción inadvertida de este último a los 6 meses de seguimiento, motivando esfuerzos para la adaptación de prácticas basadas en evidencias. La disminución en el uso de inhibidores del receptor de glicoproteína IIb/IIIa sigue una tendencia colectiva con el apoyo de las directrices, y la heparina no fraccionada,

a pesar del tiempo, sigue siendo el agente anticoagulante preferido en Brasil.

CONFLICTO DE INTERESES

Los autores declaran no tener conflictos de interés relacionados con este manuscrito.

AGRADECIMIENTOS

Los autores expresan sus agradecimientos a los colaboradores Rodolfo Vieira y William Duraes, de la SBC, y a Eliana Vieira Santucci y Luis Duprat, del IEP/HCor.

REFERENCIAS

- Piegas LS, Feitosa G, Mattos LA, Nicolau JC, Rossi Neto JM, Timerman A, et al. Sociedade Brasileira de Cardiologia. Diretriz da Sociedade Brasileira de Cardiologia sobre Tratamento do Infarto Agudo do Miocárdio com Supradesnível do Segmento ST. *Arq Bras Cardiol.* 2009;93(6 Supl 2):e179-e264.
- Steg PG, James SK, Atar D, Badano LP, Lundqvist CB, Borger MA, et al. ESC Guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation. The Task Force on the management of ST-segment elevation acute myocardial infarction of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J.* 2012;33(20):2569-619.
- O'Gara PT, Kushner FG, Ascheim DD, Casey Jr DE, Chung MK, Lemos JA, et al. 2013 ACCF/AHA guideline for the management of ST-elevation myocardial infarction: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *Circulation.* 2013;127(4):e362-e425.
- Peterson ED, Roe MT, Mulgund J, DeLong ER, Lytle BL, Brindis RG, et al. Association between hospital process performance and outcomes among patients with acute coronary syndromes. *JAMA.* 2006;295(16):1912-20.
- Jernberg T, Johanson P, Held C, Svennblad B, Lindback J, Wallentin L. Association between adoption of evidenced-based treatment and survival for patients with ST-elevation myocardial infarction. *JAMA.* 2011;305(16):1677-84.
- Mattos LAP. Racionalidade e métodos do Registro ACCEPT – Re-gistro Brasileiro da Prática Clínica nas Síndromes Coronárias -nas Agudas da Sociedade Brasileira de Cardiologia. *Arq Bras Cardiol.* 2011;97(2):949.
- Mattos LAP, Berwanger O, Santos ES, Reis HJL, Romano ER, Petriz JLF, et al. Desfechos clínicos aos 30 dias do Registro Brasileiro das Síndromes Coronárias Agudas (ACCEPT). *Arq Bras Cardiol.* 2013;100(1):613.
- 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.
- Wiviott SD, Braunwald E, McCabe CH, Montalescot G, Ruzyllo W, Gottlieb S, et al. Prasugrel versus clopidogrel in patients with acute coronary syndromes. *N Engl J Med.* 2007; 357(20):2001-15.
- 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.
- Montalescot G, Wiviott SD, Braunwald E, Murphy SA, Gibson CM, McCabe CH, et al. Prasugrel compared with clopidogrel in patients undergoing percutaneous coronary intervention for ST-elevation myocardial infarction (TRITON-TIMI 38): double-blind

- blind, randomised controlled trial. *Lancet*. 2009;373(9665): 72331.
12. Steg PG, James S, Harrington RA, Ardissino D, Becker RC, Cannon CP, et al. Ticagrelor versus clopidogrel in patients with ST-elevation acute coronary syndromes intended for reperfusion with primary percutaneous coronary intervention: a Platelet Inhibition and Patient Outcomes (PLATO) subgroup analysis. *Circulation*. 2010;122(21):213141.
 13. Andrade PB, Tebet MA, Silva FSM, Andrade MVA, Mattos LA, Labrunie A. Utilização do acesso radial elimina a ocorrência de sangramento grave relacionado ao sítio de punção após intervenção coronária percutânea primária. *Rev Bras Cardiol Invasiva*. 2010;18(4):38791.
 14. Andrade PB, Tebet MA, Nogueira EF, Rinaldi FS, Esteves VC, Andrade MVA, et al. Impacto da transferência inter-hospitalar nos resultados da intervenção coronária percutânea primária. *Rev Bras Cardiol Invasiva*. 2012;20(4):3616.
 15. Stone GW, Witzenbichler B, Guagliumi G, Peruga JZ, Brodie BR, Dudek D, et al. Bivalirudin during primary PCI in acute myocardial infarction. *N Engl J Med*. 2008;358(21):221830.
 16. Stone GW, Witzenbichler B, Guagliumi G, Peruga JZ, Brodie BR, Dudek D, et al. Heparin plus a glycoprotein IIb/IIIa inhibitor vs. bivalirudin monotherapy and paclitaxel-eluting stents vs. bare-metal stents in acute myocardial infarction (HORIZONS-AMI): final 3-year results from a multicentre, randomised controlled trial. *Lancet*. 2011;377(9784):2193204.
 17. Montalescot G, Zeymer U, Silvain J, Boulanger B, Cohen M, Goldstein P, et al. Intravenous enoxaparin or unfractionated heparin in primary percutaneous coronary intervention for ST-elevation myocardial infarction: the international randomised open-label ATOLL trial. *Lancet*. 2011;378(9792):693703.
 18. Roe MT, Messenger JC, Weintraub WS, Cannon CP, Fonarow GC, Dai D, et al. Treatments, trends, and outcomes of acute myocardial infarction and percutaneous coronary intervention. *J Am Coll Cardiol*. 2010;56(4):25463.
 19. Peterson ED, Dai D, DeLong ER, Brennan JM, Singh M, Rao SV, et al.; NCDR Registry Participants. Contemporary mortality risk prediction for percutaneous coronary intervention: results from 588,398 procedures in the National Cardiovascular Data Registry. *J Am Coll Cardiol*. 2010;55(18):192332.

ANEXO

Centros de investigadores participantes (ciudad, UF) e investigador principal (número de pacientes por centro): Instituto Dante Pazzanese de Cardiología (São Paulo, SP): Elisabete Silva dos Santos (318), Hospital Clínico Gaspar Vianna (Bethlehem, PA) Helder Lima José Reis (154), Hospital del Corazón (São Paulo, SP): Edson Renato Romano (151), Hospitales de la Red D'Or en Río de Janeiro (Río de Janeiro, RJ): João Luiz Fernandes Petriz (148), el Hospital de San Lucas (Aracaju, SE): Antonio Carlos Sobral Sousa (140), el Hospital Vera Cruz (Belo Horizonte, MG): Fernando Neuenchwander (137), Hospital Regional Presidente Prudente (Presidente Prudente, SP): Margarete Assad Cavalcante (135), Hospital de Clínicas de Porto Alegre (Porto Alegre, RS): Carisi Polanczyk (120), Santa Casa de Marília (Marília, SP): Beraldo Pedro de Andrade (88); Instituto Cardiopulmonar (Salvador, BA): Luiz Eduardo Ritt (73), el Hospital de Cuidados Intensivos (Teresina, PI): Paulo Márcio Sousa Nunes (60), el Hospital Vera Cruz (Campinas, SP): Silvio Giopatto (58), el Instituto de Cardiología de St. Catherine (St. Joseph, SC): Inei Pereira Filho (57), el Hospital St. Vincent (Passo Fundo, RS): Hugo Vargas Son (56), Hospital São Paulo (São Paulo, SP): Antonio Carlos C. Carvalho (52), Santa Casa Votuporanga (Votuporanga, SP): Mauro Hernández Esteves (49), Hospital Madre Teresa (Belo Horizonte, MG): Luiz Roberto Marino (44), Hospital de la Sociedad Angelina Caron (Campina Grande do Sul, PR): Dalton Bertolim precorna (43), Hospital de Lourdes (Belo Horizonte, MG): Stephen Lanna Figueiredo (43) Corazón del Hospital Cariri (Barbalha, CE): Francisco de Sá Carleial Feijoo (42) Corazón del Hospital Wells Caldas (Pocos de Caldas, MG): Frederico Campos Dall'Orto Toledo (42), Hospital Santa Izabel (Salvador, BA): Gilson Soares Feitosa Filho (37), Hospital Santa Paula (São Paulo, SP): Otavio Celso Gebara (35), Hospital Regional de Mato Grosso do Sul (Campo Grande, MS): Christiano Pereira (35), Hospital Pro-Cardíaco (Río de Janeiro, RJ): Luiz Antonio Almeida Campos (33), Hospital Universitario Francisca Mendes (Manaus, AM): Mariano Terrazas (31), el Hospital Bandeirantes (São Paulo, SP): Castillo de Helio (30) Instituto Estatal Aloysio de Castro (Río de Janeiro, RJ): Roberto Bassan (30), Hospital del Corazón de Brasil (Brasília, DF): Alberto Fonseca Gomes (29), Santa Casa de Porto Alegre (Porto Alegre, RS): Ernesto Leães Paul (26), Hospital Santa Rita (Maríngá, PR): Raul Mora D'Aurea Junior (26); Unimed Centro Hospitalario (Joinville, SC): Rogério Dantas Carregoza (25), el Hospital Sirio Libanés (São Paulo, SP): Roberto Kalil Filho (21), Hospital de la Universidad San Francisco (Bragança Paulista, SP): Murilo Antunes de Oliveira (20), el Instituto de Enfermedades Cardiovasculares (São José do Rio Preto, SP): Gilmar Valdir Greque (16), Hospital del Estado y Urgencias John Paul II (Porto Velho, RO): Paulo Sérgio de Melo (15), el Hospital Madre de Dios (Porto Alegre, RS): Euler Manenti (11), el Instituto de Cardiología Uruguayana (Uruguayana, RS): Sydnei Campodonico Son (11), Hospital Real Portugués (Recife, PE): Sergio Montenegro (9), el Hospital Beneficencia Portuguesa (São José do Rio Preto, SP): Gilmar Valdir Greque (7), Hospital de la Ciudad (Salvador, BA): Marcelo S. Teixeira (6), el Hospital Base de la VII Región (Bauru, SP): Adriana F. Daher Berbel (5), Hospital Santa Izabel (Blumenau, SC): Sergio L. Instituto Nacional Zimmermann (4), de Cardiología (Río de Janeiro, RJ): Marco Antonio de Mattos (4), el Instituto del Corazón del Triángulo Mineiro (Uberlândia, MG): Roberto Botelho (4), el Hospital Prontocor (Río de Janeiro, RJ): Paulo Henrique Godoy (3), y el Instituto de Cardiología del Distrito Federal (Brasília, DF): Nubia W. Vieira (2).
