



ORIGINAL ARTICLE

Pode a presença de anemia na admissão melhorar a capacidade preditiva do score GRACE para mortalidade a curto e médio prazo após síndrome coronária aguda?

Ana Teresa Timóteo*, Hamad Hamad, Fernando Miranda, Ninel Santos, José Alberto Oliveira, Maria Lurdes Ferreira, Rui Cruz Ferreira

Serviço de Cardiologia, Hospital de Santa Marta, Centro Hospitalar de Lisboa Central EPE, Lisboa, Portugal

Recebido a 17 de fevereiro de 2011; aceite a 15 de dezembro de 2011

Disponível na Internet a 21 março 2012

PALAVRAS-CHAVE

Anemia;
Síndrome coronária aguda;
Prognóstico

Resumo

Introdução: Nos doentes admitidos com síndrome coronária aguda (SCA), a presença de anemia é um fator predizente de prognóstico. Contudo, os diversos scores de risco após SCA não incluem este fator.

Objetivos: Avaliar se a presença de anemia na admissão em doentes com SCA tem valor acrescido relativamente ao score GRACE na predição de mortalidade a curto e médio prazo.

Métodos: Entre janeiro 2005 e dezembro 2008, avaliaram-se os doentes admitidos consecutivamente na nossa Unidade de Cuidados Intensivos por SCA e incluídos no registo de SCA do centro. Em todos os doentes foram colhidos dados demográficos, antropométricos, fatores de risco para doença coronária, dados clínicos e laboratoriais da admissão, incluindo hemoglobina. Foram identificados os doentes com anemia (hemoglobina < 12 g/dL nas mulheres e < 13 g/dL nos homens). Os doentes foram divididos em risco baixo, intermédio e alto: < 126, 126-154 e > 154 para o score GRACE, respetivamente.

Analisou-se a ocorrência de morte intra-hospitalar, aos 30 dias e ao primeiro ano de seguimento.

Resultados: Incluíram-se 1423 doentes, com idade média de 64 ± 13 anos, 69% do sexo masculino, identificando-se a presença de anemia na admissão em 27,7% dos doentes. Estes doentes eram mais idosos, com predomínio do sexo feminino, mais hipertensos e diabéticos, maior número com história prévia de enfarte, com pior classe de Killip na admissão e score GRACE mais alto. Pelo contrário, eram menos fumadores, com menor apresentação como enfarte com supra-desnivelamento ST e receberam menos bloqueadores beta, estatinas e angioplastia coronária. Tiveram também mais complicações hemorrágicas durante o internamento. A mortalidade intra-hospitalar (10 versus 4%), aos 30 dias (12 versus 5%) e ao primeiro ano (15 versus 6%) foram superiores no grupo com anemia ($p < 0,001$). Na análise bivariada, a presença de anemia é fator predizente de mortalidade intra-hospitalar (OR 2,46, IC 95% 1,57-3,85, $p < 0,001$), aos 30 dias (OR 2,47, IC 95% 1,65-3,69, $p < 0,001$) e ao primeiro ano (OR 2,66, IC 95% 1,83-3,86, $p < 0,001$), não se mantendo, contudo, esta associação após ajuste para outras variáveis. Associando a

* Autor para correspondência.

Correio eletrónico: ana.timoteo@yahoo.com (A.T. Timóteo).

presença de anemia ao *score* GRACE, diferencia apenas para a mortalidade ao primeiro ano (com maior mortalidade) os grupos de risco intermédio e alto do *score* GRACE (6,7 *versus* 2,3%, $p=0,024$; 23,4 *versus* 15,6%, $p=0,022$, respetivamente), com uma tendência para diferenciar a mortalidade aos 30 dias no grupo de risco alto de *score* (19,6 *versus* 13,5%, $p=0,056$).

Conclusão: Os nossos dados confirmam que a anemia é um fator predizente importante de mortalidade a curto e médio prazo após SCA, contudo, não significativo quando ajustado ou incluído no *score* GRACE. Contudo, a sua combinação com o *score* GRACE pode melhorar a estratificação de risco, em particular no alto risco.

© 2011 Sociedade Portuguesa de Cardiologia. Publicado por Elsevier España, S.L. Todos os direitos reservados.

KEYWORDS

Anemia;
Acute coronary
syndrome;
Prognosis

Can the presence of anemia on admission improve the predictive value of the GRACE risk score for short- and medium-term mortality after acute coronary syndrome?

Abstract

Introduction: In patients admitted for acute coronary syndrome (ACS), the presence of anemia is a predictor of prognosis. However, risk scores used for prognostic stratification do not include this variable.

Objectives: To evaluate whether the presence of anemia on admission in patients with ACS has additional value over the GRACE risk score in the prediction of short- and medium-term mortality.

Methods: Between January 2005 and December 2008, we assessed consecutive patients admitted to our intensive care unit for ACS and included in our single-center ACS registry. In all patients information was collected on demographic and anthropometric variables, risk factors for coronary artery disease, and clinical and laboratorial data on admission, including hemoglobin. Patients with anemia were identified (hemoglobin <12 g/dl for women and <13 g/dl for men). Patients were classified as low, intermediate or high risk on the GRACE risk score (<126, 126-154 and >154, respectively).

In-hospital, 30-day and one-year mortality were analyzed.

Results: The study population included 1423 patients with a mean age of 64 ± 13 years, 69% male, anemia on admission being present in 27.7%. These patients were older and more often female, with a higher proportion of hypertensives and diabetics, and more often had a history of myocardial infarction, worse Killip class on admission and higher GRACE risk score. On the other hand, fewer were smokers, fewer presented ST-segment elevation myocardial infarction and they were less often treated with beta-blockers, statins and coronary angioplasty. They had more bleeding complications during hospital stay. In-hospital (10% vs. 4%), 30-day (12% vs. 5%) and one-year mortality (15% vs. 6%) were higher in the anemia group ($p<0.001$). In bivariate analysis, the presence of anemia was a predictor of in-hospital (OR 2.46, 95% CI 1.57-3.85, $p<0.001$), 30-day (OR 2.47, 95% CI 1.65-3.69, $p<0.001$) and one-year mortality (OR 2.66, 95% CI 1.83-3.86, $p<0.001$). However, after adjustment for other variables, this association was no longer significant. When we analyzed the presence or absence of anemia for each GRACE risk score group, there was only a difference in one-year mortality, which was higher in both the intermediate- and high-risk GRACE score groups (6.7% vs. 2.3%, $p=0.024$; 23.4% vs. 15.6%, $p=0.022$, respectively), with a trend for higher 30-day mortality in the high-risk group (19.6% vs. 13.5%, $p=0.056$).

Conclusions: Our data confirm that anemia is an important predictor of short- and medium-term mortality after ACS, but non-significant after adjustment or when included in the GRACE risk score. However, combining this variable with the GRACE risk score can improve risk stratification in high-risk groups, and it should be included in the prognostic evaluation of these patients.

© 2011 Sociedade Portuguesa de Cardiologia Published by Elsevier España, S.L. All rights reserved.

Introdução

O risco acrescido associado à presença de anemia tem sido largamente documentado em diversas patologias cardíacas¹⁻⁴. Por outro lado, a presença de anemia é frequente em doentes admitidos por síndrome coronária aguda

(SCA), em particular, em doentes mais idosos que têm constituído cada vez mais uma percentagem importante de doentes admitidos com SCA^{5,6}. Neste contexto, estudos prévios demonstraram que a anemia é um fator predizente independente de mortalidade intra-hospitalar e aos 30 dias⁷. Atualmente, dispomos de diversos *scores* de estratificação

Tabela 1 Características clínicas basais dos grupos divididos pela presença ou ausência de anemia

	Anemia n = 394	Sem anemia n = 1029	p
<i>Idade, anos</i>	69 ± 12	62 ± 13	< 0,001
<i>Sexo masculino, %</i>	57	73	< 0,001
<i>Fatores de risco, %</i>			
Hipertensão	71	64	0,005
Dislipidemia	48	51	0,329
Diabetes	36	21	< 0,001
Tabagismo	21	42	< 0,001
<i>História prévia, %</i>			
Enfarte prévio	21	14	0,001
ICP prévia	12	11	0,504
CABG prévia	5	3	0,139
<i>IMC, kg/m²</i>	26 ± 4	27 ± 4	< 0,001
<i>Admissão</i>			
Elevação ST, %	54	62	0,003
Classe Killip ≥ 2, %	31	18	< 0,001
FC, bpm	80 ± 22	78 ± 18	0,266
TAS, mmHg	130 ± 29	136 ± 28	0,001
Fração Ejeção < 35%, %	11	8	0,138
Glicemia admissão, mg/dL	176 ± 94	161 ± 78	0,005
TFGe, ml/min/1,73	73 ± 38	73 ± 26	0,995
<i>Score GRACE</i>	161 ± 37	141 ± 35	< 0,001
<i>Medicação prévia, %</i>			
Ácido acetilsalicílico	26	21	0,026
Outro antiagregante plaquetário	9	5	0,002
IECA	26	19	0,006
Bloqueador beta	17	14	0,178
Estatina	29	22	0,003
Anticoagulação oral	3	2	0,379

CABG: cirurgia de revascularização miocárdica; FC: frequência cardíaca; ICP: intervenção coronária percutânea; IECA: inibidor enzima conversão angiotensina; IMC: índice de massa corporal; TAS: tensão arterial sistólica; TFGe: taxa filtração glomerular estimada;

o score GRACE, apenas para o grupo de alto risco para a mortalidade aos 30 dias (apenas com tendência) e nos grupos de risco intermédio e alto para mortalidade ao primeiro ano, se identificou benefício na separação dos doentes com anemia, onde se verificou maior ocorrência de mortalidade (Figura 1).

Quando incluída a anemia num modelo de predição baseado no score de risco GRACE, verificou-se uma melhoria muito discreta da capacidade discriminativa; contudo, não ocorreu melhoria da calibração do modelo, pelo que a anemia não trouxe benefícios em termos de avaliação prognóstica relativamente ao score GRACE (Tabela 5).

Tabela 2 Tratamento intra-hospitalar de acordo com presença ou ausência de anemia

	Anemia n = 394	Sem anemia n = 1029	p
Ácido acetilsalicílico, %	96	98	0,005
Clopidogrel, %	86	94	< 0,001
IECA, %	83	86	0,158
Bloqueador beta, %	74	84	< 0,001
Estatina, %	89	94	0,002
Angioplastia coronária, %	63	77	< 0,001

IECA: inibidor enzima conversão da angiotensina.

Tabela 3 Complicações e resultados por grupos

	Anemia n = 394	Sem anemia n = 1029	p
Hemorragia <i>major</i> , %	9	2	< 0,001
AVC / AIT, %	2	1	0,330
Complicações mecânicas, %	10	5	0,005
Morte intra-hospitalar, %	10	4	< 0,001
Morte 30 dias, %	12	5	< 0,001
Morte 1 ano, %	15	6	< 0,001

AVC / AIT: acidente vascular cerebral / isquémico transitório.

Tabela 4 Factores predizentes independentes de mortalidade intra-hospitalar, aos 30 dias e ao primeiro ano. Incluiu-se também anemia com o respectivo *odds ratio* ajustado

	OR	IC 95%	p
Intra-hospitalar			
Idade	1,06	1,03-1,09	< 0,001
Frequência cardíaca	1,02	1,01-1,03	0,005
TAS	0,98	0,97-0,99	< 0,001
BB	0,27	0,15-0,47	< 0,001
Log glicémia	7,50	3,57-15,75	< 0,001
Hemorragia <i>major</i>	4,79	2,33-9,66	< 0,001
Anemia	1,00	0,57-1,77	0,998
30 dias			
Idade	1,06	1,03-1,09	< 0,001
Frequência cardíaca	1,02	1,01-1,03	0,005
TAS	0,99	0,98-0,99	< 0,001
BB	0,35	0,21-0,58	< 0,001
Log glicémia	4,06	2,21-7,46	< 0,001
Hemorragia <i>major</i>	5,29	2,67-10,49	< 0,001
Anemia	1,09	0,67-1,79	0,731
Primeiro ano			
Idade	1,07	1,04-1,09	< 0,001
Frequência cardíaca	1,02	1,01-1,03	< 0,001
TAS	0,99	0,98-0,99	< 0,001
BB	0,38	0,24-0,61	< 0,001
Log glicémia	3,66	2,07-6,50	< 0,001
Hemorragia <i>major</i>	4,91	2,12-9,55	< 0,001
Anemia	1,18	0,74-1,86	0,490

Variáveis no modelo: Idade, género, intervenção coronária percutânea prévia, tabagismo, diabetes, frequência cardíaca, tensão arterial sistólica (TAS), classe Killip, elevação ST, inibidores enzima conversão angiotensina, estatinas, bloqueador beta, intervenção coronária percutânea, glicémia admissão, hemorragia *major*, anemia.

Discussão

A presença de anemia na admissão por SCA foi previamente descrita como um fator independente de prognóstico⁷. Contudo, os *scores* desenvolvidos para estratificação de risco têm sistematicamente excluído esta variável⁸. A anemia conduz a redução do aporte de oxigénio ao miocárdio, que, no contexto do SCA, já está diminuído, agravando assim a

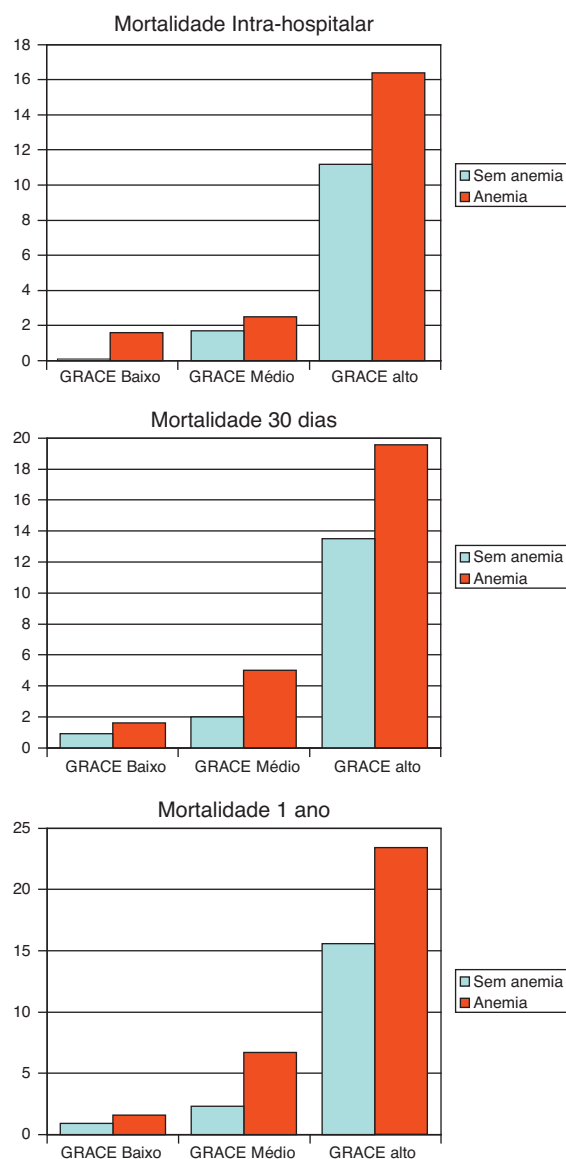


Figura 1 Mortalidade intra-hospitalar, aos 30 dias e ao primeiro ano (%) de acordo com a classe de risco pelo score GRACE e de acordo com a presença ou ausência de anemia.

Tabela 5 Avaliação de ajustamento do modelo de risco apenas com *score* GRACE e após inclusão de informação sobre anemia no modelo

Medições de ajustamento	Mortalidade hospitalar		Mortalidade 30 dias		Mortalidade 12 meses	
	Sem anemia	Com anemia	Sem anemia	Com anemia	Sem anemia	Com anemia
c-statistic	0,871	0,872	0,834	0,837	0,831	0,847
χ^2 (H-L)	11,43	10,57	4,54	9,52	2,02	3,07
p (H-L)	0,178	0,227	0,805	0,301	0,981	0,930

H-L: estatística de Hosmer e Lemeshow.

sua apresentação e o prognóstico¹¹. Por outro lado, a anemia está frequentemente associada ao aumento da idade e a outras comorbilidades que podem igualmente condicionar o prognóstico e também limitar a agressividade do tratamento. A associação a hemorragias *major* é frequente, assim como a insuficiência renal. Na nossa população confirmou-se a associação a hemorragia *major*. Relativamente ao tratamento, os doentes com anemia foram também insuficientemente tratados, tal como descrito em outras séries, com exceção da utilização de inibidores da enzima de conversão da angiotensina¹². Esta redução verificou-se quer para os antiagregantes plaquetários quer para os diversos fármacos com provas dadas de benefício em termos de sobrevivência após SCA. Os riscos de nefropatia de contraste podem também ter limitado o uso de procedimentos invasivos, tal como mostrado em outros estudos¹³.

Surpreendentemente, os nossos dados não confirmaram os dados prévios que davam a anemia como fator predizente independente de prognóstico após ajuste para outras variáveis confundentes. Salientamos algumas diferenças da nossa população comparativamente a outros estudos, nomeadamente, o predomínio de enfarte com elevação do segmento ST, a maior utilização de bloqueadores beta, o que poderá, de algum modo, ter contribuído para os resultados díspares comparativamente com outros estudos. Também a mortalidade foi inferior ao anteriormente descrito no grupo com anemia, provavelmente como resultado das diferenças referidas anteriormente. Salientamos um estudo recente de Meneveu et al. com 1610 doentes de um registo francês. Este estudo mostrou que a associação da variável anemia ao *score* GRACE aumentou o valor preditivo para a mortalidade a curto prazo, embora este incremento tenha sido muito modesto¹⁴. Também um estudo de Maréchaux et al. mostrou a associação quer da anemia, quer da descida da hemoglobina com a ocorrência de eventos quando associado ao *score* GRACE. Contudo, este estudo excluiu doentes que tiveram eventos hemorrágicos ou que receberam suporte transfusional durante o internamento, pelo que a população não é idêntica à por nós estudada¹⁵.

Na nossa população, constatámos que a associação de anemia ao modelo preditivo com o *score* GRACE isolado fornece apenas um ligeiro benefício adicional para mortalidade intra-hospitalar mas sem vantagem preditivo incremental a médio prazo, o que consubstancia a não inclusão desta variável no *score* GRACE e provavelmente nos *scores* prévios. Assim, não consideramos útil a inclusão da anemia no *score* GRACE. Contudo, salientamos que nos grupos com risco intermédio e, particularmente, com alto risco pelo *score* GRACE, a presença de anemia permite identificar um grupo

com risco particularmente elevado de mortalidade a curto e médio prazo quase 2 vezes superior, pelo que recomendamos a sua utilização como informação adicional à fornecida pelo *score* GRACE para estratificação de risco e não incluída no próprio modelo.

A definição utilizada para hemorragia *major* poderá ser também algo controversa. Com efeito, nos últimos anos tem havido alguma controvérsia relativamente às definições de hemorragia. Cada ensaio clínico de terapêutica antitrombótica tem utilizado uma definição de referência. Contudo, a maioria utiliza a classificação TIMI (*Thrombolysis In Myocardial Infarction*) e GUSTO (*Global Use of Strategies for Open Occluded Coronary Arteries*)^{16,17}. Esta questão é particularmente importante, uma vez que alguns estudos mostraram importantes disparidades na incidência registada de eventos hemorrágicos no mesmo ensaio clínico consoante a definição utilizada. Um exemplo é o estudo PURSUIT (*Platelet Glycoprotein IIb/IIIa inhibitor in Unstable Angina: Receptor Suppression Using Integrilin Therapy*), no qual, pela classificação TIMI de incidência de hemorragia *major* com eptifibatide foi de 3,0%, enquanto, na classificação GUSTO, esta foi de 1,1%¹⁸. Por outro lado, estas definições foram desenvolvidas para classificar complicações hemorrágicas da terapêutica trombolítica e são menos validadas no contexto de enfarte sem elevação do segmento ST e na terapêutica de reperfusão mecânica. Por esse motivo, têm sido propostas outras classificações. A classificação TIMI é uma escala essencialmente laboratorial, enquanto que a classificação GUSTO é uma escala essencialmente clínica. As novas classificações são uma mistura de ambas as escalas, uma vez que se concluiu que cada classificação identifica eventos hemorrágicos que não são identificados pela outra escala¹⁹. Também estudos prévios mostram que, após ajuste para transfusões de sangue ou quando ambas as escalas são incluídas num modelo, apenas a classificação GUSTO permanece como marcador de risco de eventos adversos, sugerindo que, em termos destes eventos, a avaliação de hemorragia por critério clínico é mais importante do que por critérios laboratoriais¹⁹. Assim, a classificação ideal deverá incluir a escala clínica GUSTO e a necessidade de transfusão. Em 2005, a *International Society on Thrombosis and Haemostasis* propôs uma classificação de hemorragia *major* em doentes não cirúrgicos, definindo-a como fatal, sintomática numa área crítica ou órgão (tais como intracraniana, intraspinal, retroperitoneal, pericárdica, intramuscular com síndrome comportamental, entre outras) ou hemorragia que causa descida de hemoglobina maior ou igual a 2 g/dL ou necessidade de ≥ 2 unidades de concentrado eritrocitário²⁰. Em 2007, também Serebruany et al. propuseram outra definição para hemorragias graves, que designaram por

«alarmante», como sendo intracraniana, causando perigo de vida e necessidade de transfusão, fazendo parte de uma escala *BleedScore*²¹. A natureza retrospectiva do presente estudo colocou-nos o problema de não termos informação detalhada dirigida a eventos hemorrágicos na base de dados, tais como o número de unidades transfundidas. Também em relação aos dados laboratoriais, em alguns doentes não estava disponível o valor mínimo de hemoglobina, pelo que não seria possível avaliar a descida de hemoglobina. Assim, optámos por utilizar uma definição mais clínica e próxima do *BleedScore*.

A identificação destes doentes com anemia e, consequentemente, com maior risco de hemorragia, que é um importante fator predizente de mortalidade a curto e médio prazo, deverá conduzir a alterações da prática clínica que contribuam para redução das complicações hemorrágicas, tais como a utilização de acesso radial para a intervenção percutânea, o uso de cateteres de menor calibre, maior cuidado na dosagem dos regimes antitrombóticos, vigilância mais apertada dos parâmetros de coagulação, cuidados com proteção gástrica, entre outros. A escolha dos regimes antitrombóticos também poderá estar condicionada face à presença de anemia, bem como a realização de revascularização, mas, quando indicadas, estas terapêuticas não deverão ser condicionadas, devendo-se optar por uma estratégia preventiva das complicações, optando por alguns dos cuidados referidos.

Limitações

Os resultados apresentados foram obtidos num único centro, tendo a população de estudo algumas características diferentes de outros centros, pelo que a generalização dos resultados deverá ser efetuada com algum cuidado. Por outro lado, o número de doentes incluído, apesar de amplo, poderia ser ainda mais alargado para maior consistência dos resultados.

Uma análise da descida da hemoglobina durante o internamento poderia ser também outra variável a analisar, uma vez que poder-se-ia trazer informação aditiva importante em relação ao score GRACE.

Os mecanismos responsáveis pela presença de anemia na admissão não foram analisados no presente estudo, dadas as limitações relacionadas com o fato de os dados terem sido obtidos a partir de uma base de dados.

Conflito de interesses

Os autores declaram não haver conflito de interesses.

Bibliografia

- Arant CB, Wessel TR, Olson MB, et al. Hemoglobin level is an independent predictor for adverse cardiovascular outcomes in women undergoing evaluation for chest pain: Results from the National Heart, Lung, and Blood Institute women's ischemia syndrome evaluation study. *J Am Coll Cardiol*. 2004;43:2009–14.
- Ezekowitz JA, McAlister FA, Armstrong PW. Anemia is common in heart failure and is associated with poor outcome: insights from a cohort of 12065 patients with new-onset heart failure. *Circulation*. 2003;107:223–5.
- Keough-Ryan TM, Kiberd BA, Dipchand CS, et al. Outcomes of acute coronary syndrome in a large Canadian cohort: impact of chronic renal insufficiency, cardiac interventions, and anemia. *Am J Kidney Dis*. 2005;46:845–55.
- Voeltz MD, Patel AD, Feit F, et al. Effect of anemia on hemorrhagic complications and mortality following percutaneous coronary interventions. *Am J Cardiol*. 2007;99:1513–7.
- Wu WC, Rathore SS, Wang Y, et al. Blood transfusion in elderly patients with acute myocardial infarction. *N Engl J Med*. 2001;345:1230–6.
- Bindra K, Berry C, Rogers J, et al. Abnormal haemoglobin levels in acute coronary syndromes. *QJM*. 2006;99:851–62.
- Sabatine MS, Morrow DA, Giugliano RP, et al. Association of hemoglobin levels with clinical outcomes in acute coronary syndromes. *Circulation*. 2005;111:2042–9.
- Granger CB, Goldberg RJ, Dabbous O, et al. Predictors of hospital mortality in the Global Registry of Acute Coronary Events. *Arch Intern Med*. 2003;163:2345–53.
- Cockcroft DW, Gault M. Predictors of creatinine clearance from serum creatinine. *Nephron*. 1976;16:31–41.
- World Health Organization. Nutritional anemias: report of a WHO scientific group. Geneva: World Health Organization; 1968.
- Most AS, Ruocco Jr NA, Gewirtz H. Effect of a reduction in blood viscosity on maximal myocardial oxygen delivery distal to a moderate coronary stenosis. *Circulation*. 1986;74:1085–92.
- Dauerman HL, Lessard D, Yarzebski J, et al. Bleeding complications in patients with anemia and acute myocardial infarction. *Am J Cardiol*. 2005;96:1379–83.
- Mehran R, Aymong ED, Nikolsky E, et al. A simple risk score for prediction of contrast-induced nephropathy after percutaneous coronary interventions: development and initial validation. *J Am Coll Cardiol*. 2004;44:1393–9.
- Meneveau N, Schiele F, Seronde MF, et al. Anemia for risk assessment of patients with acute coronary syndromes. *Am J Cardiol*. 2009;103:442–7.
- Maréchaux S, Barrailler S, Pinçon C, et al. Prognostic value of hemoglobin decline over the GRACE score in patients hospitalized for an acute coronary syndrome. *Heart Vessels*. 2012;27:119–27.
- Chesebro JH, Knatterud G, Roberts R, et al. Thrombolysis in myocardial infarction (TIMI) trial. Phase I: A comparison between intravenous tissue plasminogen activator and intravenous streptokinase. Clinical findings through hospital discharge. *Circulation*. 1987;76:142–54.
- The GUSTO Investigators. An international randomized trial comparing four thrombolytic strategies for acute myocardial infarction. *N Engl J Med*. 1993;329:673–82.
- The PURSUIT Trial Investigators. Inhibition of platelet glycoprotein IIb/IIIa with eptifibatid in patients with acute coronary syndromes: Platelet glycoprotein IIb/IIIa in unstable angina: Receptor suppression using integrilin therapy. *N Engl J Med*. 1998;339:436–43.
- Rao AK, Pratt C, Berke A, 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. *J Am Coll Cardiol*. 1988;11:1–11.
- Schulman S, Kearon C, on behalf of the Subcommittee on Control of Antithrombotic Therapy of the International Society on Thrombosis and Haemostasis. Definition of major bleeding in clinical investigations of antithrombotic medicinal products in non-surgical patients. *J Thromb Haemost*. 2005;3:692–4.
- Serebruany VL, Atar D. Assessment of bleeding events in clinical trials – proposal of a new classification. *Am J Cardiol*. 2007;99:288–90.