

Atualização terapêutica

O objetivo desta seção é trazer ao leitor, de maneira crítica e prática, uma análise das opções terapêuticas disponíveis e dos mais recentes avanços terapêuticos em determinado campo. As atualizações serão elaboradas por especialistas nas diversas áreas da saúde que terão a oportunidade de compartilhar com o leitor sua experiência aliada às melhores evidências científicas.

Marcia Regina Pinho Makdisse
Editora da seção

Novos anticoagulantes na prática clínica – parte II Síndromes coronárias agudas

Fernando Morita Fernandes Silva¹, Antonio Eduardo Pereira Pesaro², Marcelo Katz³, Carlos Vicente Serrano Júnior⁴

¹ Especialista em Cardiologia; Médico, Centro de Terapia Intensiva e Programa de Cardiologia, Hospital Israelita Albert Einstein – HIAE, São Paulo (SP), Brasil.

² Doutor em Cardiologia; Médico, Centro de Terapia Intensiva e Programa de Cardiologia, Hospital Israelita Albert Einstein – HIAE, São Paulo (SP), Brasil.

³ Doutor em Cardiologia, Médico, Centro de Terapia Intensiva e Programa de Cardiologia, Hospital Israelita Albert Einstein – HIAE, São Paulo (SP), Brasil.

⁴ Livre-Docente, Médico Assistente, Unidade Clínica de Coronariopatia Aguda, Instituto do Coração, Hospital das Clínicas, Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo – USP, São Paulo (SP), Brasil.

INTRODUÇÃO

Síndromes coronárias agudas (SCA) geralmente resultam da instabilização de uma placa aterosclerótica com subsequente ativação plaquetária e de diversos fatores de coagulação. As heparinas e os inibidores diretos da trombina limitam a conversão do fibrinogênio em fibrina, interferindo na formação e na atividade da trombina. Há evidências de que a anticoagulação associada com inibição plaquetária é efetiva e que a combinação é mais efetiva na redução de morte e reinfarto em pacientes com SCA^(1,2).

Atualmente, utilizamos dois ou três antiagregantes plaquetários associados com heparina não fracionada ou heparina de baixo peso molecular e, apesar dos avanços, as taxas de morte e infarto do miocárdio permanecem consideráveis. Além disso, esse regime farmacológico pode resultar em complicações hemorrágicas que se associam de forma independente com alta mortalidade, precoce e tardia⁽³⁻⁵⁾. A mortalidade rela-

cionada ao sangramento pode ocorrer por consequências diretas, como choque e hipovolemia, ou indiretas, associadas à descontinuação e/ou reversão das terapias antitrombóticas.

Novos agentes anticoagulantes têm sido avaliados nas diversas apresentações das SCA, na tentativa de melhorar os desfechos cardíacos e diminuir as taxas de sangramento. Duas novas medicações apresentaram evidências para uso clínico nesse contexto: fondaparinux e bivalirudina. Essas medicações e estudos correspondentes são o foco dessa revisão.

Fondaparinux

Fondaparinux é um pentassacarídeo sintético análogo ao sítio de ligação da antitrombina presente nas moléculas de heparina. Age neutralizando o fator Xa e, assim, previne a geração de trombina. Apresenta excelente biodisponibilidade após injeção subcutânea e meia-vida plasmática de 17 horas, o que possibilita sua administração uma vez ao dia. Droga de eliminação exclusivamente renal, não deve ser utilizada em pacientes com *clearance* menor que 20 mL/min⁽⁶⁾. Na dose de 2,5 mg/dia (dose recomendada para SCA)⁽⁷⁾ não altera o tempo parcial de tromboplastina ativada (TTPa), tempo de coagulação ativado (TCa) e tempo de protrombina (TP). De fato, o uso de fondaparinux não necessita de controle de qualquer fator de coagulação. Nenhum caso definitivo de trombocitopenia autoimune induzido por fondaparinux foi relatado. Sua atividade não é revertida por protamina. O fator recombinante VIIa reverteu seu efeito anticoagulante em voluntários saudáveis⁽⁸⁾ mas pode causar aumento de eventos trombóticos⁽⁹⁾. Seu uso deve ser interrompido 24 horas antes de procedimentos cirúrgicos.

Fondaparinux já se mostrou efetivo no tratamento de tromboembolismo pulmonar, prevenção de trom-

boembolismo em pacientes clínicos, prevenção de tromboembolismo venoso após fratura de quadril e cirurgia eletiva de joelho⁽¹⁰⁻¹³⁾.

No estudo OASIS-5⁽¹⁴⁾, 20.078 pacientes com SCA sem supradesnível de ST (SCASS-ST) foram randomizados para receber 2,5 mg de fondaparinux subcutâneo 1 vez ao dia ou enoxaparina 1 mg/kg 2 vezes ao dia por 8 dias ou até a alta hospitalar. O grupo que utilizou fondaparinux apresentou redução do risco de eventos isquêmicos semelhante ao grupo que fez uso de enoxaparina e ocorreu diminuição substancial das taxas sangramento maior (2,2 *versus* 4,1%; $p < 0,001$) e fatal (7 *versus* 22%; $p = 0,005$), respectivamente. Fondaparinux esteve associado à menor mortalidade em 30 dias (2,9 *versus* 3,5%; $p = 0,02$) e 180 dias (5,8 *versus* 6,5%; $p = 0,05$). Nos pacientes que realizaram revascularização percutânea, ocorreu maior trombose relacionada ao cateter no grupo fondaparinux (0,9 *versus* 0,4%; $p = 0,001$), o que resultou na recomendação do uso de heparina não fracionada ou bivalirudina nos pacientes em uso de fondaparinux que são submetidos à angioplastia.

Fondaparinux foi testado em SCA com supradesnível de ST (SCACS-ST), no estudo OASIS 6⁽¹⁵⁾, em que 12.092 pacientes foram randomizados para receber fondaparinux por 8 dias ou até a alta hospitalar *versus* heparina não fracionada ou placebo (de acordo com julgamento do investigador sobre a indicação do uso de heparina). Fondaparinux reduziu as taxas de morte e reinfarto em 21% (13,6 *versus* 10,9%; $p = 0,003$) naqueles que receberam trombolítico e em 20% nos pacientes que não receberam terapia de reperfusão (15,1 *versus* 12,2%; $p = 0,003$). Nos pacientes que foram submetidos à angioplastia primária, não houve benefício e houve maior taxa de trombose relacionada a cateter nos pacientes que utilizaram somente fondaparinux (22 *versus* 0; $p < 0,001$).

Após verificar maior número de trombose de cateter durante procedimentos de angioplastia em pacientes que utilizaram somente fondaparinux e as baixas taxas desse evento nos 306 pacientes dos estudos OASIS 5 e OASIS 6, que receberam heparina não fracionada enquanto utilizavam fondaparinux, os investigadores do grupo OASIS conduziram o estudo FUTURA/OASIS 8⁽¹⁶⁾ em que 2.026 pacientes com SCASS-ST submetidos à angioplastia em uso de fondaparinux foram randomizados para receber dose padrão de heparina não fracionada (bólus de 85 UI/kg ou 60 UI/kg com inibidores da glicoproteína IIb/IIIa) e ajustes por TCa ou dose baixa de heparina não fracionada (50 UI/kg em dose única) sem ajustes. Não houve diferença significativa de sangramento maior e uma tendência para maior número de eventos isquêmicos no grupo que recebeu a dose menor

de heparina. Trombose de cateter foi rara no grupo que recebeu a menor dose de heparina (0,5%) e muito raras no grupo que recebeu a dose padrão (0,1%). Com base na comparação histórica com o grupo fondaparinux do estudo OASIS 5, o acréscimo de heparina não resultou em aumento de sangramento maior. As diretrizes recomendam a dose padrão de heparina não fracionada durante procedimentos de angioplastia para pacientes em uso de fondaparinux.

Em relação aos pacientes com disfunção renal, nos estudos OASIS 5 e OASIS 6 foram incluídos pacientes com creatinina < 3 mg/dL e o estudo OASIS 8 incluiu pacientes com *clearance* $>$ que 20 mL/min. No pequeno subgrupo de pacientes do estudo OASIS 5 com *clearance* ≤ 30 mL/min, persistiu o benefício de menores índices de sangramento associado ao fondaparinux em relação à enoxaparina (2,4 *versus* 9,9%; $p = 0,001$.)

Em suma, fondaparinux se mostrou uma opção mais segura para pacientes com SCA. Os pacientes com SCASS-ST em tratamento conservador se beneficiam com menor risco de sangramento e, se indicada angioplastia, o acréscimo de heparina não fracionada durante o procedimento previne a trombose associada ao cateter, sem aparentemente incrementar o risco hemorrágico. Representa uma alternativa em estratégia invasiva (< 72 horas após a admissão). Naqueles que necessitam de procedimento invasivo de urgência/emergência (< 2 horas após a admissão), fondaparinux não é recomendado e, provavelmente, heparina não fracionada ou bivalirudina são as melhores drogas nesta situação. Em SCACS-ST, mostrou benefício em pacientes que receberam trombolítico ou não receberam terapia de reperfusão. Não apresenta indicação em angioplastia primária.

Bivalirudina

Bivalirudina pertence ao grupo dos inibidores diretos da trombina que se ligam e inativam um ou mais locais da molécula de trombina. O protótipo desse grupo é a hirudina, peptídeo de ocorrência natural que foi inicialmente extraída da saliva de uma sanguessuga (*Hirudo medicinalis*)⁽²¹⁾. Dois grandes estudos em SCA, GUSTO IIb e OASIS-2, encontraram modesto benefício com hirudina recombinante às custas de maior risco de sangramento.

Bivalirudina é um polipeptídeo sintético análogo à hirudina. Como não se liga às proteínas plasmáticas, seu efeito anticoagulante é mais previsível. Ao contrário das heparinas, não necessita de cofator para agir e pode inibir a trombina ligada ao coágulo. Apresenta eliminação renal e também por clivagem por meio de peptidases endógenas⁽²²⁾. Ocorre elevação do TTPa, TCa, TP

Diretrizes sobre uso de fondaparinux

Síndrome coronária aguda sem supradesnível de ST2011 ACCF/AHA atualização da diretriz de 2007 AHA/ACC em pacientes com SCASS-ST⁽¹⁷⁾:

Classe I

Em pacientes em que se planeja estratégia invasiva, regimes com eficácia estabelecida em nível de evidência A incluem heparina não fracionada e enoxaparina e, em nível de evidência B, incluem fondaparinux e bivalirudina.

Para pacientes em que se seleciona estratégia conservadora, o uso de heparina não fracionada e de enoxaparina (nível de evidência A) e fondaparinux (nível de evidência B) têm eficácia estabelecida.

Pacientes em estratégia conservadora que apresentam alto risco de sangramento, fondaparinux é preferível (nível de evidência B).

Classe IIa

Pacientes em estratégia conservadora inicial, enoxaparina ou fondaparinux são preferíveis à heparina não fracionada, a menos que se planeje cirurgia de revascularização do miocárdio nas próximas 24 horas (nível de evidência B).

2011 ESC diretriz de SCASS-SC⁽¹⁸⁾

Classe I

Fondaparinux é recomendado como tendo o perfil eficácia-segurança mais favorável com respeito à anticoagulação (nível de evidência A).

Se o anticoagulante inicial é fondaparinux, bólus de heparina não fracionada (85 UI/kg utilizando o tempo de coagulação ativado para ajustes, ou 60 UI/kg se uso concomitante de inibidor da glicoproteína IIb/IIIa) deve ser administrado no momento da angioplastia (nível de evidência B).

Enoxaparina é recomendada quando fondaparinux não está disponível (nível de evidência B).

Síndrome coronária aguda com supradesnível de ST2007 ACC/AHA atualização da diretriz de 2004 de SCACS-ST⁽¹⁹⁾

Classe I

Fondaparinux é um anticoagulante de eficácia estabelecida em pacientes recebendo ou não terapia de reperfusão que apresentem clearance de creatinina > 30 mL/min

Classe III

Por causa do risco de trombose de cateter, fondaparinux não deve ser usado isoladamente durante angioplastia. Um anticoagulante oral com atividade anti-IIa deve ser administrado (nível de evidência C).

2008 ESC diretriz de SCACS-ST⁽²⁰⁾

Classe I

Fondaparinux é o anticoagulante de escolha em pacientes que não foram submetidos à terapia de reperfusão (nível de evidência B).

Classe IIa

Pacientes que receberam estreptoquinase (nível de evidência B).

Classe III

Não recomenda seu uso em angioplastia primária (nível de evidência B).

ACCF: American College of Cardiology Foundation; AHA: American Heart Association; ACC: American College of Cardiology; ESC: European Society of Cardiology.

e tempo de trombina (TT) de acordo com o aumento da dose. Durante a angioplastia, pode ser monitorizado por meio do TCa e, posteriormente, do TTPa, mas seus níveis têm melhor correlação com o tempo de coagulação com adição de ecarina (ativador específico da protrombina derivado do veneno da víbora *Echis carinatus*) e esse parece ser o melhor método de monitorização nos pacientes em uso de inibidores diretos da trombina. A meia-vida é de aproximadamente 25 minutos em pacientes com função renal normal e os parâmetros da coagulação retornam ao normal aproximadamente 1 hora após sua interrupção. Em pacientes com insuficiência renal moderada à grave (*clearance* entre 10 e

59 mL/min), a meia-vida de eliminação aumenta para 34 a 57 minutos, podendo se estender até 3,5 horas em pacientes dependentes de diálise⁽²³⁾. Os efeitos colaterais não hemorrágicos mais comuns são: dores nas costas (42%), dores em geral (15%), cefaleia (12%) e hipotensão (12%). Deve ser interrompido 3 horas antes de cirurgia de revascularização do miocárdio.

No estudo *Bivalirudin Angioplasty Trial* (BAT)⁽²⁴⁾ publicado em 1995, bivalirudina foi comparada com heparina não fracionada em 4.098 pacientes submetidos à angioplastia após angina instável ou angina pós-infarto. Bivalirudina foi tão eficaz quanto heparina na prevenção de complicações isquêmicas e ocorreu menor sangramento (3,8 *versus* 9,8%; $p < 0,001$). Esse estudo tem algumas limitações: foi realizado numa época em que não se utilizava tienopiridínicos ou inibidores da glicoproteína IIb/IIIa e a dose de heparina utilizada foi bem maior que as doses utilizadas atualmente.

Pacientes submetidos à angioplastia com SCA (aproximadamente 45%) ou doença arterial coronariana estável foram randomizados no estudo *Randomized Evaluation of PCI Linking Angiomax to reduced Clinical Events* (REPLACE-2)⁽²⁵⁾ para heparina não fracionada associada com inibidor da glicoproteína IIb/IIIa ou bivalirudina (7,2% desses pacientes receberam também inibidor da glicoproteína IIb/IIIa). Bivalirudina foi não inferior em relação aos eventos isquêmicos e esteve associada a menores índices de sangramento maior (2,4 *versus* 4,1%; $p < 0,001$).

Bivalirudina foi testada em pacientes com SCASS-ST no estudo *The Acute Catheterization and Urgent Intervention Triage Strategy* (ACUITY)⁽²⁶⁾ Foram randomizados 13.819 pacientes em 3 grupos: heparina não fracionada ou enoxaparina associada com inibidor da glicoproteína IIb/IIIa; bivalirudina associada a inibidor da glicoproteína IIb/IIIa; ou somente bivalirudina (9,1% dos pacientes desse último grupo receberam inibidor da glicoproteína IIb/IIIa). O uso de glicoproteína IIb/IIIa no grupo bivalirudina “isolada” era permitido em pacientes com isquemia severa progressiva antes da angiografia ou durante a angioplastia, se ocorressem complicações. Os desfechos compostos de isquemia em 30 dias (morte de qualquer etiologia, infarto do miocárdio ou revascularização não planejada) foram semelhantes nos 3 grupos, mas ocorreu menos sangramento maior no grupo que utilizou bivalirudina “isolada” em comparação com heparinas + inibidor da glicoproteína IIb/IIIa (3,0 *versus* 5,7%; $p < 0,001$). Bivalirudina, nesse estudo, foi iniciada antes da angiografia com um bólus de 0,1 mg/kg e infusão de 0,25 mg/kg/h. Se indicada angioplastia, era administrado bólus adicional de 0,5 mg/kg e aumentada a infusão para 1,75 mg/kg/h até o término

do procedimento. O efeito antitrombótico não foi monitorizado.

O ACUITY também enfatiza a importância do pré-tratamento com clopidogrel nos pacientes que utilizam bivalirudina sem o uso concomitante de inibidores da glicoproteína IIb/IIIa. Nesses pacientes ocorreu número maior de eventos isquêmicos se tienopiridínicos não foram administrados antes da angiografia ou angioplastia.

Um alerta sobre a troca de anticoagulantes surgiu após o estudo *Superior Yield of the New Strategy of Enoxaparin, Revascularization and Glycoprotein IIb/IIIa Inhibitors* (SYNERGY)⁽²⁷⁾. Neste estudo, pacientes com SCA selecionados para estratégia invasiva precoce utilizaram enoxaparina ou heparina não fracionada. Aqueles que utilizaram uma formulação de heparina e, posteriormente, a outra antes da cineangiocoronariografia apresentaram taxas mais altas de sangramento e morte ou infarto. A troca de anticoagulantes envolvendo bivalirudina foi avaliada num subestudo do ACUITY⁽²⁸⁾ e não se verificou esse mesmo problema. Pacientes que utilizaram inicialmente enoxaparina ou heparina não fracionada e, posteriormente, bivalirudina, apresentaram taxas semelhantes de isquemia e menores taxas de sangramento que aqueles que utilizaram somente heparina.

No estudo *The Hirulog and Early Reperfusion or Occlusion* (HERO-2)⁽²⁹⁾, bivalirudina foi comparada com heparina não fracionada em 17.073 pacientes com SCA com supradesnível do segmento ST que receberam estreptoquinase. Apesar da diminuição das taxas de reinfarto em 96 horas, não houve diferença de mortalidade e houve aumento de sangramento leve e moderado no grupo bivalirudina.

Em SCACS-ST e angioplastia primária, bivalirudina foi testada no estudo *The Harmonizing Outcomes with Revascularization and Stents in Acute Myocardial Infarction* (HORIZONS-AMI)⁽³⁰⁾. Foram randomizados 3.602 pacientes que se apresentaram com até 12 horas do início dos sintomas e foram submetidos à angioplastia primária para receber heparina associada com glicoproteína IIb/IIIa ou bivalirudina. Os pacientes randomizados para bivalirudina poderiam receber inibidor da glicoproteína IIb/IIIa somente se ocorresse *no-reflow* ou alta carga trombótica (o que aconteceu em 7,5% dos pacientes). O número de eventos cardiovasculares adversos (morte, reinfarto, revascularização e acidente vascular cerebral) foi semelhante nos dois grupos, mas, no grupo que recebeu bivalirudina, as taxas de sangramento maior foram significativamente menores (4,9 *versus* 8,3%; $p < 0,001$) e ocorreu menor mortalidade em 30 dias (2,1 *versus* 3,1%; $p = 0,047$) que foi atribuído aos menores índices de sangramento. No grupo bivalirudina ocorreu aumento de trombose de

stent nas primeiras 24 horas, mas, em 30 dias, as taxas foram semelhantes.

É preciso ressaltar que o uso de inibidores de glicoproteína IIb/IIIa foi utilizado de forma diferente nos grupos heparina e bivalirudina nos principais ensaios clínicos, o que pode ter contribuído com os melhores índices de sangramento desse último. Nos estudos ACUITY e HORIZONS-AMI, o grupo heparina utilizou rotineiramente inibidores da glicoproteína IIb/IIIa, e o grupo bivalirudina recebeu inibidores da glicoproteína IIb/IIIa de forma seletiva e retardada. No estudo *The Early Glycoprotein IIb/IIIa Inhibition in Non-ST-Segment Elevation Acute Coronary Syndrome* (EARLY ACS)⁽³¹⁾, pacientes que utilizavam heparina foram randomizados para uso rotineiro de inibidores da glicoproteína IIb/IIIa ou uso seletivo e retardado. Os pacientes nesse último grupo apresentaram número semelhante de eventos isquêmicos e menor número de eventos hemorrágicos.

Recentemente, foi publicado o estudo ISAR-REACT 4⁽³²⁾, em que 1.721 pacientes com infarto do miocárdio sem supradesnível do segmento ST foram randomizados imediatamente antes da angioplastia para receber bivalirudina *versus* heparina não fracionada associada com inibidor da glicoproteína IIb/IIIa. Nenhum paciente do grupo bivalirudina recebeu inibidor da glicoproteína IIb/IIIa e todos receberam 600 mg de clopidogrel antes da angioplastia. Não houve diferença no desfecho primário de morte, reinfarto extenso, necessidade de revascularização urgente ou sangramento maior. Por outro lado, ocorreu menos sangramento maior com bivalirudina (2,6 *versus* 4,6%; $p = 0,02$).

É possível afirmar, com base nos dados apresentados, que bivalirudina em associação com antiagregação dupla (ou tripla em casos selecionados) tem o mesmo perfil de eficácia e menores índices de sangramento que heparina em antiagregação tripla utilizada de forma rotineira e precoce, mas não temos dados para afirmar simplesmente que bivalirudina é superior às heparinas em SCA.

Devido aos resultados promissores nos estudos, bivalirudina tem sido recomendada pelas diretrizes europeias e americanas, para uso em pacientes com SCACS-ST e SCASS-ST em estratégia invasiva.

Conclusão

A combinação de anticoagulantes e antiagregantes em SCA é altamente eficaz na redução de risco cardiovascular e morte. Entretanto, o risco hemorrágico inerente a esses tratamentos é uma preocupação constante. Novos anticoagulantes parecem ter eficácia semelhante às heparinas com melhor perfil de segurança. Fondaparinux preservou os efeitos anti-isquêmicos das hepari-

Diretrizes sobre uso de bivalirudina

Síndrome coronária aguda sem supradesnível de ST

2011 ACCF/AHA atualização da diretriz de 2007 AHA/ACC em pacientes com SCASS-ST.

Classe I

Em pacientes em que se planeja estratégia invasiva, regimes com eficácia estabelecida em nível de evidência A incluem heparina não fracionada e enoxaparina e, em nível de evidência B, incluem fondaparinux e bivalirudina.

2011 ESC diretriz de SCASS-SC

Classe I

Bivalirudina associado com uso seletivo de inibidor da glicoproteína IIb/IIIa é recomendado como alternativa ao uso de heparina não fracionada associada ao inibidor da glicoproteína IIb/IIIa em pacientes em que se programa estratégia invasiva urgente (2 horas) ou precoce (24 horas), principalmente nos pacientes com maior risco de sangramento (nível de evidência B).

Síndrome coronária aguda com supradesnível de ST

2009 ACC/AHA atualização da diretriz de SCACS-ST e angioplastia percutânea

Classe I

Bivalirudina é um anticoagulante útil em angioplastia primária com ou sem uso prévio de heparina não fracionada (nível de evidência B).

Classe IIa

Anticoagulação com bivalirudina é uma opção razoável em pacientes com alto risco de sangramento submetidos à angioplastia primária (nível de evidência B).

2008 ESC diretriz de SCACS-ST

Classe IIa

Bivalirudina associada com angioplastia primária. (nível de evidência B).

ACCF: American College of Cardiology Foundation; AHA: American Heart Association; ACC: American College of Cardiology; ESC: European Society of Cardiology.

nas e esteve associado à aproximadamente metade dos eventos hemorrágicos em pacientes com SCASS-ST o que levou à sua indicação como anticoagulante preferencial na última diretriz da Sociedade Europeia de Cardiologia. Bivalirudina pode ser útil em pacientes selecionados para estratégia invasiva e em pacientes com trombocitopenia induzida por heparina.

REFERÊNCIAS

- Eikelboom JW, Anand SS, Malmberg K, Weitz JI, Ginsberg JS, Yusuf S. Unfractionated heparin and low-molecular-weight heparin in acute coronary syndrome without ST elevation: a meta-analysis. *Lancet*. 2000; 355(9219):1936-42. Erratum in: *Lancet* 2000;356(9229):600.
- Harrington RA, Becker RC, Cannon CP, Guterman D, Lincoff AM, Popma JJ, Steg G, Guyatt GH, Goodman SG; American College of Chest Physicians. Antithrombotic therapy for non-ST-segment elevation acute coronary syndromes: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines (8th Edition). *Chest*. 2008;133(6 Suppl):670S-707S.
- Moscucci M, Fox KA, Cannon CP, Klein W, López-Sendón J, Montalescot G, et al. Predictors of major bleeding in acute coronary syndromes: the Global Registry of Acute Coronary Events (GRACE). *Eur Heart J*. 2003;24(20):1815-23.
- Segev A, Strauss BH, Tan M, Constance C, Langer A, Goodman SG; Canadian Acute Coronary Syndromes Registries Investigators. Predictors and 1-year outcome of major bleeding in patients with non-ST-elevation acute coronary syndromes: insights from the Canadian Acute Coronary Syndrome Registries. *Am Heart J*. 2005;150(4):690-4.
- Rao SV, Jollis JG, Harrington RA, Granger CB, Newby LK, Armstrong PW, Moliterno DJ, Lindblad L, Pieper K, Topol EJ, Stamler JS, Califf RM. Relationship of blood transfusion and clinical outcomes in patients with acute coronary syndromes. *JAMA*. 2004;292(13):1555-62.
- Weitz JI, Hirsh J, Samama MM. New anticoagulant drugs: the Seventh ACCP

Conference on Antithrombotic and Thrombolytic Therapy. *Chest*. 2004;126(3 Suppl):265S-286S.

- Simoons ML, Bobbink IW, Boland J, Gardien M, Klootwijk P, Lensing AW, Ruzylo W, Umans VA, Vahanian A, Van De Werf F, Zeymer U; PENTUA Investigators. A dose-finding study of fondaparinux in patients with non-ST-segment elevation acute coronary syndromes: the Pentasaccharide in Unstable Angina (PENTUA) Study. *J Am Coll Cardiol*. 2004;43(12):2183-90.
- Bijsterveld NR, Moons AH, Boekholdt SM, van Aken BE, Fennema H, Peters RJ, et al. Ability of recombinant factor VIIa to reverse the anticoagulant effect of the pentasaccharide fondaparinux in healthy volunteers. *Circulation*. 2002;106(20):2550-4.
- Yank V, Tuohy CV, Logan AC, Bravata DM, Staudenmayer K, Eisenhut R, et al. Systematic review: benefits and harms of in-hospital use of recombinant factor VIIa for off-label indications. *Ann Intern Med*. 2011;154(8):529-40.
- Büller HR, Davidson BL, Decousus H, Gallus A, Gent M, Piovela F, Prins MH, Raskob G, van den Berg-Segers AE, Cariou R, Leeuwenkamp O, Lensing AW; Matisse Investigators. Subcutaneous fondaparinux versus intravenous unfractionated heparin in the initial treatment of pulmonary embolism. *N Engl J Med*. 2003;349(18):1695-702. Erratum in: *N Engl J Med*. 2004;350(4):423.
- Cohen AT, Davidson BL, Gallus A, Lassen MR, Prins MH, Tomkowski W, Turpie AG, Egberts JF, Lensing AW; ARTEMIS Investigators. Efficacy and safety of fondaparinux for the prevention of venous thromboembolism in older acute medical patients: randomised placebo controlled trial. *BMJ*. 2006; 332(7537):325-9.
- Eriksson BI, Bauer KA, Lassen MR, Turpie AG; Steering Committee of the Pentasaccharide in Hip-Fracture Surgery Study. Fondaparinux compared with enoxaparin for the prevention of venous thromboembolism after hip-fracture surgery. *N Engl J Med*. 2001;345(18):1298-304.
- Bauer KA, Eriksson BI, Lassen MR, Turpie AG; Steering Committee of the Pentasaccharide in Major Knee Surgery Study. Fondaparinux compared with enoxaparin for the prevention of venous thromboembolism after elective major knee surgery. *N Engl J Med*. 2001;345(18):1305-10.
- Fifth Organization to Assess Strategies in Acute Ischemic Syndromes Investigators, Yusuf S, Mehta SR, Chrolavicius S, Afzal R, Pogue J, Granger CB, Budaj A, Peters RJ, Bassand JP, Wallentin L, Joyner C, Fox KA. Comparison of fondaparinux and enoxaparin in acute coronary syndromes. *N Engl J Med*. 2006;354(14):1464-76.
- Yusuf S, Mehta SR, Chrolavicius S, Afzal R, Pogue J, Granger CB, Budaj A, Peters RJ, Bassand JP, Wallentin L, Joyner C, Fox KA; OASIS-6 Trial Group. Effects of fondaparinux on mortality and reinfarction in patients with acute ST-segment elevation myocardial infarction: the OASIS-6 randomized trial. *JAMA*. 2006;295(13):1519-30.
- FUTURA/OASIS-8 Trial Group, Steg PG, Jolly SS, Mehta SR, Afzal R, Xavier D, Rupprecht HJ, López-Sendón JL, Budaj A, Diaz R, Avezum A, Widimsky P, Rao SV, Chrolavicius S, Meeks B, Joyner C, Pogue J, Yusuf S. 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.
- Anderson JL, Adams CD, Antman EM, Bridges CR, Califf RM, Casey DE Jr, Chavey WE 2nd, Fesmire FM, Hochman JS, Levin TN, Lincoff AM, Peterson ED, Theroux P, Wenger NK, Wright RS, Smith SC Jr; 2011 WRITING GROUP MEMBERS; ACCF/AHA TASK FORCE MEMBERS. 2011 ACCF/AHA Focused Update Incorporated Into the ACC/AHA 2007 Guidelines for the Management of Patients With Unstable Angina/Non-ST-Elevation Myocardial Infarction: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *Circulation*. 2011;123(18):e426-579. Erratum in: *Circulation*. 2011;123(22):e627.
- Hamm CW, Bassand JP, Agewall S, Bax J, Boersma E, Bueno H, Caso P, Dudek D, Gielen S, Huber K, Ohman M, Petrie MC, Sonntag F, Uva MS, Storey RF, Wijns W, Zahger D; ESC Committee for Practice Guidelines, Bax JJ, Auricchio A, Baumgartner H, Ceconi C, Dean V, Deaton C, Fagard R, Funck-Brentano C, Hasdai D, Hoes A, Knuuti J, Kolh P, McDonagh T, Moulin C, Poldermans D, Popescu BA, Reiner Z, Sechtem U, Sirnes PA, Torbicki A, Vahanian A, Windecker S; Document Reviewers, Windecker S, Achenbach S, Badimon L, Bertrand M, Bøtker HE, Collet JP, Crea F, Danchin N, Falk E, Goudevvenos J, Gulba D, Hambrecht R, Herrmann J, Kastrati A, Kjeldsen K, Kristensen SD, Lancellotti P, Mehilli J, Merckly B, Montalescot G, Neumann FJ, Neyens L, Perk J, Roffi M, Romeo F, Ruda M, Swahn E, Valgimigli M, Vrints CJ, Widimsky P. ESC Guidelines for the management of acute coronary

- syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation: The Task Force for the management of acute coronary syndromes (ACS) in patients presenting without persistent ST-segment elevation of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J*. 2011;32(23):2999-3054.
19. Antman EM, Hand M, Armstrong PW, Bates ER, Green LA, Halasyamani LK, Hochman JS, Krumholz HM, Lamas GA, Mullany CJ, Pearle DL, Sloan MA, Smith SC Jr; 2004 Writing Committee Members, Anbe DT, Kushner FG, Ornato JP, Jacobs AK, Adams CD, Anderson JL, Buller CE, Creager MA, Ettinger SM, Halperin JL, Hunt SA, Lytle BW, Nishimura R, Page RL, Riegel B, Tarkington LG, Yancy CW. 2007 Focused Update of the ACC/AHA 2004 Guidelines for the Management of Patients With ST-Elevation Myocardial Infarction: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines: developed in collaboration With the Canadian Cardiovascular Society endorsed by the American Academy of Family Physicians: 2007 Writing Group to Review New Evidence and Update the ACC/AHA 2004 Guidelines for the Management of Patients With ST-Elevation Myocardial Infarction, Writing on Behalf of the 2004 Writing Committee. *Circulation*. 2008;117(2):296-329. Erratum in: *Circulation*. 2008;117(6):e162.
 20. Van de Werf F, Bax J, Betriu A, Blomstrom-Lundqvist C, Crea F, Falk V, Filippatos G, Fox K, Huber K, Kastrati A, Rosengren A, Steg PG, Tubaro M, Verheugt F, Weidinger F, Weis M; ESC Committee for Practice Guidelines (CPG). Management of acute myocardial infarction in patients presenting with persistent ST-segment elevation: the Task Force on the Management of ST-Segment Elevation Acute Myocardial Infarction of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J*. 2008;29(23):2909-45.
 21. Lefkowitz J, Topol EJ. Direct thrombin inhibitors in cardiovascular medicine. *Circulation*. 1994;90(3):1522-36.
 22. Robson R, White H, Aylward P, Frampton C. Bivalirudin pharmacokinetics and pharmacodynamics: effect of renal function, dose, and gender. *Clin Pharmacol Ther*. 2002;71(6):433-9.
 23. Lui HK. Dosage, pharmacological effects and clinical outcomes for bivalirudin in percutaneous coronary intervention. *J Invasive Cardiol*. 2000;12 Suppl F:41F-52.
 24. Bittl JA, Strony J, Brinker JA, Ahmed WH, Meckel CR, Chaitman BR, Maraganore J, Deutsch E, Adelman B. Treatment with bivalirudin (Hirulog) as compared with heparin during coronary angioplasty for unstable or postinfarction angina. Hirulog Angioplasty Study Investigators. *N Engl J Med*. 1995;333(12):764-9.
 25. Lincoff AM, Bittl JA, Harrington RA, Feit F, Kleiman NS, Jackman JD, Sarembock IJ, Cohen DJ, Spriggs D, Ebrahimi R, Keren G, Carr J, Cohen EA, Betriu A, Desmet W, Kereiakes DJ, Rutsch W, Wilcox RG, de Feyter PJ, Vahanian A, Topol EJ; REPLACE-2 Investigators. Bivalirudin and provisional glycoprotein IIb/IIIa blockade compared with heparin and planned glycoprotein IIb/IIIa blockade during percutaneous coronary intervention: REPLACE-2 randomized trial. *JAMA*. 2003;289(7):853-63. Erratum in: *JAMA*. 2003;289(13):1638.
 26. Stone GW, McLaurin BT, Cox DA, Bertrand ME, Lincoff AM, Moses JW, White HD, Pocock SJ, Ware JH, Feit F, Colombo A, Aylward PE, Cequier AR, Darius H, Desmet W, Ebrahimi R, Hamon M, Rasmussen LH, Rupprecht HJ, Hoekstra J, Mehran R, Ohman EM; ACUITY Investigators. Bivalirudin for patients with acute coronary syndromes. *N Engl J Med*. 2006;355(21):2203-16.
 27. Ferguson JJ, Califf RM, Antman EM, Cohen M, Grines CL, Goodman S, Kereiakes DJ, Langer A, Mahaffey KW, Nessel CC, Armstrong PW, Avezum A, Aylward P, Becker RC, Biasucci L, Borzak S, Col J, Frey MJ, Fry E, Gulba DC, Guneri S, Gurfinkel E, Harrington R, Hochman JS, Kleiman NS, Leon MB, Lopez-Sendon JL, Pepine CJ, Ruzyllo W, Steinhilb SR, Teirstein PS, Toro-Figueroa L, White H; SYNERGY Trial Investigators. Enoxaparin vs unfractionated heparin in high-risk patients with non-ST-segment elevation acute coronary syndromes managed with an intended early invasive strategy: primary results of the SYNERGY randomized trial. *JAMA*. 2004;292(1):45-54.
 28. White HD, Chew DP, Hoekstra JW, Miller CD, Pollack CV Jr, Feit F, et al. Safety and efficacy of switching from either unfractionated heparin or enoxaparin to bivalirudin in patients with non-ST-segment elevation acute coronary syndromes managed with an invasive strategy: results from the ACUITY (Acute Catheterization and Urgent Intervention Triage strategY) trial. *J Am Coll Cardiol*. 2008;51(18):1734-41. Erratum in: *J Am Coll Cardiol*. 2008;51(22):2197.
 29. White H; Hirulog and Early Reperfusion or Occlusion (HERO)-2 Trial Investigators. Thrombin-specific anticoagulation with bivalirudin versus heparin in patients receiving fibrinolytic therapy for acute myocardial infarction: the HERO-2 randomised trial. *Lancet*. 2001;358(9296):1855-63.
 30. Stone GW, Witzenbichler B, Guagliumi G, et al. Bivalirudin during primary PCI in acute myocardial infarction. *N Engl J Med*. 2008;358:2218-2230.
 31. Giugliano RP, White JA, Bode C, Armstrong PW, Montalescot G, Lewis BS, van t Hof A, Berdan LG, Lee KL, Strony JT, Hildemann S, Veltri E, Van de Werf F, Braunwald E, Harrington RA, Califf RM, Newby LK; EARLY ACS Investigators. Early versus delayed, provisional eptifibatid in acute coronary syndromes. *N Engl J Med*. 2009;360(21):2176-90.
 32. Kastrati A, Neumann FJ, Schulz S, Massberg S, Byrne RA, Ferenc M, Laugwitz KL, Pache J, Ott I, Hausleiter J, Seyfarth M, Gick M, Antoniucci D, Schömig A, Berger PB, Mehilli J; ISAR-REACT 4 Trial Investigators. Abciximab and heparin versus bivalirudin for non-ST-elevation myocardial infarction. *N Engl J Med*. 2011;365(21):1980-9.