



ARTIGO ORIGINAL

## Score CRUSADE – Será ainda um bom score para prever a hemorragia na síndrome coronária aguda?



Dina Bento<sup>a,\*</sup>, Nuno Marques<sup>a,b</sup>, Pedro Azevedo<sup>a</sup>, João Guedes<sup>a</sup>, João Bispo<sup>a</sup>, Daniela Silva<sup>a</sup>, José Amado<sup>a</sup>, Walter Santos<sup>a</sup>, Jorge Mimoso<sup>a</sup>, Ilídio de Jesus<sup>a</sup>

<sup>a</sup> Serviço de Cardiologia, Centro Hospitalar Universitário do Algarve, Faro, Portugal

<sup>b</sup> Algarve Biomedical Center, Faro, Portugal

Recebido a 12 de outubro de 2017; aceite a 1 de fevereiro de 2018

### PALAVRAS-CHAVE

Score CRUSADE;  
Síndrome coronária aguda;  
Hemorragia major;  
Prognóstico intra-hospitalar

### Resumo

**Introdução:** A hemorragia major (HM) é uma complicação grave da síndrome coronária aguda (SCA) e está associada a pior prognóstico. O score CRUSADE permite estratificar o risco de HM na SCA.

**Objetivo:** Avaliar a capacidade preditiva do score CRUSADE numa população contemporânea de SCA.

**Métodos:** Estudo unicêntrico e retrospectivo com 2818 doentes admitidos por SCA. O score CRUSADE foi calculado para cada doente, a sua discriminação e calibração foram avaliadas pela área abaixo da curva (AUC) *Receiver Operating Characteristic* e pelo teste Hosmer-Lemeshow, respetivamente. Foram determinados os preditores de HM intra-hospitalar (HMIH).

**Resultados:** A taxa de HMIH foi de 1,8%, valor significativamente inferior ao estimado pelo score CRUSADE (7,1%,  $p < 0,001$ ). A incidência de HMIH nas diferentes categorias foi de 0,5% na de muito baixo risco (taxa estimada pelo score de 3,1%); 1,5% na de baixo (estimada de 5,5%); 1,6% na de moderado (estimada de 8,6%); 5,5% na de elevado (estimada de 11,9%) e 4,4% na de muito elevado (estimada de 19,5%). A capacidade preditora do score CRUSADE para HMIH foi apenas moderada (AUC 0,73). A taxa de mortalidade intra-hospitalar foi de 4,0%. A idade mais avançada ( $p = 0,027$ ), o acesso vascular femoral ( $p = 0,004$ ), a frequência cardíaca mais elevada ( $p = 0,047$ ) e o ticagrelor ( $p = 0,027$ ) foram preditores independentes de HMIH.

**Conclusão:** O score CRUSADE, apesar de apresentar algum poder discriminatório, sobrestimou de forma significativa a taxa de HMIH, principalmente nos doentes de maior risco. Esses resultados questionam se o score CRUSADE deverá continuar a ser usado na estratificação da SCA.

© 2018 Sociedade Portuguesa de Cardiologia. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Este é um artigo Open Access sob uma licença CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

\* Autor para correspondência.

Correio eletrónico: [dinabento@gmail.com](mailto:dinabento@gmail.com) (D. Bento).

**KEYWORDS**

CRUSADE bleeding score;  
Acute coronary syndrome;  
Major bleeding;  
In-hospital prognosis

**CRUSADE: Is it still a good score to predict bleeding in acute coronary syndrome?****Abstract**

*Introduction:* Major bleeding is a serious complication of acute coronary syndrome (ACS) and is associated with a worse prognosis. The CRUSADE bleeding score is used to stratify the risk of major bleeding in ACS.

*Objective:* To assess the predictive ability of the CRUSADE score in a contemporary ACS population.

*Methods:* In a single-center retrospective study of 2818 patients admitted with ACS, the CRUSADE score was calculated for each patient and its discrimination and goodness of fit were assessed by the area under the receiver operating characteristic curve (AUC) and by the Hosmer-Lemeshow test, respectively. Predictors of in-hospital major bleeding (IHMB) were determined.

*Results:* The IHMB rate was 1.8%, significantly lower than predicted by the CRUSADE score (7.1%,  $p < 0.001$ ). The incidence of IHMB was 0.5% in the very low risk category (rate predicted by the score 3.1%), 1.5% in the low risk category (5.5%), 1.6% in the moderate risk category (8.6%), 5.5% in the high risk category (11.9%), and 4.4% in the very high risk category (19.5%). The predictive ability of the CRUSADE score for IHMB was only moderate (AUC 0.73).

The in-hospital mortality rate was 4.0%. Advanced age ( $p = 0.027$ ), femoral vascular access ( $p = 0.004$ ), higher heart rate ( $p = 0.047$ ) and ticagrelor use ( $p = 0.027$ ) were independent predictors of IHMB.

*Conclusions:* The CRUSADE score, although presenting some discriminatory power, significantly overestimated the IHMB rate, especially in patients at higher risk. These results question whether the CRUSADE score should continue to be used in the stratification of ACS.

© 2018 Sociedade Portuguesa de Cardiologia. Published by Elsevier España, S.L.U. This is an open access article under the CC BY-NC-ND license (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

**Introdução**

Os doentes com síndrome coronária aguda (SCA) representam uma população heterogénea com diferentes riscos de eventos pelo que a avaliação inicial tem um papel principal na definição da estratégia terapêutica mais adequada<sup>1</sup>. O tratamento desses doentes engloba terapêutica antitrombótica e procedimentos invasivos que condicionam risco acrescido de hemorragia<sup>2</sup>, cuja incidência varia entre 1-10%<sup>3</sup>. A variabilidade da incidência das complicações hemorrágicas é secundária a vários fatores, incluindo diferenças nas características dos doentes, terapêuticas concomitantes e diferentes definições de hemorragia usadas<sup>3</sup>. No entanto, independentemente da definição usada, vários estudos demonstraram que os eventos hemorrágicos estão associados a eventos adversos, tais como morte, enfarte agudo do miocárdio (EAM) não fatal, acidente vascular cerebral (AVC) e trombose de *stent*<sup>3-5</sup>.

A avaliação do risco hemorrágico inclui história detalhada de sintomas hemorrágicos, comorbilidades predisponentes, avaliação de dados analíticos e o uso de um *score* de risco hemorrágico<sup>6</sup>.

O *score* CRUSADE<sup>7</sup> foi desenvolvido numa população abrangente de doentes com SCA sem elevação de ST para avaliar o risco hemorrágico e, mais recentemente, foi também validado no EAM com elevação de ST<sup>8</sup>. Esse *score* contempla oito variáveis que incluem características basais, variáveis clínicas e valores laboratoriais na admissão<sup>7</sup>. Atualmente, é o método mais usado para determinar o risco hemorrágico por ter demonstrado melhor poder discriminatório<sup>6,9,10</sup>.

O uso do *score* CRUSADE tem como objetivo estratificar os doentes com SCA, permite escolher estratégias terapêuticas mais adequadas de modo a reduzir o risco de hemorragia e consequentemente melhorar o prognóstico<sup>9</sup>.

Com este estudo, os autores pretendem analisar a aplicabilidade do *score* CRUSADE nos doentes com SCA, considerando que nos últimos 10 anos se verificaram modificações importantes na abordagem e no tratamento desses doentes.

**Métodos****Desenho do estudo**

Estudo retrospectivo, descritivo e correlacional do Centro Hospitalar Universitário do Algarve com doentes admitidos com o diagnóstico de SCA no serviço de Cardiologia de 1 de outubro de 2010 a 31 de agosto de 2014. O *score* CRUSADE foi calculado para cada doente e foi avaliada a capacidade de predição de hemorragia *major* intra-hospitalar (HMIH). Foram avaliados os preditores de HMIH.

**Seleção de doentes**

Foram incluídos 2818 doentes com o diagnóstico de síndrome coronária aguda com evolução inferior a 48 h. O diagnóstico de EAM foi definido como a presença de dor torácica ou equivalente anginoso nas últimas 48 h associada a alterações eletrocardiográficas isquémicas (desvios do segmento ST ou

**Abreviaturas**

AAS	Ácido acetilsalicílico
AVC	Acidente vascular cerebral
ACCOAST	A Comparison of Prasugrel at the Time of Percutaneous Coronary Intervention Or as Pre-treatment at the Time of Diagnosis in Patients With Non-ST-Elevation Myocardial Infarction
AUC	Área abaixo da curva
CRUSADE	Can Rapid risk stratification of Unstable angina patients Suppress ADverse outcomes with Early implementation of the ACC/AHA guidelines
CABG	Cirurgia de revascularização miocárdica
DPOC	Doença pulmonar obstrutiva crônica
DRC	Doença renal crônica
EAM	Enfarte agudo do miocárdio
FEVE	Fração de ejeção ventricular esquerda
GP	Glicoproteína
GRACE	Global Registry of Acute Coronary Events
GUSTO	Global Utilization of Streptokinase and Tissue Plasminogen Activator for Occluded Coronary Arteries
HM	Hemorragia major
HMIH	Hemorragia major intra-hospitalar
HTA	Hipertensão arterial
H-L	Hosmer-Lemeshow
IC	Intervalo de confiança
ICP	Intervenção coronária percutânea
MATRIX	Minimizing Adverse Haemorrhagic Events by TRansradial Access Site and Systemic Implementation of angioX
MIH	Mortalidade intra-hospitalar
OR	Odds ratio
OASIS-5	Organization for the Assessment of Strategies for Ischemic Syndromes
RIVAL	Radial Versus Femoral Access for Coronary intervention
ROC	Receiver Operatic Characteristic
SCA	Síndrome coronária aguda
HORIZONS-AMI	The Harmonizing Outcomes with RevascularizatiON and Stents in Acute Myocardial Infarction

ondas T negativas) e elevação de troponina acima do valor de referência. O diagnóstico de angina instável foi definido pela presença de dor torácica ou equivalente anginoso associada ou não a alterações eletrocardiográficas isquêmicas na ausência de elevação de troponina acima do valor de referência.

Foram excluídos os doentes com EAM após procedimentos de revascularização (EAM tipo 4 e 5) e com EAM tipo 2 (classificação de acordo com a redefinição de Enfarte do Miocárdio de 2007 da Joint ESC/ACCF/AHA/WHF Task Force)<sup>11</sup>.

Na análise da capacidade preditiva do score CRUSADE, dos 2818 doentes foram excluídos 203 (7,2%) devido à impossibilidade de calcular o respetivo score.

**Colheita de dados**

Foram colhidos dados demográficos (idade e género), antecedentes pessoais relevantes (antecedentes de EAM, insuficiência cardíaca, intervenção coronária percutânea [ICP], cirurgia de revascularização miocárdica, hemorragia, angina de peito, doença pulmonar obstrutiva crônica [DPOC] e neoplasia), fatores de risco cardiovascular (hipertensão arterial [HTA], diabetes, dislipidemia e tabagismo atual). Foram avaliados dados relacionados com o internamento, nomeadamente dados clínicos na admissão (pressão arterial sistólica, frequência cardíaca e hematócrito), dados da coronariografia (acesso vascular e feitura de angioplastia), fração de ejeção ventricular esquerda, tipo de SCA (EAM com elevação do segmento ST, EAM sem elevação do segmento ST, EAM de localização indeterminada e angina instável), medicação administrada (ácido acetilsalicílico [AAS], clopidogrel, ticagrelor, enoxaparina, heparina não fracionada, fondaparinux, varfarina, inibidor das glicoproteínas IIb/IIIa).

A clearance de creatinina foi estimada com a fórmula de Cockcroft-Gault.<sup>12</sup>

A doença vascular foi definida por antecedentes de doença arterial periférica e/ou acidente vascular cerebral.

Mortalidade intra-hospitalar (MIH) foi definida como morte de qualquer causa ocorrida durante o internamento por SCA.

**Endpoint do estudo**

Os endpoints deste estudo correspondem à avaliação da capacidade preditiva do score CRUSADE de HMIH e à determinação dos preditores independentes de HMIH.

A hemorragia *major* intra-hospitalar (HMIH) foi definida segundo a classificação de GUSTO como a ocorrência de hemorragia intracraniana ou hemorragia com compromisso hemodinâmico requerendo intervenção<sup>13</sup>. O score CRUSADE foi calculado para cada doente através das oito variáveis (hematócrito basal, taxa de filtração glomerular, frequência cardíaca na admissão, pressão arterial sistólica na admissão, sinais de insuficiência cardíaca na admissão, género, história de doença vascular e diabetes *mellitus*). Foram estabelecidas cinco categorias de risco de hemorragia grave durante o internamento segundo os pontos de corte e intervalos definidos pelos investigadores do CRUSADE<sup>7</sup>, designadamente muito baixo risco (pontuação inferior a 20), baixo (21 a 30 pontos), moderado (31 a 40 pontos), elevado (41 a 50 pontos) e muito elevado (superior a 50).

**Análise estatística**

Foi efetuada análise descritiva para a caracterização do perfil amostral. As variáveis contínuas são apresentadas como média e desvio padrão. As variáveis categóricas são apresentadas em número (percentagem). Para cada doente foi calculado o score CRUSADE.

A capacidade preditiva do score CRUSADE na nossa população foi testada por análise da área abaixo da curva (AUC) *Receiver Operating Characteristic* (ROC)<sup>14</sup> e a calibração do modelo pelo teste de Hosmer-Lemeshow (H-L)<sup>15</sup>. Com o teste H-L, um modelo terá uma calibração adequada se o valor de p não for significativo.

Para averiguação da existência de associação entre variáveis de natureza categórica aplicou-se o teste de qui-quadrado, na presença de uma variável contínua aplicou-se o teste *t* de Student.

Para aferição de preditores de hemorragia *major* intra-hospitalar aplicou-se uma regressão logística binária. Considerou-se como nível de significância de 95% com um valor *p* inferior a 0,05. A análise estatística foi feita com o *software* IBM SPSS Statistics (version 20.0).

## Resultados

### Características da população

As características basais da população do estudo estão apresentadas na [Tabela 1](#).

Foram incluídos 2818 doentes com SCA, 73,9% do género masculino, com idade média de  $66 \pm 13$  anos. Na admissão hospitalar, os doentes tinham um hematócrito médio de  $41 \pm 5\%$ , frequência cardíaca média de  $77 \pm 18$  bpm, pressão arterial sistólica média de  $139 \pm 30$  mmHg, taxa de filtração glomerular média de  $81 \pm 37$  ml/min e 10,9% apresentavam sinais de insuficiência cardíaca. O diagnóstico de admissão mais frequente foi o EAM sem elevação de ST (48,4%), seguido do EAM com elevação de ST (44,4%). Foi feita coronariografia em 75,3% dos doentes, 91,5% através de acesso vascular radial e 58,3% foram submetidos a angioplastia coronária. Relativamente à terapêutica antitrombótica no internamento, 96,8% dos doentes receberam aspirina, 73% clopidogrel, 2,8% ticagrelor e 47,9% fondaparinux.

Durante o internamento, 113 (4,0%) doentes faleceram e 52 (1,8%) apresentaram HMIH.

### Poder discriminatório do score CRUSADE

A hemorragia estimada pelo score CRUSADE para a nossa população foi de 7,1%, valor estatisticamente diferente do que obtivemos ( $p < 0,001$ ) ([Tabela 2](#)). A incidência de HMIH nas diferentes categorias do score CRUSADE foi de 0,5% na de muito baixo risco (taxa estimada pelo score de 3,1%); 1,5% na de baixo (estimada de 5,5%); 1,6% na de moderado (estimada de 8,6%); 5,5% na de elevado (estimada de 11,9%) e 4,4% na de muito elevado (estimada de 19,5%) ([Tabela 3](#)). A capacidade preditiva do score CRUSADE na nossa população foi moderada, com uma área abaixo da curva ROC de 0,73 ([Figura 1](#)).

### Preditores de hemorragia *major* durante o internamento

O *endpoint* HMIH associou-se às seguintes variáveis: idade mais avançada ( $p = 0,01$ ), HTA ( $p = 0,029$ ), angina de peito ( $p = 0,01$ ), hemorragia prévia ( $p < 0,001$ ), DPOC ( $p = 0,021$ ), neoplasia ( $p < 0,001$ ), frequência cardíaca mais elevada na admissão ( $p < 0,001$ ), menor valor de hemoglobina ( $p = 0,005$ ), acesso vascular femoral ( $p < 0,001$ ) e menor fração de ejeção ventricular esquerda (FEVE) na alta hospitalar ( $p < 0,001$ ). A HMIH associou-se a maior mortalidade intra-hospitalar (15,4% *versus* 3,8%;  $p < 0,001$ ) ([Tabela 4](#)).

**Tabela 1** Características clínicas da população

	N 2.818 <sup>a</sup>
<b>Dados demográficos</b>	
Idade, anos	$66 \pm 13$
Género masculino (%)	73,9
<b>Fatores de risco cardiovascular (%)</b>	
Hipertensão arterial	67,7
Dislipidemia	59,9
Tabagismo	31,5
Diabetes	28,6
<b>Antecedentes pessoais (%)</b>	
Insuficiência cardíaca	5,8
Angioplastia coronária	17,8
CABG <sup>b</sup>	5,6
Enfarte do miocárdio	25,2
Doença vascular <sup>b</sup>	16,3
Hemorragia	3,2
<b>Dados clínicos e analíticos na admissão</b>	
Sinais de insuficiência cardíaca (%)	10,9
Frequência cardíaca (bpm)	$77 \pm 18$
Pressão arterial sistólica (mmHg)	$139 \pm 30$
Hematócrito (%)	$41 \pm 5$
Clearance creatinina (mL/min) <sup>c</sup>	$81 \pm 37$
<b>Síndrome coronária aguda (%)</b>	
EAM com elevação de ST	44,4
EAM sem elevação de ST	48,4
EAM de localização indeterminada	3,4
Angina instável	3,7
Coronariografia (%)	75,3
Acesso vascular radial	91,5
Acesso vascular femoral	8,5
ICP	58,3
<b>Terapêutica antitrombótica (%)</b>	
AAS	96,8
Clopidogrel	73,0
Ticagrelor	2,8
Inibidores GP IIb/IIIa	49,0
Fondaparinux	47,9
Enoxaparina	16,6
Varfarina	5,1
Hemorragia <i>major</i> intra-hospitalar (%)	1,8
Mortalidade intra-hospitalar (%)	4,0

AAS: ácido acetilsalicílico; CABG: cirurgia de revascularização miocárdica; EAM: enfarte agudo do miocárdio; GP: glicoproteínas; ICP: intervenção coronária percutânea

<sup>a</sup> Informação apresentada como média + /- desvio padrão ou %

<sup>b</sup> Doença vascular definida por doença arterial periférica ou AVC prévio

<sup>c</sup> Clearance de creatinina estimada pela fórmula de Cockcroft-Gault

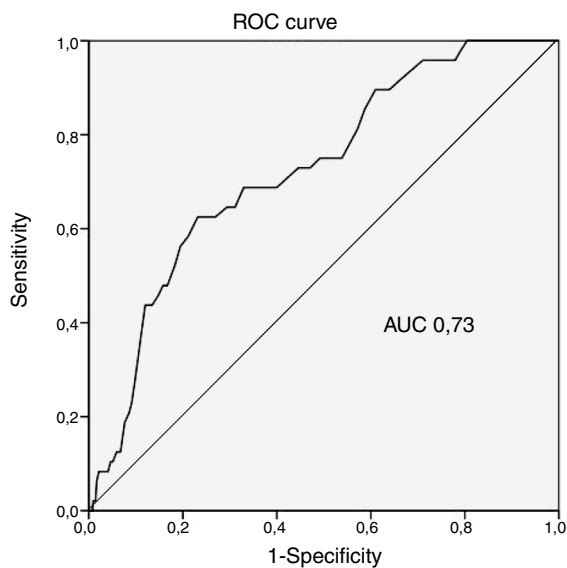
Quando incluídas em análise multivariada todas as associações significativas previamente referidas, a idade mais avançada ( $p = 0,027$ ), o acesso vascular femoral ( $p = 0,004$ ), a frequência cardíaca mais elevada ( $p = 0,047$ ) e a toma de ticagrelor durante o internamento ( $p = 0,027$ ) foram preditores de HMIH ([Tabela 5](#)).

**Tabela 2** Hemorragia *major* intra-hospitalar observada na nossa população e esperada pelo score CRUSADE

	Observada n (%)	Esperada pelo score CRUSADE (%)	p
HMIH	52 (1,8)	7,1	<0,001

HMIH: hemorragia *major* intra-hospitalar**Tabela 3** Hemorragia observada na nossa coorte *versus* hemorragia estimada pelo score CRUSADE

Risco de hemorragia	n	Hemorragia observada n (%)	Hemorragia estimada pelo score CRUSADE (%)
Muito baixo [1-20]	931	5 (0,5)	3,1
Baixo [21-30]	681	10 (1,5)	5,5
Moderado [31-40]	509	8 (1,6)	8,6
Elevado [41-50]	289	16 (5,5)	11,9
Muito elevado [> 50]	205	9 (4,4)	19,5

**Figura 1** Curva Receiver Operating Characteristic (ROC) do score CRUSADE na predição de hemorragia *major* na nossa população.

## Discussão

Na nossa população contemporânea de doentes com SCA, o score CRUSADE sobrestimou o risco de hemorragia *major* intra-hospitalar.

**Tabela 4** Variáveis que se associaram a hemorragia *major* intra-hospitalar

	Sem HMIH <sup>a</sup> n = 2.766	Com HMIH <sup>a</sup> n = 52	Valor P	OR não ajustado (IC 95%)
Idade, anos	66 ± 13	74 ± 11	0,01	3,65 (2,05–6,92) <sup>b</sup>
HTA	67,4	82,0	0,029	2,31 (1,12–4,76)
Angina de peito	39,0	56,9	0,01	2,13 (1,22–3,72)
Hemorragia prévia	2,9	20,0	<0,001	7,99 (3,87–16,50)
DPOC	4,8	11,8	0,021	2,58 (1,08–6,15)
Neoplasia	4,2	15,7	<0,001	4,15 (1,91–9,02)
Frequência cardíaca	76 ± 18	88 ± 27	<0,001	4,01 (3,15–8,03) <sup>c</sup>
Hemoglobina (g/dL)	13,8 ± 1,8	13,1 ± 2,2	0,005	2,90 (1,06–5,85) <sup>d</sup>
Acesso femoral	8,0	35,1	<0,001	6,10 (3,39–10,97)
FEVE	57 ± 13	49 ± 12	<0,001	5,15 (3,01–8,57) <sup>e</sup>
Enoxaparina	16,3	32,7	0,002	2,49 (1,38–4,49)
Varfarina	5,0	11,5	0,034	2,48 (1,04–5,92)
Ticagrelor	2,7	9,1	0,028	3,81 (1,48–9,87)
Mortalidade	3,8	15,4	<0,001	4,61 (2,12–10,03)

DPOC: Doença pulmonar obstrutiva crônica; FEVE: fração de ejeção ventricular esquerda; HMIH: hemorragia *major* intra-hospitalar; HTA: hipertensão arterial; IC: intervalo de confiança; OR: *odds ratio*.

<sup>a</sup> Informação apresentada como média + / - desvio padrão ou %.

<sup>b</sup> Por cada aumento de cinco anos.

<sup>c</sup> Por cada aumento de cinco batimentos.

<sup>d</sup> Pela redução de 0,5 g/dL de hemoglobina.

<sup>e</sup> Por cada 5% de diminuição da FEVE

**Tabela 5** Preditores de hemorragia *major* intra-hospitalar

	Valor P	OR ajustado (IC 95%)
Idade	0,027	4,89 (3,01–7,13)
Frequência cardíaca	0,047	3,95 (1,87–8,10)
Acesso vascular via femoral	0,004	8,29 (5,01–10,18)
Ticagrelor	0,027	4,92 (1,89–8,15)

IC: intervalo de confiança; OR: *odds ratio*

## Hemorragia *major* intra-hospitalar

No nosso estudo, a taxa de HMIH foi de 1,8%. Na literatura, a incidência de HMIH varia entre 1-10%, cuja variabilidade é secundária a vários fatores, como são exemplo diferenças

nas características dos doentes, terapêuticas concomitantes e diferentes definições de hemorragia usadas<sup>3</sup>.

A taxa de HMIH obtida foi significativamente inferior à esperado pelo *score* CRUSADE (7,1%) para a nossa população ( $p < 0,001$ ). Quando comparadas as várias categorias de risco, verificou-se que o *score* CRUSADE sobrestimou a taxa de HMIH em todas as categorias. Observaram-se maiores diferenças nas categorias de risco mais elevadas (risco moderado, elevado e muito elevado). Esses resultados podem ser explicados pela evidência de que a taxa de HMIH nos doentes com SCA tem reduzido ao longo do tempo, apesar do uso de terapêuticas farmacológicas e de intervenção mais agressivas. Fox et al., entre 2000 e 2007, reportaram uma redução significativa nas taxas de hemorragia de 2,6% para 1,8% nos doentes com SCA ( $p < 0,001$ )<sup>16</sup>. Vários fatores poderão ter contribuído para esses resultados, como são exemplo a melhoria da técnica da cateterização cardíaca, o uso de cateteres de menor calibre, o uso do acesso vascular radial, melhor seleção da terapêutica antitrombótica ou alteração do limiar para transfusão de concentrado eritrocitário<sup>16</sup>. É reconhecido que os doentes com HMIH apresentam pior prognóstico, com maior risco de mortalidade intra-hospitalar<sup>16,17</sup>. No estudo de Spencer et al., com 40 087 doentes com SCA, a HMIH associou-se a maior mortalidade intra-hospitalar (21% *versus* 6%,  $p < 0,001$ )<sup>17</sup>. No nosso estudo, a HMIH também se associou a maior mortalidade (15,4% *versus* 3,8%,  $p < 0,001$ ). A HMIH tem um impacto negativo no prognóstico dos doentes com SCA, é necessário implantar estratégias para a sua redução. Não obstante, vários preditores de hemorragia são também preditores de eventos isquêmicos, o que dificulta a obtenção da máxima eficácia anti-isquêmica com mínimo risco hemorrágico<sup>7,10</sup>.

### Poder discriminatório do *score* CRUSADE

Na nossa população, a capacidade preditora do *score* CRUSADE para HMIH foi aceitável, com uma área abaixo da curva ROC de 0,73. No entanto, esse resultado não é ótimo. Abu-Assi et al. avaliaram a performance do *score* CRUSADE numa coorte de 4500 doentes com SCA e objetivaram um poder discriminatório de 0,80 na predição de hemorragia *major*<sup>9</sup>. Similarmente, Manzano-Fernández et al. em 1587 doentes com SCA relataram um poder discriminatório de 0,79<sup>1</sup>. Contrariamente, outras séries reportaram um pior poder discriminatório. Ariza-Solé et al., em 1976 doentes com SCA, determinaram um poder discriminatório de 0,70<sup>18</sup>. Amador et al., em 516 doentes com SCA sem elevação de ST, objetivaram uma AUC de 0,61<sup>19</sup>. Em determinados subgrupos de populações, como são exemplo os doentes com idade superior a 75 anos, os que não fizeram coronariografia e os anticoagulados previamente, foi demonstrado que o *score* CRUSADE tem uma capacidade preditiva muito modesta com AUC inferiores a 0,70<sup>9,20,21</sup>. Na verdade, relativamente aos doentes sob estratégia conservadora, o desempenho do CRUSADE foi modesto na população na qual foi desenvolvido o *score*, com uma AUC de 0,68<sup>7</sup>. Desse modo, verifica-se uma importante heterogeneidade no poder discriminatório do *score* CRUSADE nos doentes com SCA. Vários fatores podem contribuir para essas diferenças e dificultar a avaliação do risco hemorrágico, como são exemplo a idade, as comorbilidades,

a terapêutica antitrombótica instituída, a estratégia escolhida (invasiva ou conservadora) ou o acesso vascular da coronariografia. É necessário desenvolver um *score* adequado à prática clínica atual que permita a correta, personalizada e acessível estratificação dos doentes com SCA.

### Preditores de hemorragia *major* intra-hospitalar

No nosso estudo determinámos como preditores independentes de HMIH a idade mais avançada, a frequência cardíaca mais elevada na admissão, o acesso vascular via femoral e a toma de ticagrelor durante o internamento.

Como referido previamente, os doentes com SCA são heterogêneos o que condiciona a determinação de diferentes preditores em diferentes populações de doentes. O estudo de Mehran et al. com 17421 doentes com SCA determinou sete preditores de hemorragia, nomeadamente género feminino, idade avançada, creatinina sérica elevada, contagem de leucócitos, anemia e uso de heparina não fracionada com inibidor GP IIb/IIIa<sup>22</sup>. Moscucci et al., no registo GRACE com 24.045 doentes com SCA, identificaram como preditores género feminino, idade avançada, insuficiência renal e história prévia de hemorragia<sup>23</sup>. Nikolsky et al., além da idade, do género feminino e da insuficiência renal, determinaram a anemia pré-existente, administração de heparina de baixo peso molecular nas 48 h antes da ICP e o uso de balão intra-aórtico como preditores de hemorragia<sup>24</sup>. Apesar de as diferenças na incidência e na definição de hemorragia entre os estudos, a idade, o género feminino e a insuficiência renal são variáveis frequentemente identificadas<sup>2,22,23</sup>. No nosso estudo, o ticagrelor foi preditor de HMIH. Esse resultado tem de ser interpretado no contexto de que apenas 2,8% dos doentes tomaram esse fármaco. No estudo PLATO<sup>25</sup>, a toma de ticagrelor demonstrou reduzir a mortalidade cerebrovascular e cardiovascular, o EAM e o AVC, mas associou-se a maior taxa de hemorragia *major* não relacionada com cirurgia de revascularização miocárdica comparativamente ao clopidogrel (4,5% *versus* 3,8%;  $p = 0,03$ )<sup>25</sup>.

### Acesso vascular da coronariografia

No nosso estudo, 91,5% dos doentes fizeram coronariografia por acesso vascular radial, valor que é superior a outras séries publicadas que avaliaram a aplicabilidade do CRUSADE e que reportaram taxas entre 64-83,1%<sup>1,9,18,26</sup>. Na análise multivariada, o acesso vascular femoral foi preditor independente de HMIH ( $p = 0,004$ ), resultado que está de acordo com a evidência clínica mais recente<sup>27,28</sup>. No entanto, importa salientar que esse resultado tem de ser interpretado no contexto de que apenas 8,5% dos doentes fizeram coronariografia por acesso vascular femoral. Nos doentes submetidos a ICP, a hemorragia *major* periprocedimento é uma complicação possível com incidência de 1,7-3,5% nas séries mais contemporâneas<sup>29-31</sup>. Várias séries mostraram que o acesso vascular radial está associado a menor taxa de complicações hemorrágicas periprocedimento comparativamente ao acesso femoral<sup>32-35</sup>. O estudo RIVAL reportou redução das complicações vasculares *major* nos doentes com SCA com o uso do acesso radial (1,4% *versus* 3,7%;  $p < 0,0001$ )<sup>35</sup>. No entanto, relativamente à

mortalidade os resultados não foram consistentes, tendo-se verificado redução dela nos doentes com EAM com elevação de ST, mas não nos doentes com SCA sem elevação de ST<sup>35</sup>. Mais recentemente, o estudo MATRIX mostrou que o uso do acesso radial reduziu a taxa de complicações hemorrágicas e a mortalidade global dos doentes com SCA (EAM com elevação de ST e no EAM sem elevação de ST) comparativamente ao acesso femoral<sup>27</sup>. Nesse contexto, as *guidelines* europeias recomendam o uso do acesso vascular radial com classe de recomendação I, nível de evidência A<sup>10</sup>.

No nosso estudo, a elevada taxa de uso de acesso vascular radial poderá ter contribuído para uma menor taxa de HMIH observada na nossa população. A não inclusão do tipo de acesso vascular é uma limitação do score CRUSADE.

## Fondaparinux

Relativamente à anticoagulação, em 47,9% dos doentes foi usado fondaparinux, valor bastante superior ao uso de enoxaparina (16,6%). No estudo OASIS-5, nos doentes com SCA sem elevação de ST, o fondaparinux demonstrou reduzir significativamente os eventos hemorrágicos *major* comparativamente à enoxaparina ( $p < 0,001$ )<sup>36</sup>. Nesse contexto, o fondaparinux é o anticoagulante parentérico recomendado nos doentes com SCA sem elevação de ST por apresentar o melhor perfil segurança/eficácia<sup>10</sup>. Apesar de as recomendações atuais, outras séries reportam taxas mais baixas de uso do fondaparinux (1,6-14%)<sup>1,9,37</sup>. Consideramos que o uso desse anticoagulante parentérico nos nossos doentes também pode ter contribuído para uma menor taxa de hemorragia *major*.

## Inibidores de glicoproteínas IIb/IIIa e inibidores dos recetores P2Y12

Quanto ao uso de inibidores de IGP IIb/IIIa, em 49% dos nossos doentes foi administrado esse fármaco, valor comparativamente superior a outras séries publicadas (5,7-40,2%)<sup>1,9,18,19,37</sup>. Salienta-se que na maioria dos nossos doentes apenas foi administrado bólus de eptifibatide durante a coronariografia, sem a perfusão do fármaco após angioplastia, facto que poderá ter contribuído para a reduzida taxa de complicações hemorrágicas periprocedimento. A evidência científica demonstrou que nos doentes com SCA sem elevação de ST submetidos a ICP o uso de IGP conduziu à redução de eventos isquémicos, principalmente através da redução reenfarte, embora com aumento da taxa de hemorragia<sup>6,38</sup>. O estudo HORIZONS-AMI, ao demonstrar superioridade da bivalirudina sobre a heparina combinada com IGP IIb/IIIa nos doentes submetidos a ICP primária, com a redução significativa da taxa de hemorragia e redução da mortalidade a 30 dias, conduziu à diminuição do uso dos IGP IIb/IIIa<sup>39</sup>. Atualmente, as *guidelines* europeias apenas contemplam o uso dos IGP IIb/IIIa na SCA para situações de *bailout* ou na presença de complicações trombóticas (IIa,C)<sup>10,40</sup>. Contrariamente, as *guidelines* americanas defendem que em doentes com SCA sem elevação de ST de elevado risco e não adequadamente pré-tratados com ticagrelor ou clopidogrel a administração de um IGP IIb/IIIa no momento da ICP é útil (I,A). Ainda no grupo de

doentes com SCA sem elevação de ST de elevado risco, naqueles que foram tratados com heparina não fracionada e pré-tratados adequadamente com clopidogrel ou ticagrelor, é razoável administrar IGP (IIa,B)<sup>6</sup>. Realça-se que os nossos doentes fizeram preferencialmente um inibidor do recetor P2Y12 durante ou após a angioplastia, dado que também poderá ter contribuído para uma menor taxa de hemorragia *major*. Segundo as *guidelines* atuais, os doentes com SCA devem receber pré-tratamento com um inibidor P2Y12<sup>6,10,40</sup>. Contudo, no caso do SCA sem elevação de ST, a evidência científica recente tem questionado o pré-tratamento<sup>41,42</sup>, como é exemplo o estudo ACCOAST<sup>42</sup>, que demonstrou que o pré-tratamento com prasugrel não reduziu a taxa de eventos isquémicos e conduziu ao aumento da taxa de complicações hemorrágicas.

## Implicações clínicas

É reconhecido que a terapêutica antitrombótica, peça fundamental no tratamento anti-isquémico da SCA, condiciona um maior risco hemorrágico. Os doentes com SCA constituem uma população muito heterogénea e conseqüentemente, para uma prescrição judiciosa, é necessário estratificar o seu risco isquémico e hemorrágico de modo a obter a mesma eficácia com redução dos efeitos indesejados<sup>31</sup>. No entanto, na última década, verificaram-se modificações importantes na abordagem e na estratégia terapêutica dos doentes com SCA. Essas alterações podem ter modificado o valor preditivo dos scores de risco<sup>10</sup>. Desse modo, torna-se premente desenvolver ferramentas para estratificar o risco hemorrágico com o objetivo de privilegiar estratégias que reduzam a taxa de hemorragia e conseqüentemente melhorem o prognóstico desses doentes<sup>9</sup>.

## Limitações

Trata-se de um estudo retrospectivo, observacional, unicêntrico e por esses motivos está sujeito a viés inerente. A baixa taxa de eventos hemorrágicos pode influenciar os resultados e, nesse contexto, devem ser validados numa maior coorte de doentes. O uso de diferentes classificações de hemorragia *major* é outra limitação do nosso estudo. No estudo CRUSADE, a hemorragia *major* foi definida por hemorragia intracraniana, retroperitoneal, descida de hematócrito  $\geq 12\%$  relativamente ao valor basal, transfusão de concentrado eritrocitário quando o hematócrito basal era  $\geq 28\%$  ou transfusão de concentrado eritrocitário quando o hematócrito basal era  $< 28\%$  com hemorragia presenciada. No nosso trabalho foi usada a classificação de GUSTO, que define hemorragia *major* como a ocorrência de hemorragia intracraniana ou hemorragia com compromisso hemodinâmico que requer intervenção<sup>13</sup>.

## Conclusão

No nosso estudo, a taxa de hemorragia *major* intra-hospitalar foi de 1,8%. O score CRUSADE, apesar de apresentar algum poder discriminatório, sobrestimou de forma significativa a taxa de ocorrência de hemorragia, principalmente no grupo de doentes com score mais elevado.

Os resultados deste estudo questionam se o score CRUSADE deverá continuar a ser considerado na estratificação do risco hemorrágico na SCA e consequentemente serem implantadas medidas específicas de acordo com o seu resultado.

## Conflitos de interesse

Os autores declaram não haver conflitos de interesse.

## Bibliografia

- Manzano-Fernández S, Sánchez-Martínez M, Flores-Blanco PJ, et al., Comparison of the Global Registry of Acute Coronary Events Risk Score Versus the Can Rapid Risk Stratification of Unstable Angina Patients Suppress Adverse Outcomes With Early Implementation of the ACC/AHA Guidelines Risk Score to Predict In-Hospital Mortality and Major Bleeding in Acute Coronary Syndromes. *Am J Cardiol.* 2016;117:1047–54.
- Steg PG, Huber K, Andreotti F, 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;32:1854–64.
- Mehran R, Rao SV, Bhatt DL, et al. Standardized bleeding definitions for cardiovascular clinical trials: a consensus report from the Bleeding Academic Research Consortium. *Circulation.* 2011;123:2736–47.
- Eikelboom JW, Mehta SR, Anand SS, et al. Adverse impact of bleeding on prognosis in patients with acute coronary syndromes. *Circulation.* 2006;114:774–82.
- Rao SV, O'Grady K, Pieper KS, et al. Impact of bleeding severity on clinical outcomes among patients with acute coronary syndromes. *Am J Cardiol.* 2005;96:1200–6.
- Amsterdam EA, Wenger NK, Brindis RG, et al., 2014 AHA/ACC Guideline for the management of patients with non-ST-elevation acute coronary syndromes: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol.* 2014;64:e139–228.
- Subherwal S, Bach RG, Chen AY, 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;119:1873–82.
- Ariza-Solé A, Sánchez-Elvira G, Sánchez-Salado JC, et al. CRUSADE bleeding risk score validation for ST-segment-elevation myocardial infarction undergoing primary percutaneous coronary intervention. *Thromb Res.* 2013;132:652–8.
- Abu-Assi E, Raposeiras-Roubin S, Lear P, et al. Comparing the predictive validity of three contemporary bleeding risk scores in acute coronary syndrome. *Eur Heart J Acute Cardiovasc Care.* 2012;1:222–3.
- Roffi M, Patrono C, Collet JP, et al., 2015 ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation: Task Force for the Management of Acute Coronary Syndromes in Patients Presenting without Persistent ST-Segment Elevation of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J.* 2016;37:267–315.
- Thygesen K, Alpert JS, White HD, Joint ESC/ACCF/AHA/WHF Task Force for the Redefinition of Myocardial Infarction. Universal definition of myocardial infarction. *Eur Heart J.* 2007;28:2525–38.
- Cockcroft DW, Gault MH. Prediction of creatinine clearance from serum creatinine. *Nephron.* 1976;16:31–41.
- The GUSTO investigators. An international randomized trial comparing four thrombolytic strategies for acute myocardial infarction. *N Engl J Med.* 1993; 329:673–82.
- Hanley JA, McNeil BJ. The meaning and use of the area under a receiver operating characteristic (ROC) curve. *Radiology.* 1982;143:29–36.
- Lemeshow S, Hosmer D. A review of goodness of fit statistic for use in the development of logistic regression models. *Am J Epidemiol.* 1982;115:92–106.
- Fox K, Carruthers K, Steg G, et al. Has the frequency of bleeding changed over time for patients presenting with an acute coronary syndrome? The Global Registry of Acute Coronary Events. *Eur Heart J.* 2010;31:667–75.
- Spencer FA, Moscucci M, Granger CB, et al. Does comorbidity account for the excess mortality in patients with major bleeding in acute myocardial infarction? *Circulation.* 2007;116:2793–801.
- Ariza-Solé A, Salazar-Mendiguchía J, Lorente V, et al. Predictive ability of bleeding risk scores in the routine clinical practice. *Eur Heart J Acute Cardiovasc Care.* 2015;4:205–10.
- Amador P, Santos JF, Gonçalves S, et al. Comparison of ischemic and bleeding risk scores in non-ST elevation acute coronary syndromes. *Acute Card Care.* 2011;13:68–75.
- Faustino A, Mota P, Silva J, et al. Non-ST-elevation acute coronary syndromes in octogenarians: applicability of the GRACE and CRUSADE scores. *Rev Port Cardiol.* 2014;33:617–27.
- Ariza-Solé A, Formiga F, Lorente V, et al. Efficacy of bleeding risk scores in elderly patients with acute coronary syndromes. *Rev Esp Cardiol.* 2014;67:463–70.
- Mehran R, Pocock SJ, Nikolsky E, et al. A risk score to predict bleeding in patients with acute coronary syndromes. *J Am Coll Cardiol.* 2010;55:2556–66.
- Moscucci M, Fox KA, Cannon CP, et al. Predictors of major bleeding in acute coronary syndromes: the Global Registry of Acute Coronary Events (GRACE). *Eur Heart J.* 2003;24:1815–23.
- Nikolsky E, Mehran R, Dangas G, et al. Development and validation of a prognostic risk score for major bleeding in patients undergoing percutaneous coronary intervention via the femoral approach. *Eur Heart J.* 2007;28:1936–45.
- Wallentin L, Becker RC, Budaj A, et al. Ticagrelor versus clopidogrel in patients with acute coronary syndromes. *N Engl J Med.* 2009;361:1045–57.
- Flores-Ríos X, Couto-Mallón D, Rodríguez-Garrido J, et al., Comparison of the performance of the CRUSADE, ACUITY-HORIZONS, and ACTION bleeding risk scores in STEMI undergoing primary PCI: insights from a cohort of 1391 patients. *Eur. Heart J.* 2013;2:19–26.
- Valgimigli M, Gagnor A, Calabró P, et al. Radial versus femoral access in patients with acute coronary syndromes undergoing invasive management: a randomised multicentre trial. *Lancet.* 2015;385:2465–76.
- Vranckx P, Frigoli E, Rothenbühler M, et al. Radial versus femoral access in patients with acute coronary syndromes with or without ST-segment elevation. *Eur Heart J.* 2017;38:1069–80.
- Feit F, Voeltz MD, Attubato MJ, et al. Predictors and impact of major hemorrhage on mortality following percutaneous coronary intervention from the REPLACE-2 Trial. *Am J Cardiol.* 2007;100:1364.
- Doyle BJ, Ting HH, Bell MR, et al. Major femoral bleeding complications after percutaneous coronary intervention: incidence, predictors, and impact on long-term survival among 17,901 patients treated at the Mayo Clinic from 1994 to 2005. *JACC Cardiovasc Interv.* 2008;1:202.
- Chhatrwalla AK, Amin AP, Kennedy KF, et al. Association between bleeding events and in-hospital mortality after percutaneous coronary intervention. *JAMA.* 2013;309:1022.
- Sciahbasi A, Pristipino C, Ambrosio G, et al. Arterial access-site-related outcomes of patients undergoing invasive coronary procedures for acute coronary syndromes (from the Comparison of Early Invasive and Conservative Treatment in Patients



- With Non-ST-Elevation Acute Coronary Syndromes [PRESTO-ACS] Vascular Substudy). *Am J Cardiol.* 2009;103:796–800.
33. Romagnoli E, Biondi-Zoccai G, Sciahbasi A, et al. Radial versus femoral randomized investigation in ST-segment elevation acute coronary syndrome: The RIFLESTEACS (Radial Versus Femoral Randomized Investigation in ST Elevation Acute Coronary Syndrome) study. *J Am Coll Cardiol.* 2012;60:2481–9.
  34. Généreux P, Mehran R, Palmerini T, et al. Radial access in patients with ST-segment elevation myocardial infarction undergoing primary angioplasty in acute myocardial infarction: the HORIZONS-AMI trial. *EuroIntervention.* 2011;7:905–16.
  35. Jolly SS, Yusuf S, Cairns J, et al., RIVAL trial group. Radial versus femoral access for coronary angiography and intervention in patients with acute coronary syndromes (RIVAL): A randomised, parallel group, multicentre trial. *Lancet.* 2011;377:1409–20.
  36. Yusuf S, Mehta SR, Chrolavicius S, et al. Fifth Organization to Assess Strategies in Acute Ischemic Syndromes Investigators. Comparison of fondaparinux and enoxaparin in acute coronary syndromes. *N Engl J Med.* 2006;254:1464–76.
  37. Correia LC, Ferreira F, Kalil F, et al. Comparison of ACUITY and CRUSADE Scores in Predicting Major Bleeding during Acute Coronary Syndrome. *Arq Bras Cardiol.* 2015;105:20–7.
  38. Boersma E, Akkerhuis KM, Theroux P, et al. Platelet glycoprotein IIb/IIIa receptor inhibition in non-ST-elevation acute coronary syndromes: early benefit during medical treatment only, with additional protection during percutaneous coronary intervention. *Circulation.* 1999;100:2045–8.
  39. Stone GW, Witzenbichler B, Guagliumi G, et al. Bivalirudin during primary PCI in acute myocardial infarction. *N. Engl. J. Med.* 2008;358:2218–30.
  40. Ibanez B, James S, Agewall S, et al., 2017 ESC Guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation: The Task Force for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J.* 2018;39:119–217.
  41. Bellemain-Appaix A, Kerneis M, O'Connor SA, et al. Reappraisal of thienopyridine pretreatment in patients with non-ST elevation acute coronary syndrome: a systematic review and meta-analysis. *BMJ.* 2014;349, g6269.
  42. Montalescot G, Bolognese L, Dudek D, et al. Pretreatment with prasugrel in non-ST-segment elevation acute coronary syndromes. *N Engl J Med.* 2013;369:999–1010.