

RAFAEL CAIRÊ DE OLIVEIRA DOS SANTOS

**Frequência de uso e tempo para administração dos
medicamentos utilizados no tratamento da síndrome
coronariana aguda em um hospital secundário. Uma análise da
estratégia de registro em insuficiência coronariana (*ERICO*).**

Dissertação apresentada à Faculdade de
Medicina da Universidade de São Paulo para
obtenção do título de Mestre em Ciências

Programa de Ciências Médicas

Área de concentração: Educação e Saúde

Orientador: Prof. Dr. Itamar de Souza Santos

SÃO PAULO

2017

RAFAEL CAIRÊ DE OLIVEIRA DOS SANTOS

**Frequência de uso e tempo para administração dos
medicamentos utilizados no tratamento da síndrome
coronariana aguda em um hospital secundário. Uma análise da
estratégia de registro em insuficiência coronariana (*ERICO*).**

Dissertação apresentada à Faculdade de
Medicina da Universidade de São Paulo para
obtenção do título de Mestre em Ciências

Programa de Ciências Médicas

Área de concentração: Educação e Saúde

Orientador: Prof. Dr. Itamar de Souza Santos

SÃO PAULO

2017

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação (CIP)

Preparada pela Biblioteca da
Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo

©reprodução autorizada pelo autor

Santos, Rafael Cairê de Oliveira dos

Frequência de uso e tempo para administração dos medicamentos utilizados no tratamento da síndrome coronariana aguda em um hospital secundário. Uma análise da estratégia de registro em insuficiência coronariana (*ERICO*) / Rafael Cairê de Oliveira dos Santos. -- São Paulo, 2017.

Dissertação(mestrado)--Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo.
Programa de Ciências Médicas. Área de concentração: Educação e Saúde.
Orientador: Itamar Souza Santos.

Descritores: 1.aspirina 2.tratamento farmacológico 3.suspensão de tratamento
4.atenção primária à saúde 5.síndrome coronariana aguda 6.tempo para tratamento

USP/FM/DBD-335/17

***Dedico este trabalho
primeiramente à Deus,
aos meus pais, Ronald e Rosângela e a
minha futura esposa Natasha.***

AGRADECIMENTOS

A elaboração deste trabalho não teria sido possível sem a colaboração, estímulo e empenho de diversas pessoas. Gostaria, a partir deste, expressar toda a minha gratidão e apreço a todos aqueles que, direta ou indiretamente, contribuíram para que esta tarefa se tornasse uma realidade. A todos quero manifestar os meus sinceros agradecimentos.

Em primeiro lugar, ao Professor Doutor Itamar de Souza Santos, pelas suas orientações, recomendações e a cordialidade com que sempre me recebeu. Pela liberdade de expressão que me permitiu, sendo esta decisiva para que este trabalho contribuísse para o meu desenvolvimento pessoal. Como professor, abriu-me horizontes, ensinou-me principalmente a pensar. Foi, e é fundamental na transmissão de experiências, na criação e solidificação de saberes.

Aos pacientes que colaboram com as suas informações para a realização deste trabalho.

A FAPESP pelo incentivo financeiro e por permitir que esta dissertação se tornasse uma realidade.

Ao meu PAI Ronald José Pereira dos Santos e à minha MÃE Rosângela Benevides de Oliveira dos Santos, pela sólida formação dada até à minha juventude, que me proporcionou a continuidade nos estudos até à chegada a este mestrado, os meus eternos agradecimentos.

E finalmente, à minha noiva Natasha dos Reis Menezes quero agradecer todo o seu amor, carinho, admiração, e pela presença incansável com que me apoiou ao longo do período da elaboração desta dissertação.

EPÍGRAFE

“A ciência nunca resolve um problema sem criar pelo menos outros dez”.

George Bernard Shaw

NORMALIZAÇÃO ADOTADA

Esta dissertação está de acordo com as seguintes normas, em vigor no momento desta publicação:

Referências: adaptado de *International Committee of Medical Journals Editors* (Vancouver).

Universidade de São Paulo. Faculdade de Medicina. Divisão de Biblioteca e Documentação. *Guia de apresentação de dissertações, teses e monografias*. Elaborado por Anneliese Carneiro da Cunha, Maria Julia de A. L. Freddi, Maria F. Crestana, Marinalva de Souza Aragão, Suely Campos Cardoso, Valéria Vilhena. 3a ed. São Paulo: Divisão de Biblioteca e Documentação; 2011.

Abreviaturas dos títulos dos periódicos de acordo com *List of Journals Indexed in Index Medicus*.

SUMÁRIO

Lista de abreviaturas	
Lista de tabelas	
Lista de ilustrações	
Lista de quadros	
Resumo	
Summary	
1. INTRODUÇÃO	21
1.1. Definição e epidemiologia da síndrome coronariana aguda	21
1.2. Tratamento farmacológico na fase hospitalar da síndrome coronariana aguda	23
1.3. Frequência de uso e tempo para administração dos medicamentos na fase hospitalar da síndrome coronariana aguda	28
2. OBJETIVOS	34
2.1. Gerais	34
2.1. Específicos	34
3. MÉTODOS	35
3.1 O estudo ERICO	35
3.1.1. Desenho e população do estudo	35
3.1.2. Protocolo do estudo ERICO	37
3.1.2.1. Durante a fase hospitalar	37
3.1.2.2. Acompanhamento após 30 dias do evento índice	38
3.1.2.3. Seguimento em longo prazo e desfechos do estudo ERICO	39
3.2. Metodologia do estudo ancilar sobre a frequência de uso e tempo para administração dos medicamentos	41
3.2.1. Casuística do estudo ancilar	41
3.2.2. Primeira fase: tempo do contato médico ao tratamento farmacológico	42
3.2.3. Segunda fase: frequência, causas de não-administração e causas de suspensão de medicamentos	43
3.3. Análise estatística	47
3.4. Considerações éticas	48
4. RESULTADOS	49
4.1. Primeira fase: tempo do contato médico ao tratamento farmacológico	49

4.2.Segunda fase: frequência, causas de não-administração e causas de suspensão de medicamentos	55
5. DISCUSSÃO	62
6. CONCLUSÕES	82
7.REFERÊNCIAS	83
ANEXO	92

LISTA DE ABREVIações

ACCEPT	<i>Acute Coronary Care Evolution of Practice Registry</i>
ACCESS	<i>Acute Coronary Events—a multinational Survey of current management Strategies</i>
AI	Angina Instável
ALT	Alanina AminoTransferase
AMA	Atendimento Médico Ambulatorial
AST	Aspartato AminoTransferase
ATC	Angioplastia Transluminal Coronariana
AVC	Acidente Vascular Cerebral
BRA	Bloqueadores do Receptor de Angiotensina II
BRACE	Brazilian Registry on Acute Coronary Syndromes
BRE	
CANRACE	<i>Canadian Registry of Acute Coronary Events</i>
CKMB	Creatinofosfoquinase fração MB
CNPq	Conselho Nacional de Pesquisa
DAC	Doença Arterial Coronariana
DC	Doença Coronariana
DIC	Doença Isquêmica Cardíaca
DPOC	Doença Pulmonar Obstrutiva Crônica
ECG	Eletrocardiograma
EDTA	Etilenodiaminotetracético
ELSA	Estudo Longitudinal de Saúde do Adulto
ERICO	Estudo de Registro de Insuficiência Coronariana
FC	Frequência Cardíaca
FINEP	Rede Nacional de Pesquisa Clínica
GRACE	<i>Global Registry of Acute Coronary Events</i>
Gulf RACE-2	<i>Gulf Registry of Acute Coronary Events</i>
HU	Hospital Universitário
IAM	Infarto Agudo do Miocárdio
IAMCSST	Infarto Agudo do Miocárdio com Supradesnível do Segmento ST
IAMSSST	Infarto Agudo do Miocárdio sem Supradesnível do Segmento ST
IC	Insuficiência Cardíaca
IECA	Inibidores da Enzima Conversora da Angiotensina
IMMEDIATE	<i>Immediate Myocardial Metabolic Enhancement during Initial Assessment and Treatment in Emergency Care</i>
INR	Razão Normalizada Internacional
IPAQ	Questionário Internacional de Atividade Física
IRA	Insuficiência Renal Aguda
IRC	Insuficiência Renal Crônica

PAD	Pressão Arterial Diastólica
PAS	Pressão Arterial Sistólica
PHQ-9	<i>Patient Health Questionnaire</i>
RC	Razões de Chance
RM	Revascularização do Miocárdio
SCA	Síndrome Coronariana Aguda
SCASSST	Síndrome Coronariana Aguda sem Supradesnível do Segmento ST
TIMI	<i>Thrombolysis in Myocardial Infarction</i>
USP	Universidade de São Paulo
VFC	Variabilidade da Frequência Cardíaca
VOP	Velocidade de Onda de Pulso

LISTA DE TABELAS

TABELA 1. Principais tratamentos farmacológicos para indivíduos com SCA.....	25
TABELA 2. Contraindicações absolutas e relativas do uso dos Trombolíticos.....	27
TABELA 3. Descrição das causas da não administração e de suspensão da classe dos medicamentos avaliados no Estudo ERICO	45
TABELA 4. Características basais da amostra do estudo	50
TABELA 5. Participantes que receberam aspirina, clopidogrel e heparina durante o evento de SCA, de acordo com a unidade de primeiro contato.....	51
TABELA 6. Proporção de participantes do ERICO que receberam aspirina, clopidogrel e heparina até 3 horas após a chegada, de acordo com o subtipo de SCA	52
TABELA 7. Razões de chance (intervalos de confiança de 95%) para o tempo mais curto (ponto de corte de 3 horas) da chegada até o tratamento farmacológico	54
TABELA 8. Administração de aspirina, clopidogrel, heparina, estatinas, betabloqueadores, IECA/BRA, nitratos e morfina durante o tratamento hospitalar dos 563 participantes avaliados na segunda fase do estudo	57
TABELA 9. Existência (explícita ou deduzida) da não administração dos medicamentos aspirina, clopidogrel, heparina, betabloqueador e IECA/BRA em prontuário	58
TABELA 10. Descrição das causas de não prescrição da aspirina, clopidogrel, heparina, betabloqueador e IECA/BRA	59
TABELA 11. Existência (explícita ou deduzida) da suspensão dos medicamentos aspirina, clopidogrel, heparina, betabloqueador e IECA/BRA em prontuário	60
TABELA 12. Descrição das causas de suspensão da aspirina, clopidogrel, heparina, betabloqueador e IECA/BRA.....	61
TABELA 13. Comparação do estudo ERICO com estudos que avaliaram a frequência do tratamento farmacológico em países de alta renda	67
TABELA 14. Comparação do estudo ERICO com outros estudos que avaliaram a frequência do tratamento farmacológico em países de média e baixa renda excluindo o Brasil	70

TABELA 15. Comparação do estudo ERICO com outros estudos que avaliaram a frequência do tratamento farmacológico no Brasil.....	74
---	----

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

FIGURA 1. Amostra do estudo ancilar	42
--	----

LISTA DE QUADROS

QUADRO 1. Critérios de inclusão no Estudo ERICO.....	36
QUADRO 2. Exames laboratoriais realizados na entrada do estudo ERICO	38
QUADRO 3. Exames complementares realizados na consulta de seguimento de 30 dias do Estudo ERICO	39

RESUMO

Santos RCO. *Frequência de uso e tempo para administração dos medicamentos utilizados no tratamento da síndrome coronariana aguda em um hospital secundário. Uma análise da estratégia de registro em insuficiência coronariana (ERICO)* [dissertação]. São Paulo: Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo; 2017.

INTRODUÇÃO: A síndrome coronariana aguda (SCA) é uma das manifestações clínicas da doença arterial coronariana. A Estratégia de Registro em Insuficiência Coronariana (ERICO) é uma coorte de indivíduos atendidos no Hospital Universitário da Universidade de São Paulo por SCA. O presente trabalho teve por objetivo descrever a frequência de uso o tempo para administração dos medicamentos habitualmente usados no tratamento das SCA nos participantes do estudo ERICO. **MÉTODOS:** Foram incluídos 746 participantes ERICO, entre fevereiro de 2009 e dezembro de 2012 que procuraram diretamente o hospital (N=656) ou que se dirigiram inicialmente a unidades de atenção primária à saúde (APS; N=90). Avaliamos o tempo do contato médico ao tratamento com aspirina, clopidogrel, heparina e trombolíticos, de acordo com a unidade de primeiro contato, utilizando modelos de regressão logística. Posteriormente, foram revisados os prontuários de 563 (85,8%) participantes que vieram diretamente ao hospital, e descritas as frequências de administração de aspirina, clopidogrel, heparinas, betabloqueadores, inibidores da enzima conversora de angiotensina (IECA) / bloqueadores dos receptores da angiotensina II (BRA), estatinas, nitratos e

morfina. Os motivos de não-administração ou suspensão da aspirina, clopidogrel, heparinas, betabloqueadores e IECA/BRA foram obtidos dos registros em prontuário. RESULTADOS: Observamos que 93,6%, 86,1% e 86,5% dos participantes do estudo receberam aspirina, clopidogrel e heparina, respectivamente, durante as primeiras 24 horas de internação. Em modelos ajustados, indivíduos encaminhados de unidades de APS tinham mais chance de receber aspirina nas primeiras 3 horas (Razão de chances [RC]: 3,65; intervalo de confiança de 95% [IC95%]: 2,04–6,52), mas menor chance de receber heparina (RC: 0,32; IC95%: 0,16–0,62) ou clopidogrel (RC: 0,49; IC95%: 0,29–0,83) no mesmo intervalo de tempo. Entretanto, 24,4% dos participantes encaminhados das unidades de APS não receberam aspirina antes da transferência ao hospital. A não administração de aspirina, clopidogrel e heparina ao longo da internação foi um evento raro, e geralmente ligada a um maior risco de sangramento. Os betabloqueadores não foram prescritos para 15,8% dos participantes, e a principal causa encontrada foi a insuficiência cardíaca descompensada. IECA/BRA não foram prescritos para 16,7%, e a principal causa foi choque ou hipotensão. Entretanto, as causas de não-administração (64,0%) e de suspensão (26,4%) frequentemente não estavam descritas. CONCLUSÕES: Em nosso estudo, participantes que primeiramente foram a unidades de atenção primária tiveram uma maior probabilidade de receber tratamento precoce com aspirina, em comparação aos participantes que foram diretamente ao hospital. Entretanto, proporção significativa não recebeu o medicamento antes da transferência, apontando espaço para potenciais melhorias no atendimento. A frequência do uso de medicamentos no estudo ERICO foi, em geral, igual ou superior à maior parte dos estudos

encontrados. A falha de registro adequado dos motivos de não-administração e suspensão em prontuário foi um achado frequente, e que também aponta para oportunidade de aperfeiçoamento da assistência.

Descritores: aspirina; tratamento farmacológico; suspensão de tratamento; atenção primária à saúde; síndrome coronariana aguda; tempo para tratamento.

SUMMARY

Santos RCO. *Frequency of use and time-to-treatment of drugs used to acute coronary syndrome in a secondary hospital. An analysis of the strategy of registry of acute coronary syndrome (ERICO)* [dissertation]. São Paulo: “Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo”; 2017.

BACKGROUND: Acute coronary syndrome (ACS) is one of the clinical manifestations of coronary artery disease. The Strategy of Registry of Acute Coronary Syndrome (ERICO) is a cohort of individuals treated at the Hospital Universitário da Universidade de São Paulo due to an ACS event. The aim of this study was to describe the frequency of use and time-to-treatment for drugs commonly used in ACS treatment, in the ERICO study. **METHODS:** We included 746 ERICO participants enrolled from February 2009 to December 2012 who either sought the hospital directly (N = 656) or were initially referred to primary care units (N = 90). We evaluated the time-to-treatment with aspirin, clopidogrel, heparins and thrombolytics, according to the unit of first contact, using logistic regression models. Subsequently, the medical records of 563 (85.8%) participants who came directly to the hospital were reviewed and the frequency of aspirin, clopidogrel, heparins, beta-blockers, angiotensin-converting enzyme inhibitors (ACEI) / angiotensin II receptor blockers (ARB), statins, nitrates and morphine use. The reasons for non-administration and/or withdrawal of aspirin, clopidogrel, heparins, beta-blockers and ACEI / BRA were obtained from medical records. **RESULTS:** We observed that 93.6%, 86.1% and 86.5% of study participants received aspirin, clopidogrel and heparin,

respectively, during the first 24 hours of hospitalization. In adjusted models, individuals referred from primary care units were more likely to receive aspirin within the first 3 hours (odds ratio [OR]: 3.65, 95% confidence interval [95%CI]: 2.04-6.52), But less likely to receive heparin (OR: 0.32; 95%CI: 0.16-0.62) or clopidogrel (OR: 0.49; 95%CI: 0.29-0.83) in the same time interval. However, 24.4% of the participants referred from primary care units did not receive aspirin before transfer to hospital. Non-administration of aspirin, clopidogrel, and heparin during hospitalization was a rare event, and generally linked to an increased risk of bleeding. Beta-blockers were not prescribed for 15.8% of the participants, and the main cause was decompensated heart failure. ACEI / ARB were not prescribed for 16.7%, and the main cause was shock or hypotension. However, the causes of non-administration (64.0%) and withdrawal (26.4%) were often not described. CONCLUSIONS: In our study, participants who first went to primary care units were more likely to receive early treatment with aspirin compared to those who went directly to the hospital. However, a significant proportion did not receive the drug prior to the transfer, indicating room for potential improvements in care. The frequency of medication use in the ERICO study was generally equal to or greater than those described in other studies. Failure to properly register the reasons for drug non-administration and treatment withdrawal was a frequent finding, pointing to an opportunity for improved care.

Descriptors: aspirin; drug therapy; withholding treatment; primary health care; acute coronary syndrome; time-to-treatment.

1.INTRODUÇÃO

1.1. Definição e epidemiologia da síndrome coronariana aguda

A Síndrome Coronariana Aguda (SCA) é uma das manifestações clínicas da doença arterial coronariana (DAC)^{1,2}. O rompimento de placas vulneráveis ou de alto risco é o substrato fisiopatológico comum das síndromes coronarianas agudas². Seu espectro inclui Angina Instável (AI), Infarto Agudo do Miocárdio (IAM) sem supradesnível do segmento ST (IAMSSST) e IAM com supradesnível do segmento ST (IAMCSST) ¹. Embora essa classificação não seja precisa, ao IAMCSST geralmente é manifestação da obstrução coronariana total e persistente de grandes vasos. A AI e IAMSSST, por similaridades em sua fisiopatologia e tratamento, são por vezes denominadas, em conjunto, como Síndromes Coronarianas Agudas sem supradesnível do segmento ST¹⁻³.

Os mecanismos fisiopatológicos da doença aterosclerótica envolvem a retenção de lipoproteínas na íntima do vaso, o recrutamento de células inflamatórias, a formação de células de espuma, apoptose e necrose, proliferação de células de músculo liso e síntese de matrizes, calcificação, angiogênese e remodelação arterial, a ruptura de tampa fibrosa, trombose entre outros fatores. A interação complexa entre esses processos fisiopatológicos desenvolve as placas de ateroma, que em sua maioria permanecem assintomática (doença subclínica), podendo tornar-se obstrutivas (angina estável), e quando rompida, provocam a trombose aguda, o que aumenta a probabilidade do indivíduo sofrer uma SCA⁴.

A DAC é uma doença multifatorial, e o risco de um indivíduo desenvolver uma doença aterosclerótica está influenciado pela presença de

fatores como idade, sexo, história familiar, tabagismo, obesidade, hipertensão, diabetes mellitus e dislipidemia⁴. Uma análise feita por Kassebaum et al.⁵ com dados do *Global Burden of Disease 2015* verificou que 85,3% da carga das doenças cardiovasculares podia ser explicada por 79 fatores de risco comportamentais, metabólicos, ambientais ou ocupacionais incluídos naquele estudo. Os quatro fatores de risco com maior contribuição para a carga de doença global naquele estudo (pressão arterial, tabagismo, glicemia e índice de massa corpórea) estão todos associados a um maior risco cardiovascular.

A DAC é hoje a principal causa de morte e incapacidade no mundo⁶. Segundo Wang et al.⁷ a taxa de mortalidade para cada 100.000 habitantes no mundo para as DAC no ano de 2015 foi de 285,5 (280,2 – 291,2). No ano de 1990 as mortes por doenças isquêmicas do coração representavam o 4º lugar no ranking das maiores causas de morte no mundo, ficando atrás de doenças infecciosas do trato respiratório inferior (1º lugar), diarreia (2º lugar), e nascimento prematuro (3º lugar)⁸. Na atualização mais recente do *Global Burden of Disease*, as mortes por doenças isquêmicas posicionam-se no primeiro lugar do ranking⁷. A taxa de mortalidade no ano de 2015 por DAC no mundo foi de 142,1 (139,5 – 145,2) por 100.000 habitantes ajustada para idade e sexo. O grupo de estudos ainda destaca um aumento de 41,7% no número absoluto de mortes por DAC entre 1990 e 2013⁹. Entretanto, ao se decompor esse aumento nos componentes de (I) crescimento populacional, (II) envelhecimento da população e (III) evolução da taxa de mortalidade ajustada, percebemos que o aumento do número de óbitos se deveu especialmente pelo efeito dos dois primeiros componentes (+25,1% e +55,0%, respectivamente), enquanto a taxa de mortalidade por DAC ajustada reduziu 39% nesse período.

Esse resultado é consistente com o cenário observado no Brasil por Mansur e Favarato¹⁰. Estes autores avaliaram as taxas de mortalidade por DAC no período de 1990 a 2009 e observaram, para todo o território nacional, uma redução da mortalidade por DAC ajustada de 23,4% nas mulheres e 29,5% nos homens. Restringindo-se ao Estado de São Paulo, essa redução foi de 36,4% nas mulheres e 44,6% nos homens, respectivamente.

1.2. Tratamento farmacológico na fase hospitalar da síndrome coronariana aguda

O manejo do paciente com SCA deve ter como enfoque: estabelecer o risco de complicações imediatas e tardias do indivíduo o mais precocemente possível; e promover tratamento adequado e completo o mais cedo possível¹. O tratamento farmacológico é definido pelo tipo de SCA e, no caso das SCASSST, pelo risco de novos eventos ou morte de causa cardiovascular estimado, por exemplo, pelo escore de risco TIMI². O escore de risco TIMI é composto por 7 variáveis de risco, sendo atribuído para cada variável 1 ponto: ≥ 65 de idade; ≥ 3 fatores de risco para doenças cardíacas; estenose coronariana prévia $\geq 50\%$; depressão do segmento ST $\geq 0,5$ mm; angina grave recente (< 24 horas); uso de aspirina em 7 dias anteriores; e biomarcadores cardíacos elevados. Após a avaliação, é considerado baixo risco indivíduos com escore de 0 a 2, risco intermediário escore de 3 ou 4 e ou alto risco escore de 5 a 7. Os primeiros dias de tratamento incluem internação hospitalar¹¹, com exceção dos indivíduos com angina instável de baixo risco. As primeiras horas da SCA são de grande importância para o prognóstico do indivíduo. Neste contexto, o diagnóstico e os procedimentos adequados, bem

como a prescrição da terapia medicamentosa, devem ser realizados precocemente ^{12,13}.

A composição do tratamento farmacológico na fase intra-hospitalar e o momento em que os fármacos são administrados também são determinados pela evolução do quadro clínico e ocorrência de contraindicações ao tratamento proposto. A tabela 1, compilada de diversas diretrizes atuais^{2,14,15}, mostra os principais grupos de medicamentos usados na fase intra-hospitalar do tratamento da síndrome coronariana aguda, o momento indicado para início do tratamento e suas principais contraindicações.

Tabela 1. Principais tratamentos farmacológicos para indivíduos com SCA. (continuação)

Medicamento	Indicação	Momento da primeira administração	Contraindicações
Aspirina	Para todos os indivíduos com SCA.	Na suspeita da SCA	Hipersensibilidade a salicilatos (pode ser substituído por clopidogrel); Risco de Sangramento.
Clopidogrel	Para indivíduos com AI de risco alto ou intermediário, IAMCSST ou IAMSSST.	Na confirmação diagnóstica e após avaliação do risco para novos eventos isquêmicos	Risco de Sangramento; Revascularização cirúrgica.
Heparina	Para indivíduos com IAMCSST ou SCASSST de risco moderado ou alto;	Na confirmação diagnóstica e após avaliação do risco para novos eventos isquêmicos e sangramentos	Risco de Sangramento; Revascularização cirúrgica.
Inibidores da glicoproteína IIb/IIIa	Para indivíduos com SCASSST e alto risco de novos eventos isquêmicos. O benefício é maior quando adotada estratificação invasiva precoce.	Na confirmação diagnóstica e após avaliação do risco para novos eventos isquêmicos e sangramentos	Risco de Sangramento; Revascularização cirúrgica.
Betabloqueadores	Para todos os indivíduos com SCA.	Com o paciente estável, nas primeiras 24 horas de tratamento, preferencialmente	Intervalo PR maior que 240 ms; Bloqueio atrioventricular de segundo ou terceiro grau; Asma ativa ou doença pulmonar reativa; Evidência de baixo débito ou sinais de insuficiência cardíaca.

Tabela 1. Principais tratamentos farmacológicos para indivíduos com SCA. (conclusão)

Medicamento	Indicação	Momento da primeira administração	Contraindicações
Nitratos	Para indivíduos com SCA com dor persistente ou recorrente, ou para diminuição da pós-carga no paciente com disfunção miocárdica	Na suspeita, em sala de emergência, e se houver recorrência da dor	Pressão arterial sistólica < 100 mmHg Uso prévio de sildenafil nas últimas 24 horas e tadalafina nas últimas 48 horas.
Inibidores da enzima conversora da angiotensina (IECA) e bloqueadores do receptor de angiotensina (BRA)	Para todos os indivíduos com SCA (principalmente se houver disfunção sistólica)	Com o paciente estável, nas primeiras 24 horas de tratamento, preferencialmente.	Hipotensão, disfunção renal, hipercalemia
Estatinas	Para todos os indivíduos com SCA	Durante a internação hospitalar, idealmente dentro das primeiras 24 horas após investigação do perfil lipídico.	Uso concomitante de fibratos (contraindicação relativa).
Trombolíticos	Pacientes com IAMCSST até 12h após o início da dor	Imediatamente após o diagnóstico (quadro clínico e eletrocardiograma).	Descritos na Tabela 2

Tabela 2. Contraindicações absolutas e relativas do uso dos Trombolíticos

Trombolíticos	
<i>Contraindicação absoluta</i>	<i>Contraindicação relativa</i>
Qualquer sangramento intracraniano prévio; AVC isquêmico nos últimos 3 meses; Dano ou neoplasia no sistema nervoso central; Trauma significativo na cabeça ou rosto nos últimos 3 meses; Sangramento ativo ou diátese hemorrágica (exceto menstruação); qualquer lesão vascular cerebral conhecida (malformação arteriovenosa); Dissecção aguda de aorta; discrasia sanguínea.	História de AVC isquêmico > 3 meses ou doenças intracranianas não listadas nas contra-indicações absolutas; Gravidez; Uso atual de antagonistas da vitamina K: quanto maior o INR maior o risco de sangramento; Sangramento interno recente < 2-4 semanas; Ressuscitação cardiopulmonar traumática e prolongada ou cirurgia de grande porte < 3 semanas; Hipertensão arterial não controlada (pressão arterial sistólica > 180 mmHg ou diastólica > 110 mmHg); Punções não compressíveis; História de hipertensão arterial crônica importante e não controlada; Úlcera péptica ativa; Exposição prévia à estreptoquinase (somente para estreptoquinase)

1.3. Frequência de uso e tempo para administração dos medicamentos na fase hospitalar da síndrome coronariana aguda

A qualidade do tratamento farmacológico da síndrome coronariana aguda é reflexo da existência de estratégias efetivas que garantam o tratamento oportuno dos indivíduos na fase hospitalar da doença. Os protocolos de tratamento farmacológico devem ser estabelecidos de acordo com a característica e capacidade do hospital, considerando que os primeiros minutos de tratamento são decisivos para o prognóstico do paciente com SCA¹⁶.

Estudos baseados em ensaios clínicos randomizados, executados com participantes selecionados, de populações geograficamente restritas, têm demonstrado que a qualidade do tratamento farmacológico na fase hospitalar de um evento de SCA está associada à sobrevida intra-hospitalar¹⁷ e após seis meses¹⁸.

Em consonância com os objetivos da presente dissertação, que serão apresentados no decorrer do texto, revisaremos a seguir dois aspectos principais da qualidade do tratamento farmacológico na fase intra-hospitalar da SCA: (1) a frequência da prescrição dos medicamentos indicados para tratamento e (2) o tempo decorrido até a administração do medicamento ao indivíduo. Nesta seção, daremos prioridade aos resultados encontrados em estudos observacionais¹⁹⁻²³ por se tratar de um cenário mais comparável ao da amostra estudada nessa dissertação.

A frequência de prescrição dos medicamentos utilizados para tratamento da SCA está associada a um melhor prognóstico clínico. Mukherjee et al.²⁴ avaliou 1.264 pacientes hospitalizados devido a um evento SCA e

descobriu que a proporção entre o número de medicamentos prescritos e do número de medicamentos indicados para o tratamento da SCA para cada paciente foi inversamente associado com a mortalidade de 6 meses. O uso de medicamentos antiplaquetários foi de 95,0%, o uso de betabloqueadores foi de 82,0%, o uso de inibidores da ECA foi de 60,0% e hipolipemiantes foram prescritos em 84,0%. A razão de chance para a morte para todos os medicamentos indicados usado (nível de adequação IV) versus nenhum dos medicamentos usados (nível de adequação 0) foi de 0,10 (IC de 95%, 0,03 para 0,42; p 0,0001); Da mesma forma, as probabilidades de mortalidade para nível de adequação em relação III vs. nível 0 era de 0,17 (IC de 95%, 0,04 para 0,75; p 0.0018), as probabilidades para o nível de adequação II vs. nível 0 contra foi de 0,18 (IC de 95%, 0,04 para 0,77; p 0.019), e as chances de nível de adequação I vs. nível 0 foi de 0,36 (95% CI, 0,08 para 1,75; p 0.20).

Peterson et al.¹⁷ analisou dados de 350 hospitais nos Estados Unidos para descrever a adesão com as diretrizes para o tratamento de SCA. Os hospitais foram divididos em quatro grupos de acordo com a distribuição de orientação a aderência as diretrizes em quartis. Eles observaram que a taxa de mortalidade diminuiu de 6,31% no primeiro quartil e de 4,15% no quarto quartil (p < 0,001). Além disso, eles descreveram que quando há um aumento de 10% na adesão as diretrizes para o tratamento de SCA dentro do hospital, pode-se associar com uma diminuição da probabilidade de morte no hospital dos seus pacientes (RC ajustado, 0,90; IC de 95 %, 0,84- 0,97; p < 0,001).

Cole et al.²⁵ em um estudo observacional australiano analisou resultados de 12.813 participantes em seis hospitais terciários após uma intervenção percutânea primária. A taxa de adesão aos medicamentos

prescritos durante a fase hospitalar de tratamento aumentou entre 2005 e 2010. Houve aumento na prescrição de aspirina (91,0% para 95,8%), clopidogrel (57,5% para 70,9%), betabloqueadores (59,8% para 69,9%), IECA/BRA (74,4% para 79,6%) e estatinas (94,0% para 95,5%) no período.

Alguns estudos nacionais também merecem destaque. No Brasil, Nicolau et al. ²⁶ analisou 71 hospitais, respeitando-se a proporcionalidade do país em relação à localização geográfica, com um número de 1.067 pacientes no total, com o objetivo de analisar o comportamento de serviços especializados no que se refere à utilização de tratamento para pacientes com diagnóstico de SCA. Foi analisado o uso de aspirina, clopidogrel, betabloqueador, estatina e terapêuticas de recanalização. A aspirina foi administrada para 89% dos pacientes nas primeiras 24 horas sendo nesse período prescrito para a Região Sudeste (87,9%, $p= 0,001$). O clopidogrel foi administrado nas primeiras 24 horas em 59,7% dos casos, sendo que, as populações das Regiões Sudeste (67,4%, $p<0,001$) tiveram maior chance de receber o clopidogrel. Em relação ao uso de betabloqueadores, 66,8% da população recebeu esse tipo de medicamento nas primeiras 24 horas, sendo que na Região Sudeste este número foi de 70,2% ($p= 0,001$). Quanto à utilização de inibidores da enzima de conversão da angiotensina (IECA) ou bloqueadores do receptor de angiotensina (BRA), observou-se que 67,2% dos pacientes receberam essa classe de medicamentos nas primeiras 24 horas. Já as estatinas foram prescritas a 78,7% da população nas primeiras 24 horas.

Wang et al. ²⁷ avaliou dados de 2.453 indivíduos com SCA de 65 hospitais brasileiros (cerca de 90% hospitais terciários) no estudo de registro *Acute Coronary Care Evolution of Practice Registry (ACCEPT)* no período de

agosto de 2010 a dezembro de 2011. Dentre os medicamentos analisados, a aspirina foi o medicamento mais prescrito nas primeiras 24 horas (97,6%). As estatinas também tiveram alta frequência de prescrição nas primeiras 24 horas (90,6%). No entanto, quando analisados os betabloqueadores (80,2%) e os IECA/BRA (67,9%), a frequência de prescrição nas primeiras 24 horas foi menor.

Marino et al.²⁸ avaliou 593 indivíduos diagnosticados com SCA, admitidos entre junho de 2013 e março de 2014, em seis hospitais de urgência de Montes Claros. Nesse estudo, descreveu o perfil clínico e epidemiológico dos participantes, com ênfase na avaliação dos desfechos dos pacientes atendidos no sistema hospitalar de urgência e seus indicadores de qualidade. Nas primeiras 24 horas de tratamento, 96,6% dos participantes receberam aspirina, 85,9% clopidogrel, 63,8% heparinas, 69,0% betabloqueadores, 81,3% estatinas e 67,1% IECA/BRA. Dentre os 181 pacientes que não receberam betabloqueador nas primeiras 24 horas, 39 (21,5%) apresentavam contraindicações ao uso de medicamento: 15 por choque cardiogênico, 12 por edema pulmonar e 12 por apresentarem uma frequência cardíaca (FC) < 60 batimentos/minuto. Foi observado também que 10 dos indivíduos estudados apresentaram complicações hemorrágicas, sendo nove com sangramento e um com acidente vascular cerebral hemorrágico.

Com relação ao tempo para tratamento, é frequente o uso do tempo decorrido até a realização de angioplastia como métrica de qualidade²⁹⁻³², para o qual há padrões bem definidos na literatura¹⁴. Com relação aos medicamentos utilizados, as descrições em estudos observacionais são mais raras. Informações detalhadas sobre o tempo decorrido até a administração

dos medicamentos, que não se limitem a descrever apenas a frequência de administração dentro das primeiras 24 horas, são, no geral, restritas à análise do uso de trombolíticos (tempo porta-agulha), em amostras pequenas de indivíduos com IAMCSST. Omraninava et al.³³ analisaram 110 indivíduos com diagnóstico de IAMCSST em um estudo transversal que forma submetidos a tratamento com estreptoquinase, no hospital Imam Hussein em Teerã, no Irã, em 2010. Os resultados indicaram que o tempo médio de porta-balão foi de $66,39 \pm 29,17$ minutos (IC, 20 - 185 minutos). Entre os pacientes avaliados, o intervalo de tempo médio entre o início da dor torácica e a admissão foi de 136,16 minutos (IC, 35 - 747 minutos). Outro pequeno estudo na Nova Zelândia, Jordan e Caesar³⁴ incluiu 25 prontuários de adultos hospitalizados com diagnóstico de IAMCSST e observaram que 36% dos indivíduos receberam terapêutica trombolítica mais de 30 minutos após a chegada no hospital. No Brasil, Maier e Martins³⁵ em seu estudo longitudinal, descritivo-exploratório realizado em um hospital terciário no sul do país, no período novembro de 2012 a março de 2013, analisaram 94 indivíduos, sendo que 34% apresentaram IAMCSST. Destes, 62,5% dos indivíduos receberam tratamento de reperfusão, sendo que, o tempo porta-balão foi de $122 \pm 54,5$ minutos.

O presente trabalho tem por objetivo abordar aspectos da qualidade do tratamento farmacológico (frequência de uso e tempo para administração de medicamentos), durante a fase hospitalar da síndrome coronariana aguda, em um subgrupo de participantes do Estudo de Registro de Insuficiência Coronariana (ERICO). Nesta dissertação, em consonância com o artigo já publicado pelo aluno durante sua pós-graduação³⁶ os dados sobre tempo para tratamento com aspirina, clopidogrel, heparina e trombolíticos (nos

participantes em que esta estratégia foi adotada) serão apresentados de acordo com a unidade de saúde de primeiro contato dos participantes do estudo durante o evento índice. Esta abordagem foi adotada pois a forma de acesso ao hospital (procura direta ou encaminhamento) é um potencial determinante do tempo para tratamento. A segunda fase da dissertação detalha a frequência de uso, motivos de não-administração e suspensão de medicamentos habitualmente utilizados no tratamento das síndromes coronarianas agudas, restringindo-se a amostra aos que procuraram diretamente o hospital.

2. OBJETIVOS

2.1. Gerais

- Caracterizar o tratamento farmacológico para síndromes coronarianas agudas nos participantes do estudo ERICO.

2.2. Específicos

- Descrever o tempo para administração de aspirina, clopidogrel e heparina nos participantes do estudo ERICO.
- Descrever o tempo para administração de trombolíticos nos participantes do estudo ERICO com IAMCSST nos quais esta foi a estratégia de reperfusão selecionada.
- Verificar se o tempo para administração de aspirina, clopidogrel, heparina e trombolíticos difere entre os participantes que se dirigiram diretamente ao hospital e aqueles que vieram encaminhados de unidade de atenção primária.
- Verificar a frequência de administração, causas de não-administração e/ou suspensão de aspirina, clopidogrel, betabloqueadores, heparina e IECA/BRA nos participantes do estudo ERICO que procuraram diretamente o hospital.

3. MÉTODOS

3.1. O estudo ERICO

3.1.1. Desenho e população do estudo

ERICO se trata de um estudo de coorte prospectivo, com 1085 indivíduos incluídos de fevereiro de 2009 a dezembro de 2013, atendidos no Hospital Universitário da USP por síndrome coronariana aguda. Os critérios de inclusão no estudo ERICO encontram-se explicitados no quadro 1. O HU é um hospital de base comunitária e de média complexidade que atende à população do Butantã, sendo também local de estágio dos alunos da Faculdade de Medicina da USP e unidade de suporte à pesquisa clínica na USP. O Hospital conta com 260 leitos de internação, atendimento ambulatorial, setor de emergência e unidade de terapia intensiva atendendo ao distrito do Butantã com população estimada em 478.080 habitantes ³⁷. Atualmente e durante o período de estudo, o pronto socorro do HU-USP, além do atendimento de demanda espontânea, é serviço de referência para unidades de atenção primária da região, incluindo cinco unidades de Atendimento Médico Ambulatorial (AMA). A referência terciária na área de cardiologia no HU-USP é o Instituto do Coração do Hospital das Clínicas, localizado a 8 km de distância.

Quadro 1. Critérios de inclusão no Estudo ERICO:

1. Ter 18 anos de idade ou mais;
2. Diagnóstico de um dos subtipos de SCA de acordo com os critérios abaixo definidos (40):

Infarto agudo do miocárdio (IAM): sintomas consistentes com isquemia miocárdica dentro das 24 horas da admissão hospitalar e troponina I acima do valor do percentil 99 e coeficiente de variação abaixo de 10%, conforme o kit utilizado ^{38, 39}.

I. Infarto agudo do miocárdio com supradesnivelamento do segmento ST (IAMCSST): Presença dos três critérios a seguir: (a) Critério clínico-laboratorial para IAM; (b) Elevação persistente do segmento ST ≥ 1 mm em duas derivações eletrocardiográficas contíguas ou (c) presença de BRE novo ou supostamente novo.

II. Infarto agudo do miocárdio sem supradesnivelamento do segmento ST (IAMSSST): (a) Critério clínico-laboratorial para IAM; (b) Ausência de elevação persistente do segmento ST ≥ 1 mm em duas derivações eletrocardiográficas contíguas bem como ausência de BRE novo ou supostamente novo.

III. Angina instável (AI): Presença dos seguintes critérios: (a) Sintomas compatíveis com isquemia miocárdica nas últimas 24 horas e (b) Ausência de diagnóstico de IAM, associados a pelo menos um dos cinco critérios a seguir: 1. história de DAC prévia; 2. estratificação de DIC não-invasiva positiva; 3. alterações dinâmicas ou evolutivas no ECG; 4. troponina I

> 0.4 ng/ml (valor acima do percentil 99 para todos os kits utilizados) ou 5. concordância diagnóstica entre dois médicos independentes.

3. Concordar em assinar o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (Anexo)

3.1.2. Protocolo do estudo ERICO

3.1.2.1. Durante a fase hospitalar

Entrevistadores treinados obtêm dados referentes a (i) características sociodemográficas; (ii) origem do paciente (de unidades de atenção primária, SAMU ou busca direta ao hospital); (iii) fatores de risco cardiovascular (hipertensão, diabetes, obesidade, dislipidemia, tabagismo atual ou pregresso, antecedente pessoal e familiar de doença coronariana (DC), sedentarismo, uso de cocaína e menopausa para as mulheres); (iv) antecedentes de insuficiência cardíaca e acidente vascular encefálico; (v) uso de medicamentos; (vi) consumo de cafeína; (vii) sintomas depressivos, pela aplicação de breve questionário para avaliação de sintomas depressivos (*Patient Health Questionnaire-PHQ-9*)⁴⁰.

A equipe médica do estudo revisa o prontuário e verifica informações sobre os sintomas cardiovasculares (incluindo detalhes sobre a dor no peito), exame clínico de entrada (pressão arterial, pulso, saturação de oxigênio), eletrocardiograma (ECG) e exames laboratoriais (quadro 2). Um farmacêutico compila informações sobre o tratamento clínico intra-hospitalar. Finalmente, todos os participantes são convidados a uma coleta de sangue para armazenamento no biobanco do estudo. Este material biológico é estocado em tanques de nitrogênio líquido. As amostras de material biológico colhidas no

estudo são centrifugadas até 30 minutos após a coleta. De cada participante são estocados na coleta em jejum e após 30 dias três amostras de soro, duas amostras de plasma-EDTA e uma amostra de plasma-citrato. O material fica guardado em palhetas (*straws*) de 0,5 ml em tanque de nitrogênio a -180°C que faz parte da bioteca do Hospital Universitário – USP em funcionamento desde julho de 2008, financiada pelo Estudo Longitudinal de Saúde do Adulto – ELSA-Brasil (FINEP e CNPq) e da Rede Nacional de Pesquisa Clínica (FINEP). Como o ERICO é um estudo observacional, o tratamento não seguiu protocolo específico, tendo sido determinado pela equipe assistencial.

Quadro 2. Exames laboratoriais realizados na entrada do estudo ERICO

Exames séricos realizados: ureia, creatinina, potássio, sódio, glicose, creatinofosfoquinase fração MB sérica (CKMB), troponina I, hemoglobina, hematócrito, leucócitos e plaquetas.

3.1.2.2. Acompanhamento após 30 dias do evento índice

Os participantes são reavaliados por um médico da equipe do estudo 30 dias após o evento agudo. Neste ponto, são obtidos dados adicionais sobre a estratificação de risco cardiovascular e função ventricular. Para essa finalidade, foram coletados resultados de teste de esforço, cintilografia miocárdica, ecocardiograma (de repouso ou estresse), tomografia de coronárias e cateterismo cardíaco, quando disponíveis. Além disso, verificou-se a realização de procedimentos durante a internação, com especial interesse em angioplastia transluminal coronariana (ATC) e / ou cirurgia de revascularização do miocárdio (RM), urgente ou programada.

Seguindo o protocolo do estudo principal, entrevistadores treinados obtiveram dados sobre o uso de medicamentos, sintomas depressivos (PHQ-9)⁴⁰, questionário de frequência alimentar, atividade física (Questionário Internacional de Atividade Física IPAQ)^{41,42}, atividade sexual e apneia do sono (questionário de Berlim)⁴³. Exames complementares realizados por protocolo na consulta de 30 dias estão explicitados no quadro 3. Também é realizada nova coleta de sangue para estocagem no biobanco do estudo.

Quadro 3. Exames complementares realizados na consulta de seguimento de 30 dias do Estudo ERICO

(a) Exames complementares séricos realizados 30 dias após a admissão hospitalar: teste de tolerância oral à glicose, colesterol total e frações, triglicérides, ácido úrico, AST, ALT, ureia, creatinina e microalbuminúria.

(b) Medidas clínicas do grau de doença aterosclerótica e microvascular: Avaliação da medida da espessura de média-íntima de carótidas, da velocidade de onda de pulso (VOP), variabilidade da frequência cardíaca (VFC), avaliação da presença de esteatose hepática e da retinografia.

Para os participantes que estão impossibilitados de comparecer à consulta de 30 dias, as informações sobre ocorrência de desfechos, uso de medicamentos e aplicação dos questionários supracitados são realizadas por telefone. Além disso, realiza-se a revisão do prontuário médico.

3.1.2.3 Seguimento em longo prazo e desfechos do estudo ERICO

Seis meses após o evento índice e anualmente, todos os participantes foram contatados por telefone para atualizar as informações sobre o estado

vital, a história cardiovascular, medicamentos, ingestão de cafeína, sintomas depressivos, a atividade sexual e física e apneia do sono.

Os desfechos de interesse para este estudo são a ocorrência de novo episódio de SCA, cateterismo cardíaco, angioplastia, revascularização miocárdica (não devidos ao evento índice), acidente vascular cerebral, e mortalidade, geral e por doença cardiovascular. Todos os eventos referidos pelos participantes foram investigados e validados pela equipe médica do estudo, com revisão de prontuários: dois médicos independentes avaliaram o episódio e se os dois concordaram que se tratava de um desfecho relacionado ao estudo confirmaram-se o evento; em caso de não concordância, um terceiro médico avaliaria o caso e se necessário, faria uma reunião da equipe até que houvesse um consenso. Dados sobre o estado vital dos participantes foram complementados pela pesquisa em fontes oficiais de mortalidade. Esta estratégia incluiu os indivíduos que estão perdidos durante o follow-up ou que morreram desde o último contato ^{44 - 46}.

3.2. Metodologia do estudo ancilar sobre a frequência de uso e tempo para administração dos medicamentos

3.2.1. Casuística do estudo ancilar

Neste estudo complementar, incluímos 746 participantes do ERICO, inseridos entre fevereiro de 2009 e dezembro de 2012 que foram a unidades de atenção primária ou diretamente ao hospital. É importante ressaltar, para as finalidades deste estudo ancilar, que a maioria dos casos encaminhados das unidades de atenção primária vieram de unidades AMA. Em todas as análises apresentadas nesta dissertação, os raros indivíduos encaminhados de unidades básicas de saúde (não-AMA) foram excluídos, pelo entendimento de que a dinâmica de atendimento era bastante diferente da encontrada nos pacientes atendidos em unidades AMA.

O presente estudo foi desenvolvido em duas fases. A fase 1 corresponde à descrição da amostra e avaliação do tempo do contato médico ao tratamento farmacológico, de acordo com a unidade de primeiro contato (AMA ou HU). Nesta fase, estão descritos os dados de todos os 746 participantes deste estudo ancilar para os quais foi possível obter informações completas sobre o tempo decorrido entre o contato com a primeira unidade de saúde e a administração de aspirina, clopidogrel e heparina (Figura 1).

Na fase 2, foram revisados os prontuários de 563 participantes do estudo que vieram diretamente ao HU, e descritos a frequência de administração dos betabloqueadores, inibidores da enzima conversora de angiotensina (IECA) / bloqueadores dos receptores da angiotensina II (BRA), estatinas, nitratos e morfina; e os motivos de suspensão e contra-indicações da

aspirina, clopidogrel, heparinas, betabloqueadores e IECA/BRA. A Figura 1 mostra, em detalhe, a definição da amostra do estudo.

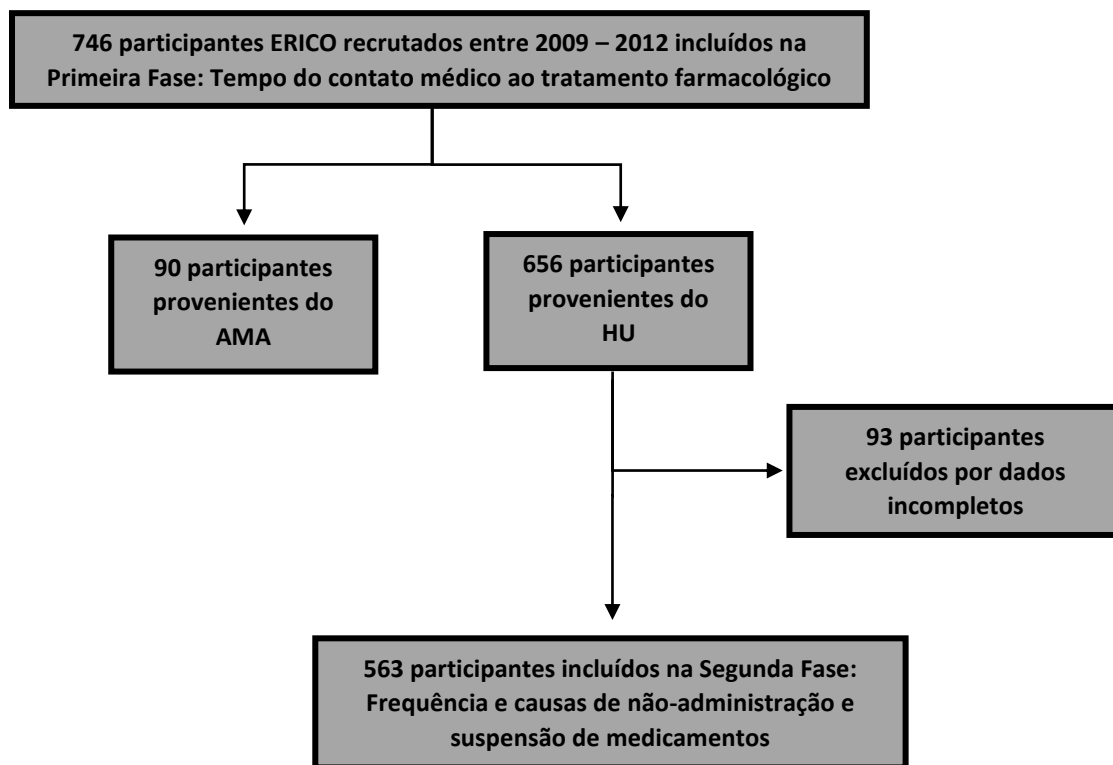


Figura 1: Amostra do estudo ancilar

3.2.2. Primeira fase: tempo do contato médico ao tratamento farmacológico

Conforme descrito, nesta fase foram revisados os dados de 746 participantes para determinar as características desses indivíduos na linha de base. Para os 746 participantes nos quais a informação necessária para a avaliação do tempo para tratamento medicamentoso estava completamente disponível, foram determinados o tempo para tratamento e a frequência de administração da aspirina, clopidogrel e heparina (em todos os subtipos de SCA), bem como o tratamento com trombolítico (ativadores do plasminogênio dos tecidos e estreptoquinase, para os participantes com IAMCSST).

Com base nos prontuários, também recuperamos a hora de chegada à unidade de primeiro contato o tempo para administração desses medicamentos, administrados tanto nas unidades de atenção primária ou no hospital. Todos os medicamentos estavam disponíveis no hospital durante o período do estudo. Aspirina estava disponível nas unidades de atenção primária durante o estudo, e o clopidogrel estava disponível em apenas uma unidade de atenção primária, durante os últimos meses do estudo. Heparina e agentes trombolíticos não estavam disponíveis nas unidades de atenção primária.

A hora de chegada foi definida como a hora que o paciente chegou à unidade de primeiro contato. O tempo para tratamento foi definido como o tempo entre a chegada do paciente à unidade de primeiro contato e a administração do medicamento. Para a análise principal, categorizamos o tempo para tratamento com um ponto de corte de 3 horas. Hipertensão, diabetes, dislipidemia e diagnóstico prévio de doença arterial coronária (DAC) foram definidos por auto relato. Tabagismo foi classificado como “nunca fumou”, “fumante no passado”, ou “fumante atual”. Nível de escolaridade foi definido por auto relato e classificado como “sem educação formal”, “1 a 7 anos de educação formal” e ≥ 8 anos de educação formal.

3.2.3. Segunda fase: frequência, causas de não-administração e causas de suspensão de medicamentos

Para a segunda fase do estudo, foram revisados prontuários dos 656 participantes da primeira fase do estudo em que o hospital foi a unidade de primeiro contato. Dados completos (prescrições, evoluções médicas, evoluções de enfermagem e resultados de exames laboratoriais) para a análise da

frequência, causas de não administração e causas de suspensão de medicamentos puderam ser obtidos de 563 (85,8%) participantes.

Os prontuários desses participantes foram revistos para determinar a frequência de administração, motivos de não administração e motivos de suspensão dos seguintes medicamentos: aspirina, clopidogrel, heparina, betabloqueadores, IECA e BRA. Adicionalmente, descrevemos a frequência de administração de estatinas, nitratos e morfina no tratamento do evento índice. “Não administração” foi definida quando os medicamentos não estavam prescritos desde a admissão do paciente ao HU até o momento de alta hospitalar. “Suspensão” foi definida quando medicamentos inicialmente prescritos, deixaram de sê-lo a partir de uma data de internação (com exceção feita à suspensão de heparina após oito dias de internação) (2) ou quando este item na prescrição continha a palavra “suspensão”, e o paciente não recebeu o medicamento.

Para cada classe de medicamentos foram identificadas as causas da não administração e da suspensão dos medicamentos. Os motivos foram identificados de forma que os mesmos poderiam se repetir para as duas causas, conforme explicitado na tabela 3 e descritos nos resultados.

Tabela 3. Descrição das causas da não administração e de suspensão da classe dos medicamentos avaliados no Estudo ERICO (continuação)

Medicamento	Causa	Descrição
Aspirina	Alergia	Auto relato, ou observada durante o atendimento
	Sangramento ou risco de sangramento	Contagem de plaquetas inferior a 100.000, ou qualquer sangramento ativo, como melena, hematêmese ou sangramento intracraniano
	Cirurgia de Revascularização	Programação ou realização de cirurgia de revascularização.
Clopidogrel	Sangramento ou risco de sangramento	Contagem de plaquetas inferior a 100.000, ou qualquer sangramento ativo, como melena, hematêmese ou sangramento intracraniano
	Cirurgia de Revascularização	Programação ou realização de cirurgia de revascularização.
Heparina	Sangramento ou risco de sangramento	Contagem de plaquetas inferior a 100.000, ou qualquer sangramento ativo, como melena, hematêmese ou sangramento intracraniano
	Cirurgia de Revascularização	Programação ou realização de cirurgia de revascularização.
	Síndrome coronariana de baixo risco	Dor de curta duração, ausência de dor no repouso, ausência de alterações eletrocardiográficas, CKMB e troponina
	Realização de cateterismo cardíaco	Programação ou realização de cateterismo cardíaco
Betabloqueadores	Broncoespasmo	Auto relato de asma ou de doença pulmonar obstrutiva crônica (DPOC) ou broncoespasmo evidenciado durante o atendimento
	Bradycardia	Frequência cardíaca (FC) inferior a 50 bpm

Tabela 3. Descrição das causas da não administração e de suspensão da classe dos medicamentos avaliados no Estudo ERICO (conclusão)

Medicamento	Causa	Descrição
Betabloqueadores	Choque/hipotensão	Diagnóstico de choque ou hipotensão em prontuário, pressão arterial sistólica (PAS) inferior a 100 mmHg ou pressão arterial diastólica (PAD) inferior a 60 mmHg
	Insuficiência Cardíaca (IC)	Auto relato de IC, exame clínico compatível com IC (cardiomegalia, edema pulmonar, edema de membros inferiores, estase jugular) ou uso de drogas vasoativas
	Realização de teste não-invasivo de diagnóstico ou estratificação	Programação ou realização de teste não-invasivo de diagnóstico ou estratificação
IECA/BRA	Insuficiência Renal Crônica (IRC)	Creatinina sérica superior a 2,5 mg/dl cronicamente ou supostamente crônica ou terapia de substituição renal
	Choque/hipotensão	Diagnóstico de choque ou hipotensão em prontuário, pressão arterial sistólica (PAS) inferior a 100 mmHg ou pressão arterial diastólica (PAD) inferior a 60 mmHg
	Insuficiência Renal Aguda (IRA)	Creatinina sérica superior a 2,5 mg/dl agudamente ou supostamente aguda ou superior a 1,5 mg/dl com elevação de ao menos 0,5 mg/dl após introdução de IECA/BRA
	Hipercalemia	Potássio sérico superior a 5,5 mEq/L

IECA/BRA: Inibidores da Enzima Conversora de Angiotensina e Bloqueadores dos Receptores de Angiotensina II

Quando o motivo de não administração ou suspensão de um medicamento não estava explicitamente descrito no prontuário médico, procuramos identificar, dentre os dados presentes no prontuário, se havia a caracterização de um dos motivos descritos no quadro 4. Essas causas “deduzidas” de não administração ou suspensão são descritas em separado nos resultados. Assim, os motivos de não administração ou suspensão foram categorizados como “sem causa descrita no prontuário”, “motivo deduzido” e “motivo explicitado no prontuário”.

3.3. Análise estatística

As variáveis categóricas são apresentadas como contagens e proporções absolutas, e comparadas pelo teste do qui-quadrado e pelo teste exato de Fisher quando aplicável. Devido à distribuição não-normal de idade da amostra, apresentamos idade (em anos) como mediana e intervalo interquartil, e comparamos distribuições de idade entre os grupos utilizando o teste de Kruskal-Wallis. Tempo para tratamento foi analisado para participantes com SCASST e IAMCSST separadamente. Na Fase 1 do estudo, apresentamos a análise bivariada para a associação entre a unidade de primeiro contato e tempo para tratamento utilizando um ponto de corte de 3 horas. Construimos modelos de regressão logística binária brutos e ajustados para estudar se a unidade do primeiro contato influenciou o tempo para tratamento. O modelo ajustado 1 está ajustado para idade, sexo, subtipo de SCA e nível de escolaridade. O modelo ajustado 2 está ajustado para as variáveis incluídas no modelo ajustado 1 mais tabagismo. Em todos os modelos, a variável dependente foi o tempo para tratamento, categorizado com um ponto de corte de 3 horas. Optamos para a utilização de dois modelos de

análise ajustado para ficar condizente com a análise do artigo publicado. Resultados do teste Hosmer-Lemeshow evidenciaram ajuste adequado para todos os modelos completos. Na Fase 2 do estudo, aplicamos o teste do qui-quadrado e quando aplicável, o teste exato de Fisher. O nível de significância foi definido em 0,05. Usamos o software R, versão 3.2.0⁴⁷ para conduzir essas análises.

3.4. Considerações éticas

O protocolo do estudo estava de acordo com a Declaração de Helsinque. O Comitê de Ética em Pesquisa do HU-USP aprovou o protocolo da pesquisa (Comitê de Aprovação Ética 866/08). O consentimento livre e esclarecido foi obtido de todos os pacientes com SCA internados no hospital que concordaram em participar deste estudo, e cada indivíduo recebeu uma cópia do formulário de consentimento.

4. RESULTADOS

4.1. Primeira fase: tempo do contato médico ao tratamento farmacológico

A tabela 4 mostra as características basais da amostra do estudo. No grupo de indivíduos que foram a unidades de atenção primária, observamos uma maior proporção de fumantes. Ambos os grupos eram similares de acordo com as outras características, incluindo idade, frequência de hipertensão, diabetes, dislipidemia ou doença arterial coronariana prévia.

Tabela 4. Características basais da amostra do estudo

	Atenção Primária N = 90	Hospital N = 656	Total N = 746	p
Idade (anos)				0,64
Mediana	61,0	62,0	62,0	
Intervalo Interquartil	53,0 – 71,0	53,0 – 72,3	53,0 – 72,0	
Sexo Masculino	59 (65,6%)	380 (57,9%)	439 (58,9%)	0,21
Nível de Escolaridade				0,13
Educação não formal	15 (16,7%)	76 (11,6%)	91 (12,2%)	
1 a 7 anos	43 (47,8%)	279 (42,6%)	322 (43,2%)	
8 ou mais anos	32 (35,6%)	300 (45,8%)	332 (44,6%)	
Subtipos da SCA				
IAMCSST	21 (23,3%)	188 (28,7%)	209 (28,0%)	
IAMSSST	34 (37,8%)	270 (41,2%)	304 (40,8%)	
AI	35 (38,9%)	198 (30,2%)	233 (31,2%)	
Hipertensão	71 (78,9%)	493 (76,8%)	564 (77,0%)	0,75
Diabetes	31 (34,8%)	254 (39,7%)	285 (39,1%)	0,43
Dislipidemia	44 (54,3%)	309 (53,6%)	353 (53,6%)	0,99
Sedentarismo	66 (76,7%)	438 (71,1%)	504 (71,8%)	0,33
Tabagismo				0,044
Nunca	31 (35,2%)	195 (31,5%)	226 (31,9%)	
Passado	22 (25,0%)	237 (38,2%)	259 (36,6%)	
Atual	35 (39,8%)	188 (30,3%)	223 (31,5%)	
DAC prévia	26 (30,6%)	176 (29,2%)	202 (29,4%)	0,89

SCA: síndrome aguda coronariana; IAMCSST: infarto agudo do miocárdio com elevação do segmento ST; IAMSSST: infarto agudo do miocárdio sem elevação do segmento ST; AI: angina instável; DAC: doença arterial coronariana.

A tabela 5 demonstra a proporção de indivíduos que receberam aspirina, clopidogrel, ou heparina durante o evento índice de SCA, de acordo com a unidade de primeiro contato.

Tabela 5. Participantes que receberam aspirina, clopidogrel e heparina durante o evento de SCA, de acordo com a unidade de primeiro contato.

Medicamento	Unidade de Primeiro Contato		Hospital (N=656)	p*
	Atenção Primária (N=90)			
	Recebido na unidade de Atenção Primária	Recebido em qualquer unidade		
Aspirina	68 (75,6%)	90 (100%)	645 (98,3%)	0,38
Clopidogrel	2 (2,2%)	88 (97,8%)	632 (96,3%)	0,76
Heparina	0	88 (97,8%)	627 (95,6%)	0,57

*Apresentamos valores de p (teste exato de Fisher) comparando a frequência de administração de aspirina, clopidogrel e heparina em qualquer momento, de acordo com a primeira unidade de contato.

O uso dos medicamentos durante o evento índice foi praticamente universal. Além disso, vimos que 93,6%, 86,1% e 86,5% dos participantes do estudo receberam aspirina, clopidogrel e heparina, respectivamente, durante as primeiras 24 horas de internação. Embora aspirina estivesse disponível em todas as unidades de atenção primária durante o período do estudo, observamos que quase um quarto (24,4%) dos participantes que tiveram o primeiro contato em unidades de atenção primária não receberam aspirina até que chegassem ao hospital. A maioria desses participantes que foram a unidades de atenção primária e não receberam aspirina tiveram diagnóstico de SCA sem elevação do segmento ST. A aspirina foi administrada, em unidades de atenção primária, para 48/69 (69,6%) dos participantes com SCA sem elevação do segmento ST e 20/21 (95,2%) dos participantes com IAMCSST.

A tabela 6 apresenta o número de indivíduos que receberam aspirina, clopidogrel e heparina até 3 horas após a chegada na unidade do primeiro contato. Para indivíduos com SCA sem elevação do segmento ST, aqueles que foram a unidades de atenção primária receberam aspirina em até 3 horas mais frequentemente. Resultados similares foram observados em pacientes com IAMCSST. Por outro lado, heparina foi administrada dentro das 3 primeiras horas mais frequentemente no grupo que procurou diretamente o hospital. Isto ocorreu tanto na sub-amostra de participantes com SCA sem elevação do segmento ST quanto naqueles com IAMCSST.

Tabela 6. Proporção de participantes do ERICO que receberam aspirina, clopidogrel e heparina até 3 horas após a chegada, de acordo com o subtipo de SCA

SCA sem elevação do segmento ST	Atenção primária	Hospital	p*
	N = 69	N = 468	
Aspirina	53 (76,8%)	246 (52,6%)	<0,001
Clopidogrel	15 (21,7%)	152 (32,5%)	0,097
Heparina	8 (11,6%)	125 (26,7%)	0,010
IAMCSST	Atenção primária	Hospital	p*
	N = 21	N = 188	
Aspirina	21 (100%)	133 (70,7%)	0,009
Clopidogrel	7 (33,3%)	99 (52,7%)	0,15
Heparina	3 (14,3%)	73 (38,8%)	0,048

*Usamos os testes qui-quadrado e teste exato de Fisher para comparação. IAMCSST: Infarto agudo do miocárdio com elevação do segmento ST.

Dos 209 participantes com IAMCSST em nossa amostra, identificamos 107 que receberam tratamento trombolítico como estratégia de reperfusão. Encontramos uma associação não-significativa em relação a um tempo mais curto para tratamento trombolítico naqueles indivíduos que foram diretamente

ao hospital (N=83, 87,4%) em comparação àqueles que procuraram unidades de atenção primária (N=8, 66,7%, $p=0,079$ para comparação) usando um ponto de corte de 3 horas. Contudo, o tamanho menor da sub-amostra limitou o poder dessa análise.

A tabela 7 mostra as razões de chance (RC) da associação entre menor tempo entre a chegada e o tratamento médico (variável dependente, binária, com corte em 3 horas), e o primeiro contato em unidades de atenção primária (variável independente).

Tabela 7. Razões de chance (intervalos de confiança de 95%) para o tempo mais curto (ponto de corte de 3 horas) da chegada até o tratamento farmacológico

	Modelo não-ajustado	Modelo ajustado 1	Modelo ajustado 2
Aspirina			
Hospital	1,0 (Referência)	1,0 (Referência)	1,0 (Referência)
Atenção Primária	3,38 (1,93 – 5,93)	3,66 (2,06 – 6,51)	3,65 (2,04 – 6,52)
Clopidogrel			
Hospital	1,0 (Referência)	1,0 (Referência)	1,0 (Referência)
Atenção Primária	0,52 (0,31 – 0,87)	0,52 (0,31 – 0,87)	0,49 (0,29 – 0,83)
Heparina			
Hospital	1,0 (Referência)	1,0 (Referência)	1,0 (Referência)
Atenção Primária	0,32 (0,17 – 0,62)	0,33 (0,17 – 0,63)	0,32 (0,16 – 0,62)

*Participantes que foram diretamente ao hospital são o grupo de referência. O modelo ajustado 1 inclui as variáveis idade, sexo, subtipo de SCA e nível de escolaridade. O modelo ajustado 2 inclui as variáveis do modelo ajustado 1 mais tabagismo.

Após ajuste por idade, sexo, subtipo de SCA, nível de escolaridade e tabagismo, observamos que o contato inicial em unidades de atenção primária mostrou-se diretamente associado com o tempo para tratamento com aspirina abaixo de 3 horas ($p < 0,001$), mas inversamente associado ao tempo para tratamento com clopidogrel ($p = 0,009$) e heparina ($p = 0,001$), abaixo de 3 horas. Para a sub-amostra de indivíduos com IAMCSST que receberam terapia trombolítica, não encontramos associação significativa entre a unidade de primeiro contato e tempo para tratamento com terapia trombolítica abaixo de 3 horas em modelos ajustados ($p = 0,18$). Conforme dito anteriormente, o tamanho restrito da sub-amostra pode ter impactado o poder da análise,

4.2. Segunda fase: frequência, causas de não-administração e causas de suspensão de medicamentos

Esta segunda fase do estudo foi realizada nos participantes que procuraram o HU como primeira unidade de atendimento ($N = 656$). Foi possível coletar dados completos de prontuários para esta segunda fase de 563 (85,8%) participantes. Nesta sub-amostra de participantes da segunda fase do estudo, 162 (28,8%) tiveram diagnóstico de IAMCSST, 232 (41,2%) tiveram diagnóstico de IAMSSST e 169 (30,0%) tiveram diagnóstico de AI.

A tabela 8 mostra a frequência de administração de aspirina, clopidogrel, heparinas, estatinas, betabloqueadores, IECA ou BRA, nitratos e morfina dentro das primeiras 24 horas. Observou-se que os participantes com AI receberam clopidogrel e estatina com menor frequência (93,5%, 87,0% respectivamente). Adicionalmente, quando analisamos a frequência de administração da morfina, os participantes com diagnóstico de IAMCSST

receberam mais frequentemente esse medicamento, comparado com os participantes com SCA sem elevação de ST.

Tabela 8. Administração de aspirina, clopidogrel, heparina, estatinas, betabloqueadores, IECA/BRA, nitratos e morfina durante o tratamento hospitalar dos 563 participantes avaliados na segunda fase do estudo

Medicamento	IAMCSST	IAMSSST	AI	Total	P
Aspirina	158 (97,5%)	229 (98,7%)	165 (97,6%)	552 (98,0%)	0,592
Clopidogrel	159 (98,1%)	226 (97,4%)	158 (93,5%)	543 (96,4%)	0,043
Heparinas	153 (94,4%)	228 (98,3%)	160 (94,7%)	541 (96,1%)	0,081
Estatinas	152 (93,8%)	217 (93,5%)	147 (87,0%)	516 (91,7%)	0,032
Betabloqueadores	138 (85,2%)	194 (83,6%)	142 (84,0%)	474 (84,2%)	0,914
IECA/BRA	136 (84,0%)	201 (86,6%)	132 (78,1%)	469 (83,3%)	0,075
Nitratos	95 (58,6%)	119 (51,3%)	95 (56,2%)	309 (54,9%)	0,324
Morfina	37 (22,8%)	30 (12,9%)	9 (5,3%)	76 (13,5%)	<0,001

IECA/BRA: Inibidores da Enzima Conversora de Angiotensina e Bloqueadores dos Receptores de Angiotensina II

A tabela 9 relata a existência (explícita ou deduzida) da não administração de aspirina, clopidogrel, heparina, betabloqueador e IECA/BRA nos participantes dessa fase do estudo, baseado nos dados do prontuário. Na maioria dos casos (64,0%), a causa de não administração não estava descrita em prontuário, explícita ou indiretamente. Vale ressaltar que, na presença de uma contraindicação, a mesma deveria estar descrita em prontuário. Os medicamentos das classes das estatinas, nitratos e morfina não foram estudados, uma vez que a indicação desses medicamentos na SCA não é universal. Em parte dos participantes para os quais não foi prescrito betabloqueador (28,1%) e IECA ou BRA (12,8%) foi possível derivar dos dados de prontuário os motivos para a não prescrição (conforme a tabela 3, apresentado na seção de métodos), embora estas não estivessem explícitas.

Tabela 9. Existência (explícita ou deduzida) da não administração dos medicamentos aspirina, clopidogrel, heparina, betabloqueador e IECA/BRA em prontuário.

Medicamento	Sem causa descrita no prontuário	Motivo deduzido	Motivo explicitado no prontuário	N
Aspirina	6 (54,5%)	0	5 (45,5%)	11
Clopidogrel	18 (90,0%)	0	2 (10,0%)	20
Heparina	18 (81,8%)	0	4 (18,2%)	22
Betabloqueador	39 (43,8%)	25 (28,1%)	25 (28,1%)	89
IECA/BRA	70 (74,4%)	12 (12,8%)	12 (12,8%)	94

IECA/BRA: Inibidores da Enzima Conversora de Angiotensina e Bloqueadores dos Receptores de Angiotensina II

A tabela 10 apresenta as causas de não administração dos medicamentos quando as mesmas estavam explicitadas ou deduzidas através das condições clínicas dos participantes evoluídas no prontuário. Podemos

observar que a não administração de aspirina, clopidogrel e heparina é um evento raro, e geralmente ligada a um maior risco de sangramento.

Dentre os 50 participantes com motivo explícito ou deduzido no prontuário para não administração de betabloqueadores, a Insuficiência Cardíaca (IC) descompensada foi apontada como causa em 32,0% dos casos e o choque ou hipotensão em 28,0%. Com relação à não administração de IECA/BRA, a causa mais frequentemente apontada foi choque ou hipotensão (58,4% dos casos com motivo explícito ou deduzido no prontuário).

Tabela 10. Descrição das causas de não prescrição da aspirina, clopidogrel, heparina, betabloqueador e IECA/BRA.

Aspirina		N = 5
Alergia	4 (80,0%)	
Sangramento	1 (20,0%)	
Clopidogrel		N = 2
Sangramento	1 (50,0%)	
Cirurgia de revascularização	1 (50,0%)	
Heparina		N = 4
Sangramento	2 (50,0%)	
Síndrome coronariana de baixo risco	2 (50,0%)	
Betabloqueador		N = 50
Insuficiência cardíaca descompensada	16 (32,0%)	
Broncoespasmo	14 (28,0%)	
Choque/hipotensão	14 (28,0%)	
Bradicardia	6 (12,0%)	
IECA/BRA		N = 24
Choque/hipotensão	14 (58,4%)	
Insuficiência renal crônica	6 (25,0%)	
Hipercalemia	3 (12,4%)	
Insuficiência renal aguda	1 (4,2%)	

IECA/BRA: Inibidores da Enzima Conversora de Angiotensina e Bloqueadores dos Receptores de Angiotensina II

A tabela 11 relata a existência (explícita ou deduzida) da suspensão da aspirina, clopidogrel, heparina, betabloqueador e IECA/BRA nos participantes

dessa fase do estudo, baseado nos dados do prontuário foram suspensos durante a sua internação no HU. Nos casos de medicamentos suspensos (em contraste aos não prescritos durante toda a internação), a maioria dos motivos estavam descritos nos prontuários, ou havia informação suficiente para deduzi-los.

Tabela 11. Existência (explícita ou deduzida) da suspensão dos medicamentos aspirina, clopidogrel, heparina, betabloqueador e IECA/BRA em prontuário.

Medicamento	Sem causa no prontuário	Motivo deduzido no prontuário	Motivo explicitado no prontuário	N
Aspirina	0	4 (40,0%)	6 (60,0%)	10
Clopidogrel	12 (23,5%)	8 (15,5%)	31 (61,0%)	51
Heparina	18 (28,1%)	3 (4,7%)	43 (67,2%)	64
Betabloqueador	15 (36,6%)	11 (26,8%)	15 (36,6%)	41
IECA/BRA	6 (22,2%)	3 (11,1%)	18 (66,7%)	27

IECA/BRA: Inibidores da Enzima Conversora de Angiotensina e Bloqueadores dos Receptores de Angiotensina II

A tabela 12 apresenta as causas de suspensão dos medicamentos quando as mesmas estavam explicitadas ou deduzidas através das condições clínicas dos participantes evoluídas no prontuário. Podemos observar que para aspirina o sangramento ou o risco de sangramento, bem como a cirurgia de revascularização representaram a totalidade dos motivos de suspensão do tratamento. Clopidogrel e heparina foram os medicamentos mais frequentemente suspensos, e o motivo mais frequentemente apontado foi a realização de cateterismo cardíaco (56,4% e 76,1% dos motivos de suspensão do tratamento de clopidogrel e heparina, respectivamente). Quanto aos betabloqueadores, a insuficiência cardíaca (42,3%) foi a condição clínica que

mais frequentemente estava presente nos prontuários justificando a suspensão dessa classe de medicamentos. Bradicardia (19,2%) e choque ou hipotensão (19,2%) foram também causas comuns de suspensão dos betabloqueadores. Sobre os IECA ou BRA, o choque ou hipotensão foram as causas mais frequentemente presentes nos prontuários (42,8%), seguidos por insuficiência renal (33,3%) e hipercalemia (23,9%).

Tabela 12. Descrição das causas de suspensão da aspirina, clopidogrel, heparina, betabloqueador e IECA/BRA.

Aspirina		N = 10
Sangramento ou risco de sangramento	5 (50,0%)	
Cirurgia de revascularização	5 (50,0%)	
Clopidogrel		N = 39
Realização de cateterismo cardíaco	22 (56,4%)	
Sangramento ou risco de sangramento	15 (38,4%)	
Cirurgia de revascularização	2 (5,2%)	
Heparina		N = 46
Realização de cateterismo cardíaco	35 (76,1%)	
Sangramento ou risco de sangramento	7 (15,2%)	
Cirurgia de revascularização	4 (8,7%)	
Betabloqueador		N = 26
Insuficiência cardíaca descompensada	11 (42,3%)	
Bradicardia	5 (19,2%)	
Choque/hipotensão	5 (19,2%)	
Broncoespasmo	4 (15,4%)	
Realização de teste não-invasivo para diagnóstico ou estratificação	1 (3,9%)	
IECA/BRA		N = 21
Choque/hipotensão	9 (42,8%)	
Insuficiência renal aguda	7 (33,3%)	
Hipercalemia	5 (23,9%)	

IECA/BRA: Inibidores da Enzima Conversora de Angiotensina e Bloqueadores dos Receptores de Angiotensina II

5. DISCUSSÃO

Observamos que indivíduos que procuraram unidades de atenção primária tinham maior chance de receber tratamento com aspirina precoce (comparado aos que foram diretamente ao hospital), embora 24,4% daqueles participantes não tenham recebido aspirina antes da transferência ao hospital.

Por outro lado, heparina e clopidogrel foram administrados mais rapidamente naqueles que foram diretamente ao hospital. Encontramos uma associação não significativa que sugeriu que o tratamento com trombolíticos era administrado mais rapidamente em pacientes com IAMCSST que foram diretamente ao hospital, quando foi esta a estratégia de reperfusão escolhida.

Existem poucos estudos que avaliam fatores associados ao tempo para tratamento farmacológico durante um evento de SCA, e nosso artigo³⁶, com dados oriundos desta dissertação e publicado nos Arquivos Brasileiros de Cardiologia, se destaca nesse sentido.

Parte significativa de mortalidade por SCA ocorre nas primeiras horas após o aparecimento dos sintomas²⁹. Além disso, diagnóstico rápido e tratamento adequado influenciam na ocorrência de complicações fatais³⁰ e não fatais³¹ a longo prazo. Prescrição em tempo rápido também pode ser marcadora de monitoramento adequado e tomadas de decisão ágeis na emergência. Nesse sentido, explorar os gargalos no uso precoce dos medicamentos é importante, e pode revelar opções alternativas no sistema de cuidados dos pacientes com SCA.

As evidências de fatores que influenciam o tempo para tratamento são, no geral, baseadas em informações sobre administração de aspirina e, para os

pacientes com IAMCSST, tratamento trombolítico ou procedimentos de revascularização.

Tataris et al.⁴⁸, analisaram 198.231 indivíduos utilizando a base de dados do Sistema Nacional de Informações do Serviço Médico de Emergência dos Estados Unidos no ano de 2011. Eles identificaram que apenas 45,4% dos indivíduos receberam aspirina na fase pré-hospitalar de cuidado. Observaram também que a idade e o sexo não foram associados à demora na prescrição de aspirina em modelos ajustados.

Outro estudo retrospectivo envolvendo três hospitais de Urgência e Emergência no Reino Unido e Estados Unidos analisou 44.141 indivíduos com dor torácica. Foi observado que 69,8% dos indivíduos receberam aspirina⁴⁹. Segundo os autores do artigo, a indisponibilidade de aspirina foi a principal razão dos indivíduos elegíveis não terem recebido aspirina, uma vez que protocolos padronizados de atendimento estavam em vigor naqueles serviços.

Em nosso estudo, um quarto dos pacientes com SCA que buscaram unidades de atenção primária não receberam aspirina até serem transferidos ao hospital, embora aspirina estivesse disponível nessas unidades durante todo o período do estudo⁵⁰. A proporção de não-administração da aspirina nas unidades de atenção primária foi maior em pacientes com SCASST do que em pacientes com IAMCSST. Uma possível explicação é a maior dificuldade em reconhecer e diagnosticar pacientes com SCASST, já que alterações eletrocardiográficas podem ser ausentes ou inespecíficas. Porém, essa explicação não deve ser tomada totalmente como satisfatória.

O aprimoramento do reconhecimento e tratamento precoce com aspirina em unidades de atenção primária, juntamente com transporte seguro, pode ser

benéfico aos pacientes. O potencial de tal estratégia é evidente, pois mesmo considerando-se que alguns dos pacientes com SCA que buscaram atendimento em unidades de atenção primária só receberam aspirina no hospital, a frequência de indivíduos com administração precoce de aspirina foi mais alta no grupo proveniente dessas unidades. Isso, conseqüentemente, aponta para uma oportunidade de aprimoramento, já que podemos especular que intervenções específicas, buscando administração rápida de aspirina nessas unidades pode melhorar esses resultados.

Observamos maiores chances de receber clopidogrel e heparina em até 3 horas após a chegada em indivíduos que foram diretamente ao hospital. Esses medicamentos estão tipicamente disponíveis apenas em hospitais. Nos últimos meses do período de inclusão, uma das unidades de atenção primária passou a administrar clopidogrel aos seus pacientes. Face ao observado com relação ao uso de aspirina, este resultado de maior tempo até a administração de clopidogrel e heparina nos participantes que procuraram unidades de atenção primária parece ser explicado principalmente pela inexistência desses medicamentos nessas unidades. Porém, ao contrário de aspirina e terapias de reperfusão, não é possível estabelecer benefício direto deste tratamento precoce, nem determinar se o aumento da disponibilidade de clopidogrel e heparina em unidades de atenção primária seria útil ou custo-efetivo.

Finalmente, observamos uma associação não-significativa no tratamento trombolítico mais rápido em pacientes com IAMCSST que foram diretamente ao hospital. Há fortes evidências que o tratamento mais precoce com fibrinolíticos, promovendo a abertura da artéria obstruída, reduz a mortalidade em indivíduos com IAM. Essas diferenças são importantes, mesmo quando

considerados intervalos de tempo dentro da janela de tempo hábil para a administração do fármaco⁵¹. Na literatura, entretanto, encontram-se mais frequentemente descrições relacionadas ao tempo porta-balão, ou seja, o tempo decorrido entre a chegada ao serviço de emergência (ou, alternativamente, o início dos sintomas) e a abertura da artéria por angioplastia percutânea. São mais raras descrições relacionadas ao tempo porta-agulha, que usa como referência o tempo até a administração de trombolíticos. Por essa razão, apesar de não ser considerado um tratamento farmacológico, alguns estudos que focaram no tempo porta-balão serão também descritos neste trabalho.

Sullivan et al.⁵² analisaram dados do estudo *Immediate Myocardial Metabolic Enhancement during Initial Assessment and Treatment in Emergency Care* (IMMEDIATE). O estudo IMMEDIATE foi inicialmente desenhado como um ensaio clínico, randomizado e controlado, em pacientes com alta suspeita de síndrome coronariana aguda, para avaliar o efeito da administração intravenosa de solução de glicose, insulina e potássio sobre a mortalidade, desenvolvimento de insuficiência cardíaca e infarto do miocárdio incidente (este último, apenas no subgrupo de pacientes com angina instável). Na análise apresentada por Sullivan e seus colaboradores⁵², o objetivo foi identificar fatores associados com o tempo porta-balão. A mediana do tempo porta-balão nesse estudo foi de 62 minutos. Idade maior que 64 anos ($p < 0.01$) e, com significância limítrofe, sexo feminino ($p = 0,05$) estiveram associados com maiores tempos porta-balão. As causas dos atrasos não foram detalhadas.

A trombólise pré-hospitalar é uma medida potencial para a redução do tempo até a administração desse medicamento^{53,54}, mas ainda não é realidade amplamente difundida em nosso contexto. Embora nossos dados não permitam conclusões definitivas, podemos especular que a disponibilidade de trombólise pré-hospitalar poderia reduzir o tempo para tratamento com terapia trombolítica em indivíduos com IAMCSST que vão a unidades de atenção primária.

Na segunda fase do presente estudo, analisamos a frequência de administração de medicamentos habitualmente indicados no tratamento das síndromes coronarianas agudas em 563 indivíduos que procuraram diretamente o hospital. Encontramos que aspirina (98,0%), clopidogrel (96,4%), heparinas (96,1%) e estatinas (91,7%) foram os medicamentos analisados mais frequentemente prescritos, seguidos dos betabloqueadores (84,2%) e IECA/BRA (83,3%). Nitratos (54,9%) e morfina (13,5%) são usados em situações específicas do tratamento, o que justifica sua menor frequência de administração.

Na sequência desta discussão, compararemos os dados de frequência de uso de medicamentos apresentados na presente dissertação com outros estudos publicados. Como forma de organizar a discussão, apresentaremos os estudos agrupados da seguinte forma: (a) estudos realizados em países de alta renda; (b) estudos realizados em países de média e baixa renda, excluindo Brasil e (c) estudos realizados no Brasil.

A tabela 13 compara as frequências encontrados no estudo ERICO com estudos realizados em países de alta renda.

Tabela 13. Comparação do estudo ERICO com estudos que avaliaram a frequência do tratamento farmacológico em países de alta renda.

Medicamento	Estudo ERICO	Cole et al.²⁵	Avezum et al.⁵⁵	Bajaj et al.²⁰
Aspirina	98,0%	98,3%	96,0%	92,0%
Clopidogrel	96,4%	92,6%	-	63,0%
Heparinas	96,1%	-	62,5%	88,0%
Estatinas	91,7%	95,5%	59,0%	66,0%
Betabloqueadores	84,2%	79,2%	88,3%	78,0%
IECA/BRA	83,3%	81,6%	62,1%	63,7%
Nitratos	54,9%	-	-	68,0%
Morfina	13,5%	-	-	-

IECA/BRA: Inibidores da Enzima Conversora de Angiotensina e Bloqueadores dos Receptores de Angiotensina II

Na Austrália, Cole et al.²⁵ observaram frequências maiores na prescrição das estatinas (95,5% vs. 91,7%) comparado ao estudo ERICO, embora para a prescrição do clopidogrel (92,6% vs. 96,4%), dos betabloqueadores (79,2% vs. 84,2%) e dos IECA/BRA (81,6% vs. 83,3%) as frequências tenham sido inferiores. Observa-se que a frequência no uso de estatinas naquele estudo também é maior quando comparado a outros estudos em países de alta renda. Entretanto, os autores não relatam motivos para essa prescrição mais frequente.

No Canadá, Bajaj et al.²⁰, em um estudo prospectivo e multicêntrico, analisaram dados de 16.618 indivíduos que foram divididos em 11.152 (67,0%) com diagnóstico de SCA "definida" e 5.466 (33,0%) com diagnóstico de SCA "possível" na admissão hospitalar. Dos 11.152 pacientes com diagnóstico definido de SCA entre o período de 2003 a 2007, 92,0% receberam aspirina, 63,0% clopidogrel e 88,0% heparina, 66,0% dos participantes receberam estatinas, 78,0% betabloqueadores, 54,0% IECA, 9,7% BRA, e nitratos em 68,0% dos participantes durante as primeiras 24 horas de internação. A baixa

prescrição do clopidogrel, comparado aos achados da presente dissertação, pode estar associada ao fato de que boa parte dos hospitais participantes do estudo *Global Registry of Acute Coronary Events* (GRACE) e *Canadian Registry of Acute Coronary Events* (CANRACE) eram centros terciários. Nesses centros, devido à maior disponibilidade de angioplastia percutânea (por vezes, de forma ininterrupta), o uso de intervenções percutâneas precoces é mais frequente. Nesses casos, é usual postergar a administração de clopidogrel. Uma vez iniciado esse fármaco, caso o cateterismo cardíaco aponte necessidade de cirurgia de revascularização, é necessário aguardar por sete dias antes desse novo procedimento.

Avezum et al.⁵⁵ no estudo de registro *Global Register of Acute Coronary Events* (GRACE) analisaram dados de 24.165 participantes admitidos com SCA entre os meses de abril de 1999 a setembro de 2002 de 102 hospitais em 14 países da Europa, América do Norte e do Sul, Austrália e Nova Zelândia. Observaram que, nas diversas faixas etárias, o uso da aspirina nas primeiras 24 horas variou entre 88,4% a 96,0%; o uso de qualquer heparina variou entre 44,6% a 62,5%; o uso de estatinas variou entre 24,2% a 59,0% e o uso de betabloqueadores entre 65,2% a 88,3%. Para estes medicamentos, o uso era, em geral, mais frequente nas faixas etárias mais baixas, o que pode refletir um tratamento mais agressivo e/ou um menor número de contraindicações. Outro dado que corrobora essa hipótese é que os adultos mais jovens também foram submetidos com maior frequência às intervenções percutâneas (41,7%). Por outro lado, o uso de IECA foi identificado entre 53,1% a 62,1% dos casos dentro de cada faixa etária, com um leve predomínio nas faixas etárias mais altas, num cenário em que a presença de maior número de indivíduos com

contraindicações pode ter sido balanceada pela ocorrência mais frequente de disfunção ventricular.

Além desses estudos descritos, focados em países de alta renda, outros autores avaliaram a frequência da administração de medicamentos durante eventos de SCA em países de média e baixa renda (excluindo o Brasil), conforme descritos na tabela 14.

Tabela 14. Comparação do estudo ERICO com outros estudos que avaliaram a frequência do tratamento farmacológico em países de média e baixa renda excluindo o Brasil.

Medicamento	Estudo ERICO	Shehab et al. ¹⁹		Bazzino et al. ²¹		Mohanan et al. ²²	Bandara et al. ²³
		Homens	Mulheres	IAMSSST	IAMCSST		
Aspirina	98,0%	98,4%	98,2%	92,0%	94,0%	93,0%	99,0%
Clopidogrel	96,4%	79,2%	64,9%	78,0%	84,0%	95,1%	97,0%
Heparinas	96,1%	-	-	*	**	70,0%	-
Estatinas	91,7%	92,1%	88,2%	90,0%	91,0%	70,0%	-
Betabloqueadores	84,2%	80,6%	74,6%	78,0%	78,0%	65,8%	-
IECA/BRA	83,3%	***	****	76,0%	82,5%	27,8%	-
Nitratos	54,9%	-	-	72,0%	67,0%	86,6%	-
Morfina	13,5%	-	-	-	-	-	-

IECA/BRA: Inibidores da Enzima Conversora de Angiotensina e Bloqueadores dos Receptores de Angiotensina II

* Heparina não fracionada = 37,0%; Enoxaparina = 57%; Outras Heparinas de baixo peso molecular = 4,4%; Bivalirudina ou Fondaparinux = 0,2%.

** Heparina não fracionada = 43,0%; Enoxaparina = 57%; Outras Heparinas de baixo peso molecular = 4,1%; Bivalirudina ou Fondaparinux = 0,2%.

*** IECA = 70,8%; BRA = 4,2%.

**** IECA = 70,2%; BRA = 7,8%

Shehab et al.¹⁹ utilizaram dados do *Gulf Registry of Acute Coronary Events* (Gulf RACE-2), um registro multinacional e multicêntrico prospectivo de pacientes hospitalizados com o diagnóstico de SCA, em 65 hospitais de 6 países do Oriente Médio (Bahrein, Arábia Saudita, Qatar, Omã, Emirados Árabes Unidos e Iêmen. A baixa frequência do uso de clopidogrel em mulheres nesse estudo pode ser entendido como uma evidência de sub-tratamento nesse grupo, uma vez que elas também foram submetidas a menos intervenções percutâneas e terapias de reperfusão (nas quais o uso do clopidogrel deverá ser analisado de acordo com o procedimento realizado e se existe contraindicação para evitar um sangramento) comparadas aos homens.

Outro estudo multicêntrico, observacional e prospectivo realizado por Bazzino et al.²¹ foi o *ACute Coronary Events—a multinational Survey of current management Strategies* (ACCESS). Nesse estudo, os autores analisaram 12.068 adultos internados com diagnóstico de SCA em 134 centros em 19 países na África, América Latina e Oriente Médio. As análises foram realizadas por tipo de síndrome coronariana aguda; 46,0% dos participantes foram diagnosticados com IAMCSST e 54,0% com SCASSST. Comparados aos dados apresentados na tabela 7 desta tese, é possível identificar que a frequência da administração da aspirina, do clopidogrel e das heparinas são inferiores quando comparado ao nosso estudo. Um dado que justifica a baixa administração das terapias antiplaquetárias e heparinização pode estar associada ao fato de que os pacientes foram submetidos em sua maioria a angioplastia (59,0%) e intervenções percutâneas (37,0%).

Mohanan et al.²², na Índia, coletou dados de 25.748 indivíduos de 125 hospitais no período maio de 2007 a maio de 2009, sendo que, dez (8,0%)

hospitais eram vinculados a Universidade, 15 (12,0%) eram hospitais públicos, 28 (22,0%) hospitais possuíam centro de hemodinâmica, 72 (58,0%) hospitais possuíam cardiologistas e 74 (59,0%) estavam localizados em centros urbanos. Observa-se no estudo que as doses das terapias antiplaquetárias estão próximas do ERICO. A utilização dos nitratos foi superior ao nosso estudo (86,6% *versus* 54,9%). Entretanto, esses dados devem ser vistos com cautela. A morfina, o oxigênio e os nitratos são terapias iniciais da SCA indicados para situações específicas, e que não incorrem em diminuição de mortalidade para a maior parte dos indivíduos^{2,56}. Além disso, uma proporção ligeiramente maior dos participantes analisados na segunda fase deste trabalho foi diagnosticada com SCASSST, comparado ao estudo de Mohanan et al. (71,2% vs. 67,0%), onde a indicação destes grupos terapêuticos, principalmente os nitratos, é geralmente menor que no IAMCSST. Isso pode justificar parcialmente a diminuição do uso desta classe para os nossos participantes.

Bandara et al.²³ em seu estudo prospectivo observacional em um hospital terciário no Sri Lanka, analisaram os dados de 81 pacientes com IAMCSST durante um período de 6 meses a partir de novembro de 2011. Observaram que 99,0% dos participantes receberam aspirina e 97,0% clopidogrel. Mesmo sendo um hospital terciário, a hemodinâmica não estava presente no hospital de estudo. Os pacientes que necessitavam de intervenções percutâneas eram removidos para outro hospital.

Comparado ao ERICO, estudos em outros países de média e baixa renda mostraram frequências similares para administração de aspirina, mas frequências mais baixas para o uso de heparina e, por vezes, clopidogrel.

Embora não seja possível tirar conclusões definitivas, além dos fatores anteriormente discutidos, desigualdades entre as populações dos estudos e nos protocolos locais (incluindo a disponibilidade de angioplastia percutânea) podem ser parcialmente responsáveis por essas diferenças.

No Brasil, temos alguns estudos que também analisaram a frequência da administração de medicamentos durante eventos de SCA conforme descritos na tabela 15.

Tabela 15. Comparação do estudo ERICO com outros estudos que avaliaram a frequência do tratamento farmacológico no Brasil.

Medicamento	Estudo ERICO	Nicolau et al. ²⁶		Piegas et al. ⁵⁷	Marino et al. ²⁸
		Brasil	Sudeste		
Aspirina	98,0%	89,0%	87,0%	94,5%	89,0%
Clopidogrel	96,4%	59,7%	67,4%	62,9%	59,7%
Heparinas	96,1%	-	-	86,6%	-
Estatinas	91,7%	78,7%	81,5%	77,1%	78,7%
Betabloqueadores	84,2%	66,8%	70,2%	76,9%	66,8%
IECA/BRA	83,3%	67,2%	72,4%	69,8%	67,2%
Nitratos	54,9%	-	-	67,1%	-
Morfina	13,5%	-	-	-	-

IECA/BRA: Inibidores da Enzima Conversora de Angiotensina e Bloqueadores dos Receptores de Angiotensina II

No estudo BRACE²⁶, mencionado acima, os autores identificaram, de uma maneira geral, que a prescrição do tratamento farmacológico está abaixo do encontrado na literatura internacional. Entretanto, foram observadas diferenças regionais importantes. As maiores diferenças foram observadas para as estatinas e para o clopidogrel. Com relação às estatinas, a proporção de participantes que recebeu o medicamento nas primeiras 24 horas de tratamento variou de 39,3% (Nordeste) a 86,6% (Sul). Para o clopidogrel, as frequências encontradas foram de 39,3% (Nordeste) a 67,4% (Sudeste). Embora menores, os demais medicamentos também apresentaram variações regionais em sua administração. A proporção de participantes que recebeu aspirina nas primeiras 24 horas variou de 86,0% (Norte) a 92,2% (Sul). Em relação aos betabloqueadores, os participantes da Região Sul e Norte receberam essa classe farmacológica nas primeiras 24 horas em proporção similar (70,6% e 70,0%, respectivamente), sendo a Região Sudeste a com menor administração (63,2%). Os participantes das Regiões Sudeste e Centro-Oeste receberam IECA ou BRA nas primeiras 24 horas em 69,4% e 69,1% dos casos, respectivamente, comparado a 58,0% dos participantes da Região Norte.

Piegas et al.⁵⁷ em seu estudo prospectivo, multicêntrico, analisou dados de 2.693 participantes provenientes de 23 hospitais, localizados em 14 cidades, sendo quatro privados, 15 filantrópicos e quatro públicos. Podemos observar que a frequência do tratamento farmacológico foi inferior quando comparado ao nosso estudo, e os nitratos foram a única classe prescrita em uma frequência maior. A característica dos hospitais participantes do estudo, bem como a alta taxa de intervenção percutânea (52,7%), AVC prévio (0,7%) e

sangramento (5,0%) pode ser uma das justificativas dos pacientes não terem administrados terapias antiplaquetárias e de anti-coagulação.

Marino et al.²⁸ avaliou 593 indivíduos diagnosticados com SCA. Foi possível observar que, mesmo sendo um polo macrorregional o número de participantes, bem como os resultados encontrados no ERICO são semelhantes para a frequência de aspirina, porém maiores quando analisadas as administrações de clopidogrel e heparinas.

Para todos os estudos brasileiros que analisaram as frequências comparados com o estudo ERICO, podemos identificar que a frequência da administração no nosso estudo foi maior em todas as classes farmacológicas, porém, os estudos brasileiros não analisaram a administração da morfina.

Podemos especular que indivíduos que buscam atendimento médico em centros terciários geralmente tem mais co-morbidades do que pacientes em hospitais comunitários. Outro dado importante é que, em estudos realizados em hospitais terciários, pode ocorrer uma maior inclusão de participantes com contraindicações a tratamentos médicos, e isso pode explicar, parcialmente, as frequências mais altas de tratamento medicamentoso encontradas no ERICO. Apesar dessa alta frequência de prescrição dos medicamentos utilizados para tratamento das SCA, também objetivamos estudar os motivos pelos quais alguns participantes do estudo não receberam medicamentos indicados. Adicionalmente, verificamos motivos que resultaram na suspensão do tratamento farmacológico. São poucos os estudos que avaliaram e discutiram os motivos de não prescrição ou suspensão do tratamento farmacológico nas SCA.

Com relação à qualidade do registro, identificamos uma diferença entre o registro dos medicamentos não-administrados (em momento algum do tratamento intra-hospitalar) e o registro de suspensão de medicamentos que estavam em uso em determinado momento do tratamento. Identificamos que em 64,0% dos casos de não-administração, o motivo não estava descrito, nem podia ser deduzido a partir dos dados presentes do prontuário. Para os medicamentos suspensos, essa proporção foi de 26,4%. Isto pode ser evidência de um maior zelo da equipe assistencial em registrar, com maior detalhe, condutas que alteram uma prescrição já estabelecida. Não foi objetivo deste trabalho, entretanto, verificar quais os determinantes principais deste comportamento. Porém, é necessário ressaltar que, tanto do ponto de vista de segurança do paciente, quanto do ponto de vista ético-legal, são importantes estratégias que visem um melhor registro dos motivos de não-administração ou suspensão desses medicamentos.

A não administração de aspirina, clopidogrel e heparina foi um evento raro (2,0%, 3,6% e 3,9%, respectivamente), e geralmente ligada a um maior risco de sangramento. Quando estes mesmos medicamentos descritos anteriormente foram suspensos, para a aspirina, o sangramento ou o risco de sangramento, bem como a cirurgia de revascularização representaram a totalidade dos motivos de suspensão do tratamento. A realização de cateterismo cardíaco foi motivo frequentemente relacionado à suspensão do clopidogrel e da heparina. Há de se ressaltar, entretanto, que a suspensão desses dois medicamentos não se deve apenas pelo risco associado ao procedimento. No caso do clopidogrel, a identificação de indicação cirúrgica a partir do resultado do cateterismo pode levar à suspensão do medicamento.

Além disso, a administração de heparina pode deixar de ser necessária em parte dos casos, após realização de angioplastia. Desta forma, é possível que alguns casos identificados em nosso estudo como suspensão de medicamento motivada pela realização de cateterismo se enquadrem nessas situações.

Bandara et al.²³ identificaram em seu estudo observacional com 81 participantes diagnosticados com IAMCSST que o motivo da não prescrição da aspirina estava associado principalmente a dor epigástrica ou suspeita hemorragia gastrointestinal, sendo que, destes, apenas um paciente desenvolveu hemorragia gastrointestinal importante após terapia trombolítica. A dor epigástrica, entretanto, não é contraindicação formal ao uso de aspirina nas doses preconizadas durante um evento de SCA. No nosso estudo não identificamos dor epigástrica como motivo de não prescrição ou suspensão da aspirina, e o pequeno número (absoluto) de indivíduos com causas de não-administração desconhecidas para esse medicamento sugere que esse tampouco foi um motivo considerado com frequência pela equipe assistencial. Marino et al.²⁸ identificaram que 10 (1,7%) participantes estudados apresentaram complicações hemorrágicas, sendo nove com sangramento e um com acidente vascular cerebral hemorrágico.

Betabloqueadores não foram prescritos para 15,8% dos participantes e os IECA/BRA para 16,7%. Quando analisada a suspensão destas classes farmacológicas, 41 (7,3%) participantes tiveram os betabloqueadores suspensos, e 27(4,8%) participantes os IECA/BRA. Marino et al.²⁸ descrevem que, dentre 181 (30,5%) pacientes com SCA que não receberam betabloqueador nas primeiras 24 horas em seu estudo, 39 (21,5%) apresentavam contraindicações ao uso de medicamento: 15 (8,3%) por choque

cardiogênico, 12 (6,6%) por edema pulmonar e 12 (6,6%) por apresentarem uma frequência cardíaca (FC) < 60 batimentos/minuto. O nosso estudo não analisou a frequência da administração com um corte de 24 horas, e sim se o paciente administrou ou não durante o seu período de internação. Esses são números semelhantes aos encontrados em nosso estudo embora, em nossa análise, a definição de não-administração de medicamentos não estava restrita às primeiras 24 horas do tratamento.

Com relação à não administração dos IECA/BRA, choque ou hipotensão ocorreu em 58,4% dos casos com motivo explícito ou deduzido no prontuário. O choque ou hipotensão também aparecem como a principal causa de suspensão desta classe farmacológica (43,0%), seguidos por insuficiência renal crônica (33,0%) e hipercalemia (24,0%). Conforme descrito, dados sobre a frequência de administração de medicamentos durante um evento coronariano agudo são escassos. Especificamente, em nosso conhecimento, este é o primeiro trabalho a detalhar informações sobre não-administração ou suspensão de IECA/BRA nesse cenário.

Nosso estudo tem algumas fortalezas. Teve por objetivo o foco no tratamento de SCA em hospitais comunitários, o que é um contexto usual^{55,56}, mas frequentemente sub representado em registros de SCA e/ou coortes pós SCA. Alguns achados em nosso estudo, como frequência de prescrição, análise das contraindicações e suspensões do tratamento farmacológico são, pelo menos parcialmente, explicadas pelas diferenças entre contextos de atendimento comunitário e centros terciários, destacando a importância desse trabalho. Analisamos informações sobre tempo para tratamento em um número expressivo de indivíduos. Isso incluiu não apenas as frequências de

administração de medicamentos durante o primeiro dia de internação, dado apresentado pela maioria dos estudos, mas também informações detalhadas sobre as primeiras horas de tratamento. Em especial, esses dados podem refletir melhor as diferenças advindas da primeira unidade de contato. A revisão de dados de toda a internação hospitalar permitiu detalhar com clareza informações pouco exploradas em estudos anteriores, como as principais causas de não-administração e suspensão dos medicamentos habitualmente indicados.

Algumas contextualizações e limitações devem também ser apontadas. Trata-se de estudo unicêntrico em um hospital secundário na cidade de São Paulo. Portanto, seus achados não são extensíveis a todos os cenários de assistência aos pacientes com síndrome coronariana aguda. Especificamente na cidade de São Paulo, algumas unidades de atenção primária (como aquelas envolvidas no presente estudo) incluem um serviço chamado “Atendimento Médico Ambulatorial”, que tem por objetivo oferecer acesso mais fácil a indivíduos com sintomas agudos. É razoável considerar que essa forma de acesso pode ter influenciado alguns de nossos resultados. A estratégia inclusão de participantes no estudo ERICO pode, seletivamente, ter excluído indivíduos nos extremos de risco. É razoável considerar que indivíduos com angina instável de baixo risco (e que receberam alta hospitalar em pouco tempo) ou pacientes que foram a óbito pouco tempo após a entrada no hospital estejam menos representados em nossa amostra. Nosso estudo preocupou-se em descrever aspectos relacionados à frequência de uso e tempo para administração dos medicamentos utilizados no tratamento da síndrome coronariana aguda. Não foi objetivo do trabalho avaliar o impacto

desses fatores na ocorrência de desfechos clínicos. Contudo, as principais diretrizes de tratamento^{2,14,15} destacam a importância de reconhecimento e tratamentos rápidos como estratégia para a redução do maior risco de morte presente nas primeiras horas de um evento não tratado de SCA. Na segunda fase do estudo, não foi possível recuperar a informação completa da internação de 14,2% dos participantes. Embora não seja possível afirmar com certeza, essa perda aleatória não deve ter influenciado nossos achados principais. Finalmente, parte das informações foi baseada na análise do registro de prontuários. A ausência de registros adequados pode ter impedido a identificação correta de algumas das causas de não-administração ou suspensão dos medicamentos.

6. CONCLUSÕES

Em nosso estudo, participantes que primeiramente foram a unidades de atenção primária tiveram uma maior probabilidade de receber tratamento precoce com aspirina, em comparação aos participantes que foram diretamente ao hospital. Por outro lado, a administração de clopidogrel e heparina foi mais precoce nos indivíduos que procuraram diretamente o hospital. Adicionalmente, observamos que (1) aproximadamente 25% dos participantes do estudo que foram primeiramente a uma unidade de atenção primária não receberam aspirina até serem transferidos ao hospital; (2) cerca de 50% dos participantes com SCASSST e 30% dos participantes com IAMCSST que procuraram diretamente o hospital não receberam aspirina nas primeiras 3 horas. Ambas as situações denotam espaço para potenciais melhorias no atendimento.

A frequência do uso de medicamentos no estudo ERICO foi, em geral, igual ou superior à maior parte dos estudos encontrados. A não-administração ou suspensão de aspirina, clopidogrel e heparina foi um evento raro, geralmente associada a um maior risco de sangramento e, para a suspensão dos dois últimos, à realização de procedimentos (cirurgia de revascularização e cateterismo cardíaco). Para os betabloqueadores, a principal causa de não-administração ou suspensão foi a presença de insuficiência cardíaca descompensada e, para os IECA/BRA, a principal causa foi choque ou hipotensão. A falha de registro adequado dos motivos de não-administração e suspensão em prontuário foi um achado frequente, e que também aponta para oportunidade de aperfeiçoamento da assistência.

7. REFERÊNCIAS

1. Duarte, E. R.; Pellanda, L. C.; Portal, V. L. Perfil Inflamatório, Metabólico e Lipídico na Síndrome Isquêmica Aguda: Relação com Eventos Intra e Pós-Hospitalares. *Arquivos Brasileiros de Cardiologia* - Volume 84, Nº 2, Fevereiro 2005; 122-129.
2. Amsterdam EA, Wenger NK, Brindis RG, Casey DE Jr, Ganiats TG, Holmes DR Jr, Jaffe AS, Jneid H, Kelly RF, Kontos MC, Levine GN, Liebson PR, Mukherjee D, Peterson ED, Sabatine MS, Smalling RW, Zieman SJ. 2014 ACC/AHA 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. *Circulation*. 2014;130:e344–e426.
3. Davies, M. J. The pathophysiology of acute coronary syndromes. *Br Heart*, 2000 83: 361-366 [Downloaded from heart.bmj.com on August 22, 2012 - Published by group.bmj.com].
4. Jacob Fog Bentzon, Fumiyuki Otsuka, Renu Virmani, Erling Falk. Mechanisms of Plaque Formation and Rupture. *Circ Res*. 2014;114:1852-1866. doi: 10.1161/CIRCRESAHA.114.302721.
5. Kassebaum NJ et al. Global, regional, and national disability-adjusted life-years (DALYs) for 315 diseases and injuries and healthy life expectancy (HALE), 1990–2015: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2015. *Lancet* 2016; 388: 1603–58.
6. Murray CJ, Lopez AD. Measuring the global burden of disease. *N Engl J Med*. 2013;369:448–457.

7. Wang, Haidong et al. Global, regional, and national life expectancy, all-cause mortality, and cause-specific mortality for 249 causes of death, 1980–2015: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2015. *The Lancet* , Volume 388 , Issue 10053 , 1459 – 1544, 2015.
8. Naghavi M, Wang H, Lozano R, et al. Global, regional, and national age-sex specific all-cause and cause-specific mortality for 240 causes of death, 1990-2013: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2013. *Lancet*. 2015 Jan 10;385 (9963):117-71.
9. Roth GA, Forouzanfar MH, Moran AE et al. Demographic and Epidemiologic Drivers of Global Cardiovascular Mortality. *N Engl J Med* 2015;372:1333-41.
10. Mansur AP , Favarato D. Mortalidade por Doenças Cardiovasculares no Brasil e na Região Metropolitana de São Paulo: Atualização 2011. *Arq Bras Cardiol*. 2012; [online].ahead print, PP.0-0.
11. Bassan R, Scofano M, Gamarski R, et al. Dor Torácica na Sala de Emergência. A Importância de uma Abordagem Sistematizada. *Arq Bras Cardiol*, volume 74 (nº 1), 13-21, 2000.
12. Smith Jr SC, Collins A, Ferrari A, et al. Our time: a call to save preventable death from cardiovascular disease (heart disease and stroke) *J Am Coll Cardiol*, 60 (2012), pp. 2343–2348.
13. Santos FG, Campanharo CRV, Lopes MCBT et al. Avaliação da qualidade do atendimento ao paciente com síndrome coronariana aguda no serviço de emergência. *Rev. Eletr. Enf.* [Internet]. 2015 out./dez.;17(4). Disponível em: <http://dx.doi.org/10.5216/ree.v17i4.32692>.
14. O’Gara et al. 2013 ACCF/AHA guideline for the management of ST-elevation myocardial infarction: a report of the American College of Cardiology

- Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *Circulation*. 2013;127:e362–e425.
15. 2015 ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation. *European Heart Journal* (2016) 37, 267–315 doi:10.1093/eurheartj/ehv320.
 16. Brilakis ES, Hernandez AF, Dai D, et al. Quality of Care for Acute Coronary Syndrome Patients With Known Atherosclerotic Disease Results From the Get With the Guidelines Program. *Circulation*. 2009;120:560-567.
 17. Peterson ED, Roe MT, Mulgund J, DeLong ER, Lytle BL, Brindis RG, et al. Association between hospital process performance and outcomes among patients with acute coronary syndromes. *JAMA*. 2006;295(16):1912-20.
 18. Goodman SG, Huang W, Yan AT, Budaj A, Kennelly BM, Gore JM, et al; Expanded Global Registry of Acute Coronary Events (GRACE2) Investigators. The expanded Global Registry of Acute Coronary Events: baseline characteristics, management practices, and hospital outcomes of patients with acute coronary syndromes. *Am Heart J*. 2009;158(2):193-201.e1-5. 6.
 19. Shehab A, Al-Dabbagh B, AlHabib KF, Alsheikh-Ali AA, Almahmeed W, Sulaiman K, et al. Gender disparities in the presentation, management and outcomes of acute coronary syndrome patients: data from the 2nd Gulf Registry of Acute Coronary Events (Gulf RACE-2). *PLoS One*. 2013;8(2):e55508. 7.
 20. Bajaj RR, Goodman SG, Yan RT, Bagnall AJ, Gyenes G, Welsh RC, et al; Canadian GRACE and CANRACE Investigators. Treatment and outcomes of patients with suspected acute coronary syndromes in relation to initial diagnostic impressions (insights from the Canadian Global Registry of Acute

- Coronary Events [GRACE] and Canadian Registry of Acute Coronary Events [CANRACE]). *Am J Cardiol.* 2013;111(2):202-7.
21. ACCESS Investigators. Management of acute coronary syndromes in developing countries: acute coronary events – a multinational survey of current management strategies. *Am Heart J.* 2011;162(5):852-9.e22.
22. Mohanan PP, Mathew R, Harikrishnan S, Krishnan MN, Zachariah G, Joseph J, et al; Kerala ACS Registry Investigators. Presentation, management, and outcomes of 25 748 acute coronary syndrome admissions in Kerala, India: results from the Kerala ACS Registry. *Eur Heart J.* 2013;34(2):121-9. 10.
23. Bandara R, Medagama A, Munasinghe R, Dinamithra N, Subasinghe A, Herath J, et al. Management and outcomes of acute ST-segmentelevation myocardial infarction at a tertiary-care hospital in Sri Lanka: an observational study. *BMC Cardiovasc Disord.* 2015;15:1.
24. Mukherjee D, Fang J, Chetcuti S, Moscucci M, Kline-Rogers E, Eagle KA. Impact of combination evidence-based medical therapy on mortality in patients with acute coronary syndromes. *Circulation.* 2004;109(6):745-9.
25. Cole JA, Brennan AL, Ajani AE, Yan BP, Duffy SJ, Loane P, Reid CM, Yudi MB, New G, Black A, Shaw J, Clark DJ, Andrianopoulos N. Cardiovascular medication use following percutaneous coronary intervention: the Australian experience. *Cardiovasc Ther.* 2014 Apr; 32 (2):47-51. doi: 10.1111/1755-5922.12060.
26. Nicolau JC, Franken M, Lotufo PA, et al. Use of Demonstrably Effective Therapies in the Treatment of Acute Coronary Syndromes: Comparison between Different Brazilian Regions. Analysis of the Brazilian Registry on Acute Coronary Syndromes (BRACE). *Arq Bras Cardiol* 2012;98(4):282-289.

27. Wang R, Neuenschwander FC, Lima Filho A, Moreira CM, Santos ES, Reis HJL, Romano ER, Mattos LAP, Berwanger O, Andrade JP. Uso de Intervenções Baseadas em Evidências na Síndrome Coronária Aguda – Subanálise do Registro ACCEPT Use of Evidence-Based Interventions in Acute Coronary Syndrome – Subanalysis of the ACCEPT Registry. *Arq Bras Cardiol.* 2014; 102(4):319-326.
28. Marino BCA, Marcolino MS, Reis RS, França ALN, Passos PFO, Lemos TR, Antunes IO, Ferreira CG, Antunes AP, Ribeiro ALP. Perfil Epidemiológico e Indicadores de Qualidade em Pacientes com Síndrome Coronariana Aguda na Região Norte de Minas Gerais - Projeto Minas Telecardio 2 *Arq. Bras. Cardiol.* vol.107 no.2 São Paulo Aug. 2016 Epub June 23, 2016.
<http://dx.doi.org/10.5935/abc.20160095>
29. Caputo RP, Ho KK, et al. Effect of continuous quality improvement analysis on the delivery of primary percutaneous transluminal coronary angioplasty for acute myocardial infarction. *Am J Cardiol.* 1997;79:1159 –1164. 18.
30. Henry TD, Unger BT, Sharkey SW, et al. Design of a standardized system for transfer of patients with ST-elevation myocardial infarction for percutaneous coronary intervention. *Am Heart J.* 2005;150:373–384. 19.
31. Bradley EH, Curry LA, Webster TR, et al. Achieving rapid door-to-balloon times: how top hospitals improve complex clinical systems. *Circulation.* 2006;113:1079 –1085.
32. Kimeu R, Kariuki C. Assessment of the management of acute myocardial infarction patients and their outcomes at the Nairobi Hospital from January 2007 to June 2009. *Cardiovasc J Afr.* 2016 Jul/Aug; 27 (4):218-221. doi: 10.5830/CVJA-2015-091.

33. Omraninava A, Hashemian AM, Masoumi B. Effective Factors in Door-to-Needle Time for Streptokinase Administration in Patients With Acute Myocardial Infarction Admitted to the Emergency Department. *Trauma Mon.* 2016 Feb; 21(1): e19676. Published online 2016 Feb 6. doi: 10.5812/traumamon.19676.
34. Jordan M, Caesar J. Improving door-to-needle times for patients presenting with ST-elevation myocardial infarction at a rural district general hospital. *BMJ Qual Improv Rep.* 2016 Dec 19;5(1). pii: u209049.w6736. doi: 10.1136/bmjquality.u209049.w6736. eCollection 2016.
35. Maier GSO, Martins EAP. Assistência ao paciente com síndrome coronariana aguda segundo indicadores de qualidade. *Rev. Bras. Enferm.* vol.69 no.4 Brasília July/Aug. 2016 <http://dx.doi.org/10.1590/0034-7167.2016690420i>.
36. Santos RCO, Goulart AC, Kisukuri ALX, et al. Time-To-Treatment of Acute Coronary Syndrome and Unit of First Contact in the ERICO Study. *Arq. Bras. Cardiol.* [online]. 2016, vol.107, n.4, pp.323-330. ISSN 0066-782X.
37. Prefeitura do Município de São Paulo. População recenseada e taxas de crescimento no Município de São Paulo, Regiões e Distritos Municipais, 1980, 1991, 2000 e 2010.
Disponível em http://infocidade.prefeitura.sp.gov.br/htmls/7_populacao_recenseada_e_taxas_de_crescime_1980_702.html. Acessado em 01/06/2011.
38. Luepker RV, Apple FS, Christenson RH, Crow RS, Fortmann SP, Goff D et al. Case Definitions for Acute Coronary Heart Disease in Epidemiology and Clinical Research Studies. *Circulation.* 2003; 108: 2543-2549
39. Thygesen K, Alpert JS, White HD. Universal definition of myocardial infarction. *European Heart Journal* 2007; 28: 2525–2538.

40. Kroenke K, Spitzer RL, Williams JB. The PHQ-9: validity of a brief depression severity measure. *J Gen Intern Med.* 2001 Sep;16(9):606-13.
41. Craig CL, Marshall AL, Sjöström M, Bauman AE, Booth ML, Ainsworth BE. International Physical Activity Questionnaire: 12-Country Reliability and Validity. *Med. Sci. Sports Exerc* 2003; 35(8): 1381-95.
42. Matsudo S; Araújo T; Matsudo V; Andrade D; Andrade E; Oliveira LC et al. Questionário internacional de atividade física (IPAQ): estudo de validade e reprodutibilidade no Brasil [International physical activity questionnaire (IPAQ): study of validity and reability in Brazil]. *Rev Bras Ativ Fis Saude* 2001; 6(2): 5-18.
43. Netzer NC, Stoohs RA, Netzer Cm, Clark K, Strohhj KP. Using the Berlin Questionnaire To Identify Patients at Risk for the Sleep Apnea Syndrome. *Ann Int Med* 1999; 131(5):485-91.53. Sichieri R, Everhart JE. Validity of a Brazilian food frequency questionnaire against dietary recalls and estimated energy intake. *Nutr Res* 1998; 18(10): 1649-59.
44. Santos, IS; Goulart, AC; Brandão, RM; Santos RCO, et al. One-year Mortality after an Acute Coronary Event and its Clinical Predictors: The ERICO Study. *Arq Bras Cardiol.* 2015; 105(1):53-64. DOI: 10.5935/abc.20150044.
45. Brandão, RS; Samesina, N; Pastore, CA; Staniak, HL et al. ST-segment abnormalities are associated with long-term prognosis in non-ST-segment elevation acute coronary syndromes: The ERICO-ECG. *Journal of Electrocardiology* 49 (2016) 411–416.
46. Maia, FC; Goulart, AC; Drager, LF; Staniak HL; Santos, IS et al. Impact of High Risk for Obstructive Sleep Apnea on Survival after Acute Coronary Syndrome:

- Insights from the ERICO Registry. *Arq Bras Cardiol.* 2017; 108(1):31-37. DOI: 10.5935/abc.20160195.
47. R Development Core Team. R: A language and environment for statistical computing, 2014.
48. Tataris KL, Mercer MP, Govindarajan P. Prehospital aspirin administration for acute coronary syndrome (ACS) in the USA: an EMS quality assessment using the NEMSIS 2011 database. *Emerg Med J.* 2015;32(11):876-81.
49. Barron T, Clawson J, Scott G, et al. Aspirin administration by emergency medical dispatchers using a protocol-driven aspirin diagnostic and instruction tool. *Emerg Med J* 2013;30:572-578.
50. Prefeitura de São Paulo. Secretaria Municipal de Saúde. Informações em saúde: assistência farmacêutica, relação de medicamentos essenciais. [Acesso em 2015 set 15]. Disponível em: [http://www.prefeitura.sp.gov.br/cidade/secretarias/upload/saude/medicamentos agosto.pdf](http://http://www.prefeitura.sp.gov.br/cidade/secretarias/upload/saude/medicamentos_agosto.pdf).
51. Boersma E, Maas AC, Deckers JW, Simoons ML. Early thrombolytic treatment in acute myocardial infarction: reappraisal of the golden hour. *Lancet.* 1996;348(9030):771-5.
52. Sullivan AL, Beshansky JR, Ruthazer R, Murman DH, Mader TJ, Selker HP. Factors associated with longer time to treatment for patients with suspected acute coronary syndromes: a cohort study. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes.* 2014;7(1):86-94.^
53. Ting HH, Rihal CS, Gersh BJ, et al. Regional systems of care to optimize timeliness of reperfusion therapy for ST-elevation myocardial infarction: the Mayo Clinic STEMI Protocol. *Circulation.* 2007;116(7):729-36.

54. Alter DA, Austin PC, Tu JV. Canadian Cardiovascular Outcomes Research Team. Community factors, hospital characteristics and inter-regional outcome variations following acute myocardial infarction in Canada. *Can J Cardiol.* 2005;21(3):247-55.
55. Avezum et al. Impact of age on management and outcome of acute coronary syndrome: Observations from the Global Registry of Acute Coronary Events (GRACE). *American Heart Journal* Volume 149, Number 1. January 2005.
56. McCarthy CP, Donnellan E, Wasfy JH, Bhatt DL, McEvoy JW. Time-honored treatments for the initial management of acute coronary syndromes: Challenging the status quo. *Trends Cardiovasc Med.* 2017 May 9. pii: S1050-1738(17)30055-5. doi: 10.1016/j.tcm.2017.05.001.
57. Piegas LS, Avezum A, Guimaraes HP, Muniz AJ, Reis HJ, Santos ES, et al. Acute coronary syndrome behavior: results of a Brazilian registry. *Arq Bras Cardiol.* 2013;100(6):502-10.

ANEXO

PROJETO INSUFICIÊNCIA CORONARIANA

Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE)

Apresentação do estudo:

O Projeto ERICO (Estratégia de Registro da Insuficiência Coronariana) é uma pesquisa sobre a doença coronariana que acomete a população adulta, como o infarto (ataque do coração). É um estudo que será realizado no Hospital Universitário – USP e acompanhará os casos de infarto que chegarem ao hospital para avaliação das condições de saúde nos pacientes com essa coronariana.

Participação no estudo:

O/A Sr./a é convidado/a a participar do estudo que envolve o acompanhamento dos participantes por pelo menos dois anos, com a realização de entrevistas por telefone ou presencial no Hospital Universitário-USP ao final do primeiro mês depois do infarto, dos primeiros 6 meses e depois anualmente.

Inicialmente, o/a Sr./a fará a primeira parte da entrevista logo após a chegada ao hospital. Enquanto o Sr(a) estiver internado será coletado sangue para realização de exames. Junto com a realização desses exames serão colhidos mais 30 ml de sangue, 10 ml de saliva, 10 ml de urina que ficarão guardados para exames a serem realizados no futuro, incluindo extração de DNA e RNA, em ocasiões distintas (durante internação e pós 30 dias do infarto). O total de sangue coletado não traz inconveniências para adultos. Apenas um leve desconforto pode ocorrer associado à picada da agulha. Algumas vezes pode haver sensação momentânea de tontura ou pequena reação local, mas esses efeitos são passageiros e não oferecem riscos. Esse sangue guardado é fundamental para futuras análises que possam ampliar o conhecimento sobre as doenças em estudo.

Após esta primeira etapa do estudo, o/a Sr/a. será periodicamente contatado/a por telefone, correspondência ou e-mail para acompanhar as modificações no seu estado de saúde e para obtenção de informações adicionais. Por isso, é muito importante informar seu novo endereço e telefone em caso de mudança. Para poder monitorar melhor sua situação de saúde, é essencial ter acesso ao seu prontuário médico caso o Sr(a) apresente algum problema de saúde depois da alta.

Análises adicionais, de caráter genético ou não, que não foram incluídas nos objetivos definidos no protocolo original da pesquisa, somente serão realizadas mediante a apresentação de projetos de pesquisa específicos, aprovados pelo Comitê de Ética da instituição incluindo a assinatura de novos Termos de Consentimento Livre e Esclarecido.

Universitário - USP e a outras instituições de saúde públicas ou privadas, conforme indicar a situação específica.

No caso de hospitalização, autorizo, adicionalmente, que o/a representante do estudo devidamente credenciado/a, copie dados constantes na papeleta de internação, bem como resultados de exames realizados durante minha internação.

As informações obtidas somente poderão ser utilizadas para fins estatísticos e deverão ser mantidas sob proteção, codificadas e sem minha identificação nominal.

Assinatura _____

Local _____ **Data** ____/____/____

Nome _____ do/a _____ entrevistador/a:

.....

Assinatura: _____