

## Tempo para Tratamento durante Síndrome Coronariana Aguda e Unidade de Primeiro Contato no Estudo ERICO

*Time-To-Treatment of Acute Coronary Syndrome and Unit of First Contact in the ERICO Study*

Rafael Caire de Oliveira dos Santos,<sup>1</sup> Alessandra Carvalho Goulart,<sup>2</sup> Alan Loureiro Xavier Kisukuri,<sup>1</sup> Rodrigo Martins Brandão,<sup>2</sup> Debora Sitnik,<sup>2</sup> Henrique Lane Staniak,<sup>2</sup> Marcio Sommer Bittencourt,<sup>2</sup> Paulo Andrade Lotufo,<sup>1,2</sup> Isabela Martins Bensenor,<sup>1,2</sup> Itamar de Souza Santos<sup>1,2</sup>

Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo;<sup>1</sup> Hospital Universitário da Universidade de São Paulo;<sup>2</sup> Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, SP – Brasil

### Resumo

**Fundamento:** Em nosso conhecimento, não há estudos que avaliam a influência da unidade de primeiro contato na frequência e tempo para o tratamento farmacológico durante um evento de síndrome coronariana aguda (SCA).

**Objetivos:** O principal objetivo foi investigar se a unidade de primeiro contato influencia a frequência e o tempo para tratamento com aspirina no estudo “Estratégia de Registro de Insuficiência Coronariana” (ERICO).

**Métodos:** Analisamos o tempo para o tratamento farmacológico em 830 participantes do estudo ERICO – 700 indivíduos cuja primeira unidade de contato foi o hospital, e 130 que procuraram, num primeiro momento, unidades de atenção primária. Construímos modelos de regressão logística para estudar se a unidade de primeiro contato estava associada a um tempo de tratamento de menos de três horas.

**Resultados:** Indivíduos que buscaram unidades de atenção primária receberam a primeira dose de aspirina nestas unidades em 75,6% dos casos. Os outros 24,4% receberam a aspirina no hospital. Apesar deste achado, indivíduos de unidades de atenção primária receberam aspirina em três horas mais frequentemente do que aqueles que foram ao hospital (76,8% vs 52,6%;  $p < 0,001$  e 100% vs, 70,7%;  $p = 0,001$  para SCA sem elevação do segmento ST e infarto agudo do miocárdio com elevação do ST, respectivamente). Em modelos ajustados, indivíduos vindos de unidades de atenção primária tinham mais probabilidade de receber aspirina mais rapidamente (razão de chances: 3,66; 95% intervalo de confiança: 2,06–6,51).

**Conclusões:** Neste contexto, indivíduos provenientes de unidades de atenção primária tinham maior chance de receber aspirina mais rapidamente. O aprimoramento da capacidade das unidades de atenção primária para proporcionar tratamento precoce e transporte seguro pode ser benéfico em contextos similares. (Arq Bras Cardiol. 2016; 107(4):323-330)

**Palavras-chave:** Síndrome Coronariana Aguda / mortalidade; Atenção Primária à Saúde; Aspirina / administração & dosagem; Anticoagulantes; Tempo para o Tratamento; Estudo de Coortes.

### Abstract

**Background:** To the best of our knowledge, there are no studies evaluating the influence of the unit of the first contact on the frequency and time of pharmacological treatment during an acute coronary syndrome (ACS) event.

**Objectives:** The main objective was to investigate if the unit of first contact influenced the frequency and time of aspirin treatment in the Strategy of Registry of Acute Coronary Syndrome (ERICO) study.

**Methods:** We analyzed the pharmacological treatment time in 830 ERICO participants - 700 individuals for whom the hospital was the unit of first contact and 130 who initially sought primary care units. We built logistic regression models to study whether the unit of first contact was associated with a treatment time of less than three hours.

**Results:** Individuals who went to primary care units received the first aspirin dose in those units in 75.6% of the cases. The remaining 24.4% received aspirin at the hospital. Despite this finding, individuals from primary care still had aspirin administered within three hours more frequently than those who went to the hospital (76.8% vs 52.6%;  $p < 0.001$  and 100% vs. 70.7%;  $p = 0.009$  for non ST-elevation ACS and ST-elevation myocardial infarction, respectively). In adjusted models, individuals coming from primary care were more likely to receive aspirin more quickly (odds ratio: 3.66; 95% confidence interval: 2.06–6.51).

**Conclusions:** In our setting, individuals from primary care were more likely to receive aspirin earlier. Enhancing the ability of primary care units to provide early treatment and safe transportation may be beneficial in similar settings. (Arq Bras Cardiol. 2016; 107(4):323-330)

**Keywords:** Acute Coronary Syndrome / mortality; Primary Health Care; Aspirin / administration & dosage; Anticoagulants, Time-to-Treatment; Cohort Studies.

Full texts in English - <http://www.arquivosonline.com.br>

Correspondência: Itamar de Souza Santos •

Centro de Pesquisa Clínica do Hospital Universitário da USP, Av. Prof. Lineu Prestes, 2565, 3º. andar, Cidade Universitária. CEP 05508-000, São Paulo, SP – Brasil

E-mail: itamarss@usp.br, itamarss@gmail.com

Artigo recebido em 23/11/15; revisado em 28/06/16; aceito em 28/06/16.

DOI: 10.5935/abc.20160138

## Introdução

A doença arterial coronariana (DAC) é a principal causa de mortalidade<sup>1</sup> e anos de vida ajustados para incapacidade<sup>2</sup> no mundo todo, bem como no Brasil. Estudos anteriores demonstraram que a qualidade do tratamento farmacológico durante um evento de SCA determina o prognóstico. A proporção de medicamentos indicados, prescritos efetivamente para um paciente durante o tratamento intra-hospitalar de um evento de SCA está associada à sobrevida intra-hospitalar<sup>3</sup> e à sobrevida de seis meses.<sup>4</sup> Alguns estudos de registro, em países desenvolvidos e em desenvolvimento, relataram frequências da prescrição de medicamentos em pacientes hospitalizados com SCA, com resultados heterogêneos.<sup>5-10</sup> No Brasil, Nicolau et al.<sup>11</sup> avaliaram o uso de terapia antiplaquetária em 71 hospitais no estudo “Registro Brasileiro de Síndromes Coronarianas Agudas” (BRACE). Os autores observaram que, durante as primeiras 24 h de internação, aspirina foi administrada a 80,2%-91,2% dos pacientes, e clopidogrel a 42,2%-67,7% dos pacientes em diferentes regiões do país.

A *American Heart Association* afirma que a melhor opção no caso de suspeita de evento de SCA é ativar o serviço de atendimento móvel de urgência (SAMU).<sup>12</sup> Esta recomendação é baseada no fato de que esse serviço pode oferecer transporte mais seguro e com menor intervalo de tempo para tratamento. Porém, uma grande proporção de pacientes procura atendimento médico diretamente ao sentirem dor torácica aguda.<sup>13</sup> No sistema de saúde brasileiro, indivíduos que decidem buscar atendimento médico diretamente podem ir a unidades pré-hospitalares ou hospitais, dependendo da escolha do paciente. Até onde sabemos, não há estudos que avaliam a influência da unidade de primeiro contato na frequência e tempo para tratamento farmacológico durante evento de SCA.

O estudo “Estratégia de Registro de Insuficiência Coronariana” (ERICO) é uma coorte em andamento de longo prazo de pacientes tratados para eventos de SCA no Hospital Universitário da Universidade de São Paulo (HU-USP), hospital comunitário na cidade de São Paulo.<sup>14</sup> O principal objetivo da presente análise é investigar se a unidade de primeiro contato influenciou a frequência e o tempo para tratamento com aspirina no estudo ERICO. Nossos objetivos secundários são investigar se a unidade de primeiro contato influenciou o tempo para heparina, clopidogrel e tratamentos trombolíticos.

## Métodos

### Desenho do estudo

O desenho do estudo ERICO está descrito detalhadamente em outros artigos.<sup>14-17</sup> Resumidamente, ERICO é um estudo prospectivo observacional de 1.085 indivíduos internados no HU-USP devido a um evento de SCA entre fevereiro de 2009 e dezembro de 2013. Trata-se de um hospital comunitário no Butantã, bairro de São Paulo, Brasil, com área de 12,5 km<sup>2</sup>, população estimada em 428.000 habitantes e significativa desigualdade social.

Pacientes podem ser admitidos por transferências de unidades de atenção primária, por meio de serviço de atendimento móvel de urgência, ou podem procurar o pronto-socorro diretamente.

Participantes do ERICO devem preencher os critérios diagnósticos de infarto agudo do miocárdio com elevação do segmento ST (IAMCST), infarto agudo do miocárdio sem elevação do segmento ST (IAMSST) ou angina instável (AI). Para um diagnóstico de infarto do miocárdio (IM), ambos os critérios a seguir devem estar presentes: (I) Sintomas consistentes com isquemia cardíaca dentro de 24 horas da chegada ao hospital, (II) Níveis de troponina I acima do percentil 99, com coeficiente específico do teste de variação <10%. O diagnóstico de IAMCST requer os seguintes critérios: (I) Critérios para o diagnóstico de IM, (II) uma das opções a seguir: (a) elevação persistente do segmento ST de  $\geq 1$  mm em duas derivações eletrocardiográficas contíguas, (b) Presença de bloqueio de ramo esquerdo novo, ou presumidamente novo. Para o diagnóstico de IAMSST, participantes devem apresentar: (I) Critérios para o diagnóstico de IM e (II) Ausência dos critérios para o diagnóstico de IAMCST. Para o diagnóstico de AI, todos os três critérios a seguir devem ser preenchidos: (I) Sintomas consistentes com isquemia cardíaca 24 horas antes da internação, (II) Ausência de critérios para IM, (III) Pelo menos uma das opções seguintes: (a) histórico de doença arterial coronariana, (b) teste de estratificação de doença coronariana positivo (invasivo ou não-invasivo), (c) alterações transitórias do segmento ST  $\geq 0,5$  mm em duas derivações contíguas, nova inversão de onda T de  $\geq 1$  mm e/ou pseudonormalização de ondas T invertidas anteriormente, (d) troponina I > 0,4 ng/mL, ou (e) concordância diagnóstica de dois médicos independentes. Síndrome coronariana aguda sem elevação do segmento ST (SCA-SST) é um termo comum que abrange IAMSST e AI.

No início do estudo, entrevistadores treinados obtiveram dados fatores de risco sociodemográficos e cardiovasculares e medicações anteriores. Durante esta fase intra-hospitalar, todos os pacientes foram tratados a critério dos médicos assistentes com procedimentos padrão, sem nenhuma influência do protocolo do estudo. Seguimento de longo prazo está em andamento. Os participantes são contactados anualmente para atualização de informações sobre status vital e resultados não fatais.

Neste estudo complementar, incluímos 830 participantes do ERICO, incluídos entre fevereiro de 2009 e dezembro de 2012 que foram a unidades de atenção primária ou diretamente ao hospital. Revimos os prontuários do evento índice no ERICO para determinar o tempo para tratamento e frequência de administração de aspirina, clopidogrel e heparina para todos os participantes, assim como tratamento trombolítico (ativadores do plasminogênio dos tecidos e estreptoquinase) para participantes com diagnóstico de IAMCST. Com base nos prontuários, também recuperamos a hora de chegada à unidade de primeiro contato e o tempo para administração desses medicamentos, administrados tanto nas unidades de atenção primária ou no hospital. Todas as mediações estavam disponíveis no hospital durante o período do estudo. Aspirina estava disponível nas unidades de atenção primária durante o estudo, e 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.

### Variáveis do estudo

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  $\geq 8$  anos de educação formal.

### 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). 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.

### 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 SCA-SST e IAMCST separadamente. 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. Construímos modelos de regressão logística binária brutos e ajustados (para idade, sexo, subtipo de SCA e nível de escolaridade) para estudar se a unidade do primeiro contato influenciou o tempo para tratamento. Em todos os modelos, a variável dependente foi o tempo para tratamento, categorizado com um ponto de corte de 3 horas. Resultados do teste Hosmer-Lemeshow evidenciaram ajuste adequado para todos os modelos completos. Nível de significância foi definido em 0,05. Usamos o software R, versão 3.2.0 para conduzir essas análises.<sup>18</sup>

### Resultados

A Tabela 1 mostra características basais da amostra do estudo. No grupo de indivíduos que foram a unidades de atenção primária, observamos maior proporção de homens e nível de escolaridade mais baixo. Ambos os grupos eram similares de acordo com outras características, incluindo idade, frequência de hipertensão, diabetes, dislipidemia ou doença arterial coronariana prévia.

Informações completas sobre tempo para tratamento com aspirina, clopidogrel e heparina foram obtidas para 746/830 (89,9%) dos participantes do estudo. A Tabela 2 mostra a

proporção de indivíduos que receberam aspirina, clopidogrel, ou heparina durante o evento índice de SCA, de acordo com a unidade de primeiro 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-SST. Aspirina foi administrada, em unidades de atenção primária, para 48/69 (69,6%) dos participantes com SCA-SST e 20/21 (95,2%) dos participantes com IAMCST.

A Tabela 3 mostra quantos indivíduos receberam aspirina, clopidogrel e heparina até 3 horas após a chegada na unidade do primeiro contato. Para indivíduos com SCA-SST, aqueles que foram a unidades de atenção primária apresentaram administração precoce de aspirina mais frequentemente. Resultados similares foram observados em pacientes com IAMCST. Também encontramos diferenças significativas na administração precoce de heparina, com maiores frequências em indivíduos que foram ao hospital, em ambas as subamostras de SCA-SST e IAMCST.

Dos 233 participantes com IAMCST em nossa amostra, identificamos 111 que receberam tratamento trombolítico como estratégia de reperfusão. Excluímos quatro participantes (3,7%) do grupo de unidade de atenção primária em nossa análise de tempo para tratamento trombolítico, pois não conseguimos recuperar informações precisas sobre a hora de chegada dos pacientes. 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 amostra limitou o poder dessa análise.

A Tabela 4 mostra as razões de chance (RC) da associação entre menor tempo entre a chegada e tratamento médico (variável dependente) e primeiro contato em unidades de atenção primária (variável independente). As RCs para todas as covariáveis nos modelos ajustados estão descritas na Tabela 5. Após ajuste por idade, sexo, subtipo de SCA e nível de escolaridade, 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 ( $p=0,013$ ) e heparina ( $p<0,001$ ), abaixo de 3 horas. Para a subamostra de indivíduos com IAMCST 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 ( $p=0,12$ ). Conforme dito anteriormente, o tamanho restrito da subamostra pode ter impactado o poder da análise.

**Tabela 1 – Características basais da amostra do estudo**

	Atenção primária N = 130	Hospital N = 700	p
Idade em anos; mediana [Intervalo interquartil]	61,0 [53,3 – 71,0]	62,0 [53,0 – 73,0]	0,72
Sexo masculino; N (%)	88 (67,7%)	402 (57,4%)	0,037
<b>Nível de escolaridade</b>			
Sem educação formal	24 (18,5%)	84 (12,0%)	0,035
1 a 7 anos	61 (46,9%)	299 (42,8%)	
8 anos ou mais	45 (34,6%)	315 (45,1%)	
<b>Subtipo de SCA</b>			
IAMCST	32 (24,6%)	201 (28,7%)	0,23
IAMSST	48 (36,9%)	283 (40,4%)	
AI	50 (38,5%)	216 (30,9%)	
Hipertensão	100 (77,5%)	530 (77,3%)	1,00
Diabetes	47 (36,7%)	270 (39,7%)	0,59
Dislipidemia	60 (54,1%)	329 (54,1%)	1,00
Sedentarismo	88 (73,3%)	463 (70,8%)	0,65
<b>Tabagismo</b>			
Nunca	46 (36,5%)	206 (31,4%)	0,087
Passado	35 (27,8%)	250 (38,1%)	
Atual	45 (35,7%)	200 (30,5%)	
DAC prévia	34 (28,3%)	187 (29,2%)	0,94

SCA: síndrome coronariana aguda; IAMCST: infarto agudo do miocárdio com elevação do segmento ST; IAMSST: infarto agudo do miocárdio sem elevação do segmento ST; AI: angina instável; DAC: doença arterial coronariana; Dados ausentes: Subtipo de SCA, sexo e age não têm dados ausentes; Nível de escolaridade N=2 (0,2%); Hipertensão N = 15 (1,8%); Diabetes N = 22 (2,7%); Dislipidemia N = 111 (13,4%); Sedentarismo N = 56 (6,7%); Tabagismo N = 48 (5,8%); DAC prévia N = 69 (8,3%).

**Tabela 2 – Protocolo de 746 indivíduos com informações completa de tempo-para-tratamento que receberam aspirina, clopidogrel ou heparina a qualquer momento durante o evento índice de SCA, de acordo com a primeira unidade de contato**

Medicamento	Unidade do 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.

## Discussão

Observamos que 24,4% dos participantes do estudo que foram a unidades de atenção primária não receberam aspirina antes de serem transferidos ao hospital. Porém, esses indivíduos tinham maior chance de receber tratamento com aspirina precoce, em comparação aos participantes que foram diretamente ao hospital. Heparina e clopidogrel foram administrados mais rapidamente naqueles que foram

diretamente ao hospital. Encontramos uma associação não-significativa que sugeriu tratamento com trombolíticos mais rápido em pacientes com IAMCST que foram diretamente ao hospital, quando foi esta a estratégia de reperfusão escolhida.

Descrevemos frequências similares ou mais altas do uso de aspirina, clopidogrel e heparina durante a fase aguda do tratamento de SCA em nossa amostra em comparação àquelas descritas em outros estudos. A frequência de uso

**Tabela 3 –** 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 N = 69	Hospital N = 468	p*
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
IAMCST	Atenção primária N = 21	Hospital N = 188	p*
Aspirina	21 (100%)	133 (70,7%)	0,001
Clopidogrel	7 (33,3%)	99 (52,7%)	0,11
Heparina	3 (14,3%)	73 (38,8%)	0,031

\*Usamos os testes qui-quadrado e teste exato de Fisher para comparação. IAMCST: infarto agudo do miocárdio com elevação do segmento ST. SCA: síndrome coronariana aguda

**Tabela 4 –** Razões de chance (intervalos de confiança de 95%) para tempo mais curto (ponto de corte de 3 horas) da chegada até o tratamento farmacológico

	Razões de chance brutas para atenção primária*	Razões de chance ajustadas para atenção primária*
Aspirina	3,38 (1,93 – 5,93)	3,66 (2,06 – 6,51)
Clopidogrel	0,52 (0,31 – 0,87)	0,52 (0,31 – 0,87)
Heparina	0,32 (0,17 – 0,62)	0,33 (0,17 – 0,63)

\*Participantes que foram diretamente ao hospital são o grupo de referência. Modelos ajustados para idade, sexo, subtipo de síndrome coronariana aguda e nível de escolaridade.

**Tabela 5 –** Razões de chance ajustadas (intervalos de confiança de 95%) para associação entre tempo mais curto (ponto de corte de 3 horas) da chegada até o tratamento medicamentoso em modelos logísticos binários

	Aspirina	Clopidogrel	Heparina
<b>Unidade de primeiro contato</b>			
Hospital	Referência (1,0)	Referência (1,0)	Referência (1,0)
Atenção primária	3,66 (2,06 - 6,51)	0,52 (0,31 - 0,87)	0,33 (0,17 - 0,63)
<b>Idade</b>			
Por incremento de 5 anos	0,93 (0,88 - 0,99)	0,98 (0,92 - 1,04)	0,99 (0,93 - 1,06)
<b>Sexo</b>			
Homens	Referência (1,0)	Referência (1,0)	Referência (1,0)
Mulheres	1,12 (0,82 - 1,54)	0,95 (0,69 - 1,31)	1,04 (0,74 - 1,45)
<b>Subtipo de SCA</b>			
IAMCST	Referência (1,0)	Referência (1,0)	Referência (1,0)
IAMSST	0,39 (0,27 - 0,58)	0,37 (0,25 - 0,53)	0,54 (0,36 - 0,80)
AI	0,55 (0,36 - 0,83)	0,61 (0,41 - 0,89)	0,69 (0,46 - 1,04)
<b>Nível de escolaridade</b>			
Sem educação formal	0,73 (0,44 - 1,21)	0,73 (0,43 - 1,23)	0,72 (0,40 - 1,28)
1 a 7 anos	0,99 (0,71 - 1,37)	1,01 (0,73 - 1,41)	1,09 (0,77 - 1,54)
8 anos ou mais	Referência (1,0)	Referência (1,0)	Referência (1,0)

SCA: síndrome coronariana aguda; IAMCST: infarto agudo do miocárdio com elevação do segmento ST; IAMSST: infarto agudo do miocárdio sem elevação do segmento ST; AI: angina instável.

de aspirina, clopidogrel e heparina a qualquer momento durante a fase intra-hospitalar do tratamento de SCA foram 98,5%, 96,5%, e 95,8%, respectivamente. Limitando-se às frequências de prescrição durante as primeiras 24 horas

de internação, o uso de aspirina, clopidogrel e heparina em ERICO foram de 93,6%, 86,1%, e 86,5% em nossa amostra. Bajaj et al.<sup>7</sup> analisaram dados de 16.618 pacientes no Canadá, e observaram que 92% receberam aspirina, 63%

clopidogrel e 88% heparina durante as primeiras 24 horas de internação.

Alguns estudos também avaliaram a frequência da administração de medicamentos durante eventos de SCA em países em desenvolvimento. Em 65 hospitais localizados em seis países do Oriente Médio, Shehab et al.<sup>6</sup> analisaram dados de 7.930 homens e mulheres, e descreveram que 98,4% dos homens e 98,2% das mulheres receberam aspirina e 79,2% dos homens e 64,9% das mulheres receberam clopidogrel no hospital. No estudo observacional prospectivo ACCESS,<sup>8</sup> os autores analisaram 12.068 adultos internados com diagnóstico de SCA em 134 centros em 19 países na África, América Latina e Oriente Médio. Os autores observaram que 93% dos pacientes receberam aspirina e 81% receberam clopidogrel (ou outras tienopiridinas). O Kerala ACS Registry,<sup>9</sup> na Índia, coletou dados de 25.748 pacientes e descreve frequências de administração de medicamentos de 93,0%, 95,1% e 70,0% para aspirina, clopidogrel e qualquer heparina, respectivamente. Bandara et al.<sup>10</sup> analisaram, no Sri Lanka, 81 pacientes com IAMCST e, em seu estudo, 99% dos participantes receberam aspirina e 97% clopidogrel. Comparado ao ERICO, estudos em países em desenvolvimento 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, desigualdades entre as populações dos estudos e nos protocolos locais podem ser parcialmente responsáveis por essas diferenças.

No Brasil, o estudo BRACE,<sup>11</sup> mencionado acima, observou que aspirina e clopidogrel eram prescritos em taxas de 89,0% e 59,7%, respectivamente, durante as primeiras 24 horas de hospitalização. Especificamente, uma análise do subgrupo de hospitais da região sudeste do país (onde o HU-USP está localizado) no estudo BRACE, observou frequências de administração de aspirina e clopidogrel durante as primeiras 24 horas de internação de 87,0% e 67,4%, respectivamente. Podemos levantar algumas hipóteses para explicar essas diferenças entre os dois estudos. Estudos de registro multicêntricos tendem a sobre-representar centros terciários. Indivíduos em centros terciários podem ter acesso mais fácil a angioplastia precoce. Este fato pode ter adiado a administração de clopidogrel em alguns participantes do estudo,<sup>19</sup> para garantir que o planejamento cirúrgico (caso necessário) não fosse prejudicado. Além disso, indivíduos que buscam atendimento médico em centros terciários geralmente tem mais comorbidades do que pacientes em hospitais comunitários. Podemos especular que registros em centros terciários podem incluir uma proporção maior de indivíduos com contraindicações a tratamentos médicos, e isso pode explicar, parcialmente, as frequências mais altas de tratamento medicamentoso encontradas no ERICO.

Parte significativa de mortalidade por SCA ocorre nas primeiras horas após o aparecimento dos sintomas.<sup>20</sup> Além disso, diagnóstico rápido e tratamento adequado influenciam na ocorrência de complicações fatais<sup>21</sup> e não fatais<sup>22</sup> 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 de medicação é importante, e pode revelar opções alternativas no sistema de cuidados

dos pacientes com SCA. A maioria das evidências de fatores que influenciam o tempo para tratamento é baseada em informações sobre administração de aspirina<sup>23</sup> e, em pacientes com IAMCST, tratamento trombolítico<sup>24</sup> ou procedimentos de revascularização.<sup>25</sup> 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 estudo.<sup>26</sup> A proporção de não-administração de aspirina nas unidades de atenção primária foi mais alta em pacientes com SCA-SST do que em pacientes com IAMCST. Uma possível explicação é a maior dificuldade em reconhecer e diagnosticar pacientes com SCA-SST, já que alterações eletrocardiográficas podem ser ausentes ou inespecíficas. Porém, a administração de aspirina está indicada na suspeita de SCA em pacientes sem contraindicações, e não requer confirmação de diagnóstico. 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, consequentemente, aponta para uma oportunidade de aprimoramento, já que podemos especular que intervenções específicas, buscando administração rápida de aspirina nessas unidades pode melhorar esses resultados. Em relação ao clopidogrel e à heparina, essas medicações estão tipicamente disponíveis apenas em hospitais no contexto de nosso estudo, e apenas nos últimos meses do nosso estudo uma unidade de atenção primária teve acesso ao clopidogrel. Observamos maiores chances de receber clopidogrel e heparina em até 3 horas após a chegada em indivíduos que foram diretamente ao hospital. 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 IAMCST que foram diretamente ao hospital. Trombólise pré-hospitalar é uma medida potencial para a redução do tempo para tratamento com esses agentes,<sup>27,28</sup> 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 IAMCST que vão a unidades de atenção primária.

Nosso estudo tem algumas fortalezas. Focamos no tratamento de SCA em hospitais comunitários, o que é um contexto usual,<sup>29</sup> mas frequentemente sub-representado em registros de SCA e/ou coortes pós SCA. Na verdade, alguns achados em nosso estudo, como frequência de prescrição precoce de clopidogrel, são, pelo menos parcialmente, explicadas pelas diferenças entre contextos de atendimento comunitário e centros terciários, destacando

a importância desse artigo. Conseguimos recuperar informações sobre tempo para tratamento da maioria da amostra. Isso incluiu não apenas as frequências de administração de medicamentos durante o primeiro dia de internação, apresentado pela maioria dos estudos, mas também informações detalhadas sobre as primeiras horas de tratamento. Esses dados podem refletir melhor as diferenças advindas da primeira unidade de contato. Esse estudo também tem algumas limitações. Trata-se de um estudo de um único centro em um hospital comunitário na maior cidade brasileira e suas unidades de atenção primária associadas. Devemos enfatizar que não é possível estender nossos resultados a qualquer contexto, e nossas conclusões podem ser cabíveis apenas em contextos similares ao do presente estudo. 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. Não incluímos informações sobre contraindicações no presente estudo. Todavia, as frequências de prescrição de aspirina, clopidogrel e heparina, durante o período do tratamento intra-hospitalar, chegaram a quase 100%, sendo improvável que nossos resultados fossem diferentes se as informações sobre contraindicações estivessem disponíveis. Ademais, assim como estudado por outros autores,<sup>5-11</sup> nosso foco era principalmente o tempo entre contato e tratamento, e não avaliamos doses ou suspensão de medicamentos. Nosso objetivo no presente estudo foi avaliar se a unidade de primeiro contato influenciou a frequência e tempo para tratamento farmacológico. Portanto, não é possível inferir nem quantificar, diretamente dos resultados do estudo, o impacto do tempo para tratamento farmacológico em eventos cardiovasculares maiores. Contudo, as principais diretrizes de tratamento<sup>30,31</sup> 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. Neste contexto, o tempo para tratamento pode ser um bom marcador da qualidade do atendimento durante um evento de SCA.

## Referências

1. GBD 2013 Mortality and Causes of Death Collaborators. 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;385(9963):117-71.
2. Murray CJ, Barber RM, Foreman KJ, Ozgoren AA, Abd-Allah F, Abera SF, et al; GBD 2013 DALYs and HALE Collaborators. Global, regional, and national disability-adjusted life years (DALYs) for 306 diseases and injuries and healthy life expectancy (HALE) for 188 countries, 1990-2013: quantifying the epidemiological transition. *Lancet*. 2015;386(10009):2145-91.
3. 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.
4. 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.
5. Goodman SC, 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. Shehab A, Al-Dabbagh B, Al-Habib 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. Bajaj RR, Goodman SC, 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.

## Conclusões

Participantes do estudo que primeiramente foram a unidades de atenção primária tinham maior probabilidade de receber tratamento precoce com aspirina, em comparação aos participantes que foram diretamente ao hospital. Porém, quase um quarto dos participantes do estudo que foram primeiramente a uma unidade de atenção primária não recebeu aspirina até ser transferido ao hospital. Em nosso contexto, o aprimoramento de unidades de atenção primária para realizarem tratamento precoce (que pode incluir protocolos e treinamento de equipe para garantir uso precoce de aspirina em pacientes sem contraindicações) e transporte seguro pode ser benéfico.

## Contribuição dos autores

Concepção e desenho da pesquisa: Santos RCO, Goulart AC, Staniak, HL, Bittencourt MS, Lotufo PA, Bensenor IM, Santos IS; Obtenção de dados: Santos RCO, Goulart AC, Kisukuri ALX, Brandão RM, Sitnik D, Staniak, HL, Bittencourt MS, Santos IS; Análise e interpretação dos dados: Santos RCO, Goulart AC, Kisukuri ALX, Lotufo PA, Bensenor IM, Santos IS; Análise estatística e Redação do manuscrito: Santos RCO, Santos IS; Obtenção de financiamento: Bensenor IM, Santos IS; Revisão crítica do manuscrito quanto ao conteúdo intelectual importante: Goulart AC, Kisukuri ALX, Brandão RM, Sitnik D, Staniak, HL, Bittencourt MS, Lotufo PA, Bensenor IM.

## Potencial conflito de interesse

Declaro não haver conflito de interesses pertinentes.

## Fontes de financiamento

O presente estudo foi financiado pela FAPESP.

## Vinculação acadêmica

Este artigo é parte de Dissertação de Mestrado de Rafael Caire de Oliveira dos Santos pela Universidade de São Paulo.

8. 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.
9. 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. Bandara R, Medagama A, Munasinghe R, Dinamithra N, Subasinghe A, Herath J, et al. Management and outcomes of acute ST-segment-elevation myocardial infarction at a tertiary-care hospital in Sri Lanka: an observational study. *BMC Cardiovasc Disord*. 2015;15:1.
11. Nicolau JC, Franken M, Lotufo PA, Carvalho AC, Marin Neto JA, Lima FG, 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):282-9.
12. Mensah GA, Hand MM, Antman EM, Ryan TJ, Schriever R, Smith SC Jr. Development of systems of care for ST-elevation myocardial infarction patients: the patient and public perspective. *Circulation*. 2007;116(2):e33-8.
13. Canto JG, Zalenski RJ, Ornato JP, Rogers WJ, Kiefe CI, Magid D, et al; National Registry of Myocardial Infarction 2 Investigators. Use of emergency medical services in acute myocardial infarction and subsequent quality of care: observations from the National Registry of Myocardial Infarction 2. *Circulation*. 2002;106(24):3018-23.
14. Goulart AC, Santos IS, Sitnik D, Staniak HL, Fedeli LM, Pastore CA, et al. Design and baseline characteristics of a coronary heart disease prospective cohort: two-year experience from the strategy of registry of acute coronary syndrome study (ERICO study). *Clinics (Sao Paulo)*. 2013;68(3):431-4.
15. Santos IS, Goulart AC, Brandao RM, de Oliveira Santos RC, Bittencourt MS, Sitnik D, 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.
16. Morilha A, Karagulian S, Lotufo PA, Santos IS, Bensenor IM, Goulart AC. Post-acute coronary syndrome alcohol abuse: prospective evaluation in the ERICO Study. *Arq Bras Cardiol*. 2015;104(6):457-67.
17. Brandão RM, Samesima N, Pastore CA, Staniak HL, Lotufo PA, Bensenor IM, et al. ST-segment abnormalities are associated with long-term prognosis in non-ST-segment elevation acute coronary syndromes: the ERICO-ECG study. *J Electrocardiol*. 2016;49(3):411-6.
18. R Development Core Team. R: a language and environment for statistical computing. Vienna (Austria): R Foundation for Statistical Computing; 2015.
19. Hochholzer W, Trenk D, Bestehorn HP, Fischer B, Valina CM, Ferenc M, et al. Impact of the degree of peri-interventional platelet inhibition after loading with clopidogrel on early clinical outcome of elective coronary stent placement. *J Am Coll Cardiol*. 2006;48(9):1742-50.
20. Mozaffarian D, Benjamin EJ, Go AS, Arnett DK, Blaha MJ, Cushman M, et al; American Heart Association Statistics Committee and Stroke Statistics Subcommittee. Heart disease and stroke statistics—2015 update: a report from the American Heart Association. *Circulation*. 2015;131(4):e29-322. Erratum in: *Circulation*. 2016;133(8):e417. *Circulation*. 2015;131(24):e535.
21. de Labriolle A, Pacouret C, Giraudeau B, Fremont B, Desveaux B, Quilliet L, et al. Effect of time to treatment and age on one year mortality in acute STEMI: difference between thrombolysis and primary percutaneous coronary intervention. *Arch Cardiovasc Dis*. 2008;101(1):48-54.
22. Schömig A, Ndrepepa G, Mehilli J, Schwaiger M, Schühlen H, Nekolla S, et al. Therapy-dependent influence of time-to-treatment interval on myocardial salvage in patients with acute myocardial infarction treated with coronary artery stenting or thrombolysis. *Circulation*. 2003;108(9):1084-8.
23. 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.
24. 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.
25. 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.
26. Prefeitura de São Paulo. Secretaria Municipal de Saúde. Informações em saúde: assistência farmacêutica, relação de medicamentos essenciais. [Internet]. [Citado em 2015 set 15]. Disponível em: <http://www.prefeitura.sp.gov.br/cidade/secretarias/upload/saude/medicamentosagosto.pdf>.
27. Pedley DK, Bissett K, Connolly EM, Goodman CG, Golding I, Pringle TH, et al. Prospective observational cohort study of time saved by prehospital thrombolysis for ST elevation myocardial infarction delivered by paramedics. *BMJ*. 2003;327(7405):22-6.
28. Johnston S, Brightwell R, Ziman M. Paramedics and pre-hospital management of acute myocardial infarction: diagnosis and reperfusion. *Emerg Med J*. 2006;23(5):331-4.
29. Ting HH, Rihal CS, Gersh BJ, Haro LH, Bjerke CM, Lennon RJ, 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.
30. Krumholz HM, Anderson JL, Bachelder BL, Fesmire FM, Fihn SD, Foody JM, et al; American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Performance Measures; American Academy of Family Physicians; American College of Emergency Physicians; American Association of Cardiovascular and Pulmonary Rehabilitation; Society for Cardiovascular Angiography and Interventions; Society of Hospital Medicine. ACC/AHA 2008 performance measures for adults with ST-elevation and non-ST-elevation myocardial infarction: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Performance Measures (Writing Committee to develop performance measures for ST-elevation and non-ST-elevation myocardial infarction): developed in collaboration with the American Academy of Family Physicians and the American College of Emergency Physicians; endorsed by the American Association of Cardiovascular and Pulmonary Rehabilitation, Society for Cardiovascular Angiography and Interventions, and Society of Hospital Medicine. *Circulation*. 2008;118(24):2596-648.
31. Amsterdam EA, Wenger NK, Brindis RG, Casey DE Jr, Ganiats TG, Holmes DR Jr, et al; ACC/AHA Task Force Members. 2014 AHA/ACC guideline for the management of patients with non-ST-elevation acute coronary syndromes: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *Circulation*. 2014;130(25):e344-426. Erratum in: *Circulation*. 2014;130(25):e433-4.