Universidade de São Paulo
Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto
Mestrado Profissional
Programa de Pós-Graduação em Organização em Saúde

Rodrigo Barbosa Cerantola

Avaliação do impacto dos protocolos de pesquisa clínica em pacientes com acidente vascular cerebral isquêmico em um hospital de nível terciário de urgências e emergências

Orientador: Prof. Dr. Sandro Scarpelini

Ribeirão Preto - SP
2019

Rodrigo Barbosa Cerantola

Avaliação do impacto dos protocolos de pesquisa clínica em pacientes com acidente vascular cerebral isquêmico em um hospital de nível terciário de urgências e emergências

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo, para obtenção do Título de Mestre em Ciências pelo Programa do Mestrado Profissional em Organização de Saúde.

Orientador: Prof. Dr. Sandro Scarpelini

Ribeirão Preto - SP
2019

Autorizo a reprodução e divulgação total ou parcial deste trabalho, por qualquer meio convencional ou eletrônico, para fins de estudo e pesquisa, desde que citada a fonte.

Cerantola, Rodrigo Barbosa
Avaliação do impacto dos protocolos de pesquisa clínica em pacientes com acidente vascular cerebral isquêmico em um hospital de nível terciário de urgências e emergências, 2019.
p. 63: il.; 30 cm

Dissertação de Mestrado, apresentada à Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto/USP. Área de concentração: Organização em Saúde.
Orientador: Scarpelini, Sandro.
1. Pesquisa Clínica 2. Urgência 3. Emergência 4. Centro de Pesquisa 5. AVCi 6. Acidente Vascular Cerebral Isquêmico.

Nome: CERANTOLA, Rodrigo Barbosa

Título: Avaliação do impacto dos protocolos de pesquisa clínica em pacientes com acidente vascular cerebral isquêmico em um hospital de nível terciário de urgências e emergências

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

Programa de Pós-Graduação: Mestrado Profissional em Gestão de Organizações de Saúde.

Linha de pesquisa: Gestão de redes organizacionais de atenção à saúde.

Orientador: Prof. Dr. Sandro Scarpelini

Aprovado em: _____/_____/_____.

Banca Examinadora

Prof. Dr. _____ Instituição: _____

Julgamento: _____ Assinatura _____

Prof. Dr. _____ Instituição: _____

Julgamento: _____ Assinatura _____

Prof. Dr. _____ Instituição: _____

Julgamento: _____ Assinatura _____

Dedicatória

À Neiva Barbosa e
Carlos Sergio Cerantola,
pelos exemplos de
dedicação, devoção e perseverança.

Agradecimentos

A todos os Orixás e aos guias que por todo esse período foram a minha sustentação.

Aos meus pais, Neiva Barbosa e Carlos Sergio Cerantola, por me sustentarem no seu amor incondicional sempre.

Ao meu Irmão Leandro Barbosa Cerantola e sua família, por me ajudarem nos momentos mais difíceis da minha vida.

A família e amigos, pelas bênçãos, caminhos, oportunidades e por me dar forças e não desistir nunca.

Ao Prof. Dr. Eduardo Barbosa Coelho pela dedicação e confiança de sempre.

Ao Prof. Dr. Octávio Marques Pontes Neto pela confiança, parceria e por todas as oportunidades que me ofereceu para ser um profissional melhor.

Ao Prof. Dr. Sandro Scarpelini pela oportunidade em realizar esse trabalho.

Aos meus filhos de Santo, que quando tudo estava desabando foram as minhas sustentações.

Aos amigos/irmãos, Gustavo Verdinelli Daniel e Bruno Verdinelli Daniel, pela paciência, atenção e por me impulsionarem a seguir em frente e conseguir alcançar todos os meus objetivos.

A Grasiela Ramazza e a todos os amigos pelo apoio de sempre e por dividirem comigo todas as minhas conquistas.

Ao Programa de Pós-Graduação, Professores, colegas e à secretaria Maria Claudia Propheta Alves, do Mestrado Profissional em Gestão de Organizações de Saúde da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto – Universidade de São Paulo, pela oportunidade de aprendizado e experiências.

À equipe da Unidade de Pesquisa Clínica da Unidade de Emergência (UPC-UE) do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto, pelo compromisso e dedicação, que nos motiva a buscar o melhor sempre.

À equipe do Laboratório de Neurologia da Unidade de Emergência (Lab-Neuro) do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto, em especial a Flavia Pontes, Pamella Queluz e ao Matheus Furlan, por contribuírem para que esse projeto acontecesse.

Aos participantes de pesquisa que possibilitam o reconhecimento diário do quão importante e gratificante é o nosso trabalho.

RESUMO

CERANTOLA, R. B. **Avaliação do impacto dos Protocolos de Pesquisa Clínica em Pacientes com Acidente Vascular Cerebral Isquêmico em um Hospital de nível terciário de Urgências e Emergências.** Ribeirão Preto, 2019, 63 p. Dissertação (Mestrado Profissional em Organização em Saúde) – Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto, Universidade de São Paulo.

O acidente vascular cerebral (AVC) é uma doença de alta mortalidade e morbidade, causando sequelas permanentes. O tratamento do AVC depende do diagnóstico precoce e correto, o que implica em avaliação por centro de saúde especializado. Em 2011 houve a instalação de uma Unidade de Pesquisa Clínica (UPC) na Unidade de Emergências do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo (UE), em 2014 a criação de um REgistro de Acidente Vascular Encefálico em Ribeirão Preto (REAVER) e em 2016 a criação da Unidade de Acidente Vascular Cerebral na UE. Os objetivos principais deste trabalho foram o de comparar o registro de dados médicos de pacientes com AVC isquêmicos atendidos na UE em um período pré e após a implantação da UPC-UE e avaliar a evolução do índice de mortalidade, tempo de internação e indicadores de incapacidade em períodos pré e após a implantação da UPC-UE. Para isto foram coletados dados de três períodos 2010 (anterior a UPC-UE), 2014 (data do início do REAVER) e 2018 (próxima a realidade atual). Optou-se por avaliar dados relativos à estratificação de gravidade e incapacidade do AVCi (Escala NIHSS, do inglês – National Institute of Health Stroke Scale e ERm – Escala Rankin modificada), tempo de internação, índice de mortalidade e número de tratamentos específicos para o AVCi (trombólise, trombectomia ou ambos). Avaliou-se um total de 1259 pacientes com diagnóstico de AVCi. Observou-se que após a instituição da UPC-UE, 22 protocolos de pesquisa na área de AVC foram iniciados. Em 2010 apenas 7% dos prontuários analisados apresentaram dados de ERm e 51,2% o escore NIHSS. Estes indicadores se elevaram respectivamente de forma significativa para 94,9% e 93,1% em 2014 ($P<0,0001$), mantendo-se de forma semelhante em 2018 (88,9 e 99,8%, respectivamente). Houve um aumento importante de casos de AVCi em 2018 comparado a 2010 e 2014, saltando da casa de cerca de 350 casos/ano para 566/ano. Com relação a 2010, os casos de AVC foram admitidos com uma menor incapacidade

e com gravidade semelhante. Entretanto, observou-se que aos 3 meses os escores de incapacidade foram semelhantes entre os três períodos. Houve um aumento significativo do número de pacientes que receberam alguma terapia específica para o AVCi. Em 2010 apenas 13,2% receberam tratamento, elevando-se para 22,9% em 2014 e 44,9% em 2018 ($p<0,0001$). Houve redução da mortalidade atribuída ao AVC de 31% em 2010, para 16% em 2014 e 12% em 2018 ($p<0,0001$). Em conclusão houve uma melhora da qualidade dos dados médicos, um aumento na oportunidade de tratamento ao AVC e redução dos índices de óbito. Este fato pode ser atribuído em parte ao REAVER e as ações da UPC-UE no tocante ao treinamento em Boas Práticas Clínicas (BPC). Houve um número relevante de protocolos de pesquisa clínica iniciados na UPC-UE desde 2011 que proporcionaram o acesso a novas tecnologias, como a trombectomia mecânica, e a avaliação de rotinas no cuidado ao AVC. Parte dos resultados observados nos ensaios realizados na UE foram incorporados nos protocolos assistenciais.

Palavras-Chave: Pesquisa Clínica, Urgência e Emergência, Centro de Pesquisa, AVCi, Acidente Vascular Cerebral Isquêmico, Escala NIHSS, Escala Rankin modificada (ERm).

ABSTRACT

CERANTOLA, R. B. **Evaluation of the Impact of Clinical Research Protocols on Patients with Ischemic Vascular Stroke in an Emergency Tertiary Hospital.** Ribeirão Preto, 2019, 63 p. Dissertation (master's degree in health Organization) – Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto, Universidade de São Paulo.

Stroke is a disease of high mortality and morbidity, causing permanent sequelae. Stroke treatment depends on early and correct diagnosis, which implies evaluation by a specialized health center. In 2011, a Clinical Research Unit (UPC) was installed in the Unidade de Emergência do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo (UE), in 2014 the creation of a Stroke Registry in Ribeirão Preto (REAVER) and in 2016 the creation of the Stroke Unit in the UE. The main objectives of this study were to compare the medical data record of ischemic stroke patients treated in the UE before and after the implementation of the UPC-UE and to evaluate the evolution of mortality rate, length of stay and indicators of disability in the pre and post the UPC-UE. For this, data were collected from three periods 2010 (prior to UPC-UE), 2014 (date of start of REAVER) and 2018 (near current reality). We chose to evaluate data on stratification of severity and disability of stroke (NIHSS – National Institute of Health Stroke Scale e mRS – modified Rankin Scale), length of stay, mortality rate and number of specific treatments for stroke (thrombolysis, thrombectomy or both). A total of 1259 patients diagnosed with ischemic stroke were evaluated. It was observed that after the establishment of the UPC-UE, 22 stroke research protocols were initiated. In 2010, only 7% of the analyzed medical records presented mRS data and 51.2% the NIHSS score. These indicators increased significantly to 94.9% and 93.1% respectively in 2014 ($P < 0.0001$), remaining similarly in 2018 (88.9 and 99.8%, respectively). There was a significant increase in stroke cases in 2018 compared to 2010 and 2014, jumping from around 350 cases/year to 566/year. Compared to 2010, stroke cases were admitted with less disability and similar severity. However, at 3 months, disability scores were similar between the three periods. There has been a significant increase in the number of patients receiving any specific stroke therapy. In 2010 only 13.2% received treatment, rising to 22.9% in 2014 and 44.9% in 2018 ($p < 0.0001$). Stroke mortality was reduced from 31% in 2010 to 16% in 2014 and 12% in 2018 ($p < 0.0001$). In conclusion, there was an improvement

in the quality of medical data, an increased opportunity for stroke treatment and a reduction in death rates. This fact can be attributed in part to REAVER and UPC-UE actions regarding Good Clinical Practice (GCP) training. There have been a significant number of clinical research protocols initiated in the UPC-UE since 2011 that have provided access to new technologies such as mechanical thrombectomy and the evaluation of stroke care routines. Part of the results observed in the UE trials were incorporated into the care protocols.

Key Words: Clinical Research, Urgency and Emergency, Research Center, Stroke, Ischemic Stroke, NIHSS Scale, modified Rankin Scale (mRS)

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 – Missão, Visão e Valores da UPC.....24
Figura 2 – Fluxograma de Elegibilidade 40
Figura 3 – Porcentagem dos pacientes com avaliação dos escores de Rankin e NIHSS na admissão da UE-HCFMRP-USP de acordo com o ano (2010, 2014 e 2018). * p<0,0001 comparado ao ano de 2010 (teste de qui-quadrado). 42
Figura 4 - Percentagem dos pacientes com reavaliação da escala de Rankin após 3 meses de alta hospitalar de acordo com o ano de observação. * p<0,0001 em relação ao ano de 2010. 43
Figura 5 – Escore de Rankin na admissão e após 3 meses de acordo com o ano de admissão dos pacientes com AVCi na UE. Box-plot de Tukey. As barras representam os valores médios e os pontos os outliers. *p<0,0001 comparando-se o escore da admissão vs. aos 3 meses. 44
Figura 6 – Índice de mortalidade (%) associada ao AVCi de acordo com o ano de observação. * p<0,0001 em comparação ao ano de 2010. 45

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 – Metas de tempo para atendimento hospitalar do AVC agudo.....28
Tabela 2 – Número de pacientes com diagnóstico de AVC isquêmico selecionados para o estudo de acordo com o ano (2010, 2014 e 2018).....40
Tabela 3 – Características dos pacientes incluídos no estudo. Valores expressos em média±DP ou mediana (interquartil 25-75%).....41
Tabela 4 - Tempo de internação (dias) dos pacientes admitidos na UE-HCFMRP-USP de acordo com o ano de observação. Dados expressos com mediana e intervalo interquartil 25-75% *p<0,0001 vs. 2010. 43
Tabela 5 - Tratamento específico para o AVCi realizado na UE-HCFMRP-USP entre os anos de 2010, 2014 e 2015. Dados expressos como número de pacientes tratados (n) e % de pacientes tratados em relação aos admitidos.....45
Tabela 6 - Tabela dos protocolos em neurologia coordenados pela UPC-UE desde 2011. 47

LISTA DE ABREVIATURAS

AIH – Autorização de Internação Hospitalar

ANVISA – Agência Nacional de Vigilância Sanitária

AVC – Acidente Vascular Cerebral

AVCi – Acidente Vascular Cerebral Isquêmico

BPC – Boas Práticas Clínicas

CEES – Centro de Estudos em Emergência e Saúde

CEP – Comitê de Ética em Pesquisa

CID – Código Internacional de Doenças

CONEP – Comissão Nacional de Ética em Pesquisa

DATASUS – Departamento de Informática do Sistema Único de Saúde

DECIT – Departamento de Ciências e Tecnologia

ECG – Eletrocardiograma

ERm – Escala de Rankin Modificado

FDA – do Inglês – Food and Drug Administration

FINEP - Financiadora de Estudos e Projetos

FMRP-USP – Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto – Universidade de São Paulo

GCP-ICH – Do Inglês - Good Clinical Practice - International Council for Harmonization of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use

HCFMRP-USP – Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto – Universidade de São Paulo

IAM – Infarto Agudo do Miocárdio

MS – Ministério da Saúde

NATS – Núcleo de Avaliação em Tecnologias de Saúde

NIHSS – Do Inglês - National Institutes of Health Stroke Scale

OPAS/OMS – Organização Pan Americana da Saúde / Organização Mundial da Saúde

POP – Procedimento Operacional Padrão

REAVER – Registro de Acidente Vascular Encefálico de Ribeirão.

REBRATS - Rede Nacional de Avaliação Tecnológica em Saúde

RNPC – Rede Nacional de Pesquisa Clínica

rtPA – Do Inglês, recombinant tissue plasminogen activator

SUS – Sistema Único de Saúde

TCLE – Termo de Consentimento Livre e Esclarecido

THS – Transformação Hemorrágica Sintomática

UPC – Unidade de Pesquisa Clínica

UPC–Campus – Unidade de Pesquisa Clínica – Campus

UPC–UE – Unidade de Pesquisa Clínica – Unidade de Emergência

Sumário

LISTA DE FIGURAS 15
LISTA DE TABELAS 16
LISTA DE ABREVIATURAS.....17
1 – INTRODUÇÃO.....20
1.1 – Unidades de pesquisa clínica.....22
1.1.1 – Regulamentação em pesquisa clínica 22
1.1.2 – Finalidade da unidade de pesquisa 23
1.1.3 – Unidade de pesquisa clínica e a Rede Nacional de Pesquisa Clínica 24
1.2 – Acidente vascular cerebral (AVC) 26
1.2.2 – Epidemiologia do acidente vascular cerebral.....26
1.2.3 – Atendimento agudo ao AVC no Brasil 27
1.2.4 – Atendimento agudo ao AVC no HCFMRP-USP 28
1.2.5 – Manejo clínico do AVC isquêmico agudo em unidade de AVC 29
1.2.6 – Terapia de Recanalização Arterial e Reperfusão Encefálica.....29
1.2.7 – Trombólise Intravenosa para AVC Isquêmico 30
1.3 – Justificativa.....32
2 – OBJETIVOS.....33
3 – METODOLOGIA 35
3.1 – Tipo de estudo e casuística.....35
3.2– Variáveis 36
3.3 – Viés do Estudo 38
3.4 – Tamanho Amostral.....38
3.5 – Métodos Estatístico 38
4 – DISCUSSÃO.....50
5 – CONSIDERAÇÕES FINAIS.....53
6 – CONCLUSÃO 54
7 – REFERÊNCIAS 55
8 – Anexos.....60
10.1 – Carta de aprovação do comitê de ética em pesquisa com seres humanos 60
10.2 – Carta de aprovação do banco de dados REAVER no cep. 63

1 – INTRODUÇÃO

A maioria das organizações de saúde tem que lidar constantemente com desafios relacionados à demanda por produtos e serviços de complexidade crescente, recursos escassos e pressões regulatórias, e buscam formas de facilitar seus processos para aprimorar a qualidade dos seus serviços e reduzir custos (YARMOHAMMADIAN; EBRAHIMIPOUR; DOOSTY,2014).

Hospitais tem buscado cada vez mais a melhoria operacional para se manter competitivos. O crescimento da demanda por serviços de saúde, a emergência de novas tecnologias e o aumento da competição e da demanda por padrões cada vez mais altos de qualidade, tem forçado hospitais a se moldarem a uma nova realidade, na qual a sobrevivência do negócio está diretamente relacionada à eficiência de seus processos (PORTER; LEE, 2013). Entretanto, um bom desempenho operacional apenas não é o suficiente. Segundo Porter e Lee (2013), muitas organizações de saúde trabalham próximas à capacidade máxima, mas tem seus orçamentos estagnados ou declinantes. Segundo os autores, o poder de barganha não está mais com os provedores: pacientes têm escolhido operadores de seguros que oferecem a mesma qualidade por um menor custo. Para Porter e Lee (2013), ter um bom nome não é mais o suficiente para os hospitais, os pacientes e seguradoras estão à procura de maior valor, serviço a serviço. Organizações de saúde devem, mais do que nunca, repensar o conceito de estratégia e inovação (PORTER; LEE, 2015).

Os hospitais universitários não estão isentos da necessidade de serem competitivos. Muitos deles têm na pesquisa clínica uma fonte de vantagem competitiva, possuindo muitas vezes centros de pesquisa clínica centralizados, para facilitar a condução dos protocolos clínicos, uma vez que geralmente é impossível para um único pesquisador ter tempo e equipe para isso. Eisenstein *et al.* (2008) demonstraram que existe na literatura especializada em pesquisa a identificação da necessidade de melhor alinhamento entre os processos envolvidos na realização dos ensaios clínicos em unidades de pesquisa clínica (UPC) e a obtenção de seus objetivos científicos (EISENSTEIN *et al.*, 2008).

Embora cada protocolo clínico tenha as suas especificidades e detalhes do produto investigacional, que são idênticos para todos os centros participantes no estudo, cada centro de pesquisa tem a liberdade para tomar suas decisões gerenciais e operacionais referente a busca por pacientes, delegação de atividades (entre o

investigador, coordenador e demais colaboradores) e execução operacional (recrutamento e processamento das atividades) (HUCKMAN; ZINNER, 2008).

Esse estudo nasceu da oportunidade de avaliar o impacto de uma unidade de pesquisa clínica (UPC) inserida num hospital universitário de nível terciário com foco em atendimento em urgências e emergências. Optou-se inicialmente por avaliar os protocolos em pacientes com acidente vascular isquêmico, pois, desde o início da implantação da UPC nesta instituição, sempre foram os protocolos em maior número. A unidade de pesquisa clínica da Unidade de Emergência do HCFMRP-USP (UPC-UE), organização focal deste trabalho, desenvolve pesquisas acadêmicas de iniciativa dos próprios pesquisadores do hospital universitário no qual se insere, e no âmbito dos protocolos patrocinados pela indústria farmacêutica em algumas especialidades médicas como Clínica Médica, Pediatria, Cirurgia e Traumatologia e Neurologia-Vascular. A UPC tem como objetivo tratar dos pacientes e introduzir terapias novas a serem incorporadas no Sistema Único de Saúde (SUS).

1.1 – Unidades de pesquisa clínica

Estudos clínicos só podem ser conduzido em um país se eles forem capazes de produzir inovação tecnológica. Uma das políticas do Brasil é o incentivo às atividades de pesquisa e desenvolvimento de inovação tecnológica. Com isso, se faz necessária a capacitação contínua de profissionais "envolvidos com processos que culminem em resultados mais concretos e geradores de recursos que possam ser utilizados como subsídios para futuras pesquisas e assim sucessivamente" (LOUSANA; ACCETURI, 2007). Para isso ocorrer, a necessidade de centros especializados se faz essencial.

1.1.1 – Regulamentação em pesquisa clínica

O Conselho Nacional de Ética em Pesquisa (CONEP), em cumprimento à Resolução CNS nº 196 de 1996, contribuiu para que o país consolidasse e programasse um sistema de avaliação bioética e que o mesmo fosse agregado no contexto internacional de pesquisa clínica. Em conjunto, os grandes centros de pesquisa localizados na Europa, América do Norte e Japão têm desenvolvido seus protocolos de pesquisa baseados em uma diretriz internacional conhecida como GCP-ICH de 1996 (Good Clinical Practice - International Council for Harmonization of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use). As boas práticas clínicas, normatizadas pela GCP-ICH são um conjunto de medidas que padroniza a pesquisa clínica, procurando com isso obter maior qualidade na obtenção de dados, assim como, uma maior proteção aos participantes da pesquisa. Para um bom funcionamento do centro de pesquisa, o mesmo deve ser regido por ambas as regulamentações.

Em 2012, a CONEP revogou a Resolução 196/96, publicando a Resolução 466/12 e assim, criando novas diretrizes para proteger os seres humanos em estudos clínicos. Essa nova Resolução foi baseada em vários documentos que constituem os pilares do reconhecimento e da afirmação da dignidade, da liberdade e da autonomia do ser humano, como o Código de Nuremberg, de 1947, e a Declaração Universal dos Direitos Humanos, de 1948, ainda considerando os documentos internacionais

recentes, reflexo das grandes descobertas científicas e tecnológicas dos séculos XX e XXI, em especial a Declaração de Helsinque, adotada em 1964 e suas versões de 1975, 1983, 1989, 1996 e 2000; o Pacto Internacional sobre os Direitos Econômicos, Sociais e Culturais, de 1966; o Pacto Internacional sobre os Direitos Civis e Políticos, de 1966; a Declaração Universal sobre o Genoma Humano e os Direitos Humanos, de 1997; a Declaração Internacional sobre os Dados Genéticos Humanos, de 2003; e a Declaração Universal sobre Bioética e Direitos Humanos, de 2004; considerando a Constituição Federal da República Federativa do Brasil, cujos objetivos e fundamentos da soberania, da cidadania, da dignidade da pessoa humana, dos valores sociais do trabalho e da livre iniciativa e do pluralismo político e os objetivos de construir uma sociedade livre, justa e solidária, de garantir o desenvolvimento nacional, de erradicar a pobreza e a marginalização e reduzir as desigualdades sociais e regionais e de promover o bem de todos, sem qualquer tipo de preconceito, ou de discriminação coadunam-se com os documentos internacionais sobre ética, direitos humanos e desenvolvimento;

1.1.2– Finalidade da unidade de pesquisa

Uma unidade de pesquisa clínica em um hospital terciário para atendimento de urgências e emergências, em conformidade com as normas nacionais e internacionais de Boas Práticas em Pesquisa Clínica (BPC), tem por finalidade dar suporte técnico para que pesquisas em seres humanos possam ser realizadas no âmbito hospitalar. O suporte em questão consiste em síntese na elaboração do orçamento e apoio logístico para a execução do projeto, na disponibilização de equipe treinada para atendimento dos protocolos de pesquisa onde o paciente estiver internado, local próprio para a guarda de medicamentos, sala para o armazenamento de material biológico/estoques de “kits” laboratoriais, salas específicas para arquivos de documentos; sala para monitoria e auditoria interna/externa; sala de reunião/treinamento, no apoio administrativo, nos treinamentos para os demais funcionários da instituição.

Figura 1 – Missão, Visão e Valores da UPC

Missão, Visão e Valores da UPC

- **Nossa Missão:**

Apoiamos o planejamento e desenvolvimento de pesquisas envolvendo seres humanos, a fim de gerar com eficiência dados de qualidade, garantindo a segurança e o bem estar do participante de pesquisa clínica, promovendo a difusão de conhecimento e a integração de inovações no sistema único de saúde.

- **Nossa Visão:**

Ser uma unidade de pesquisa clinica de referência nacional e internacional.

- **Nossos Valores:**

Ética, qualidade, inovação, eficiência, credibilidade, trabalho em equipe, humanismo com foco na segurança e bem estar do participante de pesquisa, qualificação profissional contínua e difusão do conhecimento.

UPC
HCFMRP - USP

Fonte: UPC, Unidade de Pesquisa Clínica 2015.

1.1.3– Unidade de pesquisa clínica e a Rede Nacional de Pesquisa Clínica

Desde 2005 o Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo (HCFMRP-USP) possui uma Unidade de Pesquisa Clínica (UPC) (processo HCRP nº6454/2006). A principal missão da UPC é dar suporte para que pesquisas em seres humanos realizadas no âmbito do HCFMRP-USP estejam em conformidade com as normas nacionais e internacionais de Boas Práticas em Pesquisas Clínicas (BPC) e com as normas bioéticas em vigência em nosso país.

O HCFMRP-USP foi contemplado na chamada pública FINEP (Financiadora de Inovação e Pesquisa), “Implantação de Unidades de Pesquisa Clínica em Hospitais Universitários”, recebendo recursos para a criação desta Unidade. Tal projeto foi planejado para a consolidação da pesquisa clínica do Hospital, criando núcleos de apoio ao usuário e um sistema para execução de projetos em pesquisa clínica. A

chamada também criou a Rede Nacional de Pesquisa Clínica (RNPC), visando incentivar a integração dos centros de pesquisa clínica para proporcionar maior intercâmbio entre pesquisadores e incrementar a produção científica e tecnológica em todo o território nacional, reunindo esforços em ações prioritárias para a população brasileira, também como meta o desenvolvimento da tecnologia nacional, com capacidade para competir com a tecnologia estrangeira (DECIT, 2010).

A RNPC é composta atualmente por 42 hospitais universitários e é coordenada pelo DECIT/MS (Departamento de Ciência e Tecnologia do Ministério da Saúde), sendo um fórum de debate permanente sobre pesquisa clínica no contexto do Sistema Único de Saúde. Recentemente, sob a Coordenação do Prof. Dr. Eduardo B. Coelho, a Unidade de Pesquisa Clínica do HCFMRP-USP (UPC) passou a compor a Rede Nacional de Avaliação Tecnológica em Saúde (REBRATS), através de seleção do projeto de criação do NATS (Núcleo de Avaliação em Tecnologias de Saúde) do HCFMRP-USP, proposta submetida ao Edital DECIT/MS/ANVISA com apoio da OPAS/OMS e selecionada em julho de 2009. Os instrumentos principais para o embasamento das atividades dos NATS são avaliações da eficácia, efetividade, eficiência e segurança das intervenções de diagnóstico, prevenção e tratamento e criação de diretrizes terapêuticas baseadas em evidências visando o uso racional de tecnologias e a segurança do paciente.

A RNPC também tem como finalidade atrair investimentos da indústria farmacêutica privada, de forma a reverter os lucros para projetos de pesquisa e iniciativas independentes, assim, os centros de pesquisa devem garantir uma gestão efetiva, não apenas a fim de evitar a utilização inadequada dos recursos financeiros, mas, sobretudo não permitir que os sujeitos de pesquisa sejam expostos a riscos desnecessários, seja por falta de eficiência da equipe e da estrutura, ou por não previsão das necessidades de um projeto, que requer planejamento a curto, médio e longo prazo (LOUSANA e ACCETURI, 2007).

Além disso, Dainesi (2008) destaca o interesse estratégico na RNPC, pois passa-se a instituir centros de pesquisa clínica com mão de obra especializada, com o treinamento apropriado, bem como se garante infraestrutura adequada para a condução dos estudos clínicos e consequentemente atende a crescente demanda de mercado com relação a participação dos centros brasileiros nos projetos multicêntricos internacionais, mas também nacionais.

1.2 – Acidente vascular cerebral (AVC)

1.2.1 – Definições

O AVC tem como definição um episódio de disfunção focal do encéfalo devido a um infarto ou hemorragia tecidual, habitualmente comprovada por exames de neuroimagem (tomografia computadorizada ou ressonância magnética) ou autópsia. Os AVCs podem ser definido como isquêmico, sendo causado por uma obstrução ou redução abrupta do fluxo sanguíneo em uma artéria cerebral; ou hemorrágico, ocasionado por uma ruptura de forma não traumática, de um vaso sanguíneo, com extravasamento de sangue no interior do encéfalo. Foi verificado que 85% dos acidentes vasculares cerebrais tem sua origem isquêmica (PONTES-NETO, 2018), sendo essa a razão da escolha do tema deste presente estudo.

1.2.2 – Epidemiologia do acidente vascular cerebral

Em 2017, o AVC foi considerado a segunda causa de morte no mundo, sendo responsável por 6,5 milhões de óbitos, e isso representa 11,8% das mortes em todo o mundo. O AVC isquêmico representa 3,3 milhões de mortes desse total, sendo os outros 3,2 milhões por AVC hemorrágico (FEIGIN *et al.*, 2017).

Podemos observar um aumento da expectativa de vida da população, sendo associado a uma redução da letalidade das doenças. Com isso, observa-se também, que em todo o mundo há um aumento significativo das doenças cerebrovasculares. A prevalência mundial de AVC estimada em 2013 foi de 25,7 milhões (BOEHME; ESENWA; ELKIND, 2017). Com isso, 15 milhões de pessoas sofrem um AVC por ano no mundo, sendo que desses, 5 milhões morrem e outros 5 milhões permanecem com incapacidade. BENJAMIM *et al.* em 2010 estimaram que a incidência de AVC isquêmico foi de 11,6 milhões.

O AVC ainda não é considerado agravo de notificação compulsória no Brasil, com isso a maioria dos dados de morbidade e mortalidade advém de registros hospitalares ou do processamento dos formulários de autorização de internação hospitalar (AIH) dos hospitais públicos e privados conveniados com o SUS, dados esses obtidos através do Departamento de Informática do Sistema Único de Saúde (DATASUS). Segundo esse banco de dados, em 2012 foram registradas 172.526

internações por “AVC”. No mesmo ano, também foram registrados 100.194 óbitos por “doenças cerebrovasculares”. Desses óbitos foram registrados 42.815 como “AVC não especificados como hemorrágicos ou isquêmicos”, 4.237 especificados como “infarto cerebral”, 15.307 como “hemorragia intracerebral” e 4.607 como “hemorragia subaracnóidea” (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2012).

As doenças cerebrovasculares, nas últimas três décadas, foram a principal causa de óbito no Brasil (MARTINS *et al.*, 2013). Devido a tratamentos específicos ao AVC isquêmico, disseminação continuada de informações a população e incentivo de políticas públicas (Portarias n. 664 e 665, BRASIL, 2012a; BRASIL, 2012b) conseguiu-se uma pequena, porém muito importante mudança nesse cenário nos últimos 5 anos. Informações mais recentes do DATASUS indicam que, desde 2011, as doenças cerebrovasculares passaram a ocupar o segundo lugar na causa de mortalidade no Brasil. (MINISTÉRIO DA SAUDE, 2012; MARTINS *et al.*, 2013).

1.2.3 – Atendimento agudo ao AVC no Brasil

Nota-se então que o AVC é a segunda doença que mais mata os brasileiros e ocupa também a segunda causa de óbito e incapacidade no mundo. Mesmo assim, ainda é uma doença negligenciada, em que a população não consegue reconhecer sintomas e não tomam as atitudes necessárias dentro do quadro agudo, não há o reconhecimento dos fatores de risco e tão pouco dos mecanismos de prevenção de sua ocorrência.

Desde da década de 90 foi comprovado que unidades especificas para o tratamento do AVC podem diminuir a mortalidade e a incapacidade com um conjunto de ações simples e objetivas. Ainda, o tempo de tratamento é crítico para o AVC (Marler et al, 2000) sendo estipulado guidelines para o atendimento ideal ao paciente com AVC, conforme a tabela 1 (Jauch et al, 2013) que representa as recomendações Americanas para o tratamento do AVC agudo.

Tabela 1 – Metas de tempo para atendimento hospitalar do AVC agudo.

Intervalos	Metas
Porta - avaliação médica	≤ 10 minutos
Porta - avaliação do neurologista	≤ 15 minutos
Porta – Início da tomografia	≤ 25 minutos
Porta – Interpretação da tomografia	≤ 45 minutos
Porta – bolus do trombolítico	≤ 60 minutos
Porta – admissão em Unidade de AVC	≤ 3 horas

Fonte: Jauch E *et al.*; Stroke 2013.

Um paciente com suspeita de AVC precisa ter uma avaliação hospitalar realizada da mesma maneira que outros pacientes com emergências clínicas críticas: acolhimento em leito monitorizado, estabilização imediata das vias aéreas, respiração e circulação. Depois uma avaliação rápida e dirigida dos déficits neurológicos e suas possíveis comorbidades, tendo como objetivo dessa avaliação a identificação dos pacientes com AVC excluindo outras condições que podem confundir um AVC, identificar alterações que necessitem de intervenção imediata e definir potenciais causas que devam guiar a prevenção secundária subsequente.

1.2.4 – Atendimento agudo ao AVC no HCFMRP-USP

Desde 2010, o Prof. Dr. Octávio Marques Pontes Neto, quando assumiu como Docente em Doença do Departamento de Neurociências e Ciências do Comportamento da FMRP-USP, tem trazido para o Hospital das Clínicas de Ribeirão Preto – FMRP – USP diversos estudos clínicos a fim de melhorar o atendimento em pacientes com AVC nessa instituição.

A partir daí foram criados diversos protocolos assistenciais que foram implementados, em que profissionais de diversas áreas, dentro e fora da instituição, foram treinados e capacitados para prestar a melhor assistência a esses pacientes. Dentre estes estudos, o Registro de Acidente Vascular Encefálico em Ribeirão (REAVER), foi iniciado em 2014. Trata-se de um registro prospectivo de todos os pacientes com AVC na Unidade de Emergência do Hospital das Clínicas de Ribeirão Preto – FMRP – USP que contempla dados sobre as características dos pacientes, os aspectos diagnósticos e a evolução a curto e médio prazo destes doentes.

1.2.5 – Manejo clínico do AVC isquêmico agudo em unidade de AVC

Como já observado, os benefícios de se ter um atendimento hospitalar para o paciente com AVC isquêmico em uma Unidade Especializada de AVC são inúmeros, como a redução de complicações clínicas, tempo de internação, incapacidade funcional e mortalidade (STROKE UNIT TRIALIST, 2013). Esses benefícios se devem ao atendimento interdisciplinar pela diversidade de especialidades que assistem ao paciente e à aderência a protocolos institucionais. Os principais pontos que devem ser avaliados e controlados durantes esta internação são: Controles como da pressão arterial; da glicemia; da temperatura corporal; da disfagia (levando ao acompanhamento com fonoaudiólogo quando necessário); da pneumonia e infecção do trato urinário; de trombose; e por fim a reabilitação por equipe multidisciplinar deve ser iniciada o quanto antes a fim de reduzir o grau de dependência do paciente.

1.2.6 – Terapia de Recanalização Arterial e Reperfusão Encefálica

O tratamento para o paciente com AVC isquêmico agudo segue a mesma linha de pensamento para aquele que é adotado para pacientes com síndrome coronariana aguda: recanalizar as artérias obstruídas com o objetivo de restaurar a perfusão tecidual e proteger o tecido isquêmico ainda viável. Para que isso possa acontecer, foram desenvolvidas duas estratégias de manejo com o paciente. Para ambos os casos são utilizados medicamentos trombolíticos endovenosos e tratamento endovascular. Porém, observou-se que a eficácia do uso de trombolítico para IAM (ESTUDO GISSI, 1986; ISIS,1988) é anterior à comprovação da eficácia para pacientes com AVC (NINDS, 1995). Da mesma forma aconteceu com o tratamento endovascular do IAM, em que evidências clínicas só foram encontradas a partir dos anos 90 (ZIJLSTRA *et al.*, 1999 e KEELEY, 2003). Já para os pacientes com AVC isquêmico, as evidências cientificas comprovatórias do tratamento endovascular foram instituídas em 2015 (BERKHEMER *et al.*; GOYAL *et al.*, CAMPBELL *et al.*; SAVER *et al.*; JOVIN *et al.* – 2015).

Percebe-se que o atraso do desenvolvimento da terapia de recanalização arterial para o AVC tem como justificativas: sua maior complexidade no desafio na reperfusão encefálica do que na reperfusão cardíaca; diversidades etiológicas;

complexidade do quadro clínico onde o reconhecimento de sintomas é mais difícil; exames de neuroimagem realizado na fase aguda e a sua rápida interpretação para identificação da isquemia ou hemorragia; complexidade da circulação arterial encefálica e cervical; janela terapêutica reduzida para reperfusão devido à maior exigência metabólica do tecido encefálico; alto risco de transformação hemorrágica intracraniana com o tratamento trombolítico.

1.2.7 – Trombólise Intravenosa para AVC Isquêmico

Foi em 1958 que surgiram os primeiros relatos de tentativas de tratamento com fibrinólise intravenosa para pacientes com AVC isquêmico (SUSSMAN; FITCH, 1958). Porém, estudos com o uso desse tipo de terapêutica causaram um excesso de transformações hemorrágicas nesses pacientes, levando assim à interrupção prematura destes (CORNU *et al.*, 2000; DONNAN *et al.*, 1996). Foi só com a alteplase ou rtPA (do Inglês, *recombinant tissue plasminogen activator*) que foram observados melhores resultados na questão de segurança em estudos iniciais. Porém a eficácia clínica do tratamento com alteplase em pacientes com AVC isquêmico foi comprovada somente com a publicação do estudo NINDS em 1995 (NINDS, 1995). Este estudo teve uma população total de 624 pacientes com AVC isquêmico agudo com até 3 horas do início dos sintomas, sendo divididos em dois grupos randomizados, um para receber placebo e outro, uma dose de 0,9 mg/kg de alteplase por via intravenosa, em que 10% dessa dose foi administrada em bolus e o restante da dose infundido por via intravenosa por 60 minutos. Na primeira etapa do estudo não foi possível mostrar evidencia aceitável de benefício do uso deste medicamento nas primeira 24 horas, porém a segunda fase do estudo comprovou um aumento de até 30% na probabilidade de ausência de incapacidade ou incapacidade mínima em avaliações de 3 meses dos pacientes que receberam o medicamento em contraponto aos que receberam o placebo. Foi observado um aumento da incidência de transformação hemorrágica sintomática (THS) com o uso de trombolítico, porém não houve influência da alocação de tratamento na índice de mortalidade dos grupos, levando o FDA (do Inglês, *Food and Drug Administration*), órgão regulatório de medicamentos e dispositivos médicos do Estados Unidos, a aprovar em 1996 o uso desse tipo de tratamento para pacientes com AVC isquêmico com até 3 horas do início dos sintomas.

Outros estudos vieram com uso de trombolíticos, estudos esses: 1 – ATLANTIS (do Inglês, *Alteplase Thrombolysis for Acute Noninterventional Therapy in Ischemic Stroke*), 2 – EPHITET (do Inglês, *Echoplanar Imaging Thrombolysis Evaluation Trial*) e ECASS (do Inglês, *European Cooperative Acute Stroke Studies*) 1 e 2, onde tentaram aumentar a janela do uso do trombolítico e/ou aumento da dose do alteplase, contudo os resultados foram negativos (CLARK *et al.*, 1999, DAVIS *et al.*, 2008, HACKE *et al.*, 1995, HACKE *et al.*, 1998). Foi em 2008 que pôde-se observar um avanço significativo com o estudo ECASS-3, que randomizou pacientes com AVC isquêmico com início de sintomas entre 3 e 4,5 horas para receber placebo ou rtPA na dose de 0,9 mg/kg (HACKE *et al.*, 2008). Demonstrando um pequeno benefício, mas significativo, do tratamento com rtPA com aumento do número de pacientes sem incapacidade funcional em 3 meses. Nesse estudo também foi observado risco aumentado de transformação hemorrágica sintomática no grupo com rtPA, entretanto numa taxa aceitável e inferior encontrada no estudo NINDS.

Lees *et al.*, em 2010, realizaram uma metanálise de todos esses estudos com trombolíticos, conseguindo com isso demonstrar a eficácia do tratamento trombolítico para AVC isquêmico agudo com rtPA em até 4,5 horas do início dos sintomas.

Embora a trombólise intravenosa com alteplase tenha sido definida como tratamento padrão para o AVC isquêmico agudo, uma série de limitações e contraindicações foi apresentada frente a essa estratégia (BHATIA *et al.*, 2010). Essas limitações e condições clínicas dos pacientes com AVC isquêmico agudo têm incentivado os pesquisadores a encontrar manejos mais eficazes e seguros para a terapia de reperfusão no AVC, seja desenvolvendo novos trombolíticos intravenosos ou melhora do tratamento por via endovascular.

1.3 – Justificativa

Como mencionado acima, nos últimos anos o Brasil, a exemplo de outros países, vem fortalecendo a implantação de “Boas Práticas Clínicas” como estratégia para melhorar a qualidade e a custo-efetividade dos trabalhos científicos. Isto tem implicado na necessidade de mecanismos de gerência de pesquisa que muitas vezes é impossível a um único pesquisador dispor de tempo e equipe, principalmente no contexto da pesquisa clínica. Frente a isto, muitas instituições estão implantando centros especializados para auxiliar os pesquisadores.

Observou-se o crescimento de estudos clínicos, tanto acadêmicos quanto os patrocinados pela indústria farmacêutica, na Unidade de Emergência do HCFMRP-USP. Assim, esta instituição resolveu implantar um entreposto de um centro especializado para auxiliar os pesquisadores, fornecendo mão de obra, equipamentos e locais adequados para as pesquisas. Em paralelo a isso, com a realização de pesquisas clínicas na instituição, protocolos assistenciais foram criados a partir da comprovação dos resultados desses estudos.

A criação da UPC-UE foi acompanhada de um número significativo de ensaios clínicos centradas no tratamento do AVC. Desta forma, nosso objetivo foi o de avaliar o impacto da execução de tais ensaios clínicos sobre indicadores do tratamento do AVC isquêmico.

2 – OBJETIVOS

2.1 – Primários:

2.1.1 – Comparar o registro de dados médicos de pacientes com AVC isquêmicos atendidos na Unidade de Emergência do Hospital das Clínicas de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo (UE) em um período pré e após a implantação da Unidade de Pesquisa Clínica (UPC-UE);

2.1.2 – Avaliar a evolução do índice de mortalidade, tempo de internação e indicadores de incapacidade em períodos pré e pós implantação da UPC-UE.

2.2 – Secundários:

2.2.1 – Levantar número de pacientes atendidos com diagnóstico de AVCi/ano nos períodos de 2010,2014 e 2018;

2.2.2 – Avaliar a taxa de preenchimento dos indicadores clínicos para estratificação de gravidade e incapacidade funcional do AVCi nos períodos de 2010,2014 e 2018;

2.2.3 – Avaliar a evolução clínica em 3 meses após a alta no tocante a incapacidade física dos pacientes com AVCi atendidos em 2010, 2014 e 2018;

2.2.4 – Calcular o tempo de permanência (internação) na Unidade de Emergência;

2.2.5 – Avaliar o número de pacientes que foram contemplados com tratamento trombolítico, trombectomia mecânica ou ambos, nos períodos de 2010, 2014 e 2018;

2.2.6 – Comparar a índice de mortalidade atribuída ao AVCi nos períodos de 2010, 2014 e 2018;

2.2.7 – Analisar o número de protocolos de pesquisa clínica executados na UE desde 2010, descrevendo os objetivos principais e número de pacientes recrutados em cada projeto;

3 – METODOLOGIA

3.1 – Tipo de estudo e casuística

Foi realizado um estudo epidemiológico observacional transversal nos anos de 2010, 2014 e 2018. O ano de 2010 foi escolhido por ser anterior a implantação da UPC-UE; o de 2014 correspondeu a implantação do REAVER e o de 2018 representa o cenário atual. Foram definidos como critérios de elegibilidade pacientes atendidos da Unidade de Emergência do HFMFRP-USP com AVC isquêmico, acima de 18 anos de idade. No ano de 2010 foram selecionados pacientes com o diagnóstico de AVCi baseado no CID (Código Internacional de doenças) I63 - Infarto cerebral; I63.0 - Infarto cerebral devido a trombose de artérias pré-cerebrais; I63.1 - Infarto cerebral devido a embolia de artérias pré-cerebrais; I63.2 - Infarto cerebral devido a oclusão ou estenose não especificadas de artérias pré-cerebrais; I63.3 - Infarto cerebral devido a trombose de artérias cerebrais; I63.4 - Infarto cerebral devido a embolia de artérias cerebrais; I63.5 - Infarto cerebral devido a oclusão ou estenose não especificadas de artérias cerebrais; I63.6 - Infarto cerebral devido a trombose venosa cerebral não-piogênica; I63.8 - Outros infartos cerebrais; I63.9 - Infarto cerebral não especificado; I64 - Acidente vascular cerebral, não especificado como hemorrágico ou isquêmico e I67.8 - Outras doenças cerebrovasculares especificadas.

Para os anos de 2014 e 2018 foram incluídos todos os pacientes com AVCi do banco de dados REAVER (REgistro de Acidente Vascular Encefálico de Ribeirão Preto). Foram excluídos <18 anos, pacientes com outros tipos de AVC que não o isquêmico ou aqueles pacientes com suspeita de AVC na admissão sem a confirmação do diagnóstico posteriormente e os pacientes que não aceitaram ter o registro dos seus dados no banco REAVER. O protocolo clínico foi submetido e aprovado pelo CEP do HCFMRP-USP (número de parecer 2.748.472 – Anexo 1) e o banco REAVER aprovado pelo CEP Processo HCRP – 15347/2005 (Anexo 2).

3.2– Variáveis

Os dados foram organizados com os seguintes campos: registro HC; iniciais dos pacientes; sexo; idade; procedimento; tipo de procedimento; data de entrada; data de saída; tempo de internação; data do óbito; NIHSS de entrada e de 3 meses e ERm de entrada e 3 meses.

De acordo com Pontes-Neto (2018, pg39):

> "A escala de AVC do NIH (NIHSS, do inglês National Institutes of Health Stroke Scale) é padronizada, validada, segura, de rápida aplicação (5-8 minutos) e permite quantificar a gravidade do déficit neurológico. Esta escala se baseia em onze itens do exame neurológico, incluindo nível de consciência; olhar conjugado horizontal; campo visual; paresia facial; função motora e sensitiva dos membros; linguagem; disartria; ataxia e negligência ou extinção (pontuação varia de zero a 42). A pontuação na escala NIHSS correlaciona-se com o tamanho da área isquêmica e com o prognóstico do paciente."

Ainda no mesmo artigo de Pontes-Neto (2018, pg49) afirma-se que:

> "A Escala de Rankin (ERm) é um instrumento de mensuração da incapacidade funcional global, que tem sido amplamente utilizado na avaliação da recuperação neurológica. Existem evidências amplas de sua validação, confiabilidade e sensibilidade para utilização neste contexto clínico. A versão atual da escala foi publicada em 1988, consiste de seis categorias que vai de zero a cinco, sendo que, eventualmente, agrega-se o escore seis (óbito) em estudos clínicos."

3.2.1 Indicadores de registro das escalas de gravidade e incapacidade

A taxa de preenchimento dos indicadores acima foi calculada pela razão dos pacientes com escores anotados no prontuário no momento da admissão dividida pelo total de pacientes com diagnóstico de AVCi nos anos de estudo. Para o ERm, foi calculada a taxa de preenchimento na admissão e aos 3 meses após a alta.

3.2.2 – Tempo de internação

O tempo de internação em dias foi calculado pela contagem do tempo transcorrido entre a data de admissão do paciente na e a data da alta registrada no Sistema Informatizado de dados do HCFMRP-USP.

3.2.3 – Índice de mortalidade atribuído ao AVCi

O índice de mortalidade atribuído ao AVCi foi calculado dividindo-se o número de óbitos pelo número de admissões de pacientes com diagnóstico de AVCi na UE de acordo com os anos de estudo.

3.2.4 – Avaliação do tratamento para o AVCi

Foram considerados tratamentos específicos para o AVCi o uso de trombolíticos, a trombectomia mecânica ou ambos os tratamentos. Foram descritos o número de pacientes tratados e a porcentagem de pacientes que foram tratados em relação ao número de pacientes admitidos por ano de estudo.

3.2.5 – Descrição dos protocolos de pesquisa realizados na UE desde 2011 relacionados ao AVC

Foram listados os protocolos de pesquisa clínica realizados desde 2011 na UPC-UE cujo objetivo estivesse relacionado ao AVC (isquêmico ou hemorrágico). Foram descritos os objetivos, o número de pacientes recrutados para cada protocolo, a origem do financiamento e o desenho dos estudos.

3.3 – Viés do Estudo

O principal viés para esse estudo é a inauguração da Unidade de Acidente Vascular Cerebral na Unidade de Emergência do HFCMRP-USP em 2016, onde um atendimento especializado aos pacientes com AVC passou a ser fornecido na instituição.

Outro possível viés para esse estudo foi identificado que nas internações dos pacientes com AVC, existe uma dificuldade institucional na identificação dos mesmo por CID. Percebemos que muito dos pacientes internados, entram na emergência com um CID e o mesmo não é confirmado, alterado e/ou atualizado no sistema da instituição no momento de sua alta. Com isso os números de pacientes com AVC isquêmico de 2010 podem não representar com precisão a realidade, porém não havia outra maneira de realizar o levantamento desses casos que não fosse pelo CID. Já para os demais anos pudemos contar com o banco de dados REAVER, que realiza um registro prospectivo de todos os casos de AVC que passam por internação na Unidade de Emergência do HCFMRP-USP.

3.4 – Tamanho Amostral

Para a realização deste trabalho foram revisados 1.578 prontuários médicos de pacientes que estiveram internados no HCFMRP-USP – Unidade de Emergência nos anos de 2010, 2014 e 2018 respectivamente. Todos esses pacientes chegaram com o possível diagnóstico de AVC isquêmico. Esses pacientes foram selecionados através dos critérios de elegibilidade estabelecido pelos pesquisadores envolvidos neste trabalho, sendo assim, 1.259 pacientes foram selecionados para compor os resultados desse trabalho (Tabela 2).

3.5 – Métodos Estatístico

Os dados paramétricos foram descritos como média e desvio padrão (DP) e aqueles provenientes dos escores como mediana e intervalo interquartil 25-75%. Os

dados paramétricos foram comparados com ANOVA one-way seguida de pós teste de Dunnett, considerando como grupo comparador o ano de 2010. Os valores dos escores (NIHSS e ERm) foram comparados pelo teste de Kruskal-Wallis seguido do pós-teste de Dunn. O índice de mortalidade e as taxas de preenchimento dos prontuários com os escores acima descritos foram analisadas por qui-quadrado. A avaliação da evolução da incapacidade entre a admissão e após 3 meses da alta foi feita por teste de Wilcoxon para cada ano (2010, 2014 e 2018). A comparação entre o ERm de 2014 e 2018 foi feita por teste de Mann-Whitney. Foi considerado estatisticamente significante valore de $P < 0,05$.

4 - Resultados

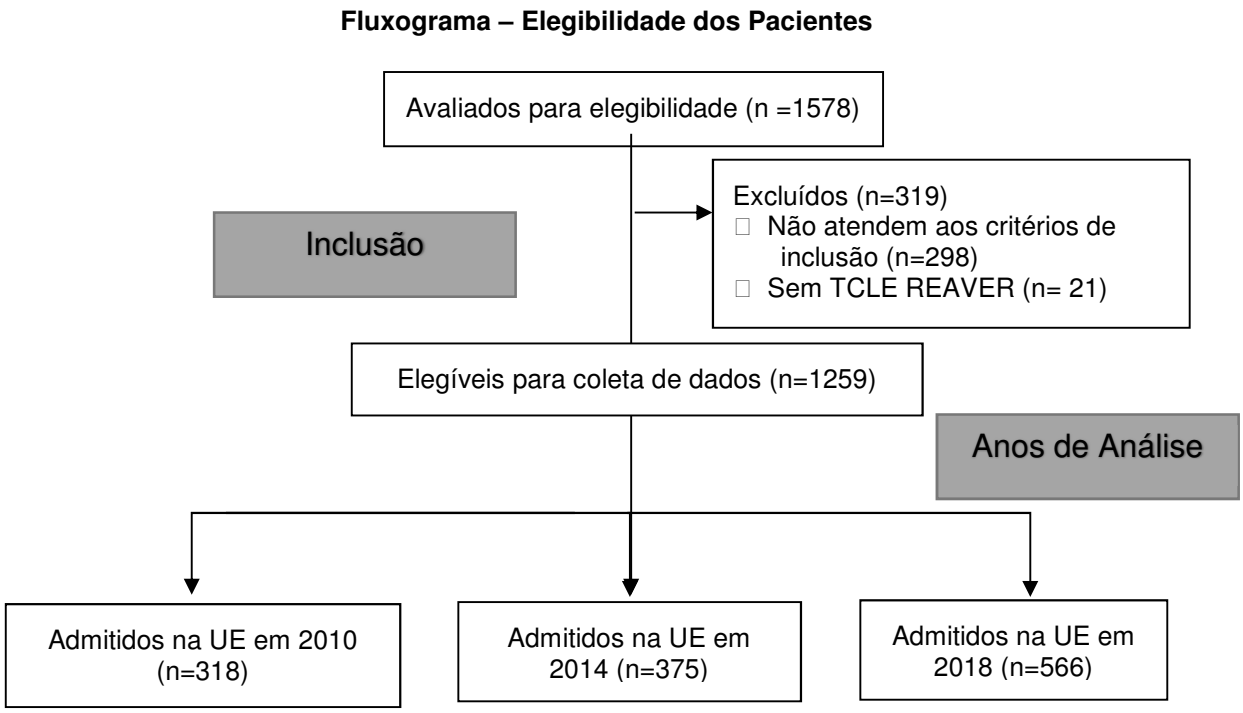
Nas ilustrações a seguir (tabela 2 e figura 2) descrevem os resultados da seleção de prontuários, incluindo as razões para exclusão, para cada ano do estudo (2010, 2014 e 2018) de acordo com os descritores de elegibilidade.

Tabela 2 – Número de pacientes com diagnóstico de AVC isquêmico selecionados para o estudo de acordo com o ano (2010, 2014 e 2018).

Ano	Número de pacientes localizados	Número de pacientes excluídos	Número de pacientes incluídos no estudo	Razão exclusão
2010	332	14	318	<18 anos; outro tipo de AVC
2014	540	165	375	Outro tipo de AVC; S/ TCLE REAVER; não era AVC
2018	706	130	566	Outro tipo de AVC; S/ TCLE REAVER; não era AVC

Fonte: Cerantola, R B (2019)

Figura 2 – Fluxograma de Elegibilidade



Fonte: Cerantola, R B (2019)

A tabela 3 representa as principais características dos pacientes incluídos no estudo de acordo com o ano (2010, 2014 e 2018).

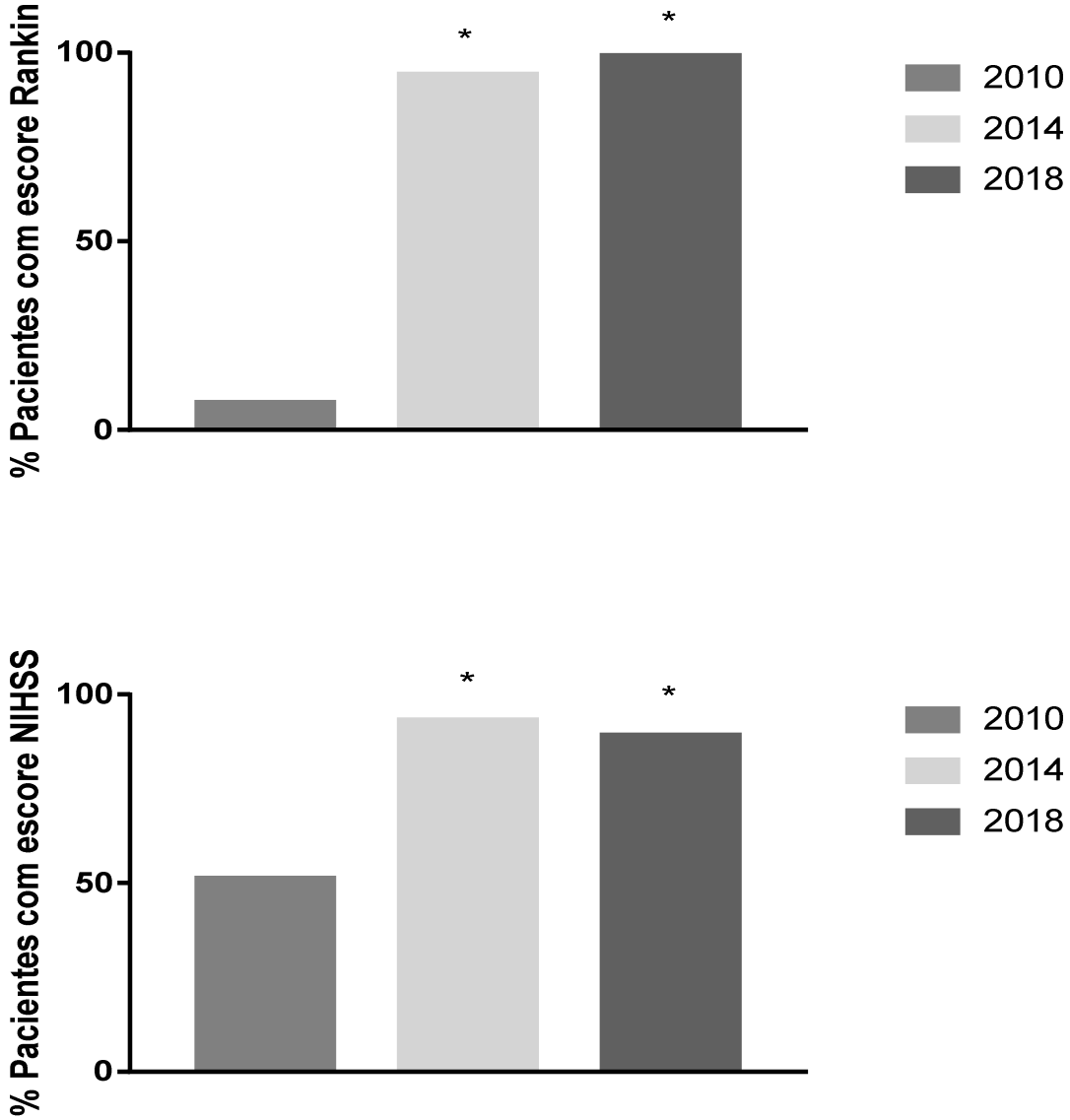
Tabela 3 – Características dos pacientes incluídos no estudo. Valores expressos em média±DP ou mediana (interquartil 25-75%).

	2010	2014	2018	P valor
Idade (anos)	66±13	66±12	66±15	0,78
Número pacientes admitidos com AVCi	318	375	566	-
Sexo (%M)	52	55	68 *	***<0,0001**
Escore de Rankin admissão (interquartil 25-75%, n)	2,5 (1-4), n=22	0 (0-1), n=356 *	0 (0-1), n=565 *	***<0,0001** 2010 *vs.* 2014 e 2018
Escore NIHSS admissão (interquartil 25-75%, n)	9 (3-17), n=163	9 (4-19), n=359	7 (3-18), n=503	0,15

Fonte: Cerantola, R B (2019)

Houve um aumento significativo da porcentagem de pacientes que tiveram os escores de Rankin e do NIHSS reportados na admissão da UE, comparando-se 2010 com 2014 e 2018 (p<0,0001). Em 2010, apenas 7% dos pacientes (n=22) tiveram o escore de Rankin reportados e cerca de metade (51,3%, n=163) a avaliação do NIHSS. Houve um aumento progressivo nos registros de ambos os escores em 2014 e 2018 (Rankin 94,9 e 99,8% e NHISS 93,1 e 88,9%; 2014 e 2018, p<0,0001, respectivamente). A melhoria no reporte dos escores pode ser melhor visualizada na figura 3.

Figura 3 – Porcentagem dos pacientes com avaliação dos escores de Rankin e NIHSS na admissão da UE-HCFMRP-USP de acordo com o ano (2010, 2014 e 2018). * p<0,0001 comparado ao ano de 2010 (teste de qui-quadrado).

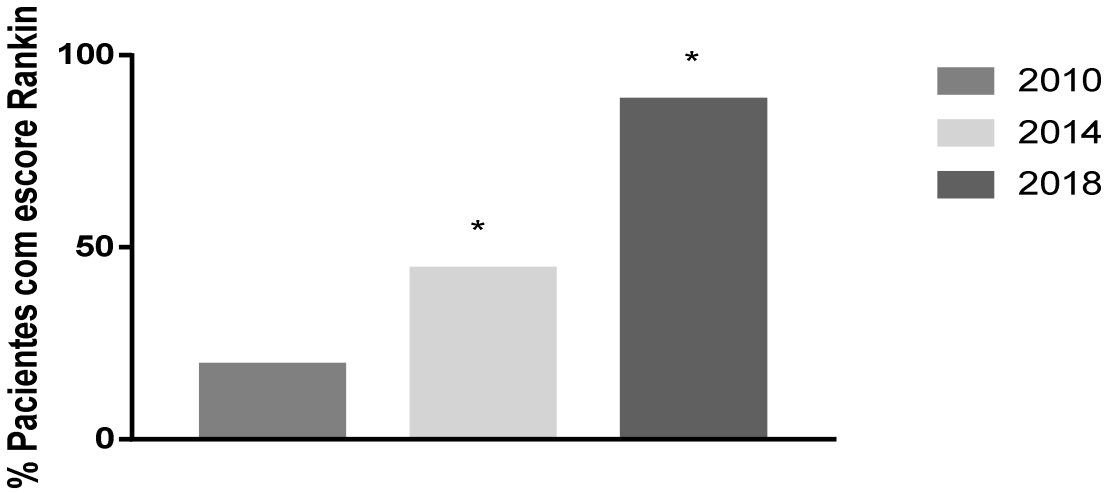


Fonte: Cerantola, R B (2019)

Para o ano de 2010 foi observado que o escore de NIHSS e Rankin foram reavaliados 3 meses após a alta do paciente da UE. Entretanto, nos anos de 2014 e 2018 o escore de NIHSS foi reavaliado na ocasião da alta e não houve relato de reavaliação aos 3 meses. A figura 4 representa o percentual de pacientes com a reavaliação do escore de Rankin após 3 meses da alta. Observa-se um aumento significativo (p<0,0001) dos pacientes com reavaliação aos 3 meses de acordo com o

ano observado. Em 2010 apenas 18,9% dos pacientes foram reavaliados após 3 meses, contrastando com 49,5% em 2014 e 87,6% em 2018.

Figura 4 - Percentagem dos pacientes com reavaliação da escala de Rankin após 3 meses de alta hospitalar de acordo com o ano de observação. * p<0,0001 em relação ao ano de 2010.



Fonte: Cerantola, R B (2019)

A tabela 4 mostra a evolução do tempo de internação de acordo com o ano de estudo. Observa-se que houve um aumento expressivo do tempo de permanência dos pacientes com AVCi no hospital ao se comparar o ano de 2010 com 2014 e 2018.

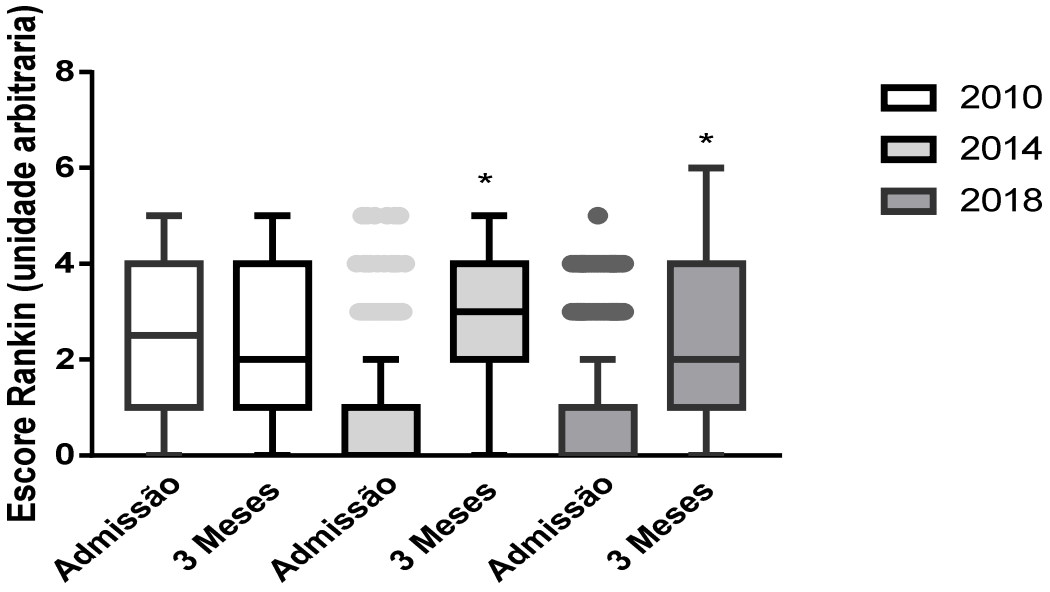
Tabela 4 - Tempo de internação (dias) dos pacientes admitidos na UE-HCFMRP-USP de acordo com o ano de observação. Dados expressos com mediana e intervalo interquartil 25-75% *p<0,0001 vs. 2010.

Ano	Tempo internação (dias)	P valor
2010	5 (4 – 6)	-
2014	11 (9 - 13)	0,0001
2018	9 (8 – 10)	0,0001

Fonte: Cerantola, R B (2019).

A figura 5 mostra a evolução da incapacidade física após 3 meses de alta hospitalar e avaliadas pela ERm. Observa-se que em 2010 os pacientes eram admitidos com um grau de incapacidade mais elevado que os pacientes de 2014 e 2018 (p<0,0001). Aos 3 meses não foi observada mudança da incapacidade apresentada na admissão para os pacientes atendidos em 2010. Entretanto apenas 7 pacientes (2,2% dos admitidos) tiveram a avaliação de ERm nos dois momentos (admissão e aos 3 meses). Com relação a 2014 e 2018 observou-se uma piora significativa (p<0,0001) do ERm aos 3 meses, partindo em ambos os casos de uma mediana de 0 (0-1, variação interquartil 25 a 75%) e evoluindo de forma semelhante (p=0,32) aos 3 meses para 3 (1-4) e para 2 (1-4) para 2014 e 2018, respectivamente (mediana, variação interquartil 25 – 75%).

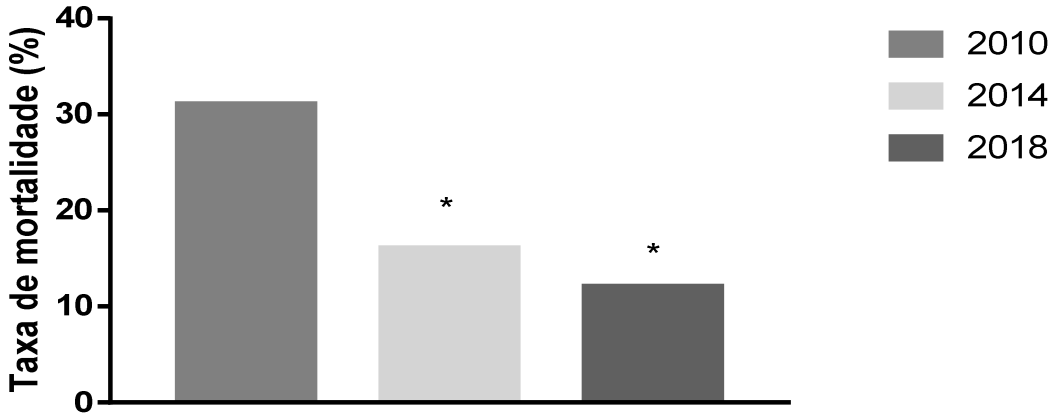
Figura 5 – Escore de Rankin na admissão e após 3 meses de acordo com o ano de admissão dos pacientes com AVCi na UE. Box-plot de Tukey. As barras representam os valores médios e os pontos os outliers. *p<0,0001 comparando-se o escore da admissão vs. aos 3 meses.



Fonte: Cerantola, R B (2019).

A figura 6 representa a evolução do índice de mortalidade, comparando-se pacientes admitidos em 2010 com os atendidos em 2014 e 2018. Observa-se uma redução significativa (p<0,0001) do índice de mortalidade, que em 2010 foi de 31%, reduzindo para 16 e 12% em 2014 e 2018, respectivamente.

Figura 6 – Índice de mortalidade (%) associada ao AVCi de acordo com o ano de observação. * p<0,0001 em comparação ao ano de 2010.



Fonte: Cerantola, R B (2019).

A tabela 5 representa a percentagem de pacientes que receberam tratamento específico para o AVCi, ou seja, trombólise, trombectomia mecânica ou a associação dos dois procedimentos. Observa-se um aumento significativo da proporção de pacientes que receberam alguma terapia quando se compara os anos de 2014 e 2018 com o de 2010.

Tabela 5 - Tratamento específico para o AVCi realizado na UE-HCFMRP-USP entre os anos de 2010, 2014 e 2015. Dados expressos como número de pacientes tratados (n) e % de pacientes tratados em relação aos admitidos.

Intervenção	2010	2014	2018
Trombólise	42	64	147
Trombectomia	0	22	73
Ambos	0	0	34
Total (n; %)	42;13,2	86;22,9*	254;44,9*

*p<0,0001 em relação ao ano de 2010. Fonte: Cerantola, R B (2019).

Com o funcionamento da UPC-UE desde 2011, diversos protocolos de pesquisas clínicas de diversas áreas médicas e de outras equipes multidisciplinares, sejam elas acadêmicas, patrocinadas pela indústria farmacêutica ou de iniciativa dos investigadores, foram coordenados por esta unidade. Encontramos desde sua inauguração 22 estudos em neurologia coordenados pela UPC-UE (Tabela 6).

Tabela 6 - Tabela dos protocolos em neurologia coordenados pela UPC-UE desde 2011.

	Nome do Estudo	Objetivo	Tipo de Estudo	Data de Finalização	Tipo de Patrocínio	N. de Pacientes Incluidos	Mudança no Atendimento do AVC na UE
1	LISE DE COAGULO: AVALIANDO A RESOLUÇÃO ACELERADA DE HEMORRAGIA INTRAVENTRICULAR FASE III	Objetivos primários: Definir precisamente os efeitos em longo prazo da lise de coágulos sanguíneos ventriculares com rt-PA sobre os resultados funcionais de pacientes com hemorragia cerebral. Nossa proposta consiste em testar se esta intervenção promove uma recuperação da função, definida como uma pontuação de Rankin modificada ≤ 3 no ponto de tempo de 180 dias após o ictus, facilitando uma resolução mais rápida do coágulo em comparação ao tratamento com drenagem extraventricular (DEV) usando placebo. Objetivos secundários: Testar se a mortalidade após 180 dias é melhor para Sujeitos recebendo rt-PA, se a quantidade de sangue residual após 72 h está diretamente correlacionada com o resultado funcional no ponto de tempo de 180 dias após a hemorragia e se o uso de rt-PA em pacientes com IVH leva a uma conduta menos intensa em UTI, incluindo menos dias na UTI, períodos mais curtos de drenagem de LCR, menor intensidade do controle da PIC, menor taxa de necessidade de uma derivação ventriculoperitoneal permanente e menos complicações de cuidado crítico geral	Clínico - Randomizado - Cego	10/04/2014	NIH	2	-
2	ESTUDO CONTROLADO, INTERNACIONAL PARA ESTABELECER OS EFEITOS DA REDUÇÃO PRECOCE INTENSIVA DA PRESSÃO ARTERIAL EM PACIENTES COM HEMORRAGIA INTRACEREBRAL - O SEGUNDO ESTUDO DE REDUÇÃO INTENSIVA DA PRESSÃO ARTERIAL NA HEMORRAGIA CEREBRAL AGUDA - INTERACT 2	O objetivo deste estudo é determinar se ao reduzir os níveis elevados de pressão arterial mais rápida e intensamente do que o normal após o início do HIC, isso irá melhorar as chances de uma pessoa sobreviver a um AVC e viver sem sequelas.	Clínico - Randomizado	jul/12	NHMRC	0	-
3	ESTUDO PIVÔ, DUPLO-CEGO, RANDOMIZADO, CONTROLADO POR PLACEBO, DE GRUPOS PARALELOS, MULTICÊNTRICO, DE FASE 3, PARA AVALIAR A SEGURANÇA E A EFICÁCIA DE 1MG/KG/DIA DE DP-B99 POR VIA INTRAVENOSA DURANTE 4 DIAS CONSECUTIVOS VERSUS PLACEBO QUANDO INICIADO EM ATÉ NOVE HORAS APÓS O INÍCIO DE ACIDENTE VASCULAR CEREBRAL ISQUÊMICO AGUDO	O Objetivo destes estudo é descobrir se o medicamento DP-B99 pode reuduzir a incapacidade resultante do AVC.	Clínico - Randomizado - Cego	07/02/2012	DPHARM	4	-
4	ESTUDO PARA DETECÇÃO DA PREVALÊNCIA DE DOENÇA DE FABRY COMO CAUSA DE ACIDENTE VASCULAR CEREBRAL (AVC) EM PACIENTES JOVENS (IDADE INFERIOR A 50 ANOS).	Objetivo de identificar se o seu derrame, também chamado Acidente Vascular Cerebral (AVC) pode ter sido provocado por uma doença genética chamada doença de Fabry	Clínico	jan/14	Shire	197	-
5	D5134C00001 – Um Estudo Randomizado, Duplo-Cego, Multinacional para Prevenção de Eventos Vasculares Importantes com Ticagrelor Comparado com Aspirina (AAS) em Participantes da Pesquisa com Acidente Vascular Encefálico Isquêmico Agudo ou AIT [SOCRATES – Acidente Vascular Encefálico Isquêmico Agudo Ou Ataque Isquêmico Transitório Tratado com Ticagrelor ou Aspirina e Desfechos nos Participantes da Pesquisa]	Objetivo primário O objetivo primário do estudo será a comparação do efeito do tratamento durante 90 dias com ticagrelor (180 mg [dois comprimidos de 90 mg] como dose de ataque no Dia 1 seguido por 90 mg, duas vezes ao dia, como dose de manutenção no restante do estudo) vs ácido acetil salicílico (AAS)-aspirinaTM (300 mg [três comprimidos de 100 mg] dose de ataque no Dia 1 seguido por 100 mg, uma vez ao dia, como dose de manutenção durante o restante do estudo) para a prevenção de eventos vasculares importantes (combinado de acidente vascular cerebral, infarto do miocárdio [IM], e morte) em participantes da pesquisa com acidente vascular cerebral isquêmico agudo ou ataque isquêmico transitório (AIT). Objetivos secundários O primeiro objetivo secundário do estudo será a comparação dos efeitos do tratamento com ticagrelor vs AAS na: Prevenção de acidente vascular cerebral isquêmico subsequente	Clínico - Randomizado - Cego	fev/16	Astrazeneca	4	-
6	ENCHANTED (Estudo do Controle Avançado da Hipertensão e Trombólise no AVC	objetivo de fornecer resposta a 4 perguntas chave em pacientes elegíveis para trombólise na fase aguda do AVCi. (1) A dose baixa (0,6mg/kg) de ativador do plasminogênio tecidual recombinante (rtPA) endovenoso proporciona benefícios equivalentes à dose preconizada do rtPA (0,9mg/kg)? (2) O controle rigoroso da pressão arterial (alvo sistólico de 140-150mmHg) melhora o desfecho quando comparado com o valor recomendado nas diretrizes atuais (pressão arterial sistólica [PAS] alvo de 180mmHg)? (3) A dose baixa de rtPA (0,6mg/kg) endovenoso reduz o risco de hemorragia intracraniana sintomática (HICs)? (4) A combinação de controle rigoroso de pressão arterial e dose baixa do rtPA reduzem o risco de HICs?	clínico - randomizado	out/18	The George Institute for Global Health	55	Sugere que pacientes com AVC agudo em uso de antiplaquetario se beneficia de receber dose baixa de TPA EV (0.6mg/kg)

Continua

Continuação

7	Avaliação de rivaroxabana versus placebo em pacientes clinicamente doentes na redução do risco de tromboembolismo venoso pós-alta (Medically Ill Patient Assessment of Rivaroxaban Versus Placebo IN Reducing Post-Discharge Venous Thrombo-Embolism Risk, MARINER)	Objetivo principal O objetivo principal é avaliar a eficácia e segurança de rivaroxabana em comparação com o placebo na prevenção de tromboembolismo venoso sintomático (TEV: trombose venosa profunda [TVP] das extremidades inferiores e embolia pulmonar [EP] não fatal) e morte relacionada ao TEV (morte por EP ou morte em que a EP não pode ser excluída como a causa) pós-alta hospitalar em pacientes clinicamente doentes de elevado risco. Objetivos secundários Os objetivos secundários são comparar rivaroxabana com placebo, nos resultados pós-alta hospitalar a seguir, em pacientes clinicamente doentes de risco elevado: Morte relacionada a TEV (morte por EP ou morte em que a EP não pode ser excluída como a causa); TEV sintomático (TVP das extremidades inferiores e EP não fatal); A composição de TEV sintomático (TVP das extremidades inferiores e EP não fatal) e mortalidade por todas as causas (ACM); A composição de TEV sintomático (TVP das extremidades inferiores e EP não fatal), infarto do miocárdio (IM), acidente vascular cerebral não hemorrágico e morte cardiovascular (CV) (morte por causa CV conhecida e morte em que a causa CV não pode ser excluída; por esta definição, uma morte relacionada ao TEV é considerada uma morte CV); e ACM.	Clínico - Randomizado - Cego	abr/18	Janssen	0	-
8	"Estudo do posicionamento da cabeça em Acidente Vascular Cerebral (Head Position in Stroke Trial)".	Comparar os efeitos da poisção da cabeça deitada (0º) com posição sentada (>=30º) aplicada nas primeiras 24 horas de internação, para os pacientes que se apresentam com AVCi, sobre os pobres resultados de morte e incapacidade em 90 dias. Supõe-se que os pacientes com AVCi tratados com posição plana da cabeça (0º) nas primeiras 24 horas de internação terão uma melhora de 16% ou superior (mudança) (aproximadamente 4% absoluta) na morte de 90 dias ou deficiencia (com base na Escala de Rankin modificada (ERm)) quando comparados com pacientes AVCi tratados na posição da cabeça sentada (>=30º).	Clínico - Randomizado (closter)	set/16	The George Institute for Global Health	80	Não é necessario mantera cabeceira a 0 graus nas primeira 24 horas do AVC
9	Randomização de tratamento endovascular com stent-retriever e/ou tromboaspiração versus o tratamento clínico padrão no AVC isquêmico agudo devido à oclusão de grande vaso - Resilient	Avaliar a hipótese que trombectomia mecânica com stent-retriever e/ou tromboaspiração é superior ao tratamento clinico sozinho em atingir evolução mais favorável na distribuição do Escore de Rankin modificado (mRs) em 90 dias em sujeitos se apresentando com AVC isquêmico agudo com oclusão de grande vasos em circulação anterior £ 8 horas do início dos sintomas	clínico - randomizado	mai/19	FAPESP	34	Trombectomia mecanica deve ser adicionada ao tratamento clinico do AVC isquemico por oclusão de grandes vasos arteriais cerebrais
10	Basilar Artery **I**nternational **C**ooperation **S**tudy - Estudo de Cooperação Internacional para o tratamento de oclusão aguda da artéria basilar - BASICS	Avaliar a hipótese que o tratamento endovascular adicionado ao tratamento clínico otimizado é superior ao tratamento clínico otimizado isoladamente – incluindo ou não a trombólise endovenosa – em atingir evolução mais favorável na distribuição do Escore de Ranking modificado (mRs) em 90 dias em sujeitos se apresentando com AVC isquêmico agudo com oclusão da artéria basilar ≤ 6 horas do tempo estimado da oclusão da artéria basilar.	clínico - randomizado	dez/19	CNPQ	6	-
11	Um estudo prospectivo realizado em múltiplos centros usando uma abordagem multimodal para prognóstico neurológico em pacientes que tenham sofrido parada cardíaca	Desenvolver um algoritmo de avaliação preciso e confiável para a determinação de prognósticos neurológicos em pacientes inicialmente sem reação após parada cardíaca, utilizando múltiplas modalidades de prognósticos em momentos padronizados no tempo	Observacional, múltiplos centros, internacional	-	FAPESP	-	-
12	Estudo Randomizado de Eficácia e Segurança com S 44819 Oral após Evento cerebral isquêmico recente. Estudo de fase II internacional, multicêntrico, randomizado, duplo-cego e controlado por placebo. Estudo RESTORE BRAIN	O objetivo primário do estudo é demonstrar a superioridade de pelo menos uma de duas doses de S 44819 versus placebo na recuperação funcional de AVC isquêmico mensurada com a Escala de Rankin modificada (mRS) depois de 90 dias de tratamento. Os objetivos secundários do estudo são: avaliar a eficácia das duas doses de S 44819 na recuperação do AVC usando avaliação neurológica (NIHSS), teste de atividades da vida diária (BI) e testes de desempenho cognitivo (Moca, TMT); avaliar a segurança e a tolerabilidade de S 44819.	Clínico - Randomizado - Cego	abr/18	SERVIER	0	-
13	"Estudo de Fase III, Randomizado, Duplo-cego, Controlado por Placebo, Internacional, Multicêntrico para Investigar a Eficácia e a Segurança de Ticagrelor e ASA em Comparação com ASA na Prevenção de AVC e Óbito em Participantes da Pesquisa com AVC Isquêmico Agudo ou Ataque Isquêmico Transitório - [THALES - AVC Agudo ou Ataque Isquêmico Transitório Tratados com Ticagrelor e ASA para Prevenção de AVC e Óbito]"	Objetivo primário: Demonstrar a eficácia superior de ticagrelor e AAS em comparação a placebo e AAS em participantes da pesquisa com AIS/AIT na prevenção de AVC e óbito combinados em 30 dias. Objetivo secundário: Demonstrar a eficácia superior de ticagrelor e AAS em comparação a placebo e AAS em participantes da pesquisa com AIS/AIT na prevenção de AVC isquêmico em 30 dias; Demonstrar a eficácia superior de ticagrelor e AAS em comparação a placebo e AAS em participantes da pesquisa com AIS/AIT na redução da incapacidade global em 30 dias.	Clínico - Randomizado - Cego	set/19	AstraZeneca	3	-

Continua

Continuação

14	Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Parallel-Group, Multicenter, Phase 3 Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Intravenous BIIB093 (Glibenclamide) for Severe Cerebral Edema following Large Hemispheric Infarction	Objetivo primário Determinar se o BIIB093 melhora o resultado funcional no dia 90 conforme medido pela escala de Rankin modificada (ERM) quando comparado ao placebo em participantes com LHI. Objetivos secundários Determinar se BIIB093 melhora a sobrevida global no dia 90 quando comparado ao placebo na população de intenção de tratamento modificada (mITT). Determinar se BIIB093 melhora o resultado funcional no dia 90 na ERM dicotomizada em 0-4 vs. 5-6, quando comparado ao placebo na população mITT. Determinar se BIIB093 reduz o desvio da linha média em 72 horas (ou no momento da CD ou somente medidas de conforto [CMO], se ocorrer antes) quando comparado ao placebo na população mITT. Avaliar a segurança e tolerabilidade do BIIB093 em participantes com LHI.	Clínico - Randomizado - Cego	2020	Biogen	0	-
15	"Estudo randomizado, exploratório, aberto, fase IV, com desfecho cego (PROBE design), multicêntrico e prospectivo para avaliar comparativamente o efeito da adição de esmolol no esquema terapêutico vigente utilizado para o tratamento de Acidente Vascular Cerebral Hemorrágico"	O objetivo do uso dos produtos investigacionais é atingir a meta de PA sistólica (< 140 mmHg) dentro de uma hora de início do tratamento randomizado. O segundo objetivo será manter a PA sistólica em 140 mmHg ou menos durante o período de internação. Protocolos específicos de tratamento após término da infusão dos produtos investigacionais podem ser desenvolvidos por cada centro participante em dependência dos agentes redutores da PA disponíveis no serviço.	Clínico - Randomizado	dez/19	Cristália	0	-
16	Ensaio clínico randomizado para avaliação de um algoritmo de controle de pressão arterial intensivo em pacientes com acidente vascular cerebral isquêmico-OPTIMAL Acidente Vascular Cerebral	Objetivo Primário Determinar se o controle pressórico mais intenso na população com AVC impacta na redução de eventos cardiovasculares maiores. Objetivos Secundários Determinar se uma estratégia intensiva de redução da PA versus um alvo de tratamento padrão produzirá uma maior redução na incidência de mortalidade total e em eventos cardiovasculares maiores (mortalidade cardiovascular, IAM não fatal, AVC não fatal,) individualmente.	Ensaio clínico randomizado, controlado, com alocação 1:1, aberta, com avaliação cega de desfechos clínicos.	-	PROADI-SUS	-	-
17	Estudo da Terapia Tripla para Prevenção de Eventos Recorrentes de Doença Cerebral Intraparenquimatosa (TRIDENT)	Determinar a eficácia de um tratamento intensivo de redução da PA a longo prazo, provido por uma estratégia de Pílula Tripla, como tratamento anti-hipertensivo padrão, no momento da primeira ocorrência de AVC recorrente em pacientes com história de AVC devido à HIP. O estudo foi projetado em 2 fases: (1) fase de inicialização (vanguarda) envolvendo 1000 pacientes, com os objetivos chaves de determinar a eficácia, tolerância, aderência e segurança da Pílula Tripla, com os desfechos avaliados no 6 mês; e (2) fase de expansão para recrutar os outros 3200 pacientes para avaliar os desfechos clínicos.	Clínico - Randomizado - Cego	-	The George Institute for Global Health	-	-
18	Trombólise intravenosa para o acidente vascular cerebral isquêmico em ribeirão preto: um estudo observacional de preditores de transformação hemorrágica sintomática e de desfechos de segurança	Comparar o perfil clínico dos pacientes com AVCI tratados com trombólise intravenosa no HCFMRP-USP com aquele encontrado nos ensaios clínicos e em outros registros prospectivos de trombólise para o AVCI. E comparar os parâmetros de segurança, incluindo a frequência de HICS, da trombólise intravenosa realizada no HCFMRP-USP com aqueles encontrados nos ensaios clínicos e em outros registros prospectivos de trombólise para o AVCI.	Observacional - Retrospectivo	2013	Financiamento Próprio	209	-
19	Disturbios respiratorios do sono na fase aguda do acidente vascular cerebral - Mestrado	Determinar a frequencia dos disturbios respiratórios do sono em pacientes com AVC agudo e caracterizar sua gravidade.	Clínico - Randomizado	2011	FAPESP	40	-
20	Avaliação da Lesão do glicocálix endotelial em pacientes com acidente vascular cerebral isquêmico agudo	Avaliar o envolvimento do GE em pacientes com acidente vascular cerebral isquêmico (AVC-I) agudo; correlacionar com quadro clínico através da aplicação de escalas neurológicas; classificar fenotipicamente a etiologia do AVC-I; identificar, topografar e quantificar as lesões isquêmicas e áreas de edema cerebral na tomografia computadorizada de crânio (TCC); avaliar relação clínico-laboratorial com índice médio intimal (IMT) nas artérias carótidas comuns; avaliar o desfecho funcional dos pacientes três meses após o AVC-I	Clínico - Randomizado	Em andamento	FAPESP	40	-
21	Impacto das Unidades de Pronto Atendimento no Tratamento do AVC agudo	Primário: Comparação da taxa de trombólise de pacientes com AVCi que foram admitidos na Unidade de Emergência vindos de domicílio ou de Unidade de Pronto Atendimento; Avaliação dos fatores clínicos e epidemiológicos relacionados ao transporte de pacientes com AVC; Avaliação da funcionalidade dos pacientes após serem admitidos na Unidade de Emergência.	Observacional - Retrospectivo	Em andamento	FAPESP	0	-
22	DIAGNÓSTICO DA SÍNDROME DA APNEIA OBSTRUTIVA DO SONO NA FASE AGUDA DO ACIDENTE VASCULAR CEREBRAL ATRAVÉS DO USO DE AUTO-CPAP	Validar o uso da ventilação positiva não invasiva, com aparelho de auto-CPAP, para o diagnóstico da Síndrome da Apneia Obstrutiva do Sono em pacientes na fase aguda do acidente vascular cerebral.	Clínico - Randomizado	2014	FAPESP	29	-

Fonte: Cerantola, R B (2019).

Conclusão

4 – DISCUSSÃO

Como vimos na tabela 2, foi observado que entre 2010 e 2014 que não houve um aumento significativo do número de pacientes que foram admitidos com AVCi na UE, mesmo após a implantação da UPC-UE em 2011. Porém entre 2014 e 2018 já houve um aumento expressivo desses pacientes. Acreditamos que esse aumento se deu pelo fato de em 2016 ter sido inaugurado a Unidade de Acidente Vascular Cerebral na UE, tornando assim a instituição uma referência para esse tipo de atendimento na cidade e na região.

Em relação ao grau de gravidade e de incapacidade dos pacientes medidas através das escalas de NIHSS e ERm (tabela 3), percebemos que em 2010 os pacientes chegavam na admissão do hospital já num estado agravado da doença, com a média do escore de ERm 2,5 e num intervalo interquartil de 1-4. Podemos inferir que havia um problema com a regulação desses pacientes, levando a demora na chegada deles na UE. Nos demais anos estudados já notamos uma queda dessa média no escore de ERm (0 e num intervalo interquartil de 0-1). Acreditamos que essa diminuição dos valores se deu devido aos protocolos de pesquisa (tabela 7) coordenados pela UPC-UE que tinham como critérios de elegibilidade os pacientes que chegaram na instituição dentro da janela terapêutica, evidenciando que programas de treinamentos entre a instituição e o serviço de regulação da cidade, poderiam capacitar a equipe socorrista para identificar com mais agilidade esse tipo de paciente.

Ainda na tabela 3, foi observado que o número de registro dos escores de gravidade e incapacidade em 2010 aumentaram significativamente em comparação a 2014 e 2018, sendo uma falha grave em relação ao registro dessas escalas uma vez que as mesmas fornecem a evolução da doença dos pacientes com AVC. Em 2010 somente 07 pacientes tiveram o registro da escala de ERm na admissão e reavaliado em seu acompanhamento de 3 meses. Após a implantação da UPC-UE treinamentos de BPC começaram a ser realizados nos locais aonde a pesquisa aconteceria e com isso ocorreu a capacitação dos profissionais e a demonstração da importância de um

registro fidedigno em documento fonte dos dados do paciente. Com isso percebemos que o aumento dos registros desses escores (figura 3) são frutos dos treinamentos realizados devido aos protocolos clínicos sob a coordenação da UPC-UE. O aumento dos registros do ERm na avaliação de 3 meses após a alta (figura 4) em 2014 em relação a 2010, pode ser atribuído também a criação do banco de dados REAVER, aonde um registro prospectivo começou a ser realizado visando manter o acompanhamento da melhora clínica desses pacientes. Quando observamos o registro desse escore entre os anos de 2014 e 2018, identificamos um outro aumento importante, podendo-se atribui-lo à criação da Unidade de AVC na UE. Por ser um centro especializado de tratamento, este passou a exigir uma atenção maior dos profissionais nos cuidados desses pacientes e em seus acompanhamentos ambulatoriais para darem continuidade ao seu tratamento.

Como já mencionado, os pacientes com AVCi em 2010 chegaram na UE com um escore de ERm alto, indicando que os pacientes já chegavam com uma incapacidade, e quando essa escala é reavaliada em 3 meses em acompanhamento ambulatorial, mostrou-se que os pacientes mantiveram o grau de incapacidade. Porém em 2014 e 2018 já foi observado que os pacientes chegavam sem nenhuma ou com uma baixa incapacidade no momento da admissão hospitalar e quando avaliado nos 3 meses após a alta hospitalar, encontrou-se um aumento desse escore de incapacidade. Apesar do escore de incapacidade não ter demonstrado uma diminuição significativa, um número de pacientes que receberam algum tratamento específico para AVCi aumentou com ao longo dos anos (tabela 5). Esse aumento se deu com os protocolos de pesquisa clínica gerenciados pela UPC-UE que proporcionou aos pacientes a oportunidade de receberem tratamentos com trombolíticos, trombéctomias ou ambos. Como descrito na tabela 6, estudo como Resilient ofereceu aos pacientes com AVCi a oportunidade de receberem o tratamento com trombectomia, tratamento esse ainda não padronizado pelo SUS.

Quando observamos a média do tempo de internação de 2010, 2014 e 2018, houve um crescimento dessa média nos últimos dois anos em relação ao primeiro ano observado. Como vimos o paciente com AVCi necessita de um acompanhamento especializado por uma equipe multiprofissional. Atendimentos como o de reabilitação motora intra-hospitalar passou a ser oferecido a esses pacientes a partir do ano de 2014, tratamentos esse que em 2010 não existia.

Apesar da taxa de incapacidade não ter mudado ao longo dos anos estudados, percebemos que o índice de mortalidade teve uma redução bastante significativa de 2010 para 2018, onde era de 31% em 2010, caindo para 16% em 2014 e 12% para 2018. Mostrando que, reduzindo o tempo de regulação do paciente, disponibilidade de tratamentos específicos para o AVCi (trombólise, trombectomia ou ambos) e ter profissionais especializados e capacitados para acompanhar esse paciente desde a sua admissão no hospital até a sua alta contribuiu para a diminuição do índice de mortalidade na instituição, salvando assim diversas vidas.

E por fim salientamos que a UE é um hospital universitário, onde tem como objetivos além do atendimento assistencial do paciente, o ensino e a pesquisa para a capacitação de profissionais de diversas áreas. Ter um centro de pesquisa como a UPC-UE contribuindo para o gerenciamento e o desenvolvimento dessas pesquisas demonstrou ser essencial para alcançar esses objetivos institucionais. Como podemos ver na tabela 6, alguns dos estudos conduzidos pela UPC-UE já contribuíram para mudanças de protocolo assistencial, como por exemplo o estudo ENCHANTED que demonstrou que pacientes com AVC agudo em uso de antiplaquetário se beneficia de receber dose baixa de TPA EV (0.6mg/kg). Outro exemplo foi o estudo HEAD-Post que mostrou que não é necessário manter a cabeceira a 0 graus nas primeira 24 horas do AVC e por fim, porém de maior relevância, o estudo RESILIENT que evidenciou que a trombectomia mecânica deve ser adicionada ao tratamento clínico padrão do AVC isquêmico por oclusão de grandes vasos arteriais cerebrais no SUS.

5 – CONSIDERAÇÕES FINAIS

Encontramos várias limitações para a execução desse trabalho. Uma delas foi o grande número de pacientes internados com AVC isquêmico no período de 2010 a 2018 como era a proposta inicial de análise. Para que se tornasse viável a realização desse estudo, foi feito um recorte populacional.

Uma outra limitação para o trabalho foi a própria qualidade dos registros das informações no documento fonte, onde não foi possível resgatar todos os dados que gostaríamos para avaliar se os protocolos de pesquisa clínica modificaram os desfechos clínicos de Morte e/ou Incapacidade avaliados em 3 meses nos pacientes com AVC isquêmico internados na Unidade de Emergência do HCFMRP-USP.

Verificando as internações dos pacientes com AVC isquêmico, percebemos que há uma dificuldade institucional na identificação desses pacientes por CID. Percebemos que muito dos pacientes internados, entram na emergência com um CID e o mesmo não é confirmado, alterado e/ou atualizado no sistema da instituição no momento de sua alta. Com isso os números de pacientes com AVC isquêmico de 2010 podem não representar com precisão a realidade, porém não havia outra maneira de realizar o levantamento desses casos que não fosse pelo CID. Já para os demais anos podemos contar com o banco de dados REAVER, que realiza um registro prospectivo de todos os casos de AVC que passam por internação na Unidade de Emergência do HCFMRP-USP.

6 – CONCLUSÃO

Observou-se uma melhora expressiva da qualidade dos dados médicos relacionados a estratificação de gravidade e de incapacidade dos pacientes com AVCi atendidos na UE. Este fato pode ser atribuído em parte ao REAVER e as ações da UPC-UE no tocante ao treinamento em GCP.

Embora não tenha havido modificação no ERm aos 3 meses após a alta dos pacientes da UE, houve ao longo dos anos um aumento expressivo na oportunidade de tratamento específico ao AVC e redução dos índices de óbito

Houve um número relevante de protocolos de pesquisa clínica realizados na UPC-UE desde 2011 que proporcionaram o acesso a novas tecnologias, como a trombectomia mecânica, e a avaliação de rotinas no cuidado ao AVC. Parte dos resultados observados nos ensaios realizados na UE foram incorporados nos protocolos assistenciais.

7 – REFERÊNCIAS

1. Benjamin EJ, Blaha MJ, Chiuve SE, Cushman M, Das SR, Deo R, *et al.* Heart Disease and Stroke Statistics—2017 Update: A Report From the American Heart Association. Circulation. 2017;

2. Berkhemer OA, Fransen PSS, Beumer D, van den Berg LA, Lingsma HF, Yoo AJ, *et al.* A Randomized Trial of Intraarterial Treatment for Acute Ischemic Stroke. N Engl J Med [Internet]. 2015;372(1):11–20.

3. Bhatia R, Hill MD, Shobha N, Menon B, Bal S, Kochar P, *et al.* Low rates of acute recanalization with intravenous recombinant tissue plasminogen activator in ischemic stroke: Real-world experience and a call for action. Stroke. 2010;41(10):2254–8.

4. Bhatt, Arun. Quality of clinical trials: A moving target. Perspectives in Clinical Research, v. 2, n. 4, p. 124–128, 2011. Disponível em: <http://www.picronline.org/temp/PerspectClinRes24124-1821432_003021.pdf>. Acesso em 20 jul 2019.

5. Boehme AK, Esenwa C, Elkind MSV. Stroke Risk Factors, Genetics, and Prevention. Vol. 120, Circulation Research. 2017. p. 472–95.

6. Campbell BC V, Mitchell PJ, Kleinig TJ, Dewey HM, Churilov L, Yassi N, *et al.* Endovascular therapy for ischemic stroke with perfusion-imaging selection. N Engl J Med. 2015;372:1009–18.

7. Clark WM, Wissman S, Albers GW, Jhamandas JH, Madden KP, Hamilton S. Recombinant tissue-type plasminogen activator (Alteplase) for ischemic stroke 3 to 5 hours after symptom onset. JAMA J Am Med Assoc. 1999;282(21):2019.

8. Cornu C, Boutitie F, Candelise L, Boissel JP, Donnan G a, Hommel M, *et al.* Streptokinase in acute ischemic stroke: an individual patient data meta-analysis : The Thrombolysis in Acute Stroke Pooling Project. Stroke [Internet]. 2000;31(7):1555–60.

9. Davis SM, Donnan GA, Parsons MW, Levi C, Butcher KS, Peeters A, *et al.* Effects of alteplase beyond 3 h after stroke in the Echoplanar Imaging Thrombolytic Evaluation Trial (EPITHET): a placebo-controlled randomised trial. Lancet Neurol. 2008;7(4):299– 309.

10. Donnan G a, Davis SM, Chambers BR, Gates PC, Hankey GJ, McNeil JJ, *et al.* Streptokinase for acute ischemic stroke with relationship to time of administration: Australian Streptokinase (ASK) Trial Study Group. JAMA. 1996;276:961–6.

11. EISENSTEIN, E *et al.*, (2008) Sensible approaches for reducing clinical trial costs. Clinical Trials; 5: 75-84.

12. Feigin VL, Norrving B, Mensah GA. Global Burden of Stroke. Circ Res. 2017;120(3):439–48.

13. Gissi. Effectiveness of intravenous thrombolytic treatment in acute myocardial infarction. Gruppo Italiano per lo Studio della Streptochinasi nell'Infarto Miocardico (GISSI). Lancet [Internet]. 1986;1(8478):397–402. Available from: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2868337

14. Goyal M, Demchuk AM, Menon BK, Eesa M, Rempel JL, Thornton J, *et al.* Randomized assessment of rapid endovascular treatment of ischemic stroke. N Engl J Med. 2015;372(11):1019–30.

15. Hacke W, Kaste M, Bluhmki E, Brozman M, Dávalos A, Guidetti D, *et al.* Thrombolysis with Alteplase 3 to 4.5 Hours after Acute Ischemic Stroke. N Engl J Med. 2008;359(13):1795–806.

16. Hacke W, Kaste M, Fieschi C, Toni D, Lesaffre E, von Kummer R, *et al.* Intravenous thrombolysis with recombinant tissue plasminogen activator for acute hemispheric stroke. The European Cooperative Acute Stroke Study (ECASS). JAMA [Internet]. 1995;274(13):1017–25.

17. Hacke W, Kaste M, Fieschi C, Von Kummer R, Davalos A, Meier D, *et al.* Randomised double-blind placebo-controlled trial of thrombolytic therapy with intravenous alteplase in acute ischaemic stroke (ECASS II). Lancet. 1998;352(9136):1245–51.

18. HUCKMAN, R e ZINNER, D. (2008) Does focus improve operational performace? Lessons from the management of clinical trials. Strategic Management Journal.

19. IBES. Instituto Brasileiro para Excelência em Saúde. Curso: Gestão da Qualidade em Centros de Pesquisa Clínica com Foco na IN-04. São Paulo, 2013.

20. IBES. Instituto Brasileiro para Excelência em Saúde. Curso: Gestão da Qualidade em Centros de Pesquisa Clínica com Foco na IN-04. São Paulo, 2013.

21. International Conference of Harmonization - Good Clinical Practice (ICH - topic E6 (R2)), 2016. Disponível em: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2009/09/WC500002874.pdf

22. ISIS study group. Randomized trial of intravenous streptokinase, oral aspirin, both, or neither among 17,187 cases of suspected acute myocardial infarction: ISIS-2.ISIS-2 (Second International Study of Infarct Survival) Collaborative Group. J Am Coll Cardiol. 1988;12(August):3A–13A.

23. Jauch EC, Saver JL, Adams HP, Bruno A, Connors JJB, Demaerschalk BM, *et al.* Guidelines for the early management of patients with acute ischemic stroke: A guideline for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association. Stroke. 2013;44(3):870–947.

24. Jovin TG, Chamorro A, Cobo E, de Miquel MA, Molina CA, Rovira A, *et al.* Thrombectomy within 8 Hours after Symptom Onset in Ischemic Stroke. N Engl J Med [Internet]. 2015;372(24):1–11.

25. Keeley EC, Boura JA, Grines CL. Primary angioplasty versus intravenous thrombolytic therapy for acute myocardial infarction: A quantitative review of 23 randomised trials. Lancet. 2003;361(9351):13–20.

26. Lees KR, Bluhmki E, von Kummer R, Brott TG, Toni D, Grotta JC, *et al.* Time to treatment with intravenous alteplase and outcome in stroke: an updated pooled analysis of ECASS, ATLANTIS, NINDS, and EPITHET trials. Lancet. 2010;375(9727):1695–703.

27. LOUSANA, G.; ACCETURI, C. Gestão de um centro de pesquisa como fator de sucesso. Rio de Janeiro: Revinter, 2007.

28. Marler JR, Tilley BC, Lu M, Brott TG, Lyden PC, Grotta JC, *et al.* Early stroke treatment associated with better outcome: the NINDS rt-PA stroke study. Neurology [Internet]. 2000;55(11):1649–55.

29. Martins SC, Pontes-Neto OM, Alves CV, de Freitas GR, Filho JO, Tosta ED, Cabral NL; Brazilian Stroke Network. Past, present, and future of stroke in middle-income countries: the Brazilian experience. Int J Stroke. 2013 Oct;8 Suppl A100:106-11.

30. MINISTÉRIO DA SAÚDE - GOVERNO DO BRASIL. Indicadores e Dados Básicos - Brasil - 2010. Disponível em: <http://tabnet.datasus.gov.br/cgi/idb2010/matriz.htm>. Acesso em: 1 ago. 2012.

31. Ministério da Saúde (BR), Agência Nacional de Vigilância Sanitária, RDC Nº09/15. Brasília: Ministério da Saúde, 2015.

32. Ministério da Saúde (BR), Agência Nacional de Vigilância Sanitária, IN Nº20/17. Brasília: Ministério da Saúde, 2017.

33. Ministério da Saúde (BR), Conselho Nacional de Ética em Pesquisa, Resolução Nº240/97. Brasília: Ministério da Saúde, 1997.

34. Ministério da Saúde (BR), Conselho Nacional de Ética em Pesquisa, Resolução Nº251/97. Brasília: Ministério da Saúde, 1997.

35. Ministério da Saúde (BR), Conselho Nacional de Ética em Pesquisa, Resolução Nº292/99. Brasília: Ministério da Saúde, 1999.

36. Ministério da Saúde (BR), Conselho Nacional de Ética em Pesquisa, Resolução Nº301/00. Brasília: Ministério da Saúde, 2000.

37. Ministério da Saúde (BR), Conselho Nacional de Ética em Pesquisa, Resolução Nº304/04. Brasília: Ministério da Saúde, 2004.

38. Ministério da Saúde (BR), Conselho Nacional de Ética em Pesquisa, Resolução Nº346/05. Brasília: Ministério da Saúde, 2005.

39. Ministério da Saúde (BR), Conselho Nacional de Ética em Pesquisa, Resolução Nº347/05. Brasília: Ministério da Saúde, 2005.

40. Ministério da Saúde (BR), Conselho Nacional de Ética em Pesquisa, Resolução Nº404/08. Brasília: Ministério da Saúde, 2008.

41. Ministério da Saúde (BR), Conselho Nacional de Ética em Pesquisa, Resolução Nº466/12. Brasília: Ministério da Saúde, 2012.

42. Ministério da Saúde Gabinete do Ministro. Portaria No 664, de 12 de abril de 2012. DIÁRIO Of DA UNIÃO. 2012.

43. Ministério da Saúde. Portaria No 665, de 12 de abril de 2012. D Of da União. 2012.

44. Organização Pan-Americana da Saúde. Boas Práticas Clínicas: Documento das Américas. IV Conferência Pan-americana para Harmonização da Regulamentação Farmacêutica. República Dominicana, 2005. Disponível em: http://www.anvisa.gov.br/medicamentos/pesquisa/boaspraticas_americas.pdf

45. Pontes-Neto OM, Cougo-Pinto PT, Ouriques Martins SC, Abud DG. A new era of endovascular treatment for acute ischemic stroke: what are the implications for stroke care in Brazil? Arq Neuropsiquiatr. 2016; 74(1):85-6.

46. Pontes-Neto, O. M. Terapia de Reperfusão para Acidente Vascular Cerebral Isquêmico agudo no Brasil. Ribeirão Preto, 2017

47. Porter, M; Lee, T (2013.) The strategy that will fix healthcare. Harvard Bussiness Review.

48. Saver JL, Goyal M, Bonafe A, Diener H-C, Levy EI, Pereira VM, *et al.* Stent-Retriever Thrombectomy after Intravenous t-PA vs. t-PA Alone in Stroke. N Engl J Med [Internet]. 2015;372(24):2285–95. Available from: http://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJMoa1415061

49. Stroke Unit Trialists' Collaboration. Organised inpatient (stroke unit) care for stroke (Review) Organised inpatient (stroke unit) care for stroke. Cochrane Database Syst Rev. 2013;(9):2013–5.

50. SUSSMAN B, FITCH T. Thrombolysis with fibrinolysin in cerebral arterial occlusion. J Am Med Assoc. 1958;167(14):1705–9.

51. The National Institute of Neurological Disorders and Stroke rt-PA Stroke Study Group. Tissue plasminogen activator for acute ischemic stroke. N Engl J Med. 1995;333(24):1581–7.

52. WORLD HEALTH ORGANIZATION. The global burden of disease: 2004 update. Geneva, Switzerland: WHO Press, 2008.

53. Yarmohammadian, M. H.; Ebrahimipour, H; Doosty, F.; (2014). Improvement of hospital processes through business process management in Qaem Teching Hospital: A work in progress. J Educ Health promot. v. 3, n. 111.

54. Zijlstra F, Hoorntje JC, de Boer MJ, Reiffers S, Miedema K, Ottervanger JP, *et al.* Long- term benefit of primary angioplasty as compared with thrombolytic therapy for acute myocardial infarction. N Engl J Med. 1999;341(19).

8 – Anexos

10.1 – Carta de aprovação do comitê de ética em pesquisa com seres humanos

USP - HOSPITAL DAS CLÍNICAS DA FACULDADE DE MEDICINA DE RIBEIRÃO

PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

Título da Pesquisa: Avaliação do impacto dos Protocolos de Pesquisa Clínica em Pacientes com Acidente Vascular Cerebral Isquêmico em um Hospital de nível terciário de Urgências e Emergências.

Pesquisador: Rodrigo Barbosa Cerantola

Área Temática:

Versão: 1

CAAE: 92028818.6.0000.5440

Instituição Proponente: Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto da USP -

Patrocinador Principal: Financiamento Próprio

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 2.748.472

Apresentação do Projeto:

Pretendendo com este projeto avaliar se os protocolos em pesquisa clínica com pacientes em acidente vascular cerebral isquêmico teve impacto na alteração de desfecho clínico (morte/incapacidade) e nos protocolos clínicos assistenciais na Unidade de Emergência do Hospital das Clínicas de Ribeirão Preto. Faremos um estudo epidemiológico, observacional transversal 2010 a 2018 para responder o objetivo principal do estudo, uma coorte de pacientes com AVCi será constituída após a instalação do protocolo em Pesquisa Clínica em AVCi iniciado na UE-HCRP em 2014.

Objetivo da Pesquisa:

O objetivo principal desse estudo é avaliar se os protocolos em pesquisa clínica em pacientes com Acidente Vascular Cerebral modificaram os desfechos clínicos de Mortee/ou Incapacidade em pacientes atendidos na Unidade de Emergência do Hospital das Clínicas de Ribeirão Preto entre 2010 a 2018

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

Riscos: Por se tratar de um estudo retrospectivo, este estudo apresenta risco para os pacientes envolvidos.

Endereço: CAMPUS UNIVERSITÁRIO
Bairro: MONTE ALEGRE **CEP:** 14.048-900
UF: SP **Município:** RIBEIRAO PRETO
Telefone: (16)3602-2228 **Fax:** (16)3633-1144 **E-mail:** cep@hcrp.usp.br

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

Trata-se de um estudo epidemiológico observacional transversal entre 2010 a 2018, para responder o objetivo principal do estudo, uma coorte de paciente com Acidente Vascular Cerebral Isquêmico será constituída após a instalação do protocolo de pesquisa em Acidente Vascular Cerebral Isquêmico iniciado na Unidade de Emergência em 2014. Será considerado como fator de exposição pacientes com Acidente Vascular Cerebral Isquêmico na Unidade de Emergência participando de protocolo de Pesquisa Clínica versus pacientes com Acidente Vascular Cerebral Isquêmico na Unidade de Emergência sem participar de protocolos de pesquisa clínica.

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

Documentos devidamente apresentados. Solicita a dispensa de aplicação do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido por trata-se um estudo epidemiológico observacional transversal (retrospectivo), tendo o período de coleta de novembro de 2010 a março/2018 e não prevê nenhuma intervenção direta com voluntários de pesquisa.

Recomendações:

não se aplica

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

Diante do exposto e à luz da Resolução CNS 466/2012, o projeto de pesquisa, assim como a solicitação de dispensa de aplicação do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido, podem ser enquadrados na categoria APROVADO.

Considerações Finais a critério do CEP:

Projeto Aprovado: Tendo em vista a legislação vigente, devem ser encaminhados ao CEP, relatórios parciais anuais referentes ao andamento da pesquisa e relatório final ao término do trabalho. Qualquer modificação do projeto original deve ser apresentada a este CEP em nova versão, de forma objetiva e com justificativas, para nova apreciação.

Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:

Tipo Documento	Arquivo	Postagem	Autor	Situação
Informações Básicas do Projeto	PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_DO_PROJETO_1110311.pdf	22/06/2018 10:48:51		Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	Projeto_Final_CEP.pdf	22/06/2018 10:48:20	Rodrigo Barbosa Cerantola	Aceito
Cronograma	Cronograma.pdf	22/06/2018	Rodrigo Barbosa	Aceito

Endereço: CAMPUS UNIVERSITÁRIO
Bairro: MONTE ALEGRE **CEP:** 14.048-900
UF: SP **Município:** RIBEIRAO PRETO
Telefone: (16)3602-2228 **Fax:** (16)3633-1144 **E-mail:** cep@hcrp.usp.br

USP - HOSPITAL DAS CLÍNICAS DA FACULDADE DE MEDICINA DE RIBEIRÃO

Continuação do Parecer: 2.748.472

Cronograma	Cronograma.pdf	10:48:09	Cerantola	Aceito
Declaração de Pesquisadores	Carta_Submissao_Mestrado_Rodrigo.pdf	21/06/2018 12:15:43	Rodrigo Barbosa Cerantola	Aceito
Declaração de Pesquisadores	Carta_Submissao_Mestrado_Rodrigo.docx	21/06/2018 12:15:34	Rodrigo Barbosa Cerantola	Aceito
Orçamento	Carta_Aprovacao_Orcamento_Mestrado_Rodrigo.pdf	21/06/2018 12:07:42	Rodrigo Barbosa Cerantola	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	Dispensa_TCLE_Mestrado_Rodrigo.pdf	21/06/2018 12:07:21	Rodrigo Barbosa Cerantola	Aceito
Folha de Rosto	folhaDeRosto_Mestrado_Rodrigo_Assinado.pdf	21/06/2018 12:05:08	Rodrigo Barbosa Cerantola	Aceito
Declaração de Pesquisadores	Parecer_CIES_Mestrado_Rodrigo.pdf	09/04/2018 16:02:26	Rodrigo Barbosa Cerantola	Aceito
Orçamento	Orcamento_Mestrado_Rodrigo.pdf	09/04/2018 16:01:48	Rodrigo Barbosa Cerantola	Aceito
Declaração de Pesquisadores	Autorizacao_Coleta_Dados_Mestrado_Rodrigo.pdf	09/04/2018 16:01:16	Rodrigo Barbosa Cerantola	Aceito

Situação do Parecer:
Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:
Não

RIBEIRAO PRETO, 02 de Julho de 2018

Assinado por:
MARCIA GUIMARÃES VILLANOVA
(Coordenador)

Endereço: CAMPUS UNIVERSITÁRIO
Bairro: MONTE ALEGRE **CEP:** 14.048-900
UF: SP **Município:** RIBEIRAO PRETO
Telefone: (16)3602-2228 **Fax:** (16)3633-1144 **E-mail:** cep@hcrp.usp.br

10.2– Carta de aprovação do banco de dados REAVER no cep.

HOSPITAL DAS CLÍNICAS DA FACULDADE DE MEDICINA
DE RIBEIRÃO PRETO DA UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO

CEP. 14048-900
RIBEIRÃO PRETO - S.P.
BRASIL

CAMPUS UNIVERSITÁRIO – MONTE ALE
FONE: 602-1000 - FAX (016) 633-1144

Ribeirão Preto, 16 de dezembro de 2005

Ofício nº 3599/2005
CEP/SPC

Prezado Senhor:

O trabalho intitulado **"PROJETO REAVER: REGISTRO DE ACIDENTE VASCULAR ENCEFÁLICO DE RIBEIRÃO PRETO"**, foi analisado pelo Comitê de Ética em Pesquisa, em sua 217ª Reunião Ordinária realizada em 12/12/2005, e enquadrado na categoria: **APROVADO**, de acordo com o Processo HCRP nº 15347/2005.

Aproveito a oportunidade para apresentar a Vossa Senhoria protestos de estima e consideração.

PROF. DR. SÉRGIO PEREIRA DA CUNHA
Coordenador do Comitê de Ética em Pesquisa do HCFMRP-USP e da FMRP-USP

Ilustríssimo Senhor
OCTAVIO MARQUES PONTES NETO
PROF. DR. JOÃO PEREIRA LEITE
Depto. de Neurologia, Psiquiatria e Psicologia Médica
Em mãos