MISA CADIDÉ DUARTE

**EFETIVIDADE DE PROTOCOLOS DE DOR TORÁCICA
PARA ALTA PRECOCE E SEGURA DE ADULTOS COM SINTOMAS
SUGESTIVOS DE SÍNDROME CORONARIANA AGUDA:
REVISÃO SISTEMÁTICA E METANÁLISE**

Versão corrigida da Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação de Enfermagem na Saúde do Adulto da Escola de Enfermagem da Universidade de São Paulo para obtenção do título de Mestre em Ciências.

Área de concentração: Enfermagem na Saúde do Adulto.

Orientadora: Prof^a Dr^a Vilanice Alves de Araújo Püschel.

VERSÃO CORRIGIDA

A versão original encontra-se disponível na Biblioteca da Escola de Enfermagem da Universidade de São Paulo e na Biblioteca Digital de Teses e Dissertação da Universidade de São Paulo.

SÃO PAULO

2018

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.

Assinatura: _____

Data: ____/____/____

Catálogo na Publicação (CIP)
Biblioteca “Wanda de Aguiar Horta”
Escola de Enfermagem da Universidade de São Paulo

Duarte, Misa Cadidé

Efetividade de protocolos de dor torácica para alta precoce e segura de adultos com sintomas sugestivos de síndrome coronariana aguda / Misa Cadidé Duarte. São Paulo, 2018.

135 p.

Dissertação (Mestrado) – Escola de Enfermagem da Universidade de São Paulo.

Orientadora: Prof.^a Dr.^a Vilanice Alves de Araújo Püschel

Área de concentração: Enfermagem na Saúde do Adulto

1. Protocolos clínicos. 2. Adultos. 3. Síndrome coronariana aguda. 4. Alta hospitalar. 5. Serviço hospitalar de emergência. 6. Revisão sistemática. 7. Metanálise. 8. Enfermagem. I. Título.

Ficha catalográfica elaborada por Fabiana Gulin Longhi Palacio (CRB-8: 7257)

Nome: Misa Cadidé Duarte

Título: Efetividade de protocolos de dor torácica para alta precoce e segura de adultos com sintomas sugestivos de síndrome coronariana aguda: revisão sistemática e metáanálise.

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Enfermagem na Saúde do Adulto da Escola de Enfermagem da Universidade de São Paulo para obtenção do título de Mestre em Ciências. Aprovado em: ____/____/____

Banca Examinadora

Orientador: Prof. Dr. _____
Instituição: _____ Assinatura: _____

Prof. Dr. _____ Instituição: _____
Julgamento: _____ Assinatura: _____

Prof. Dr. _____ Instituição: _____
Julgamento: _____ Assinatura: _____

Prof. Dr. _____ Instituição: _____
Julgamento: _____ Assinatura: _____

DEDICATÓRIA

A minha mãe, o maior amor da minha vida, a quem dedico todas as minhas vitórias.

Ao Max, companheiro de todos os momentos, pela compreensão e pelo carinho ao longo do período de elaboração deste trabalho.

Aos meus tios, Rita e Claudio, e meus primos, Marcus, Juliana e Simone, seres especiais, pelo acolhimento, suporte e motivação.

A minha avó, Antônia (*in memoriam*), e meu padrasto, Fernando (*in memoriam*), seres iluminados, pelo amor, carinho e por terem dado asas aos meus sonhos. Sem vocês nada disso seria possível.

Aos meus irmãos, Tamara e Pedro, e meus sobrinhos, Clarinha, Rafa e Léo, pelo incentivo, compreensão e paciência.

A todos os pacientes atendidos em departamentos de emergência com dor torácica, motivo essencial deste estudo.

AGRADECIMENTOS

À orientadora e amiga, Prof^a Dr^a Vilanice Alves de Araújo Püschel, pela competência, carinho e respeito com que conduziu este processo, do alvorecer da ideia até a sua síntese.

Às professoras Dr^a Diná de Almeida Lopes Monteiro da Cruz, Dr^a Maria Cecília Bueno Jayme Gallani e Dr^a Rita de Cássia Gengo e Silva pelas valiosas contribuições no Exame de Qualificação. A orientação de vocês foi de fundamental importância.

À bibliotecária Juliana Akie Takahashi, pela disposição e aprendizado.

As amigas queridas que acompanharam a minha trajetória desde muito: Marcia, Patrícia, Karla, Taise e Larissa.

Aos colegas do grupo de pesquisa, em especial à Larissa e Heloísa, por todo apoio, ajuda e atenção durante esse processo.

Aos meu coordenadores, Paulo, Mônica e Tatiana, por todo apoio, incentivo e compreensão.

Aos meus colegas de trabalho, em especial Jorgas, Geovana, Patricia, Andrea, Raimeyre, Cristina e Amanda, pela paciência, carinho e contribuições.

“Por mais distante que possa parecer estar seu sonho, não desista. Forte é aquele que não desiste dos seus sonhos, mesmo com tantas dificuldades no caminho.”

Duarte MC. Efetividade de protocolos de dor torácica para alta precoce e segura de adultos com sintomas sugestivos de síndrome coronariana aguda: revisão sistemática e metanálise [dissertação]. São Paulo: Escola de Enfermagem, Universidade de São Paulo; 2018.

RESUMO

Introdução: O manejo inadequado dos pacientes com dor torácica sugestiva de síndrome coronariana aguda (SCA) é fator de risco para morte ou outros eventos cardíacos adversos maiores (ECAM), o que contribui para o aumento da morbidade e mortalidade, do estresse da equipe e do paciente e maiores custos com o uso de serviços de saúde. Os protocolos de dor torácica para alta precoce (protocolos de diagnósticos acelerados – ADP) surgem como instrumentos de melhoria da qualidade da assistência em departamentos de emergência (DE), possibilitando alta precoce (em até 6 horas) e segura a esses pacientes. **Objetivo:** Sintetizar as evidências científicas sobre a efetividade de protocolos de dor torácica na alta precoce e segura de adultos com sintomas sugestivos de SCA em DE, quando comparados ao tratamento usual ou outros protocolos de dor torácica (usual ou de alta precoce). **Métodos:** Revisão Sistemática (RS) da literatura que seguiu as recomendações do *Joanna Briggs Institute*. Para a busca dos estudos foi utilizada a estratégia PICOS (P= adultos (> 18 anos) com dor torácica sugestiva de SCA; I e C= protocolos de dor torácica utilizados para alta precoce; O= alta precoce e ECAM em 30 dias; e, S= ensaios clínicos randomizados, nas bases de dados: CINAHL, PubMed, Cochrane CENTRAL, LILACS, Web of Science, Scopus, EMBASE, além de banco de teses e dissertações de universidades dos quatro continentes. Não foi determinado limite temporal para a busca e esta foi finalizada em 31 de janeiro de 2018. A seleção inicial, avaliação inicial e qualidade metodológica dos estudos foi realizada por dois revisores independentes e as discordâncias foram resolvidas por consenso. A extração dos dados dos estudos foi feita pelo revisor primário, analisada, discutida e apresentada de forma descritiva e com metanálise. **Resultados:** Incluídos quatro estudos do tipo ensaio clínico randomizado controlado, sendo que os protocolos para alta precoce utilizadas e testadas nesses estudos foram: ADAPT-ADP, HEART *Pathway*, EDACS-ADP, 2-Hour Protocol e 4-Hour Protocol. Porém, devido a alta heterogeneidade ($I^2=91\%$) apenas dois estudos foram agrupados em metanálise e os resultados foram apresentados com gráficos de floresta. Para a alta precoce a estimativa de efeito sugeriu que os benefícios da alta precoce superam os malefícios, recomendando o uso de protocolos acelerados de dor torácica na prática assistencial de departamentos de emergência. Para ECAM, a metanálise foi inconclusiva.

Conclusão: Os protocolos estudados são efetivos na alta precoce, porém ainda não há evidência suficiente para afirmar que essa alta precoce seja segura. Contudo, essa RS é um primeiro passo importante para provar que sua utilização é viável e facilitará a alta precoce e segura de DE.

PALAVRAS-CHAVE: Protocolos Clínicos. Dor torácica. Adultos. Alta do paciente. Síndrome Coronariana Aguda. Serviço Hospitalar de Emergência. Revisão Sistemática. Metanálise.

Duarte MC. Effectiveness of chest pain protocols for early and safe discharge of adults with suggestive symptoms acute coronary syndrome: systematic review and meta-analysis. [dissertação]. São Paulo: Escola de Enfermagem, Universidade de São Paulo; 2018.

ABSTRACT

Introduction: Inadequate management of patients with chest pain suggestive of acute coronary syndrome (ACS) is a risk factor for death or other major adverse cardiac events (MACE), which contribute to increased morbidity and mortality, team and patient stress, and a higher expenses with health services. Early-onset chest pain protocols (accelerated diagnostic protocols - ADPs) appear as tools for improving the quality of care in emergency departments (ED), enabling early and safe discharge (up to 6 hours) for these patients.

Objective: To synthesize the scientific evidences about the effectiveness of chest pain protocols in the early and safe discharge of adults with symptoms suggestive of ACS in ED, when compared to the usual treatment or other protocols of chest pain (usual or early discharge). **Methods:** Systematic Review (SR) of the literature that followed the recommendations of the Joanna Briggs Institute. In order to search for the studies, the PICOS strategy was used (P = adults (> 18 years) with chest pain suggestive of ACS, I and C = thoracic pain protocols used for early discharge; O = early discharge and MACE in 30 days and S = randomized clinical trials found in the following databases: CINAHL, PubMed, Cochrane CENTRAL, LILACS, Web of Science, Scopus, EMBASE, as well as a thesis and dissertations bank from universities of the four continents. A time limit was not determined to end this research; however this was finalized on January 31, 2018. The initial selection, initial evaluation and methodological quality of the studies were performed by two independent reviewers and the disagreements were resolved by consensus. Data extraction from the studies was done by the primary reviewer, analyzed, discussed and presented in a descriptive form with meta-analysis. **Results:** Four randomized controlled trials were included, the early-discharge protocols used and tested in these studies were: ADAPT-ADP, HEART Pathway, EDACS-ADP, 2-Hour Protocol and 4-Hour Protocol. However, there is high heterogeneity between the studies ($I = 91\%$), only two studies were grouped in meta-analysis and the results present by the funnel plot. For early discharge, the effect estimate suggested that the benefits of early discharge exceed the harm, recommending the use of accelerated chest pain protocols in emergency department assistance practice. For ECAM, the meta-analysis was inconclusive.

is not enough to affirm that early discharge is higher in the experimental groups who were discharged by the new protocol. **Conclusion:** The protocols studied are effective at early, however there is still insufficient evidence to affirm that this early discharge is safe. But this SR is an important first step to prove that its use is feasible and will facilitate the early and safe discharge of ED.

KEYWORDS: Clinical Protocols. Chest pain. Adult. Patient Discharge. Acute Coronary Syndrome. Alta do paciente. Síndrome Coronariana Aguda. Emergency Service, Hospital. Systematic Review. Meta-analyse.

LISTA DE FIGURAS

Figura 01	Modelo Conceitual do JBI da PBE.....	64
Figura 02	Modelo de Hierarquia da Evidência do JBI.....	72
Figura 03	Fluxograma do PRISMA do processo de seleção e inclusão dos estudos.....	76
Figura 04	Algoritmo do HEART <i>Pathway</i>	88
Figura 05	Escore EDACS.....	89
Figura 06	Qualidade da evidência.....	105

LISTA DE GRÁFICOS

Gráfico 01	Metanálise para a razão de proporções do grupo experimental contra o grupo controle para o desfecho de alta precoce.....	101
Gráfico 02	Análise de subgrupo para a razão de proporções do grupo A e do grupo B para desfecho de alta precoce.....	101
Gráfico 03	Metanálise para desfecho de alta precoce.....	101

LISTA DE TABELAS

Tabela 01	Número de estudos identificados segundo base de dados. São Paulo, 2018.....	75
Tabela 02	<i>Assessment of methodological quantitative of the included studies using the JBI critical appraisal checklist for randomized controlled trial.....</i>	78
Tabela 03	Resultados da alta precoce e ECAM em cada estudo incluído.....	90

LISTA DE QUADROS

Quadro 01	Graus de Recomendação JBI.....	72
Quadro 02	Graus de recomendação JBI (2007 – 2014).....	73
Quadro 03	Estudos excluídos.....	77
Quadro 04	Caracterizações dos estudos que foram incluídos na RS.....	80
Quadro 05	Principais resultados do Estudo 1 (Than et al., 2014).....	91
Quadro 06	Critérios de classificação de pacientes para alta precoce.....	93
Quadro 07	Principais resultados do Estudo 2 (Mahler et al., 2015).....	94
Quadro 08	Principais resultados do Estudo 3 (Than et al., 2016).....	96
Quadro 09	Principais resultados do Estudo 4 (Dadkahah et al., 2017).....	98
Quadro 10	Qualidade inicial da evidência.....	106
Quadro 11	Fatores que diminuem a qualidade da evidência.....	106
Quadro 12	Fatores que elevam a qualidade da evidência.	106
Quadro 13	GRADE para o desfecho de Alta precoce.....	107
Quadro 14	GRADE para o desfecho de Eventos Cardíaco Adversos Maiores.....	108

LISTA DE SIGLAS

ACPAP	<i>Accelerated Chest Pain Assessment Protocol</i>
ACPP	<i>Accelerated Chest Pain Protocol</i>
ADAPT	<i>Accelerated Diagnostic Protocol to Assess Patients With Chest Pain Symptoms Using Contemporary Troponins as the Only Biomarker</i>
ADP	<i>Accelerated Diagnostic Protocol</i>
AHA	<i>American Heart Association</i>
AI	Angina Instável
ASPECT	<i>ASia-Pacific Evaluation of Chest pain Trial</i>
B3	Terceira bulha cardíaca
BNP	Peptídeo Natriurético tipo-B
CK	Creatinoquinase
CK-MB	Creatinoquinase-MB
CRD	<i>Centre for Reviews and Dissemination</i>
CReMS	<i>Comprehensive Review Management System</i>
CRM	Cirurgia de Revascularização do Miocárdio
DAC	Doença da Artéria Coronária
DCV	Doenças Cardiovasculares
DE	Departamento de Emergência
EC	Evidências Científicas
ECAM	Eventos Cardíacos Adversos Maiores
ECG	Eletrcardiograma
ECR	Ensaio Clínico Randomizado
EDACS	<i>Emergency Department Assessment of Chest pain Score</i>
ESC	<i>European Society of Cardiology</i>
EUA	Estados Unidos da América
FAME	<i>Feasibility, Appropriateness, Meaningfulness and Effectiveness</i>
GRACE	<i>Global Registry of Acute Coronary Events</i>
hs-TnIc	Troponina I ultra sensível
HEART	<i>History, ECG, Age, Risk factors and Troponin</i>

IAM	Infarto Agudo do Miocárdio
IM	Infarto do Miocárdio
IAMCSST	Infarto Agudo do Miocárdio com Supradesnível do Segmento ST
IAMSSST	Infarto Agudo do Miocárdio sem Supradesnível do Segmento ST
ICP	Intervenção Coronária Primária
JBÍ	<i>Joanna Briggs Institute</i>
LDH	Desidrogenase Láctica
NOTARI	<i>Narrative, Opinion and Text Assessment and Review Instrument</i>
OMS	<i>Organização Mundial de Saúde</i>
PBE	Prática Baseada em Evidências
PCR-US	Proteína C-reativa Ultrassensível
PRISMA	<i>Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta- Analyses</i>
QARI	<i>Qualitative Assessment and Review Instrument</i>
QUOROM	<i>QUality Of Reporting Of Meta-analyses</i>
RS	Revisão Sistemática
SCA	Síndrome Coronariana Aguda
SCACSST	Síndrome Coronariana Aguda com Supradesnível do Segmento ST
SCASSST	Síndrome Coronariana Aguda sem Supradesnível do Segmento ST
SUMARI	<i>System for the Unified Management, Assessment and Review of Information</i>
TC	Tomografia Computadorizada
TIMI	<i>Thrombolysis in Myocardial Infarction</i>
TnIc	Troponina I
TnTc	Troponina T

LISTA DE DEFINIÇÕES

Alta precoce: alta de pacientes com dor torácica sugestiva de síndrome coronariana aguda (SCA), de departamentos de emergência no período de até 6 horas do atendimento inicial (Than et al., 2011).

Alta segura: definida como alta do hospital no prazo de 6 horas após a chegada ao DE e sem eventos cardíacos adversos maiores em 30 dias (Mahler et al., 2015; Than et al., 2014).

Cegamento: o termo cegamento ou mascaramento refere-se ao procedimento utilizado para não fornecer informações para participantes, coletadores de dados ou analistas de dados, com o objetivo de aumentar a objetividade. O cegamento previne vieses em vários estágios da pesquisa (The Joanna Briggs Institute, 2014a).

Efetividade: refere-se ao resultado de uma intervenção aplicada sob as condições habituais da prática médica, que incluem as imperfeições de implementação que caracterizam o mundo cotidiano (Donabedian, 2003; Pereira, 1995). Através da efetividade pode-se identificar o quanto o cuidado avaliado se aproxima do melhor cuidado possível (Fletcher, Fletcher, 2006).

Ensaio clínico randomizado: estudo em que o investigador aplica uma intervenção e observa os efeitos sobre os desfechos. É o padrão de excelência para estudos científicos sobre efeito de tratamento, uma vez que sua principal vantagem é a capacidade de demonstrar causalidade, pela alocação aleatória da intervenção e pela estratégia de cegamento (Fletcher, Fletcher, 2006; Hulley et al., 2008).

Eventos cardíacos adversos maiores: são eventos cardíacos adversos que ocorrem dentro de 30 dias após a apresentação inicial do paciente na unidade de emergência, incluindo: morte (de origem cardíaca ou não claramente cardíaca), parada cardíaca, procedimento de revascularização cardíaca de emergência, choque cardiogênico, arritmia ventricular que necessite de intervenção, bloqueio atrioventricular de alto grau que necessite de intervenção e infarto agudo do miocárdio (Than et al., 2014; Piyanuttipull, Ledarmonpat, 2014).

Protocolo de diagnóstico acelerado (ADP – *Accelerated Diagnostic Protocol*): protocolos que avaliam pacientes com dor torácica sugestiva de SCA em até 6 horas após atendimento inicial (Than et al., 2011; Amsterdam et al., 2010; Steurer et al., 2010). Envolvem variáveis da história e do exame do paciente (como eletrocardiograma, biomarcadores de lesão miocárdica e escores de risco) e, muitas vezes, incorporam os resultados dos testes diagnósticos (por exemplo: teste em esteira, cintilografia em repouso e angiotomografia coronariana) (Than et al., 2011; Amsterdam et al., 2010; Amsterdam et al., 2014).

Protocolo: métodos, padrões ou práticas destinados a ajudar os profissionais de saúde a tomar decisões diagnósticas e terapêuticas no processo assistencial (World Health Organization, 2004).

Revisão sistemática: estudo secundário com objetivo de reunir estudos semelhantes, que são avaliados criticamente em sua metodologia e sintetizados de forma descritiva ou estatística (metanálise), com o propósito de identificar o melhor nível de evidência científica que embasará a tomada de decisão profissional (Pearson et al., 2005).

SUMÁRIO

INTRODUÇÃO.....	39
1 INTRODUÇÃO.....	40
OBJETIVOS	45
2 OBJETIVOS	46
REVISÃO DE LITERATURA	47
3 REVISÃO DE LITERATURA.....	48
3.1 HISTÓRIA	48
3.2 ELETROCARDIOGRAMA	49
3.3 BIOMARCADORES DE LESÃO MIOCÁRDICA	49
3.3.1 Troponinas.....	50
3.3.2 Troponinas sensíveis e ultra sensíveis	51
3.4 EXAMES ADICIONAIS: IMAGEM E ESFORÇO	52
3.5 ESTRATIFICAÇÃO DE RISCO	53
3.6 ESCORES DE RISCO	54
3.4.1 Thrombolysis in Myocardial Infarction	54
3.4.2 Global Registry of Acute Coronary Events	55
3.7 PROTOCOLOS DE DIAGNÓSTICOS ACELERADOS	56
3.4.4 Asia-Pacific Evaluation of Chest Pain Trial	57
3.4.5 2-Hour Accelerated Diagnostic Protocol to Assess Patients with Chest Pain Symptoms Using Contemporary Troponins as the Only Biomarker	58
3.4.6 Emergency Department Assessment of Chest Pain Score.....	58
3.4.7 HEART Pathway	59
REFERENCIAL METODOLÓGICO	60
4 REFERENCIAL METODOLÓGICO.....	61
4.1 FASES DA REVISÃO SISTEMÁTICA	63
4.1.1 Primeira fase – busca da existência de RS relacionadas à temática a ser investigada e Protocolo de Revisão Sistemática.....	63
4.1.2 Segunda fase – formulação da pergunta de pesquisa.....	64
4.1.3 Terceira fase – busca das evidências científicas.....	65
4.1.4 Quarta fase – avaliação das evidências disponíveis para inclusão na Revisão Sistemática	65
4.1.5 Quinta fase – avaliação crítica dos estudos incluídos na Revisão Sistemática	66
4.1.6 Sexta fase – coleta de dados nos estudos incluídos	68
4.1.7 Sétima fase – síntese dos estudos incluídos na Revisão Sistemática	68
4.2 CLASSIFICAÇÃO DO NÍVEL DE EVIDÊNCIA SEGUNDO O INSTITUTO JOANNA BRIGGS	68
4.3 Graduando a qualidade das evidências e força das recomendações - Sistema GRADE	71
4.4 PRISMA – Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta- analyses	73
5 MÉTODOS.....	75
5.1 PROTOCOLO E REGISTRO	75
5.2 TIPO DE ESTUDO.....	75
5.3 TIPOS DE PARTICIPANTES	75
5.4 TIPOS DE INTERVENÇÃO.....	76
5.5 COMPARAÇÃO.....	76
5.6 TIPOS DE DESFECHOS	76
5.7 CRITÉRIOS DE INCLUSÃO	76
5.8 CRITÉRIOS DE EXCLUSÃO.....	77
5.9 ESTRATÉGIA DE BUSCA.....	77
5.10 SELEÇÃO DE ESTUDOS	79
5.11 EXTRAÇÃO DOS DADOS	79
5.12 SÍNTESE DOS DADOS	79

RESULTADOS.....	81
6 RESULTADOS	75
6.1 PROCESSO DE SELEÇÃO DOS ESTUDOS	75
6.1.1 Inclusão de estudos	75
6.1.2 Exclusão de estudos	77
6.2 QUALIDADE METODOLÓGICA DOS ESTUDOS INCLUÍDOS	77
6.3 DESCRIÇÃO DOS ESTUDOS	79
Tamanho dos estudos.....	84
Participantes e Configuração	84
6.3.2.1 Estudo 1 (Than et al., 2014).....	84
6.3.2.2 Estudo 2 (Mahler et al., 2015)	85
6.3.2.3 Estudo 3 (Than et al., 2016).....	85
6.3.2.4 Estudo 4 (Dadkhah et al., 2017)	86
6.4 PROTOCOLOS DE DOR TORÁCICA PARA ALTA PRECOCE	86
6.4.1 ADAPT-ADP	87
6.4.2 HEART Pathway	87
6.4.3 EDACS-ADP	88
6.4.4 2-Hour Protocol	89
6.4.5 4-Hour Protocol	90
6.5 DESFECHOS AVALIADOS: ALTA PRECOCE E EVENTOS CARDÍACOS ADVERSOS MAIORES ...	90
6.5.1 Desfechos do Estudo 1 (Than et al., 2014)	91
6.5.1.1 Alta precoce do Estudo 1 (Than et al., 2014).....	91
6.5.1.2 ECAM do Estudo 1 (Than et al., 2014)	93
6.5.2 Desfechos do Estudo 2 (Mahler et al., 2015).....	93
6.5.2.1 Alta precoce do Estudo 2 (Mahler et al., 2015)	95
6.5.2.2 ECAM do Estudo 2 (Mahler et al., 2015)	95
6.5.3 Desfechos do Estudo 3 (Than et al., 2016)	95
6.5.3.1 Alta precoce do Estudo 3.....	96
6.5.3.2 ECAM do Estudo 3	97
6.5.4 Estudo 4 (Dadkhah et al., 2017)	97
6.5.4.1 Alta precoce do Estudo 4.....	98
6.5.4.2 ECAM do Estudo 4	99
6.6 METANÁLISE	100
6.7 GRADING OF RECOMMENDATIONS ASSESSMENT, DEVELOPMENT AND EVALUATION (GRADE)	103
DISCUSSÃO	109
7 DISCUSSÃO	110
CONCLUSÃO	114
8 CONCLUSÃO	115
8.1 IMPLICAÇÕES PARA A PRÁTICA	116
8.2 IMPLICAÇÕES PARA A PESQUISA.....	117
REFERÊNCIAS	118
REFERÊNCIAS	119
Explanations	128
ANEXO 1 – INSTRUMENTOS DE AVALIAÇÃO	129
ANEXO 2 - DOCUMENTOS DE EXTRAÇÃO DOS DADOS.....	130
ANEXO 2 - DOCUMENTOS DE EXTRAÇÃO DOS DADOS.....	131
ANEXO 3 – PRISMA	133
ANEXO 4 – FLUXOGRAMA DA RS SEGUNDO PRISMA	134

INTRODUÇÃO

1 INTRODUÇÃO

O investimento da pesquisa consistiu em evidenciar a efetividade de protocolos de dor torácica na alta precoce e segura em Departamentos de Emergência (DE)¹, por considerar as elevadas taxas de incidência e de mortalidade decorrentes da Síndrome Coronariana Aguda (SCA) (O'Connor et al., 2015) e a necessidade de otimizar o tempo de permanência de pacientes nos DEs.

Segundo a *American Heart Association* (AHA), a SCA compreende manifestações clínicas secundárias a graus variáveis de obstrução coronária que resultam em isquemia miocárdica e abrange: a angina instável (AI), o infarto agudo do miocárdio (IAM) com supradesnível do segmento ST (IAMCSST) e o IAM sem supradesnível do segmento ST (IAMSSST). A SCA é causa comum de atendimentos e admissões nos DE, assim como importante causa de mortalidade e morbidade (O'Connor et al., 2015).

A dor torácica é uma das queixas mais frequentes de pacientes que buscam atendimento em DE com suspeita de SCA (Huis et al., 2017) e é descrita como desconforto retroesternal ou precordial em opressão ou queimação, que pode irradiar para ombro, mandíbula ou braço esquerdo e/ou direito, podendo estar associada a dispnéia, diaforese, náuseas, ou vômitos (O'Connor et al., 2015).

A dor torácica é responsável por cerca de 700.000 atendimentos em emergências por ano (Goodacre et al., 2011), gerando longo tempo na estratificação dos pacientes, alto custo financeiro e a superlotação de DE (Townsend et al., 2012). Dentre os pacientes com dor torácica, aproximadamente 10-20% sofrem de SCA (Huis et al., 2017; Lee, Goldman, 2000), sendo que os demais têm dor torácica de origem não cardíaca, muitas vezes sem risco de morte.

Conforme a Organização Mundial da Saúde (OMS), as doenças cardiovasculares, particularmente o IAM, representam a principal causa de mortalidade e incapacidade no Brasil e no mundo. No Brasil, as SCA foram responsáveis pelo maior gasto com internações, totalizando cerca de R\$ 65 milhões de custo com internações hospitalares por IAM no ano de 2017, foram 104.838 internações e considerada a terceira causa de internação hospitalar. O

¹ Nessa dissertação, utilizaremos o termo Departamento de Emergência (DE) para se referir a unidades de emergência, mais comumente utilizadas em nosso meio.

número total de óbitos, em 2016, por doenças do aparelho circulatório foi de 187.300 sendo 57.457 por IAM (DATASUS, 2018).

No atendimento aos pacientes com dor torácica, a equipe de saúde enfrenta o dilema entre admitir ou liberar os pacientes. Visto que a admissão para avaliação de SCA é dispendiosa, demorada e, quando não é de origem cardíaca, coloca os pacientes em risco de eventos adversos pelo estresse e tempo de permanência. Por outro lado, a alta precoce também não está livre de riscos, pois cerca de 2 a 5% dos pacientes atendidos com suspeita de SCA são liberados de forma inadequada do DE a cada ano (Huis et al., 2017; Owens et al., 2010; Pope et al., 2000).

A avaliação inicial dos pacientes deve ser rápida e direcionada para determinar o risco de IAM. Contudo, quando os exames não evidenciam isquemia, como em pacientes de baixo risco, a decisão é, muitas vezes, difícil. Na Austrália, a dor torácica representa 10% das quase 8 milhões de idas ao DE a cada ano, porém 85% desses pacientes não confirmam SCA (Papendick et al., 2017; Cullen et al., 2015).

Anualmente, 8 a 10 milhões de pacientes são atendidos em DE nos EUA com dor torácica sugestiva de SCA (Owens et al., 2010; Than et al., 2014a). No entanto, os padrões atuais em cuidados para esses pacientes não direcionam com precisão os recursos do sistema de saúde, como admissões, teste de estresse e angiografia coronariana, naqueles com maior probabilidade de se beneficiar. Nos pacientes de baixo risco, as estadias hospitalares para o teste de estresse e a imagem cardíaca estão associadas a muitos resultados falsos positivos e não diagnósticos, o que leva a procedimentos adicionais desnecessários e muitas vezes invasivos, como o cateterismo cardíaco (Hermann et al., 2009; Than et al., 2014a). Com isso, mais de 50% dos pacientes com dor torácica aguda recebem avaliação cardíaca abrangente a um custo de US\$10 a 13 bilhões por ano (Roger et al., 2011; Litt et al., 2012; Than et al., 2014a), quando menos de 10% desses pacientes são diagnosticados com SCA (Gomez et al., 1996; Pines et al., 2010; Roger et al., 2011; Redberg, 2012; Than et al., 2014a). Existe, assim, interesse dos EUA quanto à necessidade de melhorar a eficiência dos cuidados para pacientes com dor torácica aguda (Owens et al., 2010; Redberg, 2012; Than et al., 2014a).

A avaliação e a alta segura (sem eventos cardíacos adversos maiores em 30 dias) dos pacientes é um grande desafio para as equipes de emergência, pois um diagnóstico falho de SCA pode ocasionar a morte ou outros eventos cardíacos adversos maiores, tais como: parada cardíaca, procedimento de revascularização cardíaca de emergência, choque cardiogênico, arritmia ventricular que necessite de intervenção, bloqueio atrioventricular de alto grau que

necessite de intervenção e IAM (Piyanuttapull, Ledarmonpat, 2014; Than et al., 2014a).

As diretrizes da AHA (O'Connor et al., 2015) e da European Society of Cardiology (ESC) (Roffi et al., 2016) recomendam que o atendimento inicial ao paciente com dor torácica ocorra em até 5 minutos, que o ECG seja realizado em até 10 minutos e, na sequência, a coleta de marcadores de necrose miocárdica, com resultado desejável em até 60 minutos, e medições em série da troponina contemporânea (não alta sensibilidade) durante 6 a 12 horas a partir do momento da apresentação em DE. Consequentemente, a avaliação torna-se demorada, mesmo sendo menos de 25% dos pacientes com dor torácica que confirmem diagnóstico de SCA (Cullen et al., 2015; Papendick et al., 2017). A combinação do grande número de pacientes avaliados e a avaliação prolongada pode contribuir para a superlotação da emergência, que está associada a altos custos e resultados adversos do paciente, incluindo aumento de morbidade e mortalidade (Pines, Hollander, 2008; Guttman et al., 2011; Than et al., 2012).

Estudo com mais de 13 mil pacientes mostrou resultados significativamente desfavoráveis, como eventos adversos, para os pacientes que ficaram no DE mais de seis horas em comparação com aqueles que permaneceram apenas uma hora (Pines, Hollander, 2008). São necessárias, então, estratégias de diagnóstico confiáveis usando testes em curto período de tempo para identificar pacientes de baixo risco (Pines, Hollander, 2008; Than et al., 2014a), como as estratégias que incorporam troponinas sensíveis e altamente sensíveis para identificar pacientes de baixo risco que podem ser elegíveis para alta hospitalar precoce, com alta sensibilidade e valores preditivos negativos (Aldous et al., 2012; Body et al., 2011; Goodacre et al., 2011; Than et al., 2011, 2012, 2014a).

Pesquisa realizada na Suécia, no *Uppsala University Hospital*, mostrou que pacientes com dor torácica ou outros sintomas sugestivos de SCA representaram até 20% dos atendimentos em DE (Eggers et al., 2012). Nesse serviço, foi utilizado um protocolo local, considerado eficaz na identificação dos pacientes com IAMCSST, porém mantinha os pacientes de baixo risco em internações prolongadas (em média de 14 horas) para serialização de troponina cardíaca (na admissão e durante 6 a 12 horas), o que atrasava o atendimento e aumentava a sobrecarga de trabalho da equipe de saúde. Os pesquisadores mencionaram necessidade de investimento em protocolos de diagnóstico acelerado, justificando que tal abordagem poderia facilitar a identificação dos pacientes para os quais a alta precoce poderia ser apropriada, possibilitando a melhora do fluxo de pacientes, sendo de importância fundamental nos atuais serviços de saúde superlotados (Eggers et al., 2012).

Estudos primários (Than et al., 2011, 2012, 2014a, 2016; Mahler et al., 2015; Stopyra

et al., 2015) abordaram as vias de diagnóstico de dor torácica aceleradas projetadas para identificar pacientes adequados para alta precoce e segura em diferentes contextos, como o *ASia-Pacific Evaluation of Chest Pain Trial* (ASPECT) (Than et al., 2011), o *Accelerated Diagnostic Protocol to Assess Patients With Chest Pain Symptoms Using Contemporary Troponins as the Only Biomarker* (ADAPT) (Than et al., 2012, 2014a, 2016), o *Emergency Department Assessment of Chest pain Score* (EDACS) (Stopyra et al., 2015; Than et al., 2016) e o *HEART Pathway* (Mahler et al., 2015). Considera-se a alta precoce como alta de DE num período de até 6 horas do atendimento inicial (Than et al., 2011) ou alta em até 12 horas sem realização de testes de estresse cardíaco (Mahler et al., 2015); e a alta segura como a liberação do paciente sem eventos cardíacos adversos maiores (ECAM) a curto prazo (30 dias) (Body et al., 2011; Than et al., 2011), como: morte, IAM, cirurgia de revascularização do miocárdio, cardiopatia, choque cardiogênico e re-internação por SCA (Body et al., 2011; Than et al., 2013; Piyanuttapull, Ledarmonpat, 2014).

Os protocolos acelerados foram desenvolvidos e validados em vários estudos (Than et al., 2011, 2012, 2014a, 2016; Mahler et al., 2015; Stopyra et al., 2015) e ajudam a equipe de emergência a identificar os pacientes com dor torácica adequados para alta precoce do DE, ao mesmo tempo em que destacam a importância do encaminhamento adequado de pacientes que se beneficiarão com exames diagnósticos adicionais e internações prolongadas. Até o momento, no entanto, nenhum desses protocolos foi amplamente adotado pelas equipes de emergência e utilizados na prática clínica (Than et al., 2014a).

Nessa perspectiva, o nosso objetivo é sintetizar as evidências científicas sobre a efetividade de protocolos de dor torácica na alta precoce e segura de adultos com sintomas sugestivos de SCA em DE, quando comparados ao tratamento usual ou quaisquer outros protocolos de dor torácica.

Isso porque, apesar da utilização cotidiana de protocolos de dor torácica em DE nos pacientes com supradesnível do segmento ST e/ou elevação de biomarcadores de lesão miocárdica (O'Connor et al., 2015), os pacientes com dor torácica atípica e ECG sem alteração continuam a ser submetidos a exames e admissões desnecessários (Than et al., 2011, 2014a), gerando custos elevados e superlotação dos DE.

Se estudos mostram o uso de protocolos de dor torácica em situações de emergência, que permitem triagem adequada, alta precoce e segura e redução de custos, devemos buscar as melhores evidências para avaliar a efetividade desses protocolos e investir na sua utilização (Than et al., 2011, 2012, 2014a, 2016; Mahler et al., 2015; Stopyra et al., 2015). Como os pacientes que são triados pelos protocolos para alta precoce (protocolos acelerados) têm riscos de ECAM, escolhemos esses eventos adversos como parâmetros para avaliar a segurança dos protocolos estudados. Ou seja, os protocolos de alta precoce para serem considerados seguros

devem liberar os pacientes sem ECAM.

No propósito de sintetizar as melhores evidências sobre o tema em questão e, assim, apresentar recomendações para a prática dos serviços de saúde (Pearson, Soares, 2013), optamos pela realização de revisão sistemática (RS), no modelo do *Joanna Briggs Institute* (JBI) e incluímos apenas ensaios clínicos randomizados (ECR) que investigaram o uso de protocolos de dor torácica para alta precoce e segura de pacientes com dor torácica sugestiva de SCA em DE. Para atender a esses requisitos, formulamos a seguinte pergunta de pesquisa: Qual a efetividade de protocolos de dor torácica para a alta precoce e segura de adultos com dor sugestiva de SCA em DE?

Realizamos uma busca preliminar no *Joanna Briggs Library of Systematic Reviews* e nas bases de dados COCHRANE, CINAHL, PubMed e PROSPERO e não identificamos revisões sistemáticas (publicadas ou em andamento) sobre este tema, o que estabelece um caráter inovador a esta pesquisa.

OBJETIVOS

2 OBJETIVOS

Sintetizar as evidências científicas sobre a efetividade de protocolos de dor torácica na alta precoce (em até 6 horas) e segura (sem risco de eventos cardíacos adversos maiores em 30 dias) de adultos com sintomas sugestivos de síndrome coronariana aguda em departamentos de emergência, quando comparados ao tratamento usual ou outros protocolos de dor torácica (usual ou de alta precoce).

Objetivos específicos

- Identificar os protocolos de dor torácica para alta precoce validados e testados em DE na avaliação de adultos com sintomas sugestivos de síndrome coronariana aguda;
- Avaliar a efetividade desses protocolos quanto à alta precoce e ao risco de eventos cardíacos adversos maiores em 30 dias.

REVISÃO DE LITERATURA

3 REVISÃO DE LITERATURA

O *American College of Cardiology* (ACC), a *American Heart Association* (AHA) e a *European Society of Cardiology* (ESC) desenvolveram diretrizes na tentativa de padronizar a abordagem de pacientes com dor torácica sugestiva de SCA. Nessa avaliação, os pacientes que apresentam IAMCSST são mais facilmente identificados devido a alteração no ECG, mas os que apresentam AI ou IAMSSST precisam de avaliação minuciosa para confirmar diagnóstico e evitar a liberação inadequada e ECAM. Portanto, devem ser avaliados rapidamente para identificar aqueles de emergência com risco de vida *versus* aqueles com uma condição mais benigna. O objetivo da avaliação inicial concentra-se em avaliar se os sintomas e sinais representam a SCA e a probabilidade de resultado(s) clínico(s) adverso(s) (Amsterdam et al., 2014; O'Connor et al., 2015; Roffi et al., 2016). Descreveremos a seguir fatores importantes para avaliação desses pacientes.

3.1 HISTÓRIA

A SCASSST é mais comumente apresentada como uma dor torácica do tipo pressão que tipicamente ocorre em repouso ou aos esforços mínimos de duração ≥ 10 minutos (Apple et al., 1999; Amsterdam et al., 2014; Roffi et al., 2016). A dor inicia-se mais frequentemente na área retroesternal e pode irradiar para um ou ambos os braços, pescoço ou a mandíbula. Pacientes com SCASSST também podem apresentar diaforese, dispneia, náusea, dor abdominal ou síncope – dispnéia inexplicada de início novo ou ao aumento de esforço é o equivalente de angina mais comum. Apresentações menos comuns incluem náuseas e vômitos, diaforese, fadiga inexplicável e síncope. Fatores que aumentam a probabilidade de SCASSST são idade avançada, sexo masculino, história familiar positiva de doença da artéria coronária (DAC) e presença de doença arterial periférica, diabetes mellitus, insuficiência renal, infarto do miocárdio prévio e revascularização coronariana prévia.

Assim, embora pacientes mais velhos (≥ 75 anos de idade) e mulheres usualmente apresentem sintomas típicos de SCA, a frequência de apresentações atípicas está aumentada nesses grupos, bem como em pacientes com diabetes mellitus, função renal prejudicada e demência (Takakuwa et al., 2009; Birkhahn et al., 2011). Sintomas atípicos, incluindo dor epigástrica, indigestão, dor aguda ou pleurítica e aumento da dispneia na ausência de dor torácica, devem aumentar a preocupação com SCASSST. Transtornos psiquiátricos (por

exemplo, ataque de pânico e transtornos de ansiedade) são causas não cardíacas de dor torácica similares a SCA (Amsterdam et al., 2014).

3.2 ELETROCARDIOGRAMA

O ECG de 12 derivações deve ser realizado e interpretado dentro de 10 minutos da chegada do paciente em um serviço de emergência para avaliar isquemia cardíaca ou lesão (Roger et al., 2006; Amsterdam et al., 2014; Roffi et al., 2016). Alterações no ECG em pacientes com SCASST incluem depressão do segmento ST, elevação transitória do segmento ST ou nova inversão da onda T (Roger et al., 2006; Amsterdam et al., 2014). A elevação persistente do segmento ST ou a depressão anterior do segmento ST, indicativa de IAM, deve ser tratada adequadamente (Eggers et al., 2010). O ECG pode ser relativamente normal ou inicialmente não-diagnóstico; se este for o caso, o ECG deve ser repetido (por exemplo, em intervalos de 15 a 30 minutos durante a primeira hora), especialmente se os sintomas se repetirem (Roger et al., 2006). Um ECG normal não exclui SCA e ocorre em 1 a 6% desses pacientes (Fitzgerald et al., 2011). ECG normal também pode estar associado a oclusões silenciosas no início, como de artéria circunflexa esquerda ou coronária direita (Blankenberg et al., 2006).

3.3 BIOMARCADORES DE LESÃO MIOCÁRDICA

A isquemia miocárdica grave, que no IAM ou em alguns pacientes com angina instável, resulta em injúria seguida pela liberação de constituintes celulares na corrente sanguínea. Assim sendo, na prática clínica elevações das taxas da creatinoquinase (CK-MB) e da desidrogenase láctica (DHL) são interpretadas como marcadores de lesão celular do miocárdio. A avaliação da atividade dessas enzimas pode ser feita rapidamente e a baixo custo, e em situações de rotina são parâmetros satisfatórios para confirmar o diagnóstico, monitorar a evolução e estimar o tamanho do infarto miocárdio (IM). Entretanto, a especificidade é comprometida nos casos de outro acometimento muscular esquelético associado e, além disso, a sensibilidade é baixa nas primeiras horas de evolução devido a liberação retardada desses marcadores no sangue, além da sensibilidade da CK-MB não ser suficientemente alta para detectar pequeno dano miocárdio (Than et al., 2011).

Das proteínas plasmáticas consideradas como biomarcadores de necrose miocárdica, as troponinas têm sido consideradas mais sensíveis e específicas para SCASST, podendo ser

identificadas na corrente sanguínea entre 4 a 6 horas após dor torácica (Goodacre et al., 2011; Roffi et al., 2016) e são capazes de permanecerem elevadas por vários dias (até duas semanas em IAM). Resultado de troponina cardíaca negativa obtida com ensaios mais sensíveis na admissão confere um valor preditivo negativo $> 95\%$ para IAM, em comparação com ensaios de alta sensibilidade que conferem um valor preditivo negativo $\geq 99\%$ (Eggers et al., 2012; Amsterdam et al., 2014).

3.3.1 Troponinas

As troponinas têm recebido crescente atenção como marcadores altamente específicos de injúria celular. São constituídas de três diferentes subunidades (troponina I, C e T) existentes tanto no músculo esquelético quanto no cardíaco, e codificadas por diferentes genes. A troponina C é idêntica tanto no músculo esquelético como no cardíaco, mas os genes codificadores das troponinas I e T, cardíaca e esquelética, são diferentes, o que permitiu que anticorpos monoclonais de reatividade cruzada extremamente baixa pudessem ser desenvolvidos facilitando o diagnóstico do IAM. Os principais biomarcadores diagnósticos de necrose miocárdica são a troponina I (TnI) e a troponina T (TnT) (Amsterdam et al., 2014).

A troponina I cardíaca é altamente específica para o tecido miocárdico, não sendo detectável no sangue de pessoas saudáveis, mas nos casos de IAM apresenta-se acima dos valores de limite e pode permanecer elevada por sete a 10 dias após o episódio agudo (Fonarow, 1996). Em pesquisa com a troponina I na avaliação de dor torácica em pacientes em DE, foi possível excluir, com grande segurança, a existência de IM e em menos da metade do tempo que com a abordagem tradicional utilizando a CK-MB (Fonarow, 1996). As troponinas cardíacas são a base para o diagnóstico e a estratificação de risco de pacientes de SCA com resultados altamente sensíveis e específicos para a detecção de necrose de cardiomiócitos (Amsterdam et al., 2014).

As características que favorecem as troponinas na detecção de SCA incluem: altas concentrações de troponinas no miocárdio; ausência de troponinas no tecido não miocárdico; alta taxa de liberação na circulação sistêmica (quantidade encontrada no sangue em relação à quantidade depleta do miocárdio); liberação rápida no sangue em proporção à extensão da lesão miocárdica; e, a capacidade de quantificar valores com testes reprodutíveis, baratos, rápidos e de fácil aplicação. As consequências potenciais dos testes emergentes de troponina de alta sensibilidade incluem aumentos no diagnóstico de IAMSSST (Becker et al., 2011; Amsterdam et al., 2014).

Em ensaios contemporâneos, as troponinas estão elevadas no IM em 2 a 4 horas após

o início dos sintomas (Eggers, Venge, Lindahl, 2012), e muitos centros médicos obtêm troponinas em 3 horas. Dependendo do ensaio, os valores podem não ficar anormais por até 12 horas. Na grande maioria dos doentes com sintomas sugestivos de SCA, o IAM pode ser excluído ou confirmado em 6 horas do início do atendimento (Amsterdam et al., 2014).

No entanto, com o desenvolvimento de testes de Troponinas cardíacas de alta sensibilidade (hs-TnT), tornam-se disponíveis novas oportunidades para melhorar a estratificação de risco e o diagnóstico precoce do IAM, em comparação com os ensaios de gerações anteriores. Assim, desde 2011, consensos internacionais e diretrizes recomendam a Troponina de alta sensibilidade em suas recomendações para diagnóstico de SCA, como preferível e em lugar dos ensaios convencionais.

3.3.2 Troponinas sensíveis e ultra sensíveis

Com a evolução do conhecimento, ensaios mais sensíveis podem identificar troponina cardíaca não apenas no sangue de pacientes com lesão cardíaca aguda, mas também no sangue da maioria das pessoas saudáveis (Scirica et al., 2011). À medida que a sensibilidade do ensaio aumenta, uma proporção maior de pacientes terá elevações detectáveis na troponina (Amsterdam et al., 2014; Morrow, 2017) e os testes se tornaram mais sensíveis e precisos (Reichlin et al., 2009).

Novos testes de troponina, sensível e de alta sensibilidade ou ultra sensível, com sensibilidade analítica maior do que os ensaios contemporâneos (Amsterdam et al., 2014) estão sendo utilizados nos EUA e na Europa (Morrow, 2017), havendo melhora significativa em testes de laboratório que, se usados adequadamente, aumentarão a capacidade de diagnóstico de pacientes com suspeita de SCA. Troponina ultra sensível significa que os testes têm limites de detecção muito mais baixos, permitindo a quantificação da troponina em níveis indetectáveis com ensaios anteriores (Morrow, 2017). Sendo assim, um único teste de troponina pode ser suficiente para descartar a SCA em pacientes com dor torácica (Amsterdam et al., 2014; Morrow, 2017).

Dois estudos europeus mostraram que a dosagem da troponina ultra sensível (hs-cTnI), mesmo com seus valores de referência mais baixos, foi capaz de descartar IAM de forma segura e efetiva em pacientes que compareceram ao DE com dor torácica. Em um estudo unicêntrico, na Alemanha, o valor preditivo negativo para o IAM sem supra de ST do tipo 1 foi de 99,8%, usando um algoritmo de exclusão do diagnóstico em uma hora com um valor de referência de 6 ng/l, um valor muito abaixo do limite superior de referência do percentil 99 recomendado atualmente de 27 ng/dl para o teste (Carlton et al., 2016). No outro

estudo, o valor preditivo negativo foi de 99,5% usando um teste hs-cTnI com um valor de referência de 1,2 ng/dl, o limite inferior da detecção, em combinação com ECG não-isquêmico no momento inicial, o que permitiu alta precoce de 18,8% dos pacientes (Neumann et al., 2016). Os achados fornecem evidência para a ideia de que protocolos de diagnóstico acelerados que incorporam hsTn podem facilitar o rastreamento precoce de pacientes adequados para alta precoce, mantendo um valor preditivo negativo aceitável (Morrow, 2016).

As diretrizes da ESC recomendam a dosagem de troponina ultra sensível na admissão e após três horas, com um valor de referência acima do percentil 99 do teste específico (Roffi et al., 2016). Conforme a evolução de conhecimentos sugeriu que o IAM pode ser diagnosticado precocemente, houve uma mudança na Europa e a adição da estratégia de rápida exclusão do diagnóstico de IAM de uma hora, como uma alternativa à abordagem padrão com três horas (Roffi et al., 2016).

Os novos testes de troponina são inovações da medicina moderna. No entanto, mesmo os ensaios mais recentes com sensibilidade melhorada, quando utilizados sozinhos, não têm sensibilidade suficiente para um diagnóstico preciso de SCA. Contudo, quando utilizados juntos a outros testes diagnósticos, como o ECG e os escores de risco, melhoram a sensibilidade e permite estratégias mais rápidas e mais eficazes no manejo de pacientes apresentando dor torácica e com melhor precisão de diagnóstico para SCA (Amsterdam et al., 2014).

3.4 EXAMES ADICIONAIS: IMAGEM E ESFORÇO

O tratamento de pacientes com SCASSST requer avaliação contínua. Informações prognósticas importantes são derivadas da avaliação inicial, da evolução do paciente durante as primeiras horas e da resposta à terapia medicamentosa, quando indicada. Além disso, sempre que necessário, exames adicionais são realizados para confirmar ou afastar o diagnóstico de SCA e avaliar risco de ECAM (Amsterdam et al., 2014). Para pacientes com possível SCA que têm ECG e troponinas cardíacas normais, é recomendado realizar teste de estresse cardíaco, como teste de esteira, imagem de perfusão miocárdica de estresse (Shishehbor et al., 2007), ou ecocardiograma de estresse (Zapata et al., 2009) antes da alta ou até 72 horas após a alta (Shishehbor et al., 2007; Brener et al., 2008; Amsterdam et al., 2014).

A angiotomografia coronariana está associada à avaliação rápida, alto valor preditivo negativo, menor tempo de permanência e custos reduzidos (Munk et al., 2009). No entanto, outros estudos indicam que aumentou a taxa de angiografia coronariana invasiva e

revascularização com benefícios incertos a longo prazo em pacientes de baixo risco sem alterações no ECG ou troponina (Backus et al., 2013).

A radiografia do tórax é útil para identificar possíveis causas pulmonares de dor torácica e pode mostrar um mediastino alargado em pacientes com dissecação aórtica. A tomografia computadorizada (TC) do tórax com contraste intravenoso pode ajudar a excluir embolia pulmonar e dissecação da aorta. A ecocardiografia transtorácica pode identificar um derrame pericárdico e tamponamento, bem como pode ser útil para detectar outras anormalidades. A ecocardiografia transesofágica pode identificar uma dissecação aórtica proximal. Em pacientes de baixo risco com dor torácica, a angiotomografia coronariana pode resultar em um diagnóstico mais rápido e mais eficaz em termos de custo do que a imagem de perfusão miocárdica de estresse (Zapata et al., 2009; Amsterdam et al., 2014).

3.5 ESTRATIFICAÇÃO DE RISCO

O manejo desses pacientes exige estratificação de risco rápida e adequada, classificando os pacientes em risco alto, intermediário e baixo (Amsterdam et al., 2014; O'Connor et al., 2015; Roffi et al., 2016). Os pacientes de alto risco são aqueles que apresentam: idade > 75 anos, tempo acelerado dos sintomas de isquemia nas 48 horas precedentes, dor em repouso prolongada (> 20 minutos), história de edema pulmonar, B3 ou crepitação, hipotensão, bradicardia ou taquicardia, novo sopro ou piora de regurgitação mitral, alterações no ECG que incluem angina em repouso com desnivelamento temporário do segmento ST (de 0,5 mm), bloqueio de ramo, taquicardia ventricular sustentada e biomarcadores cardíacos elevados (O'Connor et al., 2015). Os pacientes de risco intermediário são: idade entre 70-75 anos, história de IAM anterior, doença vascular periférica, revascularização do miocárdio ou uso anterior de AAS, dor em repouso > 20 minutos, revertida ou dor em repouso < 20 minutos, ECG com inversão da onda T > 0.2 mV ou ondas Q patológicas e biomarcadores cardíacos levemente elevados (O'Connor et al., 2015). Os de baixo risco são os que apresentam novo episódio de dor torácica ou dor progressiva (classe funcional III ou IV) nas últimas duas semanas com alta ou moderada probabilidade de DAC, mantendo ECG e marcadores bioquímicos normais (O'Connor et al., 2015).

As diretrizes internacionais recomendam que a avaliação seja feita o mais precoce possível, com a orientação para terapia adequada aos pacientes considerados com risco alto e

intermediário e, por outro lado, alta precoce após um breve período de observação e avaliação aos pacientes de baixo risco (O'Connor et al., 2015; Roffi et al., 2016).

3.6 ESCORES DE RISCO

Na apresentação inicial, a história clínica, os sintomas anginosos e equivalentes, o exame físico, o ECG e as medições de troponina cardíaca podem ser integrados em uma estimativa do risco de morte e outros ECAM (Amsterdam et al., 2014). Escores de risco correspondem a modelos multivariados, utilizados na prática clínica para auxiliar no diagnóstico de SCA e estimar a probabilidade individual de desfechos indesejados, através da história clínica, do exame físico, do ECG e das troponinas cardíacas. Instrumentos comuns de avaliação de risco incluem o escore de *Global Registry of Acute Coronary Events* (GRACE), *Thrombolysis in Myocardial Infarction* (TIMI) e HEART como parte da avaliação inicial para possível SCA.

No entanto, nem TIMI nem GRACE foram projetados para estratificação de risco de dor torácica em DE. O escore TIMI foi desenvolvido para ser aplicado em pacientes com angina instável ou IAMSSST com intuito de determinar seu risco para mortalidade em 14 dias, IAM novo ou recorrente ou isquemia recorrente grave que necessite de revascularização urgente (Lee, Goldman, 2000). O escore GRACE foi desenvolvido para estratificar o risco de pacientes com SCA confirmada para estimar sua mortalidade intra-hospitalar, aos seis meses e aos três anos (Fox et al., 2006). Embora essas pontuações tenham sido validadas em um cenário de emergência, elas não têm a sensibilidade necessária, quando utilizadas isoladamente, para identificar uma população de baixo risco adequada para alta precoce de DE (Backus et al., 2013).

3.4.1 *Thrombolysis in Myocardial Infarction*

O escore de risco TIMI apresenta elevado valor preditivo positivo para risco de eventos isquêmicos e mortalidade em pacientes com SCA sem supra de ST, e avalia as seguintes variáveis: idade > 65 anos; presença de pelo menos três fatores de risco tradicionais para DAC, como sexo masculino, história familiar, hiperlipidemia, diabetes, tabagismo, hipertensão e obesidade; estenose coronária prévia > 50%; uso de ácido acetilsalicílico nos 7 dias anteriores; variações do segmento ST maiores ou iguais a 0,5 mm no ECG da admissão; pelo menos dois episódios ou mais de angina nas últimas 24 horas; e, marcadores cardíacos

séricos bioquímicos elevados (Steg et al., 2004; O'Connor et al., 2015). Cada variável citada, quando positiva, recebe um ponto, sendo que o escore de risco é igual a somatória de pontos e varia de 0 a 7. Assim, conferindo um ponto para cada um desses itens, o paciente é estratificado como: de baixo risco (escores de 0 a 2), risco intermediário (escores de 3 ou 4) ou alto risco (escores de 5 a 7). Pacientes que obtêm um escore de risco TIMI > 4 são os pacientes que exigem um tratamento mais agressivo por estratégia invasiva precoce (Steg et al., 2004; O'Connor et al., 2015), como cateterismo cardíaco nas primeiras 24 a 48 horas após aparecimento dos sintomas (O'Connor et al., 2015).

3.4.2 Global Registry of Acute Coronary Events

O Escore GRACE foi criado e validado em amostra de pacientes com ou sem supradesnível do ST, respectivamente, e, desta forma, suas variáveis são comuns às duas condições clínicas. O escore de risco GRACE permite uma estratificação mais acurada devido ao seu bom poder discriminatório. Entretanto, apresenta maior complexidade na sua implementação, com a necessidade da utilização de computador ou de aparelho digital de uso pessoal para o cálculo do risco, limitando a sua utilização (Backus et al., 2013). O Escore GRACE é formado por oito variáveis: idade, pressão arterial sistólica, frequência cardíaca em repouso, creatinina plasmática, classe de Killip, infradesnível do segmento ST, elevação de marcador de necrose miocárdica e parada cardíaca na admissão. O escore final pode variar de 0 a 372. Quando a soma dos pontos é menor que 108, o paciente é considerado de baixo risco para óbito hospitalar, cuja incidência fica abaixo de 1%; quando se situa entre 109 e 140 (risco intermediário), a mortalidade fica entre 1 e 3%; e, quando a soma é maior que 140 (alto risco), a mortalidade é superior a 3% (Steg et al., 2004).

3.4.3 HEART Score

O HEART é um escore de risco para dor torácica em DE e os preditores incluíram história (H), ECG (E), idade (A), fatores de risco (R) e troponina de admissão (T), formando o escore HEART. Cada um dos cinco fatores é pontuado com 0, 1 ou 2 pontos, e tem demonstrado alto valor prognóstico e preditivo. A pontuação máxima é 10, sendo <4 considerado baixo risco, entre 4 e 6 risco intermediário e alto risco para ≥ 7 (Six, Backus, Kelder, 2008; Backus et al., 2013).

No primeiro estudo de validação retrospectiva, foram incluídos 122 pacientes com dor torácica em DE e o desfecho primário foi ECAM em 6 semanas, incluindo IAM, intervenção

coronária primária (ICP), cirurgia de revascularização do miocárdio (CRM) ou morte. Tiveram ECAM: um (2,5%) dos 39 pacientes com um Heart score baixo (0-3) teve ECAM, necessitando de CRM; 12 de 59 (20,3%) pacientes com um Heart score de 4-6 pontos; e, 16 de 22 (72,7%) pacientes com um Heart score de 7-10 pontos. Duas mortes ocorreram no estudo, sendo que ambos os pacientes tinham um Heart score de oito (Six, Backus, Kelder, 2008). Após esse pequeno estudo retrospectivo, foi realizado um estudo retrospectivo multicêntrico (Pope et al., 2000). Neste estudo, 34% dos pacientes foram identificados como de baixo risco, com risco de ECAM de 0,99%. Ambos os estudos, no entanto, foram limitados pelo seu desenho observacional retrospectivo.

Uma validação adicional foi necessária, e os mesmos autores forneceram um estudo prospectivo multicêntrico (Backus et al., 2013). Neste estudo, o Heart score foi comparado com os escores TIMI e GRACE. Um total de 2.440 pacientes que se apresentaram ao DE com dor no peito foram inscritos em 10 hospitais holandeses. Os desfechos foram o mesmo dos estudos retrospectivos (ECAM em 6 semanas). Dezesesseis pacientes morreram (0,7%), 13 dos quais morreram de causa cardíaca. Um desses pacientes estava no grupo Heart score de baixo risco, cinco no grupo de risco intermediário e sete no grupo de alto risco. A estatística-c do escore HEART (0,83) é significativamente maior que a estatística-c de TIMI (0,75) e GRACE (0,70), respectivamente ($p < 0,0001$). O escore HEART fornece ao médico um prognóstico rápido e confiável do resultado, sem o cálculo necessário por computador. Baixos escores de HEART (0-3) excluem ECAM a curto prazo com $> 98\%$ de certeza (Backus et al., 2013).

3.7 PROTOCOLOS DE DIAGNÓSTICOS ACELERADOS

Os ADP foram desenvolvidos para fornecer orientação à equipe de emergência para avaliação de risco para pacientes com possíveis SCA e apoiar testes e decisões apropriados para cada paciente com dor torácica. O objetivo dos ADP é identificar os pacientes que são adequados para alta precoce, e, ao mesmo tempo, identificar os pacientes com maior probabilidade de se beneficiar com testes adicionais, como o teste de estresse e angiografia. São mais testados em pacientes de baixo risco, mas são potencialmente aplicáveis em pacientes de risco intermediário (Brener et al., 2008).

Os ADP estão sendo estudados e testados na prática clínica e já começaram a serem abordados nas atualizações de diretrizes do ACC/AHA (Keller et al., 2009; Amsterdam et al., 2014). No mínimo, esses protocolos envolvem ECGs seriados e medições de troponina, sendo

que ambos podem ser realizados no DE. Alguns protocolos também exigem um teste funcional ou anatômico (por exemplo, teste em esteira, cintilografia em repouso e angiotomografia coronariana). Uma descrição mais detalhada dos ADP mais utilizados em DE é encontrada abaixo.

3.4.4 Asia-Pacific Evaluation of Chest Pain Trial

Pesquisadores da Nova Zelândia, Austrália, Cingapura, EUA, China, Índia, Indonésia, Coreia do Sul, Tailândia e Taiwan buscaram validar, prospectivamente, a segurança de um ADP pré-definido e com duração de 2 horas para avaliar a alta precoce e ECAM em 30 dias em pacientes atendidos em DE com dor torácica (Than et al., 2011).

O ADP utilizado nesse estudo, o *ASia-Pacific Evaluation of Chest Pain Trial* (ASPECT), teve como objetivo validar prospectivamente a segurança de um ADP pré-definido de 2 horas para identificar pacientes com SCA. O estudo foi realizado em 14 DE de nove países da região Ásia-Pacífico. Os pacientes com um escore de risco TIMI de 0, nenhuma nova alteração isquêmica no ECG e um resultado negativo de 0 a 2 horas na coleta de biomarcadores de lesão cardíaca foram considerados de baixo risco e elegíveis para alta precoce (Than et al., 2011). O desfecho primário foi ECAM em 30 dias. ECAM foi definida como morte (não claramente não cardíaca), parada cardíaca, procedimento de revascularização de emergência, choque cardiogênico, necessidade de intervenção de arritmia ventricular, bloqueio atrioventricular de alto grau com necessidade de intervenção e IAM. Um total de 3.582 pacientes foram incluídos, dos quais 352 (9,8%) foram considerados de baixo risco e adequados para alta precoce e, destes, 0,9% apresentaram ECAM (admissão e seguimento de 30 dias), atribuindo ao ADP sensibilidade de 99,3% (intervalo de confiança de 95% [IC] [97,9 - 99,8]) com um valor preditivo negativo de 99,1% (IC de 95% 98-100) para ECAM e especificidade de 11,0%.

As limitações apontadas pelo estudo foram: os pacientes com sintomas atípicos não foram incluídos, foi um estudo observacional e com baixa especificidade (11%). O ADP identificou pacientes em risco baixo de ECAM em curto prazo e adequados para alta precoce. Concluíram que tal abordagem pode diminuir períodos prolongados de observação e admissões desnecessárias, reduções de custos e de superlotação em DE. Os autores recomendaram a necessidade de investimento em estudos com maior nível de evidência (Than et al., 2011).

3.4.5 2-Hour Accelerated Diagnostic Protocol to Assess Patients with Chest Pain Symptoms Using Contemporary Troponins as the Only Biomarker

O *Accelerated Diagnostic Protocol to Assess Patients With Chest Pain Symptoms Using Contemporary Troponins as the Only Biomarker (ADAPT) Trial* (Than et al., 2012) foi um estudo observacional prospectivo dos mesmos pesquisadores do estudo ASPECT. Esse ADP de 2 horas foi utilizado para identificar pacientes de baixo risco e compreendeu resultados de troponina sensíveis/contemporâneos (0 e 2h), com uma adaptação do escore TIMI (0 hora) e ECG (Pines et al., 2010).

Foram inscritos 1.975 pacientes, 392 (20%) foram classificados como de baixo risco e taxa de 0,3% de ECAM em curto prazo (30 dias) após alta precoce. O ADAPT teve sensibilidade de 99,7%, especificidade de 23,4%, valor preditivo negativo de 99,7% e valor preditivo positivo de 19% para ECAM. O estudo concluiu que os pacientes podem receber alta antecipadamente e, após, encaminhados para acompanhamento ambulatorial, o que reduziu potencialmente o período de permanência hospitalar. Porém, a eficácia da implementação deste tipo de intervenção não tinha sido avaliada em pesquisas de ensaios clínicos (Than et al., 2012).

Assim, após esse estudo observacional, os pesquisadores realizaram um ensaio clínico randomizado (ECR) comparando o uso do ADP com a abordagem diagnóstica convencional e desfecho de alta de DE com 6 horas, sem ECAM em 30 dias (Than et al., 2014). Os principais resultados do estudo foram: alta hospitalar precoce (dentro de 6 horas) e sem ECAM em 30 dias; no grupo experimental, o ADP quase dobrou a identificação de pacientes com dor torácica que receberam alta precoce. Esse ADP foi validado e implementado com êxito na Austrália; Hospital Christchurch e Hospital Nambour, na China; e Hospital Queen Elizabeth II em Hong Kong (Than et al., 2014). Os dados desse estudo serão descritos no capítulo de resultados.

3.4.6 Emergency Department Assessment of Chest Pain Score

O EDACS foi o primeiro escore de risco derivado de dados clínicos e desenvolvido como um escore de dor torácica para identificar pacientes seguros para alta precoce em emergência. A coorte de derivação consistiu de pacientes inscritos no estudo ADAPT (Stopyra et al., 2015). O escore EDACS foi incorporado em um ADP, onde o baixo risco foi identificado como pontuação EDACS < 16, sem isquemia recente no ECG e troponinas negativas de 0 e 2 horas. Nessa coorte observacional, os pacientes que atendiam a esses critérios foram identificados e receberam alta hospitalar segura e sem maiores investigações.

A coorte de derivação (1.974 pacientes) e a coorte de validação (608 pacientes) identificaram 40-50% dos pacientes como de baixo risco, sendo que a sensibilidade foi de 99% (IC95% [96,9-99,7]) para ECAM (Stopyra et al., 2015; Huis et al., 2017).

O EDACS foi testado em ECR comparando-o ao ADAPT (Than et al., 2016). Neste estudo, mais pacientes foram identificados como de baixo risco pelo EDACS em comparação ao ADAPT, e nenhum paciente identificado como de baixo risco teve ECAM em 30 dias, em ambos. No entanto, no primeiro estudo de validação nos EUA, o EDACS teve menor sensibilidade para ECAM (Stopyra et al., 2015; Than et al., 2016).

3.4.7 HEART Pathway

O *HeartScore* é preditivo de ECAM, porém muitos clínicos consideram o risco de 1,7% de ECAM em pacientes identificados como de baixo risco pelo *HeartScore* ser elevado. Além disso, com o *HeartScore* é possível ter pacientes com pontuação HEART de baixo risco e troponina positiva (Mahler et al., 2011). O *HEART Pathway* foi projetado para reduzir a taxa de ECAM não identificada pelo *HeartScore*, separando os resultados da troponina (T) dos parâmetros do “HEAR” e usando duas medidas de troponina (0 e 3 horas) em vez de uma. São considerados como de baixo risco pacientes com pontuação de 0-3 para HEAR(T), e ter ambas as medidas de troponina em série menores que o limite de referência superior do percentil de 99% (Mahler et al., 2011). O primeiro estudo para validar o *HeartScore* nos EUA inscreveu 1.070 pacientes com dor torácica em DE e revelou que cinco pacientes com IAMSSST tinham um *HeartScore* de baixo risco (Mahler et al., 2011). No entanto, todos esses pacientes apresentavam troponinas seriadas positivas, não sendo considerado como de baixo risco pelo *HEART Pathway* (Mahler et al., 2011; Huis et al., 2017). O *HEART Pathway*, com suas troponinas em série (0 e 3 horas), teve sensibilidade de 100% para SCA e diminuiu a observação em 80% (Mahler et al., 2015).

REFERENCIAL METODOLÓGICO

4 REFERENCIAL METODOLÓGICO

O JBI, *da Faculty of Health Sciences – University of Adelaide*, na Austrália, é um instituto internacional de pesquisa e desenvolvimento, especializado no desenvolvimento e treinamento de pesquisadores e profissionais de saúde para sintetizar e implementar as melhores práticas em saúde baseado em evidências (The Joanna Briggs Institute, 2014a). O JBI tem como objetivo facilitar a disseminação do cuidado à saúde baseada em evidências, mais comumente conhecido como Prática Baseada em Evidências (PBE), globalmente como uma organização líder na síntese, transferência e utilização da evidência de viabilidade, adequação, significância e eficácia das práticas em saúde. Conceitua a PBE como a tomada de decisão clínica que considera a melhor evidência disponível, o contexto em que o cuidado é realizado, a preferência do cliente e o julgamento do profissional de saúde (The Joanna Briggs Institute, 2014a).

A Figura 01 é o modelo utilizado pelo JBI que inclui diversos processos e variáveis lógicas pautadas no princípio da PBE, sendo que estes componentes se inter-relacionam com vistas à meta de uma saúde global, baseados na geração e síntese da evidências científicas (EC), assim como sua transferência e utilização (Jordan et al., 2016; Pearson, Jordan, Munn, 2012). As EC são aquelas que representam uma prova de que um determinado conhecimento é verdadeiro ou falso, sendo o resultado de pesquisas pautadas em critérios de objetividade e cientificidade, com procedimentos validados e mínimos graus de viés (The Joanna Briggs Institute, 2014a).

O JBI tem centros colaboradores e grupos afiliados ao redor do mundo, atuando em várias disciplinas da saúde. O Centro Brasileiro para o Cuidado à Saúde Informado por Evidências: Centro de Excelência do Instituto Joanna Briggs (JBI–Brasil) é o primeiro Centro de Excelência do JBI no Brasil e na América Latina (Pearson, Soares, 2013). Sediado na Escola de Enfermagem da Universidade de São Paulo, o JBI Brasil realiza várias atividades, especialmente treinamento, oferecendo anualmente a professores, pesquisadores, profissionais da saúde e estudantes de pós-graduação o Treinamento em Revisão Sistemática da Literatura (*Comprehensive Systematic Review Training Program*) e de Implementação de Evidências em Saúde (*Evidence-Based Clinical Fellowship Program*), utilizando a metodologia do JBI (Pearson, Soares, 2013). Esse último, com duração de seis meses, foi oferecido pela primeira vez no Brasil em novembro de 2016.

Figura 01 – Modelo Conceitual do JBI da PBE

Fonte: The Joanna Briggs Institute (2016).

A prática baseada em evidências não é “exclusivamente sobre efetividade, trata-se de basear a prática nas melhores evidências disponíveis...as diversas origens dos problemas na área da saúde exigem a utilização de uma gama diversificada de metodologias de pesquisa para gerar evidências apropriadas” (Pearson, 2004 p. 48).

A PBE é uma abordagem que possibilita a melhoria da qualidade da assistência à saúde, sendo que a utilização de resultados de pesquisas na prática consiste em um dos pilares dessa abordagem. A implementação da prática baseada em evidências poderá melhorar a qualidade do cuidado prestado ao paciente e intensificar o julgamento clínico (Pearson, Jordan, Munn, 2012; The Joanna Briggs Institute, 2014a). Para isso, os profissionais de saúde devem saber como obter, interpretar e integrar as evidências oriundas de pesquisas com os dados do paciente e as observações clínicas (The Joanna Briggs Institute, 2014a).

Abordagem da PBE conjuga elementos que são constituídos por técnicas de tomada de decisão clínica, pelo acesso às informações científicas e pela análise da validade dessas informações, especialmente quanto à verificação dos graus de evidência que possuem. Desta

forma, para que os profissionais de saúde possam operacionalizar esta prática precisam ter: competências relacionadas com a capacidade de analisar criticamente o contexto da prática; habilidades de conversão de situações-problema em focos de investigação; conhecimentos sobre metodologia de pesquisa; capacidade de associar os dados científicos ao contexto de prática em que se enquadram; e, a habilidade de implementar mudanças e de avaliá-las continuamente (Domenico, Ide, 2003).

O Instituto Joanna Briggs utiliza uma ferramenta intitulada SUMARI (*System for the Unified Management, Assessment and Review of Information*), que é um *software* desenvolvido pela própria instituição para apoiar revisões sistemáticas. O *software* visa facilitar todo o processo de revisão, desde o desenvolvimento do protocolo até a redação de um relatório de revisão sistemática (Tufanaru et al., 2017).

Atualmente, são indicados 10 tipos de revisões sistemáticas da literatura pelo JBI. Para cada tipo de revisão há manuais que orientam o desenvolvimento das revisões, assim como instrumentos desenvolvidos para a avaliação crítica dos artigos, conforme tipo de RS. Sendo assim, optamos pelo desenvolvimento da revisão sistemática de efetividade, que é a indicada para responder a nossa pergunta de pesquisa (Tufanaru et al., 2017).

A seguir, são apresentadas as fases utilizadas nessa revisão sistemática, conforme metodologia do JBI (The Joanna Briggs Institute, 2014a).

4.1 FASES DA REVISÃO SISTEMÁTICA

O JBI indica para elaboração de uma RS as fases apresentadas a seguir.

4.1.1 Primeira fase – busca da existência de RS relacionadas à temática a ser investigada e Protocolo de Revisão Sistemática

A primeira fase consiste na realização de uma busca preliminar em bases de dados que incluem estudos de RS para verificar a existência de uma RS sobre a temática de interesse. Caso haja RS publicadas, o JBI recomenda a avaliação de três aspectos: se a RS foi realizada com estudos há mais de três anos; se os métodos utilizados refletem os mesmos critérios de interesse da sua temática; e, se existe uma lacuna específica em termos de população ou intervenção que esta RS não investigou (Tufanaru et al., 2017). A partir das respostas a estas indagações é que o autor vai avaliar se a RS que pretende realizar trará conhecimento novo

para a literatura científica (The Joanna Briggs Institute, 2014a).

Na nossa RS foi realizada uma busca inicial nas bases de dados de estudos secundários (*The JBI Library of Systematic Reviews*, JBI *COnNECT+*, DARE, *The Cochrane Library* e PROSPERO) que registram e divulgam RS que foram realizadas ou que estão em fase de desenvolvimento por pesquisadores em qualquer lugar do mundo. Não identificamos protocolos e nem RS que abordavam a temática estudada ou que buscavam responder à pergunta de pesquisa (Tufanaru et al., 2017).

4.1.2 Segunda fase – formulação da pergunta de pesquisa

Para a elaboração da pergunta, o JBI recomenda o uso de mnemônicas para ajudar a clarificar a estrutura de títulos e de questões de revisão. Existem diversos mneumônicos para guiar a estruturação de uma pergunta de RS, sendo a mais comum para estudos quantitativos a estratégia PICO (Stone, 2002; Santos, Pimenta, Nobre, 2007). PICO é um acrônimo em que P=Patient (Pacientes/Participantes), I=Intervention (Intervenção/fenômeno de interesse), C=Comparison (Comparação) e O=Outcomes (Resultados/Desfechos) (Stone, 2002; Santos, Pimenta, Nobre, 2007; The Joanna Briggs Institute, 2014a). As revisões podem ser orientadas, inicialmente, por um objetivo que depois é operacionalizado com um conjunto de questões mais específicas às quais será mais fácil dar respostas.

Elaborar a pergunta certa é, muitas vezes, a chave para encontrar as informações mais relevantes com relação à temática pesquisada. Para conduzir uma RS baseada na PBE é essencial a elaboração de uma pergunta de pesquisa que seja capaz de contemplar todos os critérios de seleção dos estudos para a revisão, sendo a estratégia PICO a ferramenta mais utilizada, conforme mencionado (The Joanna Briggs Institute, 2014a; Tufanaru et al., 2017).

Os componentes da PICO são capazes de traduzir em descritores e palavras-chaves os elementos que irão guiar as estratégias de buscas nas bases de dados. Dessa maneira, a elaboração da questão deve estar intimamente relacionada com o processo de coleta dos dados, uma vez que os elementos da PICO determinam os critérios que serão utilizados para a seleção e análise destes estudos (Stone, 2002; Santos, Pimenta, Nobre, 2007).

O *Center for Reviews and Dissemination* (CRD) da *University of York* incorporou um novo elemento para a estratégia PICO, o *Study Design*, acrescentando a letra S. Com isso, a PICO passou a utilizar o acrônimo PICOS para orientar as questões de pesquisa como elemento de um protocolo de RS. A justificativa de utilizar os elementos clássicos da questão

crítica (PICO), juntamente com o desenho do estudo, está no fato de se determinar critérios de inclusão mais específicos para a seleção dos estudos (Santos, Pimenta, Nobre, 2007; Center for Reviews and Dissemination, 2009).

Para a formulação da pergunta da pesquisa foi utilizada a estratégia PICOS, descrita a seguir:

P	Adultos (> 18 anos) com dor torácica sugestiva de SCA
I	Protocolos de dor torácica utilizados para alta precoce e segura
C	Tratamento usual, protocolo de dor torácica usual ou outro protocolo de dor torácica para alta precoce
O	Alta precoce e ECAM em 30 dias
S	Ensaio clínico randomizado

Esta estratégia permitiu formular a seguinte pergunta de pesquisa: qual a efetividade de protocolos de dor torácica para a alta precoce e segura de adultos com dor sugestiva de SCA em unidades de emergência?

4.1.3 Terceira fase – busca das evidências científicas

Para as buscas realizadas nas bases de dados, foi necessária a identificação dos termos específicos de busca, baseado nos componentes da estratégia PICOS. Os descritores são termos padronizados, definidos por especialistas, que servem para definir assuntos e recuperar a informação, já as palavras-chaves são termos simples ou expressão composta, do próprio autor, para definir os assuntos, conforme temática do estudo. Desta forma, quando as bases utilizaram descritores controlados para a indexação de seus estudos tornou a busca mais específica (Aromataris, Munn, 2017; Pereira, Bachion, 2006). Será melhor explicada no Método.

4.1.4 Quarta fase – avaliação das evidências disponíveis para inclusão na Revisão Sistemática

Seguindo a metodologia do JBI, esta fase foi realizada por dois revisores de forma

independente. Os revisores primário e secundário selecionaram os estudos levantados nas bases de dados pelo título e resumo, considerando os critérios de inclusão (Tufanaru et al., 2017).

4.1.5 Quinta fase – avaliação crítica dos estudos incluídos na Revisão Sistemática

A nova versão do JBI-SUMARI foi disponibilizada pelo JBI em 2017 e desenvolvido para que os revisores possam ser capazes de avaliar e combinar os resultados dos estudos selecionados de forma sistemática. Ele é um *software* que facilita a avaliação, a gestão, a extração e a análise dos resultados de estudos quantitativos e qualitativos (Tufanaru et al., 2017).

A avaliação crítica dos estudos incluídos na RS foi realizada por dois revisores de forma independente, seguindo os instrumentos desenvolvidos pelo JBI (ANEXO I). As divergências que surgiram entre as revisoras foram resolvidas por meio de discussão e não houve necessidade de um terceiro revisor (Tufanaru et al., 2017). Segue os seguintes critérios para avaliação da metodológica²⁹:

Randomização aleatória para o grupo tratamento - para os ensaios clínicos experimentais existem três tipos de randomizações: a verdadeira randomização (quando cada participante tem a mesma chance de ser alocado no grupo controle ou experimental); pseudo-randomização (a alocação não é verdadeiramente aleatória, sendo baseada em um método sequencial, como data de nascimento ou número do prontuário); e a randomização por estratificação (quanto intencionalmente distribuo pessoas com determinadas características de forma proporcional entre os grupos).

Cegamento dos participantes - a falta de cegamento dos participantes pode alterar os resultados da pesquisa, uma vez que estes podem ser influenciados positiva ou negativamente a depender da intervenção proposta.

Cegamento do alocador durante o processo de randomização: a melhor maneira de se evitar viés de alocação é deixar claro que o alocador não tinha conhecimento para onde os participantes seriam alocados, assim como que não tiveram influências posteriores com relação à mudança na alocação dos participantes.

Relato e inclusão das perdas do estudo na análise estatística - os participantes devem ser analisados de acordo com o grupo para o qual foram alocados, independente de irregularidades no protocolo, como inegibilidade.

Cegamento do pesquisador que avalia os resultados do estudo - a inclusão de um avaliador que não esteve envolvido com a implementação da intervenção é preferido. Comparação dos grupos controle e tratamento no início do estudo - se a alocação foi verdadeiramente aleatória, os grupos estão mais propensos a serem homogêneos. Os estudos devem informar as características básicas de todos os grupos.

Grupos controle e intervenção tratados de maneira idêntica (com exceção a intervenção proposta) - precisa ser minuciosamente observado se os grupos foram tratados de forma diferente de modo que isso pode distorcer os resultados dos estudos. A randomização, cegamento e ocultação da alocação reduz os efeitos de diferenças intencionais.

Resultados medidos da mesma forma para ambos os grupos - avaliar se as definições, escalas e análises de resultados são as mesmas para todos os grupos.

Resultados medidos de forma confiável - os instrumentos utilizados para medir os desfechos devem ser adequadamente descritos e possuir validação.

Análise estatística adequada - deve ser avaliado se o método estatístico para avaliar determinada variável foi o mais adequado.

Avaliar a qualidade de um estudo requer uma análise cuidadosa dos métodos utilizados durante a pesquisa, uma vez que estes determinam a validade das intervenções realizadas e dos resultados obtidos. Estudos de qualidade baixa ou questionável devem ser excluídos, pois isto reduz o risco de erros e vieses nos resultados da revisão (The Joanna Briggs Institute, 2014).

É importante salientar que o julgamento do risco de vieses também é parte integrante da avaliação de um estudo. Segundo o Reviewer's Manual do JBI (2014) existem quatro tipos principais de vieses:

- Viés de seleção: é a possibilidade ou não de distribuição aleatória dos participantes nos grupos controle e experimental. Todos os sujeitos devem ter a mesma chance de ser alocado em qualquer um dos grupos e o procedimento de randomização deve ser feito com cegamento do pesquisador e sujeito;
- Viés de desempenho: se refere às diferenças sistemáticas nas intervenções dirigidas aos participantes. Para evitar este viés é desejável que se tenha o mascaramento do sujeito e do pesquisador no momento da intervenção;
- Viés de detecção: ocorre quando os grupos controle e intervenção são avaliados de maneira diferente quanto aos desfechos pesquisados;

. Viés de atrito: é a diferença entre os grupos controle e tratamento no que se relaciona ao abandono do estudo. Uma maneira de evitar este viés é que a análise dos resultados seja realizada pelo princípio de intenção de tratar.

4.1.6 Sexta fase – coleta de dados nos estudos incluídos

Os dados foram extraídos dos artigos incluídos na RS de forma independente pelos dois revisores, utilizando a ferramenta de extração de dados padronizados no JBI-SUMARI (ANEXO II), como garantia da precisão dos dados. Os dados extraídos incluem detalhes precisos sobre as populações e as características dos participantes, critérios de inclusão e exclusão, configurações de estudos e projetos, descrições de intervenções, resultados de medidas e resultados, bem como o número e as razões para a retirada dos estudos. Na ausência de quaisquer dados nos estudos incluídos, os autores deverão ser contactados para obtenção destes, quando possível (Tufanaru et al., 2017). No nosso estudo, não foi necessário fazer tal contato.

4.1.7 Sétima fase – síntese dos estudos incluídos na Revisão Sistemática

Em uma RS quantitativa os dados podem ser apresentados de forma descritiva, em que as principais características e resultados dos estudos são resumidos e descritos de forma narrativa ou por metanálise, o qual é um processo de análise estatística que combina o resultado dos estudos originais e determinada uma única medida de efeito (Tufanaru et al., 2017). Após a síntese dos estudos incluídos na RS, os autores precisaram trazer as conclusões e recomendações para a prática e para a pesquisa com base na qualidade dos estudos incluídos (Aromataris, Pearson, 2014).

4.2 CLASSIFICAÇÃO DO NÍVEL DE EVIDÊNCIA SEGUNDO O INSTITUTO JOANNA BRIGGS

Evidências Científicas são os resultados de pesquisas objetivas e científicas, obtidas por meio de procedimentos que incorporam critérios de validade, minimizando-se o grau de viés, sendo os ensaios clínicos randomizados o padrão ouro de estudos de efetividade.

Segundo o modelo do JBI (The Joanna Briggs Institute, 2014a), nos resultados dos estudos é preciso levar em consideração a viabilidade, adequação, significância e eficácia (FAME: *Feasibility, Appropriateness, Meaningfulness, Effectiveness*), descritas a seguir.

- *Feasibility* (viabilidade) – o resultado pode ser aplicado em um determinado contexto, considerando-se as condições físicas, culturais e financeiras;
- *Appropriateness* (adequação) – ocorre quando uma intervenção é apropriada para uma determinada situação (contexto clínico, por exemplo);
- *Meaningfulness* (significância) – a evidência está associada a experiências positivas pelo paciente ou população-alvo em termos de experiência pessoal, opiniões, valores, pensamentos, crenças e interpretações; e,
- *Effectiveness* (eficácia) – a intervenção, quando utilizada de forma adequada, alcança o efeito pretendido de forma segura. É a relação entre a intervenção e os resultados clínicos ou de saúde.

Os níveis de evidências orientam a elaboração dos graus de recomendações de condutas em saúde e refletem o nível de certeza e de clareza das publicações, bem como seu poder de modificar e orientar a tomada de decisão final, dependendo do tipo de delineamento de pesquisa utilizado, podendo-se gerar níveis de evidências que podem refletir na tomada de decisão com diferentes graus de recomendação. O uso dos Níveis de Evidência não exclui a necessidade de leitura cuidadosa, avaliação crítica e raciocínio clínico quando se aplica evidência. As evidências variam em qualidade e credibilidade, podendo, por isso, ser diferenciados em diferentes níveis de evidência e graus de recomendação (The Joanna Briggs Institute, 2014a; The Joanna Briggs Institute, 2014b). Esta realidade pode ser facilmente compreendida através do modelo de hierarquia de evidência, na Figura 02.

Figura 02 – Modelo de Hierarquia da Evidência do JBI

Fonte: The Joanna Briggs Institute (2016).

O JBI está utilizando os novos Níveis de Evidência e Graus de Recomendação em todos os documentos da JBI desde primeiro de março de 2014 (The Joanna Briggs Institute, 2014b), conforme os Quadros 01 e 02.

Quadro 01 – Graus de Recomendação JBI.

Graus de Recomendação JBI	
Grau A	Uma recomendação “forte” para uma determinada estratégia de gestão de saúde, onde: <ol style="list-style-type: none"> 1. está claro que os efeitos desejáveis compensam os efeitos indesejáveis da estratégia; 2. onde houver evidência de qualidade adequada para apoiar a sua utilização; 3. existe um benefício ou nenhum impacto na utilização dos recursos; e, 4. valores, preferências e a experiência do paciente tenham sido consideradas.
Grau B	Uma recomendação “fraca” para uma determinada estratégia de gestão de saúde, onde: <ol style="list-style-type: none"> 1. os efeitos desejáveis parecem compensar os efeitos indesejáveis da estratégia, embora isso não seja tão claro; 2. existe evidências que apoiem a sua utilização, embora possam não ser de elevada qualidade; 3. existe um benefício, nenhum ou mínimo impacto sobre a utilização dos recursos; e, 4. valores, preferências e experiência do paciente podem ou não ter sido consideradas.

Fonte: The Joanna Briggs Institute (2013b) e The Joanna Briggs Institute (2014b). [Tradução da autora].

De 2007 a 2014 foram usados os seguintes graus de recomendação, de acordo com o

FAME (The Joanna Briggs Institute, 2014a).

Quadro 02 – Graus de recomendação JBI (2007 – 2014).

Grau de recomendação	Feasibility (Viabilidade) F (1- 4)	Appropriateness (Adequação) A (1- 4)	Meaningfulness (Significância) M (1- 4)	Effectiveness (Efetividade) E (1- 4)
A	Forte apoio que merece aplicação	Forte apoio que merece aplicação	Forte apoio que merece aplicação	Forte apoio que merece aplicação
B	Apoio moderado que justifica a consideração da aplicação	Apoio moderado que justifica a consideração da aplicação	Apoio moderado que justifica a consideração da aplicação	Apoio moderado que justifica a consideração da aplicação
C	Não suportado	Não suportado	Não suportado	Não suportado

Fonte: *The Joanna Briggs Institute* (2013b). [Tradução da autora].

4.3 Graduando a qualidade das evidências e força das recomendações - Sistema GRADE

O sistema GRADE² foi proposto pelo grupo *Grading of Recommendations, Assessment, Development and Evaluation* (GRADE) e é um sistema de graduação que fornece informação clara e concisa tanto sobre a qualidade da evidência, quanto sobre a força da recomendação. Esse sistema é utilizado por diversas instituições de referência, estando entre elas a OMS, o CDC, Cochrane, o UpToDate (Brasil, 2014; Schata, Jorde W, Richarz-Barthauer, 1991), (Schünemann et al., 2013) e o JBI (Tufanaru et al., 2017).

A qualidade da evidência se refere ao grau de confiança de determinado resultado (estimativa de efeito). De acordo o GRADE, as evidências podem ser classificadas em de alta, moderada, baixa ou de muito baixa qualidade (Brasil, 2014).

O primeiro aspecto utilizado para avaliar a qualidade das evidências é o delineamento dos estudos. Evidências provenientes de estudos randomizados inicialmente são classificadas

² <Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation – GRADE. Disponível em: <<http://www.gradeworkinggroup.org/>>

como de alta qualidade, mas a confiança nessa evidência pode ser reduzida por várias razões, incluindo: limitações metodológicas, inconsistência dos resultados, imprecisão, alta probabilidade de viés de publicação e evidência indireta. Embora os estudos observacionais inicialmente sejam classificados como de baixa qualidade, a qualidade da evidência pode ser aumentada se há uma grande magnitude do efeito, se há evidência de uma relação dose-resposta ou se as potenciais variáveis de confusão levam à subestimação do efeito (Brasil, 2014).

A força da recomendação se refere ao grau de confiança gerado pelo balanço entre os efeitos desejáveis e indesejáveis de uma intervenção em saúde. Há quatro possibilidades de recomendação no GRADE: recomendação forte a favor de uma ação; recomendação fraca a favor de uma ação; recomendação forte contra uma ação; e recomendação fraca contra uma ação. Se os efeitos benéficos, por exemplo, claramente superam os efeitos indesejáveis, a recomendação será forte a favor do tratamento (Brasil, 2014).

Brasil (2014), Schata, Jorde W, Richarz-Barthauer (1991) e Schünemann et al. (2013) consideram algumas vantagens e desvantagens do GRADE.

As vantagens, são:

- Clara divisão entre grau de recomendação e nível de evidência;
- Explícita avaliação da importância dos desfechos para cada estratégia;
- Explícito e abrangente método de avaliação de evidências;
- Processo transparente de transposição de evidências para recomendações;
- Reconhecimento explícito de valores e preferências;
- Interpretação clara e pragmática de recomendações fortes e fracas para profissionais, pacientes e gestores;
- Útil para revisões sistemáticas, avaliações de tecnologias em saúde e diretrizes;
- Presença de *software* específico desenvolvido para auxiliar na sua aplicação.

As desvantagens são:

- Sistema mais complexo de avaliação de evidências;
- Demanda conhecimentos epidemiológicos mais sólidos para sua aplicação comparado aos demais sistemas;
- Maior tempo necessário para sua aplicação.

4.4 PRISMA – *Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-analyses*

O valor de uma RS depende da metodologia utilizada no estudo, dos resultados obtidos e da clareza na comunicação desses resultados. No ano de 1996 foi elaborado um instrumento com estes critérios, denominado QUOROM *Statment (Q*uality *O*f *R*eporting *O*f *M*eta-*a*nalyses), que era focado na metanálise de ECR (Moher et al., 2009). Mais recentemente, em 2009, este instrumento foi renomeado como PRISMA (*P*referred *R*eporting *I*tems *f*or *S*ystematic *r*eviews *a*nd *M*eta-*A*nalysis), em que foram atualizados critérios de caráter conceitual e prático para relato de RS com ou sem metanálise (Liberati et al, 2009; Moher et al., 2009).

Para a construção do PRISMA foi realizada, em Ottawa, no ano de 2005, reunião com duração de três dias, em que participaram 29 autores de RS, metodólogos, médicos, editores e leitores para revisar e ampliar a lista de recomendações do instrumento QUOROM. O PRISMA consiste de uma lista de verificação de 27 itens (ANEXO 3) e um diagrama de fluxo da RS composto por quatro fases (ANEXO 4) (Liberati et al., 2009), cuja finalidade é elevar o rigor metodológico no desenho, na realização e na síntese dos resultados da RS. Devemos enfatizar que ele não é utilizado para avaliação da qualidade metodológica da RS, mas para nortear a elaboração desta (Stone, 2002; Santos, Pimenta, Nobre, 2007; Liberati et al., 2009; Moher et al., 2009; Aromataris, Pearson, 2014) e foi referendado no *Reviewers' Manual* do JBI (The Joanna Briggs Institute, 2014a).

MÉTODOS

5 MÉTODOS

5.1 PROTOCOLO E REGISTRO

A revisão sistemática foi conduzida conforme metodologia do JBI, sendo utilizada a recomendação de relato do *Preferred Reporting Items for Systematic reviews and Meta-analyses* (PRISMA) (Liberati et al., 2009; Eggers et al., 2010). A revisão foi registrada no banco de dados do *International Prospective Register of Systematic Reviews* (PROSPERO)³ sob o número de protocolo CRD42017067261.

5.2 TIPO DE ESTUDO

Trata-se de uma RS de estudos quantitativos, na qual foram incluídos estudos experimentais do tipo ensaio clínico randomizado.

Revisão Sistemática é um método que permite avaliar e sintetizar um conjunto de dados simultaneamente, a partir de estudos primários, que investiguem uma mesma questão (The Joanna Briggs Institute, 2013a; Jordan et al., 2016).

Ensaio clínico randomizado são estudos em que o investigador aplica uma intervenção e observa os efeitos sobre os desfechos; é o padrão de excelência para estudos científicos sobre efeito de tratamento. Sua principal vantagem é a capacidade de demonstrar causalidade pela alocação aleatória da intervenção e pela estratégia de cegamento (Fletcher, Fletcher, 2006; Hulley et al., 2008).

5.3 TIPOS DE PARTICIPANTES

Pacientes adultos (≥ 18 anos) com dor torácica sugestiva de síndrome coronariana aguda atendidos em DE e adequados para alta precoce e segura. A alta precoce é definida como alta do DE no período de até 6 horas do atendimento inicial. A alta segura é compreendida como a liberação do paciente com baixo risco de eventos cardíacos adversos maiores a curto prazo (30 dias).

³ PROSPERO – Center for Reviews and Dissemination, University of York. “Guidance notes for registering a systematic review with PROSPERO”. Disponível em: <<http://www.crd.york.ac.uk/PROSPERO/>>. Protocolo disponível em: https://www.crd.york.ac.uk/prospero/display_record.php?RecordID=67261.

5.4 TIPOS DE INTERVENÇÃO

Protocolos de dor torácica utilizados em departamentos de emergência na avaliação de pacientes adultos com sintomas de síndrome coronariana aguda e adequados para alta precoce (em até 6 horas) e segura (sem eventos cardíacos adversos maiores em 30 dias).

5.5 COMPARAÇÃO

Estudos que utilizaram no grupo controle um protocolo de dor torácica usual (qualquer um que tenha sido utilizado) ou o tratamento usual.

Como protocolo usual, foram considerados os protocolos já implantados nos DE, podendo ser um protocolo acelerado ou qualquer protocolo padrão em uso para dor torácica. Como tratamento usual, foi considerado o tratamento padrão utilizado no DE para o manejo de dor torácica, baseado em diretrizes de cardiologia.

5.6 TIPOS DE DESFECHOS

Desfecho primário: alta precoce, definida como alta do departamento de emergência em até 6 horas do atendimento inicial.

Desfecho secundário: eventos cardíacos maiores em 30 dias após a alta precoce do departamento de emergência, como: morte, infarto agudo do miocárdio, revascularização do miocárdio cirúrgica, cardiopatia, choque cardiogênico e re-internação por síndrome coronariana aguda.

5.7 CRITÉRIOS DE INCLUSÃO

Como critérios de inclusão foram considerados os estudos: realizados com pacientes adultos (≥ 18 anos) submetidos a protocolos de dor torácica para alta precoce e segura de DE; do tipo ECR; sem limite temporal; publicados na íntegra; nas línguas portuguesa, espanhola e inglesa.

Conforme o Modelo de Hierarquia da Evidência do JBI (Figura 02), apresentada anteriormente, as EC obtidas de revisão sistemática de ensaios clínicos randomizados ocupam

o topo da hierarquia dos níveis de evidência, que é graduada de acordo com o grau de confiança, qualidade metodológica e menor risco de viés, sendo por esse motivo os tipos de estudos incluídos nessa RS (The Joanna Briggs Institute, 2016).

5.8 CRITÉRIOS DE EXCLUSÃO

Foram excluídos os estudos: que não apresentaram o resumo on-line na íntegra nas bases de dados pesquisadas; de outros tipos de pesquisa que não eram ECR; em andamentos; repetidos; de revisões sistemáticas ou outros estudos secundários (como resumos em conferências ou outras revisões); de protocolos de dor torácica não validados.

A nota de corte estabelecida para avaliação da qualidade metodológica dos estudos foi nove, que representa 70% de 13, que é o valor máximo conforme o instrumento utilizado, o *JBISUMARI (Assessment of methodological quantitative of the included studies using the JBI critical appraisal checklist for randomized controlled trials)*. Os artigos com nota inferior a nove, seriam excluídos, no entanto, todos os artigos avaliados (quatro) atingiram nota adequada e nenhum artigo foi excluído.

5.9 ESTRATÉGIA DE BUSCA

A estratégia de busca tem como objetivo encontrar estudos publicados e não publicados. É composta por três etapas: busca inicial limitada às bases de dados PubMed e CINAHL, seguida de análise dos termos contidos nos títulos e resumos dos estudos, bem como dos termos de indexação (descritores) utilizados para descrever o estudo (Tufanaru et al., 2017).

As bases de dados secundários *The JBI Library of Systematic Reviews*, *JBICONNECT+*, *DARE*, *Cochrane* e *PROSPERO* foram consultadas com o intuito de verificar a existência de revisões sistemáticas que atendessem a pergunta de pesquisa elaborada. As revisões encontradas sobre o tema proposto tiveram suas referências pesquisadas para identificar possíveis estudos primários que atendessem aos critérios de inclusão desta revisão.

A estratégia de busca foi idealizada para identificar os estudos publicados e não publicados. Uma busca inicial foi realizada nas bases PubMed e CINAHL utilizando os termos MeSH (*Medical Subject Headings*), seguida da análise dos termos contidos nos títulos e resumos dos estudos, dos termos de indexação (descritores) utilizados para descrever cada

estudo. Todos os resumos selecionados foram lidos e, para auxiliar na composição das estratégias de buscas definitivas, os seguintes descritores foram identificados:

- dor torácica;
- dor precordial;
- síndrome coronariana aguda;
- angina pectoris;
- protocolos clínicos;
- protocolo de dor torácica;
- protocolo de diagnóstico acelerado;
- mortalidade;
- mortalidade hospitalar;
- eventos cardíacos adversos maiores;
- diagnóstico precoce;
- alta do paciente;
- alta rápida; e,
- alta precoce.

Compilando os novos descritores e palavras-chaves, as estratégias de buscas definitivas foram planejadas e aplicadas nas seguintes bases de dados: CINAHL; PubMed; *Cochrane Central Register of Controlled Trials* (CENTRAL); LILACS; *Web of Science*; Scopus; e, EMBASE. Foram incluídas, também, as bases de dados de estudos não publicados: ProQuest *Dissertations and Theses*; *Cybertesis*; Biblioteca Digital de Teses e Dissertações; Trove; Diva; RCAAP – Repositório Científico de Acesso Alberto de Portugal; Theses Canada; Ethos; DART-Europe E-Theses Portal; e, National ETD Portal.

Após identificação e seleção dos estudos, as listas de referências foram analisadas e utilizadas para a busca de estudos adicionais. Na estratégia de busca foram incluídos todos os artigos publicados na íntegra, nos idiomas inglês, português e espanhol e sem limite temporal. As estratégias adotadas para cada base descrita foram organizadas em pastas com o auxílio do programa gerenciador de referências Endnote X6®, todos os títulos e resumos foram inseridos em planilha elaborada com o programa Microsoft Excel® para cada revisor assinalar a opção “sim” ou “não” de acordo com o seu julgamento se, pelo título e resumo, o estudo atendia aos critérios de inclusão já mencionados.

5.10 SELEÇÃO DE ESTUDOS

A avaliação da elegibilidade e a seleção dos estudos encontrados foram realizadas de forma independente e padronizada por duas revisoras. As divergências entre as revisoras foram resolvidas por discussão e consenso entre elas. Um fluxograma adaptado do PRISMA (Liberati et al., 2009; Eggers et al., 2010) foi utilizado para sintetizar o processo da seleção dos estudos.

Os estudos que geraram alguma discordância entre os revisores foram novamente reavaliados pelos mesmos e, por consenso, decidiu-se manter ou não a publicação, privilegiando sempre a postura conservadora. Isto é, na dúvida, os estudos foram mantidos para a etapa seguinte em que seriam lidos na íntegra. Após, as publicações selecionadas foram recuperadas na íntegra e avaliadas por cada revisor de forma independente. Essa estratégia encontra-se apresentada em quadros e detalhada no Apêndice A.

5.11 EXTRAÇÃO DOS DADOS

A extração completa e precisa de dados é essencial para uma revisão sistemática de boa qualidade (Tufanaru et al., 2017). Os dados foram extraídos dos estudos incluídos na revisão através da ferramenta de extração de dados padronizada e disponível no JBI SUMARI por dois revisores independentes. Os dados extraídos incluíram detalhes sobre intervenções, populações, métodos de estudo e resultados significativos para a questão de revisão e objetivos específicos. As divergências entre os revisores foram resolvidas por meio de discussão (Tufanaru et al., 2017).

5.12 SÍNTESE DOS DADOS

Os dados qualitativos foram sintetizados usando o JBI SUMARI (Quadro 04). Após, os trabalhos foram reunidos em metanálise estatística usando o *software* R 3.4.1. As estimativas de efeito da metanálise foi apresentado na forma de gráficos de floresta (*forest plots*). Esta apresentação exibe a estimativa de efeito e intervalo de confiança para os estudos individuais e para metanálise, além de permitir uma inspeção rápida qualitativa, a cerca das tendências do estudo e conclusão da metanálise.

Os tamanhos dos efeitos foram expressos como risco relativo (*Relative Risk* - *RR*) para dados dicotômicos e diferenças médias ponderadas, e seus intervalos de confiança de 95% foram calculados para análise. A heterogeneidade foi avaliada estatisticamente usando os testes padrão I quadrados. A metanálise foi realizada baseada na orientação de Tufanaru et al. (2015), sendo ajustadas metanálises para comparação das razões de prevalência (ou proporções) de alta precoce e para o *RR* para ECAM no DE entre o grupo Experimental e o Controle.

Para a metanálise utilizou-se o método do inverso da variância, com estimador de *DerSimonian-Laird* para τ^2 . As análises foram realizadas com o *software* R 3.4.1 (R Core Team, 2016) com auxílio do pacote *meta* (Schwazer, 2013). Os resultados serão apresentados no respectivo capítulo.

Para avaliar a variabilidade dos resultados e a possibilidade de viés de publicação é indicado o gráfico de funil (*funnel plots*) como complemento da análise estatística. No entanto, o gráfico do funil não foi utilizado na RS devido o baixo quantitativo de estudos incluídos na metanálise (2), o poder deste método para detectar viés é baixo quando existem menos de 10 estudos incluídos na metanálise (Higgins, Green, 2009).

RESULTADOS

6 RESULTADOS

No presente subcapítulo são apresentados os principais resultados dos artigos incluídos nesta revisão, de forma clara e objetiva como preconizado pelo Manual JBI (Tufanaru et al., 2017).

6.1 PROCESSO DE SELEÇÃO DOS ESTUDOS

6.1.1 Inclusão de estudos

A busca sistemática identificou 1.088 estudos nas bases de dados (LILACS, CINAHL, COCHRANE *Lybrary*, EMBASE, PUBMED, SCOPUS e *Web of Science*) conforme a Tabela 01.

Tabela 01 – Número de estudos identificados segundo base de dados. São

Base de dados	Estudos	
	N	%
LILACS	25	2,30
CINAHL	51	4,69
COCHRANE LYBRARY	76	6,98
EMBASE	312	28,68
PUBMED	168	15,44
SCOPUS	341	31,34
WEB OF SCIENCE	115	10,57
TOTAL	1.088	100

N: número de artigos; %: por cento.

Com o auxílio do programa EndNote X6® foi possível gerenciar as referências e identificar e remover os estudos duplicados (358). Após remoção dos estudos duplicados, 730 títulos e resumos foram avaliados, sendo que 719 foram excluídos pois não atenderam aos critérios de elegibilidade. Desses, 11 estudos foram buscados na íntegra e avaliados quanto à elegibilidade para inclusão nesta revisão. Sete foram excluídos, uma vez que apresentavam algumas das seguintes características: resumos de conferências publicados sob outro título que já estava incluído; estudos que avaliavam outros desfechos relacionados ao uso do protocolo de dor torácica; e, ensaios clínicos em andamento. Quatro estudos foram considerados elegíveis e incluídos nesta revisão sistemática e metanálise. A Figura 03 mostra o fluxograma adaptado do PRISMA (Moher et al., 2009) que ilustra esse processo de seleção dos estudos.

As bases de dados de estudos não publicados (ProQuest *Dissertations and Theses*; *Cybertesis*; Biblioteca Digital de Teses e Dissertações; Trove; Diva; RCAAP- Repositório Científico de Acesso Alberto de Portugal; *Theses Canada*; Ethos; DART-Europe *E-Theses Portal*; e, *National ETD Portal*) também foram investigadas, mas não foi encontrada nenhuma pesquisa que atendesse aos critérios de elegibilidade para este estudo.

Figura 03 – Fluxograma do PRISMA do processo de seleção e inclusão dos estudos.

6.1.2 Exclusão de estudos

Os estudos foram excluídos porque não atenderam a alguns critérios como: um era ECR não concluído, está em andamento; dois estudos não apresentavam o desfecho de interesse; e, quatro resumos de conferências publicados com outro título e que já estavam incluídos nessa RS. Os sete estudos que foram excluídos estão resumidos no Quadro 03.

Quadro 03 – Estudos excluídos

Autor	Título	Ano	Motivo
Altherwi <i>et al.</i>	An accelerated diagnostic protocol for the early safe discharge of low risk chest pain patients	2015	Estudo secundário para avaliar o ADAPT
Alp <i>et al.</i>	A rapid troponin-I-based protocol for assessing acute chest pain	2012	Não atende aos critérios de inclusão
Papendick <i>et al.</i>	A randomized trial of a 1-hour troponin T protocol in suspected acute coronary syndromes- Design of the Rapid Assessment of Possible ACS In the emergency Department with high sensitivity Troponin T (RAPID-TnT) study	2017	ECR em desenvolvimento
Sepehrvand <i>et al.</i>	Identifying low-risk patients for early discharge from emergency department without using subjective descriptions of chest pain- Insights from Providing Rapid Out of hospital Acute Cardiovascular Treatment (PROACT) 3 and 4 trials	2017	Resumo de conferências publicadas
Than	An RCT of a 2-hour protocol to identify low-risk patients presenting with possible acute coronary syndrome suitable for safe early discharge	2017	Resumo de conferências publicadas
Mahler	The heart pathway randomized controlled trial: One-year safety outcomes	2016	Resumo de conferências publicadas
Florkowski	Troponins, accelerated diagnostic pathways and clinical decision making	2014	Resumo de conferências publicadas

6.2 QUALIDADE METODOLÓGICA DOS ESTUDOS INCLUÍDOS

Os quatro estudos (Than et al., 2014; Mahler et al., 2015; Than et al., 2016; Dadkhah et al., 2017) são ECR: dois são ECR controlados (Than et al., 2014; Mahler et al., 2015), sendo que um deles não foi considerado completamente controlado (Than et al., 2014), um é ECR pragmático (Than et al., 2016) e um é ECR piloto (Dadkhah et al., 2017). Conforme Aromataris e Munn (2017) todos os estudos foram submetidos à rigorosa análise da qualidade

metodológica, por dois revisores independentes, com uso do instrumento JBI-SUMARI para ensaios clínicos randomizados, o *Assessment of methodological quantitative of the included studies using the JBI critical appraisal checklist for randomized controlled trials* (ANEXO 1), os resultados para cada questão de avaliação de qualidade por estudo são apresentados na Tabela 02.

Tabela 02 – Avaliação quantitativa metodológica dos estudos incluídos usando o checklist de avaliação crítica do JBI para ensaios clínicos randomizados

Estudo		Ano	Avaliação crítica													
Referências			Y (sim); N (não); U (pouco claro); NA (não aplicável)													Total “Sim”
			Q1	Q2	Q3	Q4	Q5	Q6	Q7	Q8	Q9	Q10	Q11	Q12	Q13	
E1	Than et al.	2014	Y	Y	Y	N	N	Y	N	Y	Y	Y	Y	Y	Y	10
E2	Mahler et al.	2015	Y	Y	Y	N	Y	U	N	Y	Y	Y	Y	Y	Y	10
E3	Than et al.	2016	Y	Y	Y	N	N	U	N	Y	Y	Y	Y	Y	Y	9
E4	Dadkhah et al.	2017	Y	Y	N	N	Y	U	N	Y	Y	Y	Y	Y	Y	9

Questões do instrumento do JBI, o *critical appraisal* : Q1. Was true randomization used for assignment of participants to treatment groups? Q2. Was allocation to treatment groups concealed? Q3. Were treatment groups similar at the baseline? Q4. Were participants blind to treatment assignment? Q5. Were those delivering treatment blind to treatment assignment? Q6. Were outcomes assessors blind to treatment assignment? Q7. Were treatment groups treated identically other than the intervention of interest? Q8. Was follow up complete and if not, were differences between groups in terms of their follow up adequately described and analyzed? Q9. Were participants analyzed in the groups to which they were randomized? Q10. Were outcomes measured in the same way for treatment groups? Q11. Were outcomes measured in a reliable way? Q12. Was appropriate statistical analysis used? Q13. Was the trial design appropriate, and any deviations from the standard RCT design (individual randomization, parallel groups) accounted for in the conduct and analysis of the trial?

Os quatro estudos (Than et al., 2014; Mahler et al., 2015; Than et al., 2016; Dadkhah et al., 2017) preencheram, no mínimo, nove escores “sim” de 13, que foi estabelecido como nota de corte, e, portanto, foram considerados como de qualidade metodológica adequada. Conforme esse instrumento de avaliação crítica (Aromataris, Munn, 2017), todos os estudos utilizaram a verdadeira randomização aleatória para a atribuição de participantes nos grupos de tratamento (Q1), bem como a ocultação da alocação desses grupos (Q2). Apenas em um estudo (Dadkhah et al., 2017) houve diferença nas características basais nos grupos de tratamento, que apresentou diabetes mellitus com $p < 0,01$ (Q3). Com relação ao cegamento à atribuição do tratamento, em nenhum dos estudos os participantes foram cegos (Q4); em dois estudos (Mahler et al., 2015; Dadkhah et al., 2017) houve o cegamento apenas dos que entregaram o tratamento (Q5) e apenas um estudo (Than et al., 2014) foi relatado o cegamento dos avaliadores de resultados, sendo que os demais estudos foram julgados como pouco claros devido ao relato limitado dessa informação (Q6). Em nenhum dos estudos os grupos de tratamento foram tratados de forma idêntica na intervenção de interesse; cada estudo utilizou protocolos ou tratamentos padronizados para a realidade local, tanto o acelerado quanto o

usual, com vias de de atendimentos diferentes, porém todos com o objetivo de atendimento de pacientes com dor torácica em DE e baseado nas diretrizes internacionais de cardiologia (Q7). Nos quatros estudos o seguimento foi completo e o acompanhamento adequadamente descrito e analisado (Q8). Os participantes de todos os estudos foram analisados nos grupos aos quais foram randomizados (Q9). Os resultados de todos os estudos foram medidos da mesma forma para os grupos de tratamento (Q10) e de forma confiável (Q11). Em todos os estudos a análise estatística foi apropriada (Q12) e o desenho do estudo adequado, com descrição da condução e análise desses estudos (Q13).

6.3 DESCRIÇÃO DOS ESTUDOS

Um total de 1.452 participantes foram incluídos nos quatro estudos (Than et al., 2014; Mahler et al., 2015; Than et al., 2016; Dadkhah et al., 2017). Todos os estudos foram realizados em Departamentos de Emergência de hospitais, dois nos EUA e dois na Nova Zelândia. Os estudos incluídos foram realizados em diferentes contextos e com características populacionais e culturais diferentes. Em todos os estudos o protocolo de dor torácica foi aplicado por médicos e, em dois (Than et al., 2014; Than et al., 2016) estudos, há relato de participação dos enfermeiros na triagem dos pacientes e na coleta de dados.

A alta precoce e ECAM foram abordados em todos os estudos e várias análises foram realizadas a partir desses dados, como tempo de internação (Mahler et al., 2015; Dadkhah et al., 2017), análise de custos (Dadkhah et al., 2017) e impactos na utilização de recursos de saúde (Than et al., 2014; Mahler et al., 2015; Than et al., 2016; Dadkhah et al., 2017). A síntese da caracterização dos estudos que foram incluídos na RS estão sintetizadas no Quadro 04.

Quadro 04– Caracterizações dos estudos que foram incluídos na RS

Referência	Local	Desenho de estudo	População	Grupos	Desfechos mensurados	Resultados
Than <i>et al.</i> , 2014	Departamento de Emergência do <i>Christchurch Hospital</i> na Nova Zelândia, afiliado à <i>University of Otago</i> .	Ensaio clínico randomizado controlado	<p>Tamanho da amostra: 542 pacientes.</p> <p>Idade: ≥ 18 anos.</p> <p>Critérios de inclusão: pacientes admitidos no DE com sintomas sugestivos de SCA.</p> <p>Todos os pacientes elegíveis foram selecionados de forma aleatória, independentemente do risco de SCA.</p>	<p>Grupo experimental</p> <p>Amostra: 270 pacientes.</p> <p>Intervenção: Protocolo ADP: TIMI (0h), ECG e troponina de 0 e 2 horas.</p> <p>Pacientes de alta precoce retornaram ao hospital dentro de 72 horas para teste de estresse.</p> <p>Grupo controle</p> <p>Amostra: 272</p> <p>Intervenção: Tratamento padrão do hospital: ECG inicial (0 h) e TnI (0 h), observação prolongada e segundo teste de TnI 6 a 12 horas após o início dos sintomas.</p>	Desfecho	<p>O desfecho primário do estudo foi a alta bem-sucedida, definida como alta do hospital dentro de 6 horas da chegada da DE e sem um ECAM em 30 dias.</p> <p>Foram comparados tratamento tradicional e protocolo para alta precoce.</p> <p>Cinquenta e dois pacientes no grupo experimental tiveram alta com sucesso dentro de 6 horas, em comparação com 30 pacientes do grupo controle (19,3% contra 11,0%; odds ratio, 1,92; IC 95%, 1,18-3,13; $P = .008$). Os demais pacientes, em ambos grupos, não tiveram critérios para alta precoce e percorreram outras vias de tratamento. O ADP (via experimental) quase dobrou a proporção de pacientes com dor torácica que tiveram alta precoce.</p> <p>Grupo controle utilizou tempo de 20 horas e o grupo experimental 6 horas para dar alta à mesma proporção de pacientes.</p> <p>Nenhum paciente classificado como de baixo risco em qualquer dos braços teve um evento cardíaco adverso maior no prazo de 30 dias (0,0% [0,0% a 1,9%]).</p> <p>Esse ADP foi implementada com êxito no Hospital <i>Christchurch</i> e no Hospital <i>Nambour</i>, Austrália, e no Hospital <i>Queen Elizabeth II</i> em Hong Kong e há quase um ano sem ECAM.</p>

Continua

Continuação

Quadro 04– Caracterizações dos estudos que foram incluídos na RS

Referência	Local	Desenho de estudo	População	Grupos	Desfechos mensurados	Resultados
Mahler <i>et al.</i> , 2015	Departamento de Emergência de um centro médico acadêmico de cuidados terciários, localizado na região da Carolina do Norte, EUA.	Ensaio clínico randomizado controlado	Tamanho da amostra: 282 pacientes. Idade: ≥ 21 anos Critérios de inclusão: pacientes admitidos no DE com sintomas sugestivos de SCA e indicação de realizar ECG e troponina para a avaliação da SCA.	Grupo experimental Amostra: 141 pacientes. Intervenção: Protocolo ADP: escore HEART e medidas de troponina em série às 0 e 3 horas após a apresentação do DE. Para pacientes com escores HEART de baixo risco (escore HEART de 0 a 3) e resultados negativos de troponina, a via HEART recomenda a alta do DE sem testes adicionais.	Desfechos Desfecho primário: teste cardíaco objetivo (teste de esforço ou angiografia) em 30 dias após apresentação no DE. Desfechos secundários: índice de tempo de permanência, alta precoce e eventos cardíacos adversos maiores (morte, infarto do miocárdio ou revascularização coronariana) em 30 dias.	Foram comparados tratamento usual e protocolo para alta precoce. Em comparação com os cuidados habituais, a utilização do HEART <i>Pathway</i> diminuiu o teste cardíaco objetivo em 30 dias em 12,1% (68,8% versus 56,7%; $P = 0,048$) e tempo de permanência em 12 horas (9,9 versus 21,9 horas; $P = 0,013$) e aumentou altas precoces em 21,3% (39,7% versus 18,4%; $P < 0,001$). Nenhum paciente identificado para alta precoce apresentou eventos cardíacos adversos maiores em 30 dias.
				Grupo controle Amostra: 141 pacientes. Intervenção: Tratamento usual. Os profissionais seguiram as diretrizes da ACC/AHA: biomarcadores cardíacos em série e testes cardíacos objetivos antes da alta do DE.		

Continua

Continuação

Quadro 04– Caracterizações dos estudos que foram incluídos na RS

Referência	Local	Desenho de estudo	População	Grupos	Desfechos mensurados	Resultados
Than <i>et al.</i> , 2016	Departamento de Emergência do <i>Christchurch Hospital</i> na Nova Zelândia, afiliado à <i>University of Otago</i> .	Ensaio clínico Pragmático	Tamanaho da amostra: 558 pacientes Idade: ≥ 18 anos. Critérios de inclusão: pacientes admitidos no DE com sintomas sugestivos de SCA, com indicação de seriação de troponina.	<p>Grupo Experimental</p> <p>Amostra: 279 pacientes.</p> <p>Intervenção: EDACS-ADP, ECG e hs-cTnI (0 e 2 h), e escore EDACS (0 h).</p> <p>Pacientes de alta precoce retornaram ao hospital dentro de 72 horas.</p>	Desfechos Desfecho primário: alta bem-sucedida, definida como alta do hospital dentro de 6 horas da chegada do DE e sem eventos cardíacos adversos maiores em 30 dias.	Nesse estudos foram comparados dois protocolos acelerados. Sessenta e seis pacientes (11,8%) tiveram ECAM em 30 dias (ADAPT-ADP 29; EDACS-ADP 37); 11,1% mais pacientes (intervalo de confiança de 95% 2,8% a 19,4%) foram identificados como de baixo risco no EDACS-ADP (41,6%) do que no ADAPT-ADP (30,5%).
				<p>Grupo Controle</p> <p>Amostra: 279 pacientes.</p> <p>Intervenção: protocolo usual, o ADAPT-ADP, ECG e hs-cTnI (0 e 2 h), e escore TIMI modificado (0 h).</p> <p>Pacientes de alta precoce retornaram ao hospital dentro de 72 horas.</p>		<p>Nenhum paciente de baixo risco que recebeu alta precoce teve um evento cardíaco adverso maior no prazo de 30 dias (0,0% [0,0% a 1,9%]).</p> <p>30 dias (0,0% [0,0% a 1,9%]).</p> <p>Não houve diferença no resultado primário da proporção descarregada dentro de 6 horas (EDACS-ADP 32,3%; ADAPT-ADP 34,4%; diferença - 2,1% [-10,3% a 6,0%], P=.65).</p>

Continua

Continuação

Quadro 04– Caracterizações dos estudos que foram incluídos na RS

Referência	Local	Desenho de estudo	População	Grupos	Desfechos mensurados	Resultados
Dadkhah <i>et al</i> 2017	Instituto de Medicina de Emergência no <i>Presence Saint Francis Hospital</i> , em Evanston, no estado de Illinois, EUA.	Ensaio clínico Piloto	Tamanho da amostra: 60 pacientes. Idade: ≥ 18 anos. Critérios de inclusão: pacientes admitidos no DE com dor torácica de até 24 horas, estabilidade hemodinâmica, incluindo pressão arterial sistólica de 100-180, frequência cardíaca < 140 , sem critérios de angina instável e ausência de alterações do segmento ST no ECG sugestivo de isquemia.	Grupo Experimental Amostra: 29 pacientes Protocolo ADP de 2 horas, amostras de sangue foram coletadas no tempo 0 e 2 horas após a apresentação. Resultados positivos foram confirmados por quantificação adicional de troponina às 4 horas.	Desfechos Desfecho primário: eventos cardíacos adversos em 30 dias e 6 meses. Desfechos secundários: diferença de tempo de permanência e de custos em DE.	Nesse estudos foram comparados dois protocolos acelerados. Cinquenta e três pacientes tiveram um teste de estresse normal e receberam alta precoce. Nenhum dos pacientes com um teste de estresse normal teve ECAM no seguimento de 30 dias ou 6 meses. Em ambos protocolos, quando os marcadores cardíacos seriados foram negativos, teste de estresse foi realizado. Pacientes com resultados negativos do teste de estresse receberam alta hospitalar, enquanto os pacientes com teste de estresse positivo foram admitidos no hospital e posteriormente avaliados pelo. O acompanhamento por entrevista telefônica aos 30 dias e 6 meses após a alta.
				Grupo controle Amostra: 31 pacientes Protocolo ADP (protocolo usual) de 4 horas, amostras de sangue foram coletadas no tempo 0, 2 e 4h.		

Conclusão

Tamanho dos estudos

Todos os quatro estudos (Than et al., 2014; Mahler et al., 2015; Than et al., 2016; Dadkhah et al., 2017) possuem amostras pequenas, variando de 60 (Dadkhah et al., 2017) a 568 participantes (Than et al., 2016). Vale salientar que apenas dois estudos (Than et al., 2014; Than et al., 2016) têm a descrição do cálculo amostral dos participantes.

Participantes e Configuração

Para caracterização dos participantes e configuração de cada estudo, esses, foram divididos em Estudo 1 (Than et al., 2014), Estudo 2 (Mahler et al., 2015), Estudo 3 (Than et al., 2016) e Estudo 4 (Dadkhah et al., 2017). Descreveremos a seguir os participantes e configuração de cada estudo.

6.3.2.1 Estudo 1 (Than et al., 2014)

Ensaio Clínico Randomizado (proporção de alocação 1:1) unicêntrico, projetado para comparar a efetividade de duas vias investigativas para a avaliação de pacientes com possível dor torácica cardíaca. Foi baseado na declaração de extensão CONSORT para ensaios pragmáticos, e o gerenciamento clínico, portanto, não foi rigorosamente controlado. Embora fossem fornecidas vias para a intervenção e ferramentas de controle, a decisão final de gerenciamento clínico, com base na avaliação de risco subjetiva ou estruturada, bem como nos resultados dos exames, era a critério do clínico assistente. (Than et al., 2014).

Foi conduzido em um hospital geral, acadêmico e terciário, o *Christchurch Hospital* na Nova Zelândia e afiliado à *University of Otago*, em *Christchurch*. Esse estudo relata que o *Christchurch Hospital* atende, aproximadamente, 450.000 pessoas local, sendo que no DE foram feitos, em média, 75.000 novos atendimentos por ano. Os pacientes que chegaram a esse DE com dor torácica o fizeram por busca espontânea (autoapresentação), por meio de chamada de serviços de ambulância ou após encaminhamento de médicos de primeiros cuidados (Than et al., 2014).

Os pacientes elegíveis tinham 18 anos ou mais e apresentavam sintomas sugestivos de SCA, para os quais o médico assistente indicava mais observação/admissão e teste de troponina para investigar possíveis infartos agudos de miocárdio. Todos os pacientes elegíveis foram selecionados de forma aleatória, independentemente do risco elevado de SCA. O recrutamento de pacientes ocorreu de 11 de outubro de 2010 a 4 de julho de 2012, com

acompanhamento de 30 dias (Than et al., 2014).

6.3.2.2 Estudo 2 (Mahler et al., 2015)

Ensaio Clínico Randomizado controlado, unicêntrico, financiado pela *American Heart Association* de novembro de 2012 a fevereiro de 2014, sendo que o nome da instituição não foi divulgado. A instituição de estudo é um centro médico acadêmico de cuidados terciários, localizado na região da Carolina do Norte que atende a populações urbanas, suburbanas e rurais. O Departamento de Emergência funciona 24 horas por dia, 7 dias por semana e conta com médicos de emergência credenciados, assistentes médicos e enfermeiros. As modalidades de exames cardíacos rotineiramente disponíveis para os participantes do estudo incluíram ecocardiograma de estresse de esforço, ecocardiograma de estresse com dobutamina, angiografia de tomografia computadorizada coronária, imagem nuclear de estresse, ressonância magnética cardíaca de estresse ou angiografia coronária invasiva (Mahler et al., 2015).

Os participantes foram recrutados no DE e atendiam aos seguintes critérios de elegibilidade: pacientes ≥ 21 anos com sintomas sugestivos de SCA e com indicação de realizar ECG e troponina para a avaliação da SCA. Os pacientes foram determinados inelegíveis pelas seguintes razões: elevação do segmento ST ≥ 1 mm; hipotensão; expectativa de vida < 1 ano; doença não cardíaca médica, cirúrgica ou psiquiátrica determinada pelo provedor e exigida admissão; não falar inglês; e, incapacidade ou falta de vontade para consentir (Mahler et al., 2015).

6.3.2.3 Estudo 3 (Than et al., 2016)

Esse estudo também foi realizado em um hospital geral acadêmico e centro de referência terciário, localizado na Nova Zelândia e afiliado à *University of Otago*, em *Christchurch*, o *Christchurch Hospital*. Foi relatado que atende uma população regional de mais de 500.000 pessoas, sendo que o Departamento de Emergência faz 85.000 atendimentos de pacientes por ano. Os pacientes da comunidade buscam o serviço por ambulância ou transporte próprio, mas também houve encaminhamentos de médicos da atenção primária (Than et al., 2016).

Os pacientes elegíveis tinham 18 anos de idade ou mais e eram atendidos no DE com sintomas cardíacos sugestivos de SCA e para os quais o médico assistente realizava uma

análise de troponina em série para investigar um possível IAM. De acordo com as definições de casos da *American Heart Association*, os possíveis sintomas cardíacos incluíam a presença de dor, desconforto ou pressão no peito, epigástrica, pescoço, maxilar ou braço agudo, sem fonte não cardíaca aparente. Os pacientes foram excluídos se apresentassem uma das seguintes condições: diagnóstico de IAM com supradesnívelamento do segmento ST à chegada; patologia comprovada ou provavelmente não coronariana como causa dos sintomas; necessidade de admissão devido a/ou para investigação de outras condições médicas, independentemente de resultado negativo da troponina; impedimento de seguir com o acompanhamento de 30 dias (por exemplo, residente fora da Nova Zelândia); e, incapaz de fornecer consentimento informado (Than et al., 2016).

A matrícula foi realizada pela enfermeira pesquisadora. A coorte foi, em sua maioria, composta por homens (61%), de etnia da Nova Zelândia/Europeia (76%) e com idade de 58,7 anos, em média. Os pacientes se apresentaram uma média de 3 horas após o início dos sintomas (Than et al., 2016).

6.3.2.4 Estudo 4 (Dadkhah et al., 2017)

Estudo piloto prospectivo, randomizado e unicêntrico realizado no Instituto de Medicina de Emergência, de outubro de 2013 a janeiro de 2014. *Presence Saint Francis Hospital* é um centro cardíaco especializado em dor torácica, em Evanston, no estado americano de Illinois, EUA.

Foram incluídos 60 pacientes que se apresentaram ao DE com dor torácica e ECG não diagnóstico. Os critérios de inclusão foram: presença de dor torácica em até 24 horas, idade de pelo menos 18 anos, estabilidade hemodinâmica, incluindo pressão arterial sistólica de 100-180, frequência cardíaca < 140, sem critérios de angina instável e ausência de alterações do segmento ST no ECG sugestivo de isquemia. Os critérios de exclusão foram: história prévia de revascularização miocárdica ou intervenção coronariana percutânea no último ano e instabilidade hemodinâmica.

6.4 PROTOCOLOS DE DOR TORÁCICA PARA ALTA PRECOCE

Identificamos nos estudos incluídos os protocolos de dor torácica para alta precoce

que foram validados e testados em DE na avaliação de adultos com sintomas sugestivos de SCA, sendo eles: o *ADAPT-ADP* (Than et al., 2014; Than et al., 2016), o *HEART Pathway* (Mahler et al., 2015), o *EDACS-ADP* (Than et al., 2016), o *2-Hour Protocol* (Dadkhah et al., 2017) e o *4-Hour Protocol* (Dadkhah et al., 2017). Esses protocolos foram comparados entre eles (Than et al., 2016; Dadkhah et al., 2017) ou com o tratamento usual (Mahler et al., 2015) ou com o protocolo usual (Than et al., 2014).

6.4.1 ADAPT-ADP

O ADAPT-ADP consiste em testes de TnI de 0 e 2 horas, ECG 0 e 2 horas e uma adaptação do escore TIMI na admissão. Se todos os resultados do teste fossem negativos, os pacientes eram classificados como de baixo risco, liberados para casa e retornavam ao hospital dentro de 72 horas, como pacientes ambulatoriais, para um teste de estresse (geralmente um teste de esteira). Se algum desses fatores de diagnóstico fosse positivo ou o escore de TIMI fosse igual ou superior a 1, os pacientes eram classificados como de baixo risco e seus cuidados administrados de acordo com a via clínica padrão de dor torácica cardíaca com teste TnI e ECG realizados na admissão (0 hora) e repetidos de 6 a 12 horas após o início do sintoma. Os critérios de alta, por outro lado, foram os mesmos para o grupo de controle (Than et al., 2014).

6.4.2 HEART Pathway

O HEART Pathway combina a pontuação HEART com testes de troponina cardíaca de 0 e 3 horas, sendo um auxílio à decisão destinada a identificar pacientes com dor torácica que são seguros para alta precoce. O escore HEART consiste em cinco componentes: história, ECG, idade, fatores de risco e troponina. Para calcular uma pontuação HEART, primeiro cada componente é avaliado (em uma escala de 0-2), e, em seguida, pontuações componentes são somadas. Uma pontuação HEART de 0 a 3 é consistente com uma avaliação de baixo risco, enquanto uma pontuação ≥ 4 é consistente com uma avaliação de alto risco. Com base na pontuação HEART e nos resultados da troponina em série, os pacientes receberão cuidados de acordo com a via HEART (Figura 04) (Mahler et al., 2015).

Para pacientes com escores de risco cardíaco de baixo risco (pontuação HEART de 0-3) e resultados de troponina negativos, o HEART Pathway recomenda a alta do DE sem testes adicionais, sendo que estes pacientes são orientados a acompanhar o seu prestador de cuidados primários. Em pacientes com escore alto (pontuação HEART ≥ 4) ou troponina

acima do limiar do percentil 99, o HEART *Pathway* recomenda avaliação adicional (teste cardíaco objetivo) no hospital ou na unidade de observação (UO). Para os pacientes com valores troponina elevados ou isquemia confirmada em testes cardíacos objetivos, a via cardíaca indica consulta de cardiologia e a admissão no hospital (Mahler et al., 2015).

Figura 04 – Algoritmo do HEART *Pathway*

Fonte: Mahler et al. (2015)

6.4.3 EDACS-ADP

O EDACS-ADP compreende a realização de ECG e coleta de amostra de sangue para teste de *High Sensitivity Cardiac Troponin I* (hs-cTnI) em 0 e 2 horas. Esses pacientes foram avaliados como baixo risco de ECAM em curto prazo e seguros para alta precoce (ou poderiam prosseguir mais rapidamente para internação para investigações adicionais). Assim, se o resultado inicial do teste hs-cTnI fosse abaixo do percentil 99, sem isquemia nova no primeiro eletrocardiograma e EDACS menor que 16, os pacientes permaneciam em observação, sem monitoramento de ECG. Em 2 horas após os testes iniciais, era colhido sangue para um segundo teste hs-cTnI. Se todos os resultados do teste fossem negativos, os pacientes eram classificados como de baixo risco, recebiam alta e eram agendados para teste de estresse ambulatorial (normalmente teste de esteira). Se algum fator diagnóstico fosse positivo ou o EDACS fosse maior ou igual a 16, os pacientes eram classificados como de baixo risco e seus cuidados gerenciados de acordo com a via clínica padrão (Than et al., 2016).

Figura 05 – Escore EDACS

EMERGENCY DEPARTMENT ASSESSMENT OF CHEST PAIN SCORE (EDACS)	
Clinical Characteristics	Score
a) Age (Please Circle SINGLE Best Answer)	
18-45	+2
46-50	+4
51-55	+6
56-60	+8
61-65	+10
66-70	+12
71-75	+14
76-80	+16
81-85	+18
86+	+20
b) Male sex (Please circle if true)	+6
c) Aged 18-50 years and either:	
(i) known coronary artery disease or	+4
(ii) ≥ 3 risk factors	
d) Symptoms and signs (Circle each if present)	
Diaphoresis	+3
Radiates to arm or shoulder	+5
Pain† occurred or worsened with inspiration	-4
Pain† is reproduced by palpation	-6
EDACS Total (Please Add all circled figures and enter to right)	

EDACS-ACCELERATED DIAGNOSTIC PROTOCOL (EDACS-ADP)	
Low risk*	(i) EDACS < 16
	(ii) No new ischaemia on ECG
	(iii) 0 and 2 h troponin both negative
Recommendation	Patient safe for discharge to early outpatient follow-up investigation (or proceed to earlier inpatient testing)
Not low risk	(i) EDACS ≥ 16
	(ii) New ischaemia on ECG
	Either 0 or 2 h† troponin positive (see footnote)
Recommendation	Proceed with usual care with further observation and delayed troponin

Doença arterial coronariana (DAC) = infarto agudo do miocárdio prévio, revascularização miocárdica ou intervenção percutânea. Fatores de risco = história familiar de DAC prematura, dislipidemia, diabetes, hipertensão, fumante atual. †Dor que causou apresentação ao hospital. ‡Uma troponina de 2 horas só é necessária se outros parâmetros forem de baixo risco. *Ponto de segurança: pacientes com uma apresentação instável (sinais vitais anormais ou dor em curso ou em padrão de crescimento não devem ser considerados para o protocolo de baixo risco.

Fonte: Than et al. (2016)

O EDACS consiste em características clínicas às quais são atribuídos valores de pontos positivos ou negativos que incluem idade, sexo, idade entre 18 e 50 anos, com DAC conhecida ou ≥ 3 fatores de risco (sinais/sintomas de diaforese, radiação de dor, dor pior com inspiração e dor reproduzida pela palpação). O EDACS-ADP identificava os pacientes adequados para a alta precoce se eles tivessem um EDACS < 16 , sem nova isquemia no ECG, assim como resultados negativos de troponina em série às 0 e 2 horas após a chegada do DE (Than et al., 2016).

6.4.4 2-Hour Protocol

No protocolo de 2 horas (2-Hour Protocol), ECG e amostras de sangue para TnIc

sensíveis são coletadas no tempo 0 (T0 – o tempo de apresentação) e 2 horas após a apresentação. Os resultados positivos de troponina foram confirmados por uma quantificação adicional de TnI utilizando o ensaio I-stat às 4 horas (Dadkhah et al., 2017).

Se os marcadores cardíacos seriados fossem negativos, um teste de estresse era realizado. Todos os pacientes com resultados negativos do teste de estresse recebiam alta hospitalar, enquanto os pacientes com teste de estresse positivo eram admitidos no hospital e, posteriormente, avaliados pelo cardiologista de plantão. O acompanhamento por entrevista telefônica foi realizado aos 30 dias e aos 6 meses após a alta (Dadkhah et al., 2017).

6.4.5 4-Hour Protocol

No protocolo de 4 horas (*4-Hour Protocol*), ECG e amostras de sangue para TnIc sensíveis são coletadas no tempo 0 (T0 – o tempo de apresentação) e 2 e 4 horas após a apresentação no DE. Se os marcadores cardíacos seriados fossem negativos, um teste de estresse era realizado. Todos os pacientes com resultados negativos do teste de estresse recebiam alta hospitalar, enquanto os pacientes com teste de estresse positivo eram admitidos no hospital e, posteriormente, avaliados pelo cardiologista de plantão. O acompanhamento por entrevista telefônica foi realizado aos 30 dias e aos 6 meses após a alta (Dadkhah et al., 2017).

6.5 DESFECHOS AVALIADOS: ALTA PRECOCE E EVENTOS CARDÍACOS ADVERSOS MAIORES

Avaliamos os estudos que testaram protocolos para alta precoce relacionados com o risco de ECAM em 30 dias, os quais descrevemos abaixo, na Tabela 03, esses achados conforme abordado em cada estudo incluído.

Tabela 03 – Resultados da alta precoce e ECAM em cada estudo incluído.

Referência		Pacientes (total)	Desfechos					
			Intervenção A (experimental)			Intervenção B (controle)		
			Pacientes	Alta Precoce	ECAM (após alta)	Pacientes	Alta precoce	ECAM (após alta)
E1	Than et al., 2014	542	270	(53/270)	(1/53)	272	(30/ 272)	(0/30)
E2	Mahler et al., 2015	282	141	(56/141)	(0/56)	141	(26/ 141)	(0/26)
E3	Than et al., 2016	568	279	(90/279)	(0/90)	279	(96/ 279)	(0/96)
E4	Dadkhah et al., 2017	60	29	(23/29)	(0/23)	31	(30/31)	(0/30)
Total		1452	719	222	1	723	182	0

Estudo 1 (E1) Etudo 1 (E1), estudo 2 (E2), estudo 3 (E3) e estudo 4 (E4)

A seguir, apresentaremos a síntese dos principais desfechos e resultados de cada estudo.

6.5.1 Desfechos do Estudo 1 (Than et al., 2014)

No E1, de Than et al. (2014), o desfecho avaliado foi a alta bem-sucedida, definida como alta do hospital no prazo de 6 horas após a chegada ao DE e sem ECAM subsequente dentro de 30 dias. Foram avaliados 542 pacientes, randomizados 270 para o grupo experimental e 272 para o grupo controle (Than et al., 2014). O Quadro 05 apresenta a síntese dos principais resultados.

Quadro 05 – Principais resultados do Estudo 1 (Than et al., 2014)

Randomizados 544 – 2 = (542)						
Grupo experimental (271)				Grupo controle (273)		
1 retirado do estudo (recrutado duas vezes) = 270				1 retirado do estudo (recrutado duas vezes) = 272 ¹		
Características			Grupo experimental (270) n (%)	Grupo controle (272) n (%)	Odds ratio 95% CI	P ²
Pacientes que não receberam alta precoce com sucesso		Total de pacientes	218 (80,7)	242 (89)		
Desfechos do estudo	Alta precoce	Pacientes que receberam alta precoce	53 (19,7)	30 (11)	1,89 (1,16-3,10)	0,009
		Pacientes de alta com sucesso (sem ECAM)	52 (19,3)	30 (11)	1,89 (1,16-3,10)	0,009
	ECAM	Pacientes que apresentaram ECAM em 30 dias (não incluindo o atendimento inicial no hospital)	1 (0,4)	0		
		Pacientes que apresentaram ECAM no atendimento inicial	46 (17)	35 (12,9)	1,39 (0,86-2,90)	0,17

1. Paciente retirado do estudo, recrutado 2 vezes.

2. Os valores de *p* foram calculados usando ^χ2 ou teste exato de Fisher.

6.5.1.1 Alta precoce do Estudo 1 (Than et al., 2014)

Os critérios utilizados para que o paciente fosse considerado adequado para a alta

precoce estão descritos no Quadro 06. Todos os três fatores avaliados tinham que ser negativos para o paciente ser classificado como adequado para alta precoce. Todos os pacientes que receberam alta com o uso do ADP foram programados para retornar ao hospital dentro de 72 horas, como pacientes ambulatoriais para realizarem teste de estresse (geralmente um teste de exercícios de esteira) (Than et al., 2014).

Quadro 06 – Critérios de classificação de pacientes para alta precoce

1. Total de TIMI modificado 0 (cada item vale um, ou seja, isento de todos os sete critérios abaixo)
a) Idade igual ou superior a 65 anos;
b) Menos ou igual a 3 fatores de riscos para doença na artéria coronariana, hipertensão, hipercolesterol, <i>diabetes mellitus</i> ou fumante ativo;
c) Uso de aspirina nos últimos 7 dias;
d) Estenose coronariana significativa (por exemplo, estenose coronariana prévia igual ou superior a 50%);
e) Angina severa (por exemplo, maior ou igual a dois eventos de angina nas últimas 24 horas ou desconforto persistente);
f) Elevação de ST – Desvio de segmento igual ou superior a 0.05 mV no primeiro ECG; e,
g) Aumento do nível inicial de troponina.
2. Resultado negativo no teste de troponina de 0 a 2 horas
3. Nenhuma nova mudança isquêmica no ECG

Fonte: Than et al. (2014)

Avaliação do escore TIMI para os critérios angina instável, não-ST para SCA e o ECG feito pelo médico clínico. O escore de TIMI era considerado pela atribuição de 1 ponto para cada critério de “a” a “g”. Se qualquer critério fosse positivo e o total fosse maior que 0, o paciente não era considerado de baixo risco e adequado para alta. O resultado do teste de troponina foi considerado positivo se o resultado fosse acima da linha de corte institucional e negativo se fosse abaixo da linha de corte (Than et al., 2014). Cinquenta e dois dos 270 pacientes no grupo experimental tiveram alta com sucesso dentro de 6 horas, em comparação com 30 dos 272 pacientes do grupo controle (19,3% contra 11,0%), a diferença de 8,3% foi estatisticamente significativa (*odds ratio*, 1,92; IC 95%, 1,18-3,13; $p= 0.008$) (Than et al., 2014).

No grupo experimental, 35 pacientes (12,9%) foram classificados como de baixo risco, mas não receberam alta (apresentaram alterações ou outros sintomas) e foram admitidos em unidade de internação para melhor investigação, porém nenhum deles confirmou SCA. Com relação ao tempo de permanência hospitalar, a alta ocorreu em 20 horas no grupo controle, enquanto no grupo experimental foi dentro de 6 horas (Than et al., 2014). O uso do protocolo de diagnóstico acelerado na via experimental quase dobrou a proporção de pacientes com dor torácica que tiveram alta em até 6 horas. Assim sendo, como os pacientes de dor torácica representam elevada taxa de cuidados e custos em saúde, é possível reduzir esses índices com a alta precoce e segura (Than et al., 2014).

6.5.1.2 ECAM do Estudo 1 (Than et al., 2014)

O ECAM foi acompanhado durante a internação inicial ou durante o período de seguimento de 30 dias, compreendendo os seguintes diagnósticos relacionados com SCA: (1) morte (a menos que claramente não cardíaca); (2) parada cardíaca; (3) procedimento de revascularização de emergência; (4) choque cardiogênico; (5) arritmia ventricular que precisou de intervenção; (6) bloqueio atrioventricular de alto grau que necessitou de intervenção; e, (7) IAM. Os pacientes foram seguidos para acompanhar a ocorrência de ECAM dentro de 30 dias após a apresentação no DE, sendo usados os seguintes métodos: contato telefônico, revisão de registros médicos do paciente e uma pesquisa nacional de eventos de morte e saúde. Os pacientes na Nova Zelândia possuem um identificador alfanumérico único para o rastreamento de todos os eventos hospitalares de pacientes internados e ambulatoriais dentro do sistema de saúde do país (Than et al., 2014).

Não houve diferenças significativas no número de ECAM experimentados pelos pacientes atribuídos a qualquer via diagnóstica (Quadro 05). Oitenta e um (46 + 35) dos 542 pacientes (14,9%) tiveram ECAM durante a assistência hospitalar inicial e um (1 + 0) dos 542 pacientes (0,2%) experimentou um ECAM durante o período de seguimento de 30 dias, dando ao ADP um valor preditivo negativo de 98,9%. Nenhum paciente do estudo foi perdido para o seguimento ou excluído da análise (Than et al., 2014).

A alta bem sucedida e a ocorrência de ECAM foram comparadas entre os grupos de estudo utilizando o teste χ^2 ou o teste exato de *Fisher* e o *odds ratio* com IC 95%. A análise primária foi realizada com base na intenção de tratar. (Than et al., 2014).

6.5.2 Desfechos do Estudo 2 (Mahler et al., 2015)

Foram inscritos 282 pacientes com sintomas sugestivos de SCA, randomizados para 1 dos 2 braços de tratamento com igual probabilidade, sendo 141 randomizados para cada braço. Nenhum dos participantes foi removido do estudo após a randomização (Mahler et al., 2015). O desfecho primário foi teste cardíaco objetivo (teste de estresse ou angiografia) e resultados secundários, índice de tempo de permanência, alta precoce e ECAM em 30 dias. Entre os 141 pacientes randomizados para o HEART *Pathway*, 46,8% (66/141) foram estratificados como baixo risco e 53,2% (75/141) em um grupo de alto risco. Os pacientes randomizados para o HEART *Pathway* tiveram uma taxa de teste cardíaco objetivo de 30 dias de 56,7% (80/141) em comparação com uma taxa de 68,8% (97/141) no grupo de cuidados

Quadro 07 – Principais resultados do Estudo 2 (Mahler et al., 2015)

Randomizados (282)							
Grupo experimental <i>HEART Pathway</i> (141)				Grupo controle Cuidado usual (141)			
Características			Grupo experimental (%) (141)			Grupo controle (%) (141)	<i>P</i>
			Baixo risco (66)	Alto risco (75)	Total (141)		
Desfechos do estudo	Primário	Teste cardíaco objetivo dentro de 30 dias de apresentação ¹	21 (31,8)	59 (78,7)	80 (56,8)	97 (68,0)	0,048
		Secundários	Alta precoce ²	47 (71,2)	9 (12,0)	56 (39,7)	26 (18,4)
	Duração da permanência hospitalar ³ , h; mediana (IQR)		6,4 (5,6–8,8)	25,9 (11,446,7)	9,9 (6,3–26,4)	21,9 (8,4–28,2)	0,013
	Hospitalização ⁴ (unidades de observação e admissão em unidades de internação)		19 (28,8)	66 (88,0)	85 (60,3)	110 (78,1)	0,002
	Visitas recorrentes em DE ⁵ em 30 dias (causa cardíaca)		0 (0,0)	4 (5,3)	4 (2,8)	6 (4,3)	0,075
	Internação não-indexada aos 30 dias ⁶ (causa cardíaca)		0 (0,0)	5 (6,7)	5 (3,6)	4 (2,8)	> 0,999
	ECAM (no DE) ⁷		0 (0,0)	8 (10,7)	8 (5,7)	9 (6,4)	1
	ECAM em 30 dias (após alta)		0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	

1.

A taxa de teste cardíaco objetivo dentro de 30 dias de apresentação, definida como a proporção de pacientes que receberam qualquer modalidade de teste de estresse, angiografia coronariana por tomografia computadorizada ou angiografia coronariana invasiva na visita inicial ou dentro de 30 dias.

2.

A alta precoce foi definida como alta do DE sem realização de testes cardíacos.

3.

A duração da estadia (LOS - *length of stay*) foi registrado a partir dos registros médicos eletrônicos e representou o tempo de colocação do paciente em um leito de DE até a alta hospitalar.

4.

A hospitalização foi definida como a estratificação de pacientes em unidade de observação (UO) ou internação para observação ou internação.

5.

Visita em DE recorrente relacionada com o cardíaco, foi definida como qualquer paciente revisitando DE com dor torácica ou outros sintomas sugestivos de SCA dentro do período de 30 dias de seguimento.

6.

A internação com não-índices de trinta dias, definida como internação ou avaliação em UO para SCA dentro de 30 dias.

7.

Com todos os ECAM ocorrendo durante a visita ao DE.

6.5.2.1 Alta precoce do Estudo 2 (Mahler et al., 2015)

A alta precoce foi definida como alta do DE sem realização de testes cardíacos. A hospitalização foi definida como a colocação de um paciente em unidades de observação ou internação para observação ou internação. A alta precoce ocorreu em 39,7% (56/141) dos pacientes no braço *HEART Pathway* em comparação com 18,4% (26/141): um aumento absoluto de 21,3% ($p < 0,001$). Os pacientes do grupo *HEART Pathway* tiveram uma mediana de permanência de 9,9 horas em comparação com 21,9 horas no grupo de cuidados habituais, redução de 12 horas. O protocolo *HEART Pathway* aumentou a alta precoce, quando em comparação com os cuidados usuais, em 21,3% (39,7% *versus* 18,4%, $p < 0,001$). Além disso, diminuiu o teste cardíaco objetivo em 30 dias em 12,1% (68,8% *versus* 56,7%, $p = 0,048$) e o tempo de permanência em 12 horas (9,9 *versus* 21,9 horas, $p = 0,013$) (Mahler et al., 2015).

6.5.2.2 ECAM do Estudo 2 (Mahler et al., 2015)

ECAM ocorreu em 17 dos 282 pacientes, com todos os eventos ocorrendo durante a visita no DE, sendo em 5,7% (8/141) dos pacientes no braço *HEART Pathway* em comparação com 6,4% (9/141) do braço de cuidados habituais ($p = 1$). Nenhum paciente identificado para alta precoce apresentou ECAM, em qualquer grupo, durante o período de 30 dias de acompanhamento. Nenhum paciente identificado como de baixo risco pelo *HEART Pathway* teve ECAM. O ECAM (morte, infarto do miocárdio ou revascularização coronariana) foi avaliado em 30 dias por entrevista telefônica e revisão de registro. A avaliação dos ECAM em 30 dias foi concluída em 96% (272/282) dos participantes, sendo que 10 pacientes foram perdidos no seguimento, mas nenhum deles apareceu no Arquivo Mestre da Segurança Social (Mahler et al., 2015).

6.5.3 Desfechos do Estudo 3 (Than et al., 2016)

O Estudo 3, de Than et al. (2016), foi um ensaio clínico randomizado e controlado pragmático de adultos com suspeita de infarto agudo do miocárdio, comparando o ADAPT-ADP e o EDACS-ADP. O desfecho primário foi alta bem-sucedida, definida como proporção de pacientes que receberam alta para atendimento ambulatorial dentro de 6 horas de

atendimento, sem subsequente ECAM em 30 dias (Than et al., 2016).

Foram randomizados 560 pacientes, porém dois pacientes retiraram o consentimento, deixando 558 para a análise de intenção de tratar, sendo 279 pacientes em cada braço (Than et al., 2016). A síntese dessa randomização dos principais resultados encontra-se no Quadro 08.

Quadro 08 – Principais resultados do Estudo 3 (Than et al., 2016)

Randomizados (560)						
Grupo experimental: ADP-EDACS (281)				Grupo controle: ADP-ADAPT (279)		
Removidos = 2 (retiraram o consentimento) (279)				Removidos = 0 (279)		
Características		Grupo experimental (279) n(%)	Grupo controle (279) n(%)	Odds ratio (95% CI)	P	
Pacientes de baixo risco	Total de pacientes		116 (41,6)	85 (30,5)		
	Não receberam alta precoce		43 (15,4)	21 (7,5)		
	Alta com sucesso ²		73 (26,2)	64 (22,9)	3,2 (−4,3 – 10,7)	
Pacientes que não são de baixo risco	Total de pacientes		163 (58,42)	194 (69,53)		
	Não receberam alta precoce		143 (51,25)	159 (57)		
	Alta com sucesso		20 (7,2)	35 (12,54)		
Desfecho primário	Alta em 6 horas	Pacientes de alta com sucesso ²	90 (32,26)	96 (34,4)	−2,1 (−10,3 a 6,0)	0,65
	ECAM	Em pacientes de baixo risco	0 (0,0)	0 (0,0)	0,0 (0,0 a 1,9)	
		Em pacientes de alta precoce em 30 Dias	0 (0,0)	0 (0,0)	(0,0 a 1,9)	
		Durante apresentação inicial e seguimento de 30 dias em pacientes que não receberam alta precoce	37 (13,3)	29 (10,4)	2,9 (-8,6 a 2,8)	
		Durante o seguimento de 30 dias em pacientes que não receberam alta precoce	2 (0,7)	2(0,7) 1 (0,4)	0,4 (-1,9 a 1,2)	

1. Resultados negativos de ECG e troponina e escore TIMI 0 ou EDACS <16 e ausência de sinal vermelho (baixo risco)

2. Resultado dos testes de estratificação negativos (resultado negativo no ECG, resultado negativo de troponina de 0 e 2 horas, pontuação <limiar, ausência de alerta - sinal vermelho) e nenhum ECAM dentro de 30 dias do atendimento, e decisão médica de alta para casa feita dentro de 6 horas da apresentação no DE

3. Testes de estratificação negativos (resultado de ECG negativo, resultado negativo de troponina de 0- e 2-h) e nenhum ECAM dentro de 30 dias do atendimento, e decisão médica de alta para casa dentro de 6 horas da apresentação no DE.

6.5.3.1 Alta precoce do Estudo 3

Não. houve diferença na proporção de pacientes que receberam alta precoce com esses dois ADP, 90 (32,3%) no EDACS e 96 (34,4%) ADAPT-ADP, diferença de - 2,1% (- 10,3% a 6,0%, $P=.65$), apesar de mais pacientes serem classificados como de baixo risco pelo

EDACS-ADP que o ADAPT-ADP. No braço experimental foram identificados mais pacientes de baixo risco que no controle, uma diferença de 11,1% (intervalo de confiança de 95%, 2,8% a 19,4%), sendo que o EDACS-ADP identificou 41,6% e o ADAPT-ADP 30,5%.

Ambas as vias diagnósticas aceleradas são estratégias eficazes para altas precoces, e conseguiram maior proporção de altas quando em comparação com as taxas relatadas em estudos anteriores (Than et al., 2011; Than et al., 2012; Than et al., 2014; Stopyra et al., 2015). Não houve diferença na proporção de pacientes classificados como de baixo risco e com alta dentro de 6 horas nos dois braços, EDACS-ADP com 73 (26,2%) e ADAPT-ADP com 64 (22,9%).

6.5.3.2 ECAM do Estudo 3

ECAM foi definido como morte (a menos que claramente não cardíaca, por exemplo, de trauma), parada cardíaca, procedimento de revascularização de emergência, choque cardiogênico, necessidade de intervenção de arritmia ventricular, bloqueio atrioventricular de alto grau que necessite intervenção e infarto agudo do miocárdio. Todos os pacientes foram acompanhados com todas as três abordagens: contato telefônico, revisão de anotações hospitalares do paciente e busca de eventos nacionais de morte e saúde. Os pacientes na Nova Zelândia têm um identificador alfanumérico exclusivo para rastrear todos os eventos hospitalares de pacientes internados e ambulatoriais dentro do sistema de saúde do país (Than et al., 2016). Sessenta e seis dos 558 pacientes (11,8%) tiveram um ECAM no prazo de 30 dias (Quadro 6.5), sendo que três pacientes tiveram ECAM durante o acompanhamento, mas nenhum desses pacientes recebeu alta precoce (Than et al., 2016).

Todos os eventos de mortalidade e todos os eventos de internação hospitalar estavam disponíveis nos dados de internação do *Christchurch Hospital* e do sistema nacional de rastreamento de eventos de saúde, que rastreia todos os eventos de saúde na Nova Zelândia para revisão no período de acompanhamento de 30 dias de todos os pacientes. Além disso, 516 participantes (97,7%) foram contatados por telefone ou retornaram um questionário (Than et al., 2016). Assim, nenhum paciente que recebeu alta precoce, em quaisquer dos braços, apresentou ECAM dentro de 30 dias.

6.5.4 Estudo 4 (Dadkhah et al., 2017)

O E4 inscreveu 64 pacientes consecutivos com dor torácica e ECG não diagnóstico

para SCA, sendo que os participantes foram randomizados para protocolo acelerado de 2 horas (grupo experimental) ou para protocolo de 4 horas (grupo controle). Sessenta pacientes foram incluídos e randomizados aleatoriamente, dos quais 29 pacientes para o grupo experimental e 31 pacientes para o controle (Dadkhah et al., 2017).

O desfecho primário foi eventos cardíacos adversos em 30 dias e 6 meses, e desfechos secundários foram diferença de tempo de permanência e de custo. O resumo dos principais resultados do E4 estão descritos no Quadro 09 abaixo.

Quadro 09 – Principais resultados do Estudo 4 (Dadkahah et al., 2017)

Randomizados (60)							
Grupo experimental: 2-Hour Protocol (n = 29)			Grupo controle: 4- Hour Protocol (n = 31)				
Características		Grupo experimental (29)	(%)	Grupo controle (31)	(%)	P	
Principais resultados	Alta precoce	23 (23/29)	9,3	30 (30/31)	6,8		
	ECAM (atendimento no DE)	2 (2/29)	6,9	1 (1/31)	3,2		
	ECAM em 30 dias ¹	0 (0/23)	0,0	0 (0/30)	0,0		
Desfechos do estudo	Primário	ECAM em 30 dias e 6 meses	0 (0/23)	0,0	0 (0/30)	0,0	
	Secundários	Tempo de permanência hospitalar	7:20 (horas:minutos)		8:40 (horas:minutos)		
		Custos	US\$ 6,465.2		US\$ 9,442.6		

1. Apenas os pacientes que receberam alta precoce foram considerados na avaliação de custo.

6.5.4.1 Alta precoce do Estudo 4

Pacientes com biomarcadores seriados normais (TnI) foram avaliados com testes de estresse e qualificados para alta precoce, se o teste de estresse fosse negativo, enquanto aqueles com um biomarcador positivo a qualquer momento foram admitidos. Trinta e seis pacientes realizaram teste ergométrico em esteira ergométrica e 24 pacientes tiveram teste de

estresse nuclear ou ecocardiográfico. Cinquenta e três pacientes apresentaram teste de estresse normal e receberam alta precoce (Dadkhah et al., 2017).

Um paciente no grupo de *4-Hour Protocol* com série normal de cTnI desenvolveu fibrilação ventricular durante o período de recuperação após o teste ergométrico regular e foi ressuscitado com sucesso. A angiografia coronariana subsequente demonstrou grave lesão descendente anterior esquerda (90% de estenose) (Dadkhah et al., 2017).

Seis pacientes tiveram *PATHFAST* TnI positivo em 2 horas e dois dos seis pacientes foram submetidos a angiografia coronariana: um paciente apresentava coronárias tortuosas graves, mas não havia lesão obstrutiva significativa, e o outro apresentou DAC grave e necessitou de CRM. Três dos seis pacientes realizaram um teste de estresse normal e o sexto paciente decidiu não realizar mais testes. Nenhum dos pacientes com teste de estresse normal teve ECAM no seguimento (Dadkhah et al., 2017).

Ambos protocolos (*2-Hour Protocol* e *4-Hour Protocol*) promoveram a alta precoce, mas o *2-Hour Protocol*, além de identificar pacientes que podem se beneficiar com a alta precoce do DE, reduziu a duração da estadia e os custos associados, fatores que têm impacto positivo nos serviços de saúde (Dadkhah et al., 2017).

6.5.4.2 ECAM do Estudo 4

Nenhum ECAM após alta (definido como dor torácica recorrente, infarto do miocárdio, acidente vascular encefálico, intervenção coronariana percutânea e morte) foi relatado nos pacientes, experimental e controle, durante a avaliação em 30 dias e 6 meses de seguimento, o que foi realizado através de entrevistas por telefone. Ainda, ambos protocolos promoveram alta segura (Dadkhah et al., 2017).

Outros resultados avaliados e decorrentes da alta precoce apresentaram diferenças significativas entre os dois grupos (o custo e o tempo de permanência). O custo médio da avaliação no DE para um paciente no grupo de 2 horas (US\$ 6.465,20) foi de 68,4% e do grupo de 4 horas (US\$ 9.442,60), uma diferença, em média, de US\$ 2.977,40. Com relação ao tempo, houve diminuição de 80 minutos na permanência média hospitalar, o principal determinante para o aumento do custo para o grupo de 4 horas foi devido ao tempo maior de avaliação (4 horas) na emergência, o que aumentou a probabilidade de maior investigação e a permanência na emergência (Dadkhah et al., 2017).

6.6 METANÁLISE

Conforme definido anteriormente, metanálise é o uso de métodos estatísticos para combinar resultados dos estudos individuais de estudos semelhantes que testem os efeitos de uma intervenção específica comparados com uma intervenção no grupo controle. Entretanto, a combinação dos resultados não é simplesmente a soma das populações dos estudos, como se todos fizessem parte de um mesmo grande estudo. Primeiro, calcula-se um sumário estatístico para cada estudo e depois considera-se a média ponderada das estimativas de efeito dos estudos incluídos para calcular a metanálise. O tamanho da amostra e o número de eventos são os determinantes dos pesos dos estudos na metanálise (Brasil, 2012).

Foi possível realizar metanálise com a proporção de alta precoce em DE com apenas dois estudos dentre os quatro estudos incluído nessa RS, que foram os estudos que compararam o protocolo de diagnóstico acelerado (para alta precoce) contra o protocolo padrão ou tratamento usual. Não foi feita metanálise para o ECAM pós-alta (seguimento de 30 dias), pois apenas um dos estudos relatou um caso (Than et al., 2014). A ausência desse evento pode significar a efetividade desses protocolos (ADP) na alta segura ou que o acompanhamento dos pacientes não foi longo o suficiente em nenhum dos estudos para avaliar esse desfecho.

A alta precoce é uma variável dicotômica, assim, foram ajustadas metanálises para comparação das razões de prevalência de alta precoce e para o RR entre o grupo Experimental e o Controle, e diferenças médias ponderadas, e seus intervalos de confiança de 95% foram calculados para análise. A heterogeneidade foi avaliada estatisticamente usando os testes padrão I quadrado.

Para a metanálise utilizou-se o método do inverso da variância, com estimador de *DerSimonian-Laird* para τ^2 . As análises foram realizadas com o *software* R 3.4.1 (R Core Team, 2016) com auxílio do pacote *meta* (Schwazer, 2013). A estimativa de efeito da metanálise foi apresentado na forma de gráficos de *forest plots*, conforme os Gráficos 01, 02 e 03.

Gráfico 01 – Metanálise dos estudos incluídos para a razão de proporções do grupo experimental contra o grupo controle para desfecho de alta precoce.

Gráfico 02 – Análise de subgrupo para a razão de proporções do grupo A e do grupo B para desfecho de alta precoce.

Gráfico 03 – Metanálise para o desfecho de alta precoce

Inicialmente, realizamos a metanálise dos quatro estudos incluídos nessa RS para a alta precoce (desfecho primário) (Gráfico 01), constatamos houve alta heterogeneidade e inconsistência entre os estudos, $I=91\%$. Nesse caso, sugeriu-se que a estimativa do efeito condensado entre os grupos fosse estimado pelo modelo de efeitos aleatórios (1,28 [0,79 – 2,05]), o que apontou que ainda não há evidência suficiente para afirmar que a proporção de alta precoce seja maior dentre os pacientes que são submetidos ao novo protocolo (grupo experimental). Assim, embora as evidências apontadas em Than et al. (2014) e em Mahler et al. (2015) indicassem estimativa de efeito favoráveis ao experimento (alta precoce), esse resultado foi negado pelo próprio Than et al. (2016), em outro estudo, e por Dadkhah et al. (2017) quando compararam dois protocolos acelerados que favoreceram o grupo controle, conforme Gráfico 01.

Apartir dessa análise (Gráfico 01), observamos que há dois subgrupos de estudos relacionados à intervenção, um subgrupo de estudos que favorecem o grupo experimental; dois estudos (Mahler et al., 2015; Than et al., 2014) que avaliaram protocolo ADP *versus* tratamento ou protocolo usual (Grupo A). E outro subgrupo dos estudos que favorecem o grupo controle; dois estudos (Dadkhah et al., 2017; Than et al., 2016) que compararam protocolos ADP usuais *versus* novos protocolos ADP (mais rápidos) (Grupo B). Nesse caso, um método comum para identificar quais fatores causam heterogeneidade é a análise de subgrupos, evidenciada pelo gráfico na Gráfico 02.

Na análise de subgrupos (Gráfico 02), os estudos do subgrupo A não tocam e nem cruzam a linha da nulidade, têm sobreposição de intervalos, são homogêneo ($I=0$), têm mesma direção de efeito e são estatisticamente significantes; o efeito do tratamento sobre a ocorrência do evento é significativo, sugerindo benefícios no uso do protocolo acelerado para alta precoce. Enquanto que, o subgrupo B apresentou baixa heterogeneidade ($I = 13\%$), porém, favoreceu o grupo controle e o IC cruzou a linha de nulidade ($RR = 1$); sem significância estatística ou seja não existiu diferença significativa entre os protocolos acelerados comparados; ambos com o objetivo de alta precoce e segura. Nesse gráfico (Gráfico 02), a metanálise (diamante) dos quatro estudos encontram-se em cima da linha de ausência de efeito (modelo de efeitos aleatórios) e com intervalo de confiança largo (1,28 [0,79 – 2,05]), demonstrando que a metanálise foi inconclusiva pois não existiram diferenças estatisticamente significativas entre os tratamentos (protocolos de dor torácica).

Além disso, a análise de subgrupo apresenta limitação, é uma análise observacional,

não baseadas em comparações randomizadas. Isso significa que diversas outras variáveis podem ser diferentes entre os subgrupos em questão, além da variável que define os subgrupos (Brasil, 2012). Assim, devido essas diferenças entre as intervenções, a alta heterogeneidade e focando nos objetivos dessa RS, optamos por agrupar em metanálise apenas os estudos de Than et al. (2014) e Mahler et al. (2015), conforme Gráfico 03.

Na metanálise da Gráfico 03, os estudos (Than et al. 2014, Mahler et al. 2015) não tocam e nem cruzam a linha da nulidade, têm sobreposição de intervalos, são homogêneo ($I=0$), têm mesma direção de efeito e são estatisticamente significantes; o efeito do tratamento sobre a ocorrência do evento é significativo. A estimativa de efeito condensado (1,96 [1,47 – 2,62]) indicaram resultados a favor da intervenção, demonstrando que existem benefícios estatisticamente significativos com o uso do protocolo acelerado, quando comparado ao protocolo usual ou tratamento usual, para a alta precoce (desfecho primário).

Quanto ao ECAM (desfecho secundário), como citado anteriormente, praticamente não houve eventos no seguimento de 30 dias) o que indica que o protocolo foi seguro para os pacientes que receberam alta precoce por essa intervenção (grupo experimental). Assim, podemos inferir que os protocolos acelerados, quando comparado ao protocolo usual ou tratamento usual, promovem alta precoce e segura de pacientes adultos em departamentos de emergência.

6.7 GRADING OF RECOMMENDATIONS ASSESSMENT, DEVELOPMENT AND EVALUATION (GRADE)

O nível de evidência representa a qualidade da evidência científica disponível e define a confiança na informação utilizada, o que possibilita a definição de uma determinada recomendação (Brasil, 2014). A qualidade da evidência para os principais resultados desta revisão foi avaliada conforme sugerido pelo *Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation working group* (Guyatt et al., 2011), para obter o grau de recomendação das evidências foi utilizado o *software* Grade Pro GDT. Foram considerados os seguintes pontos: limitações dos estudos (ex.: risco de viés); inconsistência do efeito; imprecisão das estimativas; efeito indireto; e, viés de publicação (Brasil 2014; Guyatt et al., 2011; Schünemann, 2013).

O GRADE oferece diversas vantagens em comparação a outros sistemas de graduação

de evidências, uma vantagem importante do GRADE é separar a avaliação da qualidade da evidência da avaliação da força da recomendação (Brasil, 2010). A seguir, descreveremos sobre força de recomendação e avaliação da qualidade da evidência..

Força da recomendação

A força da recomendação considera o que podemos concluir sobre benefício e malefício de determinada recomendação. No sistema GRADE a força da recomendação para apoiar uma conduta é classificada como forte ou fraca. É definida como forte quando as evidências disponíveis permitem concluir que os benefícios suplantam os malefícios. Quando as evidências permitem concluir que a conduta é claramente maléfica, a força da recomendação para evitar a conduta é também considerada forte. Contrariamente, quando a relação entre benefícios e riscos não é muito clara, a força da recomendação é considerado fraca (Brasil, 2014; Schünemann et al., 2013). A força da recomendação dessa RS é forte, pois os benefícios da alta precoce e segura superam os malefícios.

Qualidade da Evidência

É importante observar a qualidade da evidência em que se baseia uma recomendação para adotar ou não adotar uma conduta, considerando que as fontes de informação variam de forma muito ampla em sua qualidade científica. No sistema GRADE a qualidade da evidência é classificada em quatro níveis: alto, moderado, baixo, muito baixo, sendo representados pelas letras A, B, C e D, estando representados e exemplificados na Figura 06 (Brasil, 2014; The Joanna Briggs Institute, 2014; Schünemann et al., 2013). Julgamentos sobre a qualidade da evidência (alta, moderada, baixa) foram justificados, incorporados no relato dos resultados de cada desfecho avaliado (Guyatt et al., 2011; Schünemann, 2013).

Figura 06 – Qualidade da evidência

Nível	Significado	Fonte dos Resultados
(A) Alta	Muito improvável que trabalhos adicionais modificarão a confiança na estimativa do efeito.	ECR bem-conduzidos e com achados consistentes. Em algumas situações, estudos observacionais bem-conduzidos, cujos resultados mostram efeitos muito fortes de intervenções terapêuticas que não podem ser explicados por potenciais vieses.
(B) Moderada	Trabalhos futuros poderão modificar a confiança na estimativa de efeito, podendo, inclusive, modificar a estimativa.	- ECR com importantes problemas na condução, inconsistência nos resultados, achados não dirigidos para o alvo ou desfecho de interesse, imprecisão nas estimativas, vieses de publicação. - Estudos observacionais, quando relatam benefício forte em delineamento sem viés.
(C) Baixa	Trabalhos futuros muito provavelmente terão um importante impacto em nossa confiança na estimativa de efeito.	- Ensaios clínicos randomizados com desfechos substitutos ou outras importantes limitações. - Estudos observacionais, mais especificamente estudos de coorte e caso-controle.
(D) Muito Baixa	Qualquer estimativa de efeito deve ser vista como incerta.	Estudos observacionais não controlados e observações clínicas não sistematizadas (p.ex., relato de casos e série de casos).

Fonte: Brasil, 2014.

Conforme resumido na Figura 06, no sistema GRADE, a qualidade da evidência é classificada em quatro níveis: alta (a), moderada (b), baixa (C), muito baixa (D).

A – Alta: estudos provenientes de ensaios clínicos randomizados bem planejados e bem conduzidos, com grupo controle, randomização e cegamentos adequados, análise de dados adequados e achados consistentes. Algumas situações de estudos observacionais também podem ser consideradas de alta qualidade para apoiar recomendações, inclusive terapêuticas. É possível ocorrer este nível de evidência para estudo de tratamento com estudo observacional, particularmente quando o estudo coorte prospectivo é bem planejado e conduzido utilizando métodos especiais de análise para controle de variáveis de confusão e mostrando efeitos muito fortes de intervenções terapêuticas que não podem ser explicados por potenciais vieses. Quando a qualidade da evidência é considerada alta é muito improvável que trabalhos adicionais modifiquem a confiança na estimativa do efeito.

B – Moderada: os resultados são provenientes de ensaios clínicos randomizados com importantes problemas na condução, inconsistência nos resultados, avaliação de um desfecho substituto em lugar de um desfecho de maior interesse para o médico e o paciente. Observa-se também imprecisão nas estimativas e vieses de publicação. Os resultados também podem ser provenientes de estudos observacionais. Nesta situação, trabalhos adicionais poderão

modificar a confiança na estimativa de efeito, podendo, inclusive, modificar a estimativa.

C – Baixa: os resultados são provenientes de ensaios clínicos com importantes limitações e classificados com qualidade baixa, e estudos observacionais (estudos de coorte e caso-controle) altamente suscetíveis a viéses. Nesse caso, outros trabalhos com melhor qualidade metodológica muito provavelmente terão um importante impacto na estimativa de efeito.

D – Muito baixa: os resultados são provenientes de estudos observacionais não controlados e observações clínicas não sistematizadas, com, por exemplo, relato de casos e série de casos. Nesta situação, qualquer estimativa de efeito deve ser vista como incerta.

Graduação da qualidade da evidência

O delineamento dos estudos é o primeiro aspecto a ser considerado para qualificar as evidências. Inicialmente, evidências provenientes de estudos randomizados são consideradas como de alta qualidade, e aquelas provenientes de estudos observacionais são consideradas de baixa qualidade (Quadro 10). Embora a qualidade da evidência inicialmente dependa do delineamento do estudo, critérios adicionais são levados em conta para rebaixá-la ou elevá-la (Brasil, 2014; Guyatt et al. 2011). Assim, a qualidade inicial dessa RS é “Alta qualidade”.

Quadro 10 – Qualidade inicial da evidência

Tipo de estudo	Qualidade da evidência inicialmente
Estudos randomizados	Alta qualidade
Estudo observacional	Baixa

Fonte: Brasil, 2010.

A seguir, os aspectos considerados que podem rebaixar a qualidade da evidência proveniente de estudos randomizados ou elevar a qualidade da evidência proveniente de estudos observacionais (quadro 11).

Quadro 11 – Fatores que diminuem a qualidade da evidência

Fatores	Pontuação
Limitações metodológicas dos estudos	1 ou 2 níveis
Inconsistência dos resultados entre os estudos	1 ou 2 níveis
Evidência indireta	1 ou 2 níveis
Imprecisão da estimativa de efeito	1 ou 2 níveis
Viés de publicação	1 ou 2 níveis

Fonte: elaboração própria.

Apesar de Guyatt et al. (2011) descrever e permitir elevar o nível da evidência pelos

critérios abaixo (Quadro 12), ele apresenta um alerta de não recomendação se o estudo apresentar qualquer limitação.

Quadro 12 – Fatores que elevam a qualidade da evidência

Fatores	Pontuação
Grande magnitude do efeito	1 ou 2 níveis
As potenciais variáveis de confusão levam a subestimação do efeito	1 nível
Gradiente dose- resposta	1 ou 2 nível

Fonte: elaboração própria.

A seguir, apresentaremos o sumário da graduação da evidência para o desfecho de alta precoce (Quadro 13) e ECAM (Quadro 14).

Quadro 13 –GRADE para o desfecho de alta precoce

Tópicos do GRADE	Comentários	Pontuação
Limitação metodológica	Foram incluídos ECRs, considerados com maior nível de evidência e menor risco de viés. Participantes e investigadores de desfecho não cegos ou cegamento incompleto, porém houve relato da tentativa de cegamento que não foi possível devido ao tipo de procedimento realizado. Contudo, esse não mascaramento foi irrelevante, uma vez que o fato de o participantes e investigadores saberem o protocolo submetido não implicou em uma classificação inadequada para o desfecho de alta precoce.	Não (0)
Inconsistência	Não houve heterogeneidade entre os estudos, $I=0$.	Não (0)
Evidência indireta	A questão abordada foi respondida diretamente pelos estudos disponíveis.	Não (0)
Imprecisão	Critério de tamanho ótimo da informação é alcançado e o intervalos de confiança não toca nem cruza a linha de nulidade (1,96 [1,47 – 2,62]).	Não (0)
Viés de publicação	Busca ampla, sistematizada e exaustiva. Porém, os estudos incluídos na metanálise foram com tamanho amostral pequenos e maior risco de viés de publicação.	Pouco provável (-1)
Total		- 1

Fonte: elaboração própria.

Quadro 14 –GRADE para o desfecho de Eventos Cardíaco Adversos Maiores

Tópicos do GRADE	Comentários	Pontuação
Limitação metodológica	Foram incluídos ECRs, considerados com maior rigor metodológico e menor risco de viés. Os participantes e investigadores de desfecho não foram cegos ou cegamento incompleto, no entanto esse desfecho não é susceptível de ser influenciado por esses fatores.	Não (0)
Inconsistência	Ausência de eventos.	Sério (-1)
Evidência indireta	A questão abordada foi respondida diretamente pelos estudos disponíveis.	Não (0)
Imprecisão	Magnitude de efeito baseado em um pequeno número de eventos.	Sério (-1)
Viés de publicação	Busca ampla, sistematizada e exaustiva. Porém, os estudos incluídos na metanálise foram com tamanho amostral pequenos e maior risco de viés de publicação.	Pouco provável (-1)
Total		- 2

O sumário de resultados do GRADE encontra-se no Apêndice B. A qualidade da evidência desse estudo foi considerado como “Qualidade Moderada” e o “grau de recomendação foi B”, é muito improvável que pesquisas adicionais modifiquem a confiança na estimativa do efeito e a confiança nela. A síntese da avaliação das evidência encontram-se nos Quadro 13 e Quadro 14

DISCUSSÃO

7 DISCUSSÃO

Do que é de nosso conhecimento, esta é a primeira RS sobre a efetividade de protocolos de dor torácica na alta precoce de adultos com sintomas sugestivos de SCA e sem ECAM em 30 dias. Os estudos (Than et al., 2014; Mahler et al., 2015; Than et al., 2016; Dadkhah et al., 2017) incluídos foram ECR que testaram esses protocolos em DE na avaliação de adultos com sintomas sugestivos de SCA. Esses estudos (Than et al., 2014; Mahler et al., 2015; Than et al., 2016; Dadkhah et al., 2017) concluíram que os protocolos para alta precoce são estratégias que podem trazer benefícios, através de instrumentos facilmente replicados (Than et al., 2014).

Os estudos incluídos abordaram protocolos de 4 horas (*4-Hour Protocol*) (Dadkhah et al., 2017), de 3 horas (*HEART Pathway*) (Mahler et al., 2015) e de 2 horas (*ADAPT-ADP*) (Than et al., 2014), o *EDACS-ADP* (Than et al., 2016) e *2-Hour Protocol* (Dadkhah et al., 2017) comparados com protocolo ou tratamento usual ou com outros protocolos acelerados. Quando comparados com o tratamento usual, tiveram o objetivo de comprovar a alta precoce e todos demonstraram a liberação de mais pacientes em menos tempo, reduzindo custos e tempo de internação. Quando comparados entre eles, dois protocolos acelerados visaram identificar o protocolo mais rápido, e com maior efeito benefício de utilização na prática clínica. Percebemos que em nenhum dos estudos os grupos de tratamento foram tratados de forma idêntica na intervenção de interesse, pois esses protocolos são adequados a cada realidade local, porém todos com o mesmo objetivo de padronizar o atendimento ao paciente com dor torácica e baseados nas diretrizes internacionais; não foi considerado viés de detecção.

No estudo que comparou o EDACS-ADP e o ADAPT-ADP as diferenças com relação a alta precoce entre os grupos, experimental e controle, foram difíceis de alcançar (do que quando comparado com protocolos ou tratamentos usuais) (Than et al., 2016). No entanto, uma vez que o propósito deste estudo foi determinar se era possível melhorar um modelo de risco existente (ADAPT) com um modelo de risco melhorado (EDACS), “adaptado para um propósito”, acreditou-se que esta comparação era adequada, foi selecionado um desenho de ensaio pragmático para aproximar os resultados aos do atendimento clínico real (Zwarenstein et al., 2008). De modo geral, apenas três pacientes tiveram um evento cardíaco prevalente, nos

dois grupos, durante o acompanhamento (incluindo o período de admissão).

Apesar de não ter havido ocorrências de evento cardíaco importante em pacientes que receberam alta precoce, este estudo não foi seguro o bastante para comparar os grupos intervenção e controle. O número de pacientes necessários para provar não-inferioridade para segurança em comparação com uma estratégia de diagnóstico existente é muito grande. Foi calculado que para realizar o estudo com fins de segurança, seria necessária uma amostra de dimensão superior a 7.500 pacientes. No futuro, estudos adicionais sobre caminhos de diagnóstico acelerados podem ser fornecidos por outros desenhos de estudo experimentais. Foi verificado, ainda, que ambos os caminhos de diagnóstico acelerado facilitaram mais altas precoces do que o caminho anterior não-acelerado, o que demonstra que os ADP podem ser estratégias eficazes para a avaliação dos pacientes, dando suporte à maior implementação (Than et al., 2016).

Com relação a segurança dos ADP após alta precoce sem ECAM, apenas um estudo (Than et al., 2014) relatou um paciente que apresentou ECAM no seguimento de 30 dias após alta precoce com o ADP, o que representou: 0,4% (1/270) do total de pacientes randomizados no estudo, 1,9% (1/52) do total de pacientes que receberam alta precoce no estudo e 0,07% (1/1452) do total de pacientes dos estudos incluídos nessa RS. Esse único paciente que apresentou ECAM no seguimento de 30 dias, no grupo experimental, foi atribuído a erro do clínico e poderia ter acontecido em qualquer um dos grupos, tanto o controle quanto o experimental (Than et al., 2014).

Esse paciente estava no grupo experimental, obteve alta dentro de 6 horas e, portanto, não foi considerado como tendo uma alta bem-sucedida. O paciente era um homem de 63 anos que chegou ao DE 6,5 horas após o início da dor torácica e, na manhã seguinte à alta, ele realizou um teste ergométrico e os resultados foram mal interpretados. O teste foi encerrado após 3 minutos, uma vez que o paciente apresentou angina e ECG com alterações isquêmicas. Contudo, o teste foi relatado como normal por um médico residente e o paciente foi liberado sem acompanhamento, retornando 7 dias depois com um IAMCSST. Após esse episódio, os procedimentos locais foram modificados para ambos os caminhos, de modo que os clínicos sêniores agora interpretem os testes de estresse. Este caso enfatizou a importância de um teste após alta para confirmar a ausência de SCA, como um teste de estresse, após a conclusão do ADP (Than et al., 2014).

Os ADP obtiveram melhores resultados quando aplicados em pacientes de baixo risco,

pois esses pacientes receberam alta bem-sucedida em todos os estudos, sem relato de ECAM durante o período de avaliação com o ADP e durante o seguimento de 30 dias, excetuando-se o caso relato anteriormente (Than et al., 2014). No entanto, em pacientes que não eram de baixo risco ocorreu ECAM durante a aplicação do protocolo, sendo esses pacientes encaminhados para outras vias de tratamento: (46/270) (Than et al., 2014), (8/141) (Mahler et al., 2015), (37/279) (Than et al., 2016) e (2/29) (Dadkhah et al., 2017). Porém, com relação ao ECAM em 30 dias, não houve diferenças significativas entre os ADP comparados com outras vias de tratamento ou com outros ADP.

A ausência de eventos cardíacos adversos entre os pacientes que receberam alta precoce com os protocolos de diagnóstico acelerados, o *ADAPT-ADP* (Than et al., 2014; Than et al., 2016), o *HEART Pathway* (Mahler et al., 2015), o *EDACS-ADP* (Than et al., 2016), o *2-Hour Protocol* (Dadkhah et al., 2017) e o *4-Hour Protocol* (Dadkhah et al., 2017), incluídos nessa RS, pode conferir segurança aos pacientes que receberam alta precoce. Mas não foi possível agrupar os dados em metanálise para o ECAM pós-alta, pois apenas um dos estudos relatou um caso (Than et al., 2014), então o resultado foi inconclusivo.

Limitações do estudo

Tendo em vista a dificuldade de se detectar e corrigir um possível viés de publicação, tentou-se minimizar o seu potencial impacto realizando busca ampla e rigorosa de estudos elegíveis e permanecendo alerta à duplicação de dados publicados, conforme o Instituto *Joanna Briggs*. Porém, mesmo diante dos cuidados aplicados, não se pode excluir por completo a possibilidade de viés de publicação, devido ao pequeno número de ECR incluídos (menos de 10, não sendo possível utilizar o gráfico de funil) e pequeno número amostral da RS (1452) e da metanálise (824), consideramos essa RS altamente suspeito para o viés de publicação e houve redução da qualidade da evidência. Outra limitação nos estudos incluídos é que todos eram de centro único, o formato de centro único também limitou o tamanho da amostra e a generalização dos resultados.

Vale ainda ressaltar que apesar dos ECR serem considerados o padrão de excelência entre todos os métodos de investigação clínica empregados, em virtude da sua ótima validade interna em responder uma indagação de pesquisa de forma apropriada e com menor probabilidade de vieses, apresentam uma validade externa limitada. Esta, por sua vez, está relacionada à geração da indagação de pesquisa apropriada e à capacidade de generalizar e aplicar os resultados da pesquisa em outros cenários.

Os ECR são excelentes em esclarecer a eficácia de um protocolo entre dois grupos, em circunstâncias ideais, mas não o seu real benefício à prática clínica, de livre acesso a usuários atípicos e em condições distintas da preconizada em pesquisa clínica. A sua aplicabilidade à prática clínica pode ser limitada, uma vez que os participantes de pesquisa apresentam características (Critérios de elegibilidade, acesso a exames essenciais e acompanhamento clínico) diferentes da população em geral; a magnitude do efeito apresentada pela metanálise pode não se aplicar à toda sociedade que não foi criteriosamente selecionada, especialmente às relacionadas com comorbidade ou àquelas que surgem após a conclusão do estudo (Booth; Tannock, 2014).

Durante a avaliação individual dos estudos, identificamos alguns pontos de limitação metodológica e risco de viés com relação ao cegamento: não houve o cegamento dos participantes em nenhum dos estudos (Dadkhah et al., 2017; Mahler et al., 2015; Than et al., 2014, 2016); dois estudos (Mahler et al., 2015; Dadkhah et al., 2017) relataram o cegamento dos que entregaram o tratamento; apenas um estudo (Than et al., 2014) relatou o cegamento dos avaliadores de resultados e os demais estudos tinham o relato limitado dessa informação. No entanto, os autores referem a tentativa de fazer esse cegamento, mas sem sucesso, devido a impossibilidade de realização desse cegamento na aplicação desses protocolos, tanto para participantes quanto avaliadores, pois as vias de tratamento são diferentes (utilizam escores de risco, exames laboratoriais e de imagens diferentes), assim, o risco de viés performance e detecção foi considerado não grave.

Estudos experimentais maiores podem avaliar ainda mais a segurança do ADP, mas essa RS é um primeiro passo importante para provar que seu uso é viável e facilitará a alta precoce e segura do DE, além do fato citado por dois estudos (Than et al., 2014; Than et al., 2016) de que todos os componentes necessários para a implementação de ADP em DE estavam amplamente disponíveis internacionalmente. Consequentemente, isso facilita o processo de triagem que pode ser integrado aos processos existentes de avaliação de dor torácica em outros hospitais e, assim, criar benefícios significativos sem investimento financeiro.

CONCLUSÃO

8 CONCLUSÃO

Agregar evidências de pesquisa para guiar a prática clínica é uma das principais razões para desenvolver estudos que sintetizam a melhor evidencia científica. Uma revisão sistemática bem desenhada pode ajudar a trazer respostas para a prática, para isso precisa ser metódica e passível de reprodução. A prática baseada em evidências fortalece o pesquisador e dá segurança para que ele sustente suas recomendações.

Esta Revisão Sistemática com metanálise incluiu quatro estudos, do tipo Ensaio Clínico Randomizado, que analisou e comparou os protocolos de dor torácica utilizadas para alta precoce nos pacientes com sintomas sugestivos de síndrome coronariana aguda em departamento de emergência.

As conclusões são sintetizadas a seguir:

- Alguns protocolos de diagnóstico acelerado já estão implementados com êxito em DE, como no Christchurch Hospital (Nova Zelândia), no Presence Saint Francis Hospital (EUA), no Nambour Hospital (Austrália) e no Queen Elizabeth II Hospital em (Hong Kong), todos com relatos de alta precoce (em até 6 horas) e segura (sem ECAM no seguimento de 30 dias). Esses centros continuam buscando protocolos cada vez mais seguros e disponibilizando, através de estudos científicos, os resultados alcançados com seu uso.
- Os estudos incluídos afirmaram que o uso de ADP permitiu a alta de mais pacientes, quando comparados aos protocolos e tratamentos usuais, com dor torácica para acompanhamento ambulatorial. O que diminuiu tempo de permanência em DE e de avaliações prolongadas, reduziu o consumo de recursos de saúde (como testes de estresse) e custos hospitalares.
- Não há evidência suficiente para afirmar que a proporção de alta precoce em DE seja maior nos pacientes que foram submetidos aos novos protocolos acelerados quando comparados com outros protocolos acelerados usuais.
- O uso de ADP é fundamental para a prática assistencial dos enfermeiros, visto que, possibilita a avaliação rápida e adequada e reduz o risco de ECAM. Assim, a estratificação de risco é realizada e os pacientes encaminhados para as vias de

cuidados adequadas; encaminhando para tratamento na confirmação de SCA e encaminhado para alta precoce e segura na ausência de SCA.

- Sugerem, ainda, que o ADP pode possibilitar aumento da segurança dos profissionais na triagem dos pacientes com dor torácica sem confirmação no ECG e troponina inicial, bem como, minimização do estresse e da ansiedade do paciente.
- Existem benefícios estatisticamente significativos com o uso do protocolo acelerado quando comparado ao protocolo usual ou tratamento usual, para a alta precoce (desfecho primário). No entanto, com relação aos ECAM (desfecho secundário) no DE, a ausência de eventos sugerem que o protocolo é seguro para os pacientes que recebem alta precoce, mas a metanálise foi inconclusiva. Portanto, é efetivo para alta precoce e inconclusivo para alta segura.
- Concluimos, que os ADP são efetivos para alta precoce de pacientes adultos com dor torácica sugestiva de SCA em DE, porém ainda não há evidência suficiente para afirmar que essa alta precoce seja segura. Assim, torna-se necessário novos ECRs para responder à questão de pesquisa com poder e tamanho de amostra adequados.

8.1 IMPLICAÇÕES PARA A PRÁTICA

Os quatro ECRs incluídos forneceram a essa RS um nível de evidência 1c (*The Joanna Briggs Institute*, 2018). De acordo com os dois estudos agrupados em metanálise, a força da recomendação dessa RS é forte, pois os benefícios da alta precoce e segura superam os malefícios e a qualidade da evidência desse estudo foi considerado como moderada (Grau B), recomendando o uso de protocolos acelerados de dor torácica na prática assistencial de departamentos de emergência.

Dentre os profissionais de saúde envolvidos na assistência em departamentos de emergência, vale ressaltar a atuação dos enfermeiros, principalmente os que atuam na triagem e são reponsáveis pela classificação de risco e direcionamento da trajetória terapêutica de pacientes com dor torácica sugestiva de síndrome coronariana aguda, além de acompanhar todas as fases de execução de protocolos de dor torácica. O enfermeiro que atua em

emergência necessita de instrumentos baseado em evidências tomar decisões rápidas e reconhecer situações que oferecem riscos aos pacientes.

Nesse contexto, os protocolos de diagnóstico acelerados surgem como tecnologias em saúde e otimização para classificação de risco segura qualidade do atendimento, o que fundamenta a prática profissional, organiza o atendimento e identifica precocemente os pacientes de baixo risco para síndrome coronariana aguda. Assim, ao identificar protocolos através de estudo baseado em evidência científica e validados por ensaios clínicos randomizados, os enfermeiros e demais profissionais de saúde atuarão de forma mais rápida, segura e eficaz.

No entanto, não identificamos publicações sobre protocolos de dor torácica para a alta precoce específicos de enfermagem, deixando uma lacuna importante para a assistência de Enfermagem. Percebe-se, portanto, a necessidade de novas pesquisas referente ao tema, estudos para construção de protocolos de dor torácica de diagnóstico acelerado específicos para guiar o atendimento do enfermeiro, e consideramos essa revisão sistemática como um ponto de partida nesse sentido.

8.2 IMPLICAÇÕES PARA A PESQUISA

Os estudos incluídos na RS (quatro) e na metanálise (dois) foram poucos e com tamanhos amostrais pequenos, o que consideramos como fator limitante na avaliação dos efeitos dos diferentes protocolos para alta precoce e segura de DE na prática assistencial.

Assim, apesar desse estudo ser composto por Ensaios Clínicos Randomizados, que tem alto nível de evidência, são necessários novos ECR com maior rigor metodológico e poder e tamanho de amostra adequados, que possam ter impacto importante na estimativa do efeito e a confiança nela. Como, por exemplo, estudos multicêntricos testados em diferentes populações e com amostra de pacientes maior para suportar os efeitos a que se propõe comprovar, e, assim, tentar reduzir as generalizações e melhorar a segurança desses protocolos, tanto nos locais que já estão implantados como em outras populações que ainda não foram testadas, como é o caso do Brasil.

REFERÊNCIAS

REFERÊNCIAS

Aldous SJ, Richards M, Cullen L, Troughton R, Than M. A 2-hour thrombolysis in myocardial infarction score outperforms other risk stratification tools in patients presenting with possible acute coronary syndromes: Comparison of chest pain risk stratification tools. *Am Heart J*. 2012;164(4):516-23.

Amsterdam EA, Kirk JD, Bluemke DA, et al. Testing of low-risk patients presenting to the emergency department with chest pain: a scientific statement from the American Heart Association. *Circulation* 2010; 122: 1756–76.

Amsterdam EA, Wenger NK, Brindis RG, Casey DE Jr, Ganiats TG, Holmes DR Jr, et al. 2014 AHA/ACC Guideline for the Management of Patients with Non- ST-Elevation Acute Coronary Syndromes: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol* 2014;64:e139-228.

Antman EM, Tanasijevic MJ, Thompson B, Schactman M, McCabe CH, Cannon CP, et al. Cardiac-specific troponin I levels to predict the risk of mortality in patients with acute coronary syndromes. *N Eng J Med* 1996;335(18):1342-9.

Apple FS, Christenson RH, Valdes R Jr, Andriak AJ, Berg A, Duh SH, et al Simultaneous rapid. measurement of whole blood myoglobin, creatine kinase MB, and cardiac troponin I by the triage cardiac panel for detection of myocardial infarction. *Clin Chem*. 1999;45(2):199-205.

Aromataris E, Munn Z (Editors). Joanna Briggs Institute Reviewer's Manual. The Joanna Briggs Institute, 2017. Available from: <https://reviewersmanual.joannabriggs.org/>.

Aromataris E, Pearson A. The Systematic review: on overview. *Am J Nurs*. 2014;114(3):53-8.

Backus BE, Six AJ, Kelder JC, Bosschaert MA, Mast EG, Mosterd A, et al. A prospective validation of the HEART score for chest pain patients at the emergency department. *Int J Cardiol*. 2013;168(3):2153–8.

Barroso J, Gollop CJ, Sandelowski M, Meynell J, Pearce PF, Collins LJ. Challenges of searching for and retrieving qualitative studies. *West J Nurs Res*. 2003;25(2):153-78.

Becker RC, Bassand JP, Budaj A, Wojdyla DM, James SK, Cornel JH, et al. Bleeding complications with the P2Y₁₂ receptor antagonists clopidogrel and ticagrelor in the PLATO trial. *Eur Heart J*. 2011 Dec;32(23):2933-44.

Birkhahn RH, Haines E, Wen W, Reddy L, Briggs WM, Datillo PA. Estimating the clinical impact of bringing a multimarker cardiac panel to the bedside in the ED. *Am J Emerg Med*. 2011;29(7):304-8.

Blankenberg S, McQueen MJ, Smieja M, Pogue J, Balion C, Lonn E, et al. Comparative impact of multiple biomarkers and N-Terminal pro-brain natriuretic peptide in the context of conventional risk factors for the prediction of recurrent cardiovascular events in the Heart

Outcomes Prevention Evaluation (HOPE) Study. *Circulation*. 2006;114(3):201-8.

Body R, Carley S, McDowell G, Jaffe AS, France M, Cruickshank K, et al. Rapid exclusion of acute myocardial infarction in patients with undetectable troponin using a high-sensitivity assay. *J Am Coll Cardiol*. 2011;58:1332–1339.

Booth CM, Tannock IF. Randomised controlled trials and population-based observational research: partners in the evolution of medical evidence. *British Journal of Cancer*. 2014;110:551–555.

Borenstein M., Hedges L., Rothstein H. Meta-Analysis Fixed effect vs. random effects. www.meta-analysis.com. 2007.

Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos. Departamento de Ciência e Tecnologia. Diretrizes metodológicas: Sistema GRADE – Manual de graduação da qualidade da evidência e força de recomendação para tomada de decisão em saúde. Brasília: Ministério da Saúde, 2014. 72 p.

Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos. Departamento de Ciência e Tecnologia. Diretrizes metodológicas: elaboração de revisão sistemática e metanálise de ensaios clínicos randomizados. Brasília: Ministério da Saúde, 2012. 92 p.

Brener SJ, Milford-Beland S, Roe MT, Bhatt DL, Weintraub WS, Brindis RG, et al. Culprit-only or multivessel revascularization in patients with acute coronary syndromes: an American College of Cardiology National Cardiovascular Database Registry report. *Am Heart J* 2008 Jan;155(1):140-6.

Carlton E, Greenslade J, Cullen L, Body R, Than M, Pickering JW, et al. Evaluation of high-sensitivity cardiac troponin I levels in patients with suspected acute coronary syndrome. *JAMA Cardiol*. 2016 Jul 1;1(4):405-12.

Center for Reviews and Dissemination. Systematic reviews: CRD's guidance for undertaking reviews in health care [Internet]. Inglaterra; 2009 [citado 2016 jan. 06]. Acesso em: http://www.york.ac.uk/inst/crd/pdf/Systematic_Reviews.pdf.

Cullen L, Greenslade J, Merollini K, Graves N, Hammett CJK, Hawkins T, Martin et al. Cost and outcomes of assessing patients with chest pain in an Australian emergency department. *Med J Aust* 2015; 202 (8): 427-432.

Dadkhah S, Almuwaqqat Z, Sulaiman S, Husein H, Nguyen Q, Ali S, Taskesen T. Sensitive Troponin I and Stress Testing in the Emergency Department for the Early Management of Chest Pain Using 2-Hour Protocol. *Crit Pathw Cardiol*. 2017 Sep;16(3):89-92.

Domencio EBL, Ide CAC. Enfermagem Baseada em Evidências: Princípios e Aplicabilidades. *Rev Latino-am Enfermagem*. 2003;11(1):115-8.

Domencio EBL; Ide CAC. Enfermagem Baseada em Evidências: Princípios e Aplicabilidades. *Rev Latino-am Enfermagem* 2003;11(1):115-8.

Donabedian A. Selecting approaches to assessing performance. In: *An introduction to Quality*

Assurance in Health Care. New York. Oxford University Press; 2003. p. 45-58.

Eggers KM, Jaffe AS, Svennblad B, Lindahl B. A Novel Approach to Cardiac Troponins to Improve the Diagnostic Work-up in Chest Pain Patients. *Crit Pathways in Cardiol.* 2012;11(4): 199–205.

Eggers KM, Venge P, Lindahl B. High-sensitive cardiac troponin T outperforms novel diagnostic biomarkers in patients with acute chest pain. *Clin Chim Acta* 2012;413:1135-40.

Eggers KM, Kempf T, Venge P, Wallentin L, Wollert KC, Lindahl B. Improving long-term risk prediction in patients with acute chest pain: the Global Registry of Acute Coronary Events (GRACE) risk score is enhanced by selected nonnecrosis biomarkers. *Am Heart J.* 2010;160(1):88-94.

Estel C, Conti C R. Global burden of cardiovascular disease. *CVIA.* 2016;1(4):369-377.

Fitzgerald P, Goodacre SW, Cross E, Dixon S. Cost-effectiveness of point-of-care biomarker assessment for suspected myocardial infarction: the randomized assessment of treatment using panel Assay of cardiac markers (RATPAC) trial. *Acad Emerg Med.* 2011;18(5):488-95.

Fletcher RH, Fletcher SW. *Epidemiologia Clínica: Elementos essenciais.* 5a ed. Porto Alegre: Artmed; 2006. Tratamento; p.155-69.

Fonarow GC, UCLA Clinical Practice Guideline – Cardiac Troponin I Assay Diagnostic Module. July, 1996; 2.

Fox KA, Dabbous OH, Goldberg RJ, Pieper KS, Eagle KA, Van de Werf F, et al. Prediction of risk of death and myocardial infarction in the six months after presentation with acute coronary syndrome: prospective multinational observational study (GRACE). *BMJ.* 2006 Nov 25;333(7578):1091.

Fuster V, Kelly BB, editors. *Promoting Cardiovascular Health in the Developing World: A Critical Challenge to Achieve Global Health.* Institute of Medicine (US) Committee on Preventing the Global Epidemic of Cardiovascular Disease: Meeting the Challenges in Developing Countries. Washington (DC): National Academies Press (US); 2010.

Gomez MA, Anderson JL, Karagounis LA, Muhlestein JB, Mooers FB. An emergency department-based protocol for rapidly ruling out myocardial ischemia reduces hospital time and expense: results of a randomized study (ROMIO). *J Am Coll Cardiol.* 1996 Jul;28(1):25-33.

Goodacre S, Bradburn M, Fitzgerald P, Cross E, Collinson P, Gray A et al. The RATPAC (Randomised Assessment of Treatment using Panel Assay of Cardiac markers) trial: a randomised controlled trial of point-of-care cardiac markers in the emergency department. *Health Technol Assess.* 2011 Mai;15(23):iii-xi, 1- 102.

GRADEpro GDT: GRADEpro Guideline Development Tool [Software]. McMaster University, 2015 (developed by Evidence Prime, Inc.). Disponível em: gradepro.org. Acesso em: 24 mai 2018.

Granger CB, Goldberg RJ, Dabbous O, Pieper KS, Eagle KA, Cannon CP, et al; Global Registry of Acute Coronary Events Investigators. Predictors of hospital mortality in the global registry of acute coronary events. *Arch Intern Med*. 2003;163(19):2345-53.

Guttmann A, Schull MJ, Vermeulen MJ, Stukel TA. Association between waiting times and short term mortality and hospital admission after departure from emergency department: population based cohort study from Ontario, Canada. *BMJ*. 2011 Jun 1;342:d2983. doi: 10.1136/bmj.d2983.

Guyatt G, Oxman AD, Akl EA, Kunz R, Vist G, Brozek J, Norris S, Falck-Ytter Y, Glasziou P, DeBeer H, Jaeschke R, Rind D, Meerpohl J, Dahm P, Schunemann HJ. GRADE guidelines: 1. Introduction-GRADE evidence profiles and summary of findings tables. *J Clin Epidemiol*. 2011; 64: 383-394.

Hermann LK, Weingart SD, Duvall WL, Henzlova MJ. The limited utility of routine cardiac stress testing in emergency department chest pain patients younger than 40 years. *Ann Emerg Med*. 2009;54:12–16.

Higgins JPT, Green S. Cochrane handbook for systematic reviews of interventions. Version 5.0.2. [internet]. The Cochrane Collaboration; 2009 citado [24 mar. 2017]. Acesso em: <<http://www.cochrane.org/resources/handbook/>>.

Huis in 't Veld MA, Cullen L, Mahler SA, Backus BE, Dezman ZDW, Mattu A. The Fast and the Furious: Low-Risk Chest Pain and the Rapid Rule-Out Protocol. *West J Emerg Med*. 2017 Apr;18(3):474-478.

Hulley SB, Cummings SR, Browner WS, Grady DG, Newman TB. Delineando a pesquisa clínica: uma abordagem epidemiológica. 3a Ed. Porto Alegre: Artmed; 2008; p.165-78.

Jarolim P. High sensitivity cardiac troponin assays in the clinical laboratories. *Clin Chem Lab Med* 2015;53:635-52.

Jordan Z, Lockwood C, Aromataris E, Munn Z. The JBI Model of Evidence- based Healthcare: A model reconsidered [Internet]. Adelaide: Joanna Briggs Institute; 2016 [citado 2017 mar. 20]. Acesso em: http://joannabriggs.org/assets/docs/approach/The_JBI_Model_of_Evidence_-_Healthcare-A_Model_Reconsidered.pdf.

Keller T, Zeller T, Peetz D, Tzikas S, Roth A, Czyz E, et al. Sensitive troponin I assay in early diagnosis of acute myocardial infarction. *N Engl J Med* 2009 Aug 27;361(9):868-77.

Ko HF, Lee HY, Ho HF. A 2-hour accelerated chest pain protocol to assess patients with chest pain symptoms in an accident and emergency department in Hong Kong. *Hong Kong Journal of Emergency Medicine*. 2013;20(5):261-269.

Lee TH, Goldman L. Evaluation of the patient with acute chest pain. *N Engl J Med*. 2000;42:1187–95.

Liberati A, Altman DG, Tetzlaff J, Mulrow C, Gøtzsche PC, Loannidis JPA, et al. The PRISMA statement for reporting systematic reviews and meta-analyses of studies that

evaluate healthcare interventions: explanation and elaboration. *BMJ* [Internet]. 2009 [citado 2017 abr. 14];339. Acesso em: <http://www.bmj.com/content/339/bmj.b2700.pdf%2Bhtml>.

Lindahl B, Diderholm E, Lagerqvist B, Venge P, Wallentin L, et al. Mechanisms behind the prognostic value of troponin T in unstable coronary artery disease: a FRISC II substudy. *J Am Coll Cardiol*. 2001;38(4):979-86.

Litt HI, Gatsonis C, Snyder B, Singh H, Miller CD, Entrikin DW, et al. Litt HI, Gatsonis C, Snyder B, Singh H, Miller CD, Entrikin DW, et al. CT angiography for safe discharge of patients with possible acute coronary syndromes. *N Engl J Med*. 2012;366(15):1393-403.

Mahler SA, Hiestand BC, Goff DC, et al. Can the HEART Score Safely Reduce Stress Testing and Cardiac Imaging in Patients at Low Risk for Acute Coronary Syndrome? *Crit Pathw Cardiol* 2011;10(3):128–33.

Mahler SA, Riley RF, Hiestand BC, Russell GB, Hoekstra JW, Lefebvre CW, et al. The HEART Pathway randomized trial: identifying emergency department patients with acute chest pain for early discharge. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes*. 2015 Mar;8(2):195–203.

Meune C, Balmelli C, Twerenbold R, Reiter M, Reichlin T, Ziller R, et al. Utility of 14 novel biomarkers in patients with acute chest pain and undetectable levels of conventional cardiac troponin. *Int J Cardiol* 2013 Aug 20;167(4):1164-9.

Moher D, Liberati A, Tetzlaff J, Altman DG. Preferred reporting items for systematic reviews and meta-analyses: the PRISMA statement. *Plos Medicine*. 2009;6(7):1-6.

Morrow DA, Antman EM, Charlesworth A, Cairns R, Murphy SA, de Lemos JA, et al. TIMI Risk Score for ST-Elevation Myocardial Infarction: A Convenient, Bedside, Clinical Score for Risk Assessment at Presentation: An Intravenous nPA for Treatment of Infarcting Myocardium Early II Trial Substudy. *Circulation*. 2000;102(17):2031-7.

Morrow DA. Clinician's Guide to Early Rule-Out Strategies With High- Sensitivity Cardiac Troponin. *Circulation* 2017;135(17):1612-16.

Morrow DA. Evidence-based algorithms using high-sensitivity cardiac troponin in the emergency department. *JAMA Cardiol* 2016 Jul 1; 1(4):379-81.

Munk PS, Staal EM, Butt N, Isaksen K, Larsen AI. High-intensity interval training may reduce in-stent restenosis following percutaneous coronary intervention with stent implantation A randomized controlled trial evaluating the relationship to endothelial function and inflammation. *Am Heart J* 2009 Nov;158(5):734-41.

Neumann JT, Sörensen NA, Schwemer T, Ojeda F, Bourry R, Sciacca V, et al. Diagnosis of myocardial infarction using a high-sensitivity troponin I 1-hour algorithm. *JAMA Cardiol* 2016 Jul 1;1(4):397-404.

O'Connor RE, Ali ASA, Brady WJ, Ghaemmaghami CA, Menon V, Welsford M, et al. Part 9: Acute Coronary Syndromes 2015 American Heart Association Guidelines Update for Cardiopulmonary Resuscitation and Emergency Cardiovascular Care. *Circulation*. 2015;

132(Suppl2):483-500.

Of the Emergency Department Assessment of Chest pain Score and 2 h accelerated diagnostic protocol. *Emerg Med Australas* 2014;26(1):34-44. Ohman EM, Armstrong PW, Christenson RH, Granger CB, Katus HA, Hamm CW, et al. Cardiac troponin T levels for risk stratification in acute myocardial ischemia. GUSTO IIA Investigators. *N Eng J Med* 1996;335(18):1333-41.

Owens PL, Barrett ML, Gibson TB, Andrews RM, Weinick RM, Mutter RL. Emergency department care in the United States: a profile of national data sources. *Ann Emerg Med*. 2010 Aug;56(2):150-65.

Papendick C, Blyth A, Seshadri A, Edmonds MJR, Briffa T, Cullen L ,et al. A randomized trial of a 1-hour troponin T protocol in suspected acute coronary syndromes: Design of the Rapid Assessment of Possible ACS In the emergency Department with high sensitivity Troponin T (RAPID-TnT) study. *Am Heart J*. 2017 Aug;190:25-33.

Pearson A, Jordan Z, Munn Z. Translational science and evidence-based healthcare: a clarification and reconceptualization of how knowledge is generated and used in healthcare. *Nurs Res Pract*. 2012; 2012:1-6.

Pearson A, Soares CB. Centro Brasileiro para o Cuidado à Saúde Baseado em Evidências: Centro Afiliado do Instituto Joanna Briggs. *Rev Esc Enferm [Internet]*. 2013 [citado 2016 set. 15];47(2):277-8. Acesso em: http://www.scielo.br/pdf/reeusp/v47n2/en_01.pdf.

Pearson A, Wiechula R, Court A, Lockwood C. The JBI model of evidence- based healthcare. *Int J Evid Based Healthc*. 2005;3(8):207-15.

Pereira AL, Bachion MM. Atualidades em revisão sistemática de literatura, critérios de força e grau de recomendação da evidência. *Rev Gaúcha Enferm*. 2006;27(4):491-8.

Pereira MG. *Epidemiologia: teoria e prática*. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 1995.

Pines JM, Hollander JE. Emergency department crowding is associated with poor care for patients with severe pain. *Ann Emerg Med*. 2008 Jan;51(1):1-5.

Pines JM, Isserman JA, Szyld D, Dean AJ, McCusker CM, Hollander JE. The effect of physician risk tolerance and the presence of an observation unit on decision making for ED patients with chest pain. *Am J Emerg Med*. 2010 Sep;28(7):771-9.

Piyanuttapull S, Ledarmonpat T. Incidence of Major Adverse Cardiac Event in Low Risk Chest Pain Patients in Emergency Department of Rajavithi Hospital. *J Med Assoc Thai* 2014; 97 (Suppl. 11): S111-S116.

Poldervaart JM, Reitsma JB, Backus BE, Koffijberg H, Veldkamp RF, ten Haaf ME, et al. Effect of Using the HEART Score in Patients With Chest Pain in the Emergency Department: A Stepped-Wedge, Cluster Randomized Trial. *Ann Intern Med*. 2017;166(10):689–697.

Pope JH, Aufderheide TP, Ruthazer R, et al. Missed diagnoses of acute cardiac ischemia in

the emergency department. *N Engl J Med*. 2000;342(16):1163-70.

Redberg RF. Coronary CT angiography for acute chest pain. *N Engl J Med*. 2012 Jul 26;367(4):375-6.

Reichlin T, Hochholzer W, Bassetti S, Steuer S, Stelzig C, Hartwiger S, et al. Early diagnosis of myocardial infarction with sensitive cardiac troponin assays. *N Engl J Med*. 2009;361(9):858-67.

Roffi M, Patrono C, Collet JP, Mueller C, Valgimigli M, Andreotti F, et al. 2015 ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation: Task Force for the Management of Acute Coronary Syndromes in Patients Presenting without Persistent ST-Segment Elevation of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J*. 2016 Jan 14;37(3):267–315.

Roger VL, Go AS, Lloyd-Jones DM, Adams RJ, Berry JD, Brown TM, et al. Heart disease and stroke statistics—2011 update: a report from the American Heart Association. *Circulation*. 2011 Feb 1;123(4):e18-e209.

Roger VL, Killian JM, Weston SA, Jaffe AS, Kors J, Santrach PJ, et al. Redefinition of myocardial infarction: prospective evaluation in the community. *Circulation*. 2006;114(8):790-7.

Santos CMC, Pimenta CAM, Nobre MR. The PICO strategy for the research question construction and evidence search. *Rev Lat Am Enferm*. 2007;15(3):508-11. [Internet]. 2007 [citado 2017 mar. 20];15(3). Acesso em: http://www.scielo.br/pdf/rlae/v15n3/pt_v15n3a23.pdf.

Schata M., Jorde W., Richarz-Barthauer U. Levocabastine nasal spray better than sodium cromoglycate and placebo in the topical treatment of seasonal allergic rhinitis. *The Journal of allergy and clinical immunology*, 1991;87:873-878.

Schünemann H, Brożek J, Guyatt G, Oxman A, editors. GRADE handbook for grading quality of evidence and strength of recommendations. Updated October 2013. The GRADE Working Group, 2013. Disponível em guidelinedevelopment.org/handbook.

Schwarzer G. meta: Meta-Analysis with R. R package version 3.0-1. URL <http://CRAN.R-project.org/package=meta>, 2013.

Scirica BM, Sabatine MS, Jarolim P, Murphy SA, de Lemos JL, et al. Assessment of multiple cardiac biomarkers in non-ST-segment elevation acute coronary syndromes: observations from the MERLIN-TIMI 36 trial. *Eur Heart J* 2011;32(6):697-705.

Shishehbor MH, Lauer MS, Singh IM, et al. In unstable angina or non-ST- segment acute coronary syndrome, should patients with multivessel coronary artery disease undergo multivessel or culprit-only stenting? *J Am Coll Cardiol*. 2007;49(8):849-54.

Six AJ, Backus BE, Kelder JC. Chest pain in the emergency room: value of the HEART score. *Neth Heart J*. 2008 Jun;16(6):191-6.

Steg PG, Dabbous OH, Feldman LJ, Cohen-Solal A, Aumont MC, López-Sendón J, et al. Global Registry of Acute Coronary Events Investigators. Determinants and prognostic impact of heart failure complicating acute coronary syndromes: observations from the Global Registry of Acute Coronary Events (GRACE). *Circulation*. 2004;109(4):494-9.

Steurer J, Held U, Schmid D, Ruckstuhl J, Bachmann LM. Clinical value of diagnostic instruments for ruling out acute coronary syndrome in patients with chest pain: a systematic review. *Emerg Med J* 2010; 27: 896–902.

Stone PW. Popping the (PICO) question in research and evidence-based practice. *Appl Nurs Res*. 2002;16(2):197-8.

Stopyra JP, Miller CD, Hiestand BC, Lefebvre CW, Nicks BA, Cline DM, et al. Performance of the EDACS-accelerated Diagnostic Pathway in a Cohort of US Patients with AcuteChest Pain. *Crit Pathw Cardiol*. 2015 Dec;14(4):134-8.

Takakuwa KM1, Ou FS, Peterson ED, Pollack CV Jr, Peacock WF, Hoekstra JW, et al. The usage patterns of cardiac bedside markers employing point-of-care testing for troponin in non-ST-segment elevation acute coronary syndrome: results from CRUSADE. *Clin Cardiol*. 2009;32(9):498-505.

Than Herbert M, Flaws D, Cullen L, Hess E, Hollander JE, et al. What is an acceptable risk of major adverse cardiac events in chest pain patients soon after discharge from the Emergency Department?: a clinical survey. *Int J Cardiol*. 2013 Jul 1;166(3):752-4.

Than M, Aldous S, Lord SJ, Goodacre S, Frampton CM, Troughton R, et al. *JAMA Intern Med*. A 2-hour diagnostic protocol for possible cardiac chest pain in the emergency department: a randomized clinical trial. 2014 jan;174(1):51-8.

Than M, Cullen L, Aldous S, Parsonage WA, Reid CM, Greenslade J, et al. *J Am Coll Cardiol*. 2-Hour accelerated diagnostic protocol to assess patients with chest pain symptoms using contemporary troponins as the only biomarker: the ADAPT trial. 2012 Jun 5;59(23):2091-8.

Than M, Cullen L, Reid C, Lim S, Aldous S, Ardagh M et al. A 2-h diagnostic protocol to assess patients with chest pain symptoms in the Asia-Pacific region (ASPECT): a prospective observational validation study. *Lancet*. 2011; 377(9771):1077-1084.

Than M, Flaws D, Sanders S, et al. Development and validation of the Emergency Department Assessment of Chest pain Score and 2 h accelerated diagnostic protocol *Emergency Medicine Australasia*. 2014; 26, 34–44

Than MP, Pickering JW, Aldous SJ, Cullen L, Frampton CM, Peacock WF, et al. Effectiveness of EDACS Versus ADAPT Accelerated Diagnostic Pathways for Chest Pain: A Pragmatic Randomized Controlled Trial Embedded Within Practice. *Ann Emerg Med*. 2016 Jul;68(1):93-102.

The Joanna Briggs Institute. Joanna Briggs Institute Reviewer's manual: 2014 edition [Internet]. Adelaide: Joanna Briggs Institute; 2014 [citado 2017 jan. 10]. Citado em: <http://joannabriggs.org/assets/docs/sumari/ReviewersManual-2014.pdf>.

The Joanna Briggs Institute. The JBI Approach. Grades of recommendation [Internet]. Adelaide: Joanna Briggs Institute; 2013 [citado 2017 mar. 20]. Acesso em: <http://joannabriggs.org/jbi-approach.html#tabbed-nav=Grades-of-Recommendation>.

The Joanna Briggs Institute. The JBI Approach. New JBI Grades of Recommendation [Internet]. Adelaide: JBI; 2014 [citado 2017 mar. 20]. Acesso em: http://joannabriggs.org/assets/docs/approach/JBI-grades-of-recommendation_2014.pdf.

The Joanna Briggs Institute. The JBI Approach. New JBI levels of evidence [Internet]. Adelaide: Joanna Briggs Institute; 2013 [citado 2017 mar. 20]. Acesso em: http://joannabriggs.org/assets/docs/approach/JBI-Levels-of-evidence_2014.pdf.

Thygesen K, Alpert JS, Jaffe AS, Simoons ML, Chaitman BR, White HD, et al.. Third universal definition of myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol* Dec 2012;60(4):1581- 98.

Townsend N WK, Bhatnagar P, Smolina K, Nichols M, Leal J, Luengo-Fernandez R, Rayner M. Coronary heart disease statistics 2012 edition. British Heart Foundation: London. 2012.

Tufanaru C, Munn Z, Aromataris E, Campbell J, Hopp L. Chapter 3: Systematic reviews of effectiveness. In: Aromataris E, Munn Z (Editors). *Joanna Briggs Institute Reviewer's Manual*. The Joanna Briggs Institute, 2017. Available from: <https://reviewersmanual.joannabriggs.org/>.

Vedanthan R, Seligman B, Fuster V. Global Perspective on Acute Coronary Syndrome A Burden on the Young and Poor. *J Am Heart Assoc*. 2014;114(1):1959-1975.

World health organization. A glossary of terms for community health care and services for older person. Geneva: WHO; 2004.

Zapata GO, Lasave LI, Kozak F, Damonte A, Meiriño A, et al. Culprit-only or multivessel percutaneous coronary stenting in patients with non-ST- segment elevation acute coronary syndromes: one-year follow-up. *J Interv Cardiol* 2009 Aug;22(4):329-35.

Zwarenstein M, Treweek S, Gagnier JJ, et al. Improving the reporting of pragmatic trials: an extension of the CONSORT statement. *BMJ*. 2008;337:a239

APÊNDICE A – ESTRATÉGIA DE BUSCA

CINAHL		
P		
#1	MH chest pain OR TI (chest AND pain) OR AB (chest AND pain)	970
#2	MH "Angina, Stable" OR TI Angina, Stable OR AB Angina, Stable	863
#3	TI angina OR AB angina OR (MH angina pectoris OR TI (angina AND pectoris) OR AB (angina AND pectoris))	5.994
#4	MH "acute coronary syndrome" OR TI "acute coronary syndrome" OR AB "acute coronary syndrome"	4.864
#1 OR #2 OR #3 OR #4		
Sem filtro:		5.423
Filtro: english, portuguese, spanish		5.347
I		
#1	TI protocol OR AB protocol OR MH protocol	1.282
#2	(TI chest pain assessment OR AB chest pain assessment) OR ((MH protocol OR TI protocol OR AB protocol) AND (TI assessment OR AB assessment))	6.058
#3	MH algorithms OR TI algorithms OR AB algorithms	19.280
#4	TI ("rule in" AND "rule out") OR AB ("rule in" AND "rule out")	2.274
#5	TI (chest pain rule out or rule in) OR AB (chest pain rule out or rule in)	13.270
#6	((MH heart OR TI heart OR AB heart) AND TI score OR AB score) OR (TI "heart score" OR AB "heart score")	125.844
#7	TI pathway OR AB pathway	30.728
#8	(TI accelerated OR AB accelerated) AND (TI protocol OR AB protocol)	218
#9	(TI accelerated OR AB accelerated) AND (TI diagnostic OR AB diagnostic) AND (MH protocol OR TI protocol OR AB protocol)	30
#10	(TI rapid OR AB rapid) AND (MH protocol OR TI protocol OR AB protocol)	1.147
#11	(((TI 0/1-hour OR AB 0/1-hour) OR TI 1hour OR AB 1hour OR TI one hour OR AB one hour) AND (MH protocol OR TI protocol OR AB protocol)) OR (((TI 0/1-Hour OR AB 0/1-Hour) OR TI 1hour OR AB 1hour OR TI one hour OR AB one hour) AND (MH algorithms OR TI algorithm OR AB algorithm))	571
#12	(TI ("2 hour" OR "two hour") OR AB ("2 hour" OR "two hour")) AND (MH algorithms OR TI algorithm OR AB algorithm) OR ((TI ("2 hour" OR "two hour") OR AB ("2 hour" OR "two hour"))) AND ((MH protocol OR TI protocol OR AB protocol))	81
#13	(TI ("3 hour" OR "three hour") OR AB ("3 hour" OR "three hour")) AND (MH algorithms OR TI algorithm OR AB algorithm) OR ((TI ("3 hour" OR "three hour") OR AB ("3 hour" OR "three hour"))) AND ((MH protocol OR TI protocol OR AB protocol))	78
#14	(TI ("4 hour" OR "four hour") OR AB ("4 hour" OR "four hour")) AND (MH algorithms OR TI algorithm OR AB algorithm) OR (TI ("4 hour" OR "four hour") OR AB ("4 hour" OR "four hour")) AND (MH protocol OR TI protocol OR AB protocol)	239
#15	(TI ("5 hour" OR "five hour") OR AB ("5 hour" OR "five hour")) AND (MH algorithms OR TI algorithm OR AB algorithm) OR ((TI ("5 hour" OR "five hour") OR AB ("5 hour" OR "five hour"))) AND (MH protocol OR TI protocol OR AB protocol)	13
#16	(TI ("6 hour" OR "six hour") OR AB ("6 hour" OR "six hour")) AND (MH algorithms OR TI algorithm OR AB algorithm) OR ((TI ("6 hour" OR "five hour") OR AB ("5 hour" OR "five hour"))) AND (MH protocol OR TI protocol OR AB protocol)	52
#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 #6 OR #7 OR #8 OR #9 OR #10 #11 OR #12 OR #13 OR #14 OR #15 OR #16		
Sem filtro:		20.947
Filtro: english, portuguese, spanish		18.971
O		
#1	(TI (early AND discharge) OR AB (early AND discharge)) OR ((MH "Early Patient Discharge") OR (MH "Patient Discharge")) OR TI early patient discharge OR AB early patient discharge OR TI patient discharge OR AB patient discharge)	18.317
#2	(TI "rapid discharge" OR AB "rapid discharge") OR (TI (rapid AND discharge) OR AB (rapid AND discharge)) OR MH discharge)	603
#3	((TI Major OR AB Major) AND (TI adverse OR AB adverse) AND (TI cardiac OR AB cardiac) AND (MH events OR TI events OR AB events)) OR TI MACE OR AB MACE	1.397
#1 OR #2 OR #3		

		Sem filtro:	19.966
		Filtro: english, portuguese, spanish	19.746
S			
#1	((MH "Clinical Trials") OR TI clinical trials OR AB clinical trials) OR TI (clinical AND trial) OR AB (clinical AND trial) OR (clinical AND trial)		147.098
#2	((MH "Randomized Controlled Trials" OR TI "Randomized Controlled Trials" OR AB "Randomized Controlled Trials") OR rct) OR (TI random* OR AB random* OR random*) OR TI (controlled AND trial) OR AB (controlled AND trial)		202.464
#1 OR #2			
		Sem filtro:	276.794
		Filtro: english, portuguese, spanish	274961
PICOS			
P AND I/C AND O AND S			
((MH chest pain OR TI (chest AND pain) OR AB (chest AND pain)) OR (MH "Angina, Stable" OR TI Angina, Stable OR AB Angina, Stable) OR (TI angina OR AB angina OR (MH angina pectoris OR TI (angina AND pectoris) OR AB (angina AND pectoris))) OR (MH "acute coronary syndrome" OR TI "acute coronary syndrome" OR AB "acute coronary syndrome")) AND (((TI protocol OR AB protocol OR MH protocol) OR ((TI chest pain assessment OR AB chest pain assessment) OR (MH protocol OR TI protocol OR AB protocol) AND (TI assessment OR AB assessment))) OR (MH algorithms OR TI algorithms OR AB algorithms) OR (TI ("rule in" AND "rule out") OR AB ("rule in" AND "rule out")) OR (TI (chest pain rule out or rule in) OR AB (chest pain rule out or rule in)) OR ((MH heart OR TI heart OR AB heart) AND TI score OR AB score) OR (TI "heart score" OR AB "heart score")) OR (TI pathway OR AB pathway) OR ((TI accelerated OR AB accelerated) AND (TI protocol OR AB protocol)) OR ((TI accelerated OR AB accelerated) AND (TI diagnostic OR AB diagnostic) AND (MH protocol OR TI protocol OR AB protocol)) OR ((TI rapid OR AB rapid) AND (MH protocol OR TI protocol OR AB protocol)) OR (((TI 0/1-hour OR AB 0/1-hour) OR TI 1hour OR AB 1hour OR TI one hour OR AB one hour) AND (MH protocol OR TI protocol OR AB protocol)) OR (((TI 0/1-Hour OR AB 0/1-Hour) OR TI 1hour OR AB 1hour OR TI one hour OR AB one hour) AND (MH algorithms OR TI algorithm OR AB algorithm))) OR ((TI ("2 hour" OR "two hour") OR AB ("2 hour" OR "two hour")) AND (MH algorithms OR TI algorithm OR AB algorithm) OR ((TI ("2 hour" OR "two hour") OR AB ("2 hour" OR "two hour"))) AND (MH protocol OR TI protocol OR AB protocol))) OR ((TI ("3 hour" OR "three hour") OR AB ("3 hour" OR "three hour") AND (MH algorithms OR TI algorithm OR AB algorithm) OR ((TI ("3 hour" OR "three hour") OR AB ("3 hour" OR "three hour"))) AND (MH protocol OR TI protocol OR AB protocol))) OR ((TI ("4 hour" OR "four hour") OR AB ("4 hour" OR "four hour") AND (MH algorithms OR TI algorithm OR AB algorithm)) OR (TI ("4 hour" OR "four hour") OR AB ("4 hour" OR "four hour")) AND (MH protocol OR TI protocol OR AB protocol)) OR ((TI ("5 hour" OR "five hour") OR AB ("5 hour" OR "five hour") AND (MH algorithms OR TI algorithm OR AB algorithm)) OR ((TI ("5 hour" OR "five hour") OR AB ("5 hour" OR "five hour")) AND (MH protocol OR TI protocol OR AB protocol))) OR ((TI ("6 hour" OR "six hour") OR AB ("6 hour" OR "six hour") AND (MH algorithms OR TI algorithm OR AB algorithm)) OR ((TI ("6 hour" OR "five hour") OR AB ("5 hour" OR "five hour")) AND (MH protocol OR TI protocol OR AB protocol)))) AND (((TI (early AND discharge) OR AB (early AND discharge)) OR ((MH "Early Patient Discharge") OR (MH "Patient Discharge")) OR TI early patient discharge OR AB early patient discharge OR TI patient discharge OR AB patient discharge)) OR ((TI "rapid discharge" OR AB "rapid discharge") OR (TI (rapid AND discharge) OR AB (rapid AND discharge) OR MH discharge)) OR ((TI Major OR AB Major) AND (TI adverse OR AB adverse) AND (TI cardiac OR AB cardiac) AND (MH events OR TI events OR AB events)) OR TI MACE OR AB MACE)) AND (((MH "Clinical Trials") OR TI clinical trials OR AB clinical trials) OR TI (clinical AND trial) OR AB (clinical AND trial) OR (clinical AND trial)) OR ((MH "Randomized Controlled Trials" OR TI "Randomized Controlled Trials") OR rct) OR (TI random* OR AB random* OR random*) OR TI (controlled AND trial) OR AB (controlled AND trial)))			
		Sem filtro:	51
		Filtro: english, portuguese, spanish	51
TOTAL: 51			

COCHRANE LYBRARY		
P		
#1	MeSH descriptor: [Chest Pain] explode all trees	4.658
#2	chest and pain:ti,ab,kw (Word variations have been searched)	3.193
#3	MeSH descriptor: [Angina Pectoris] explode all trees	4.334
#4	angina and pectoris:ti,ab,kw (Word variations have been searched)	7.652
#5	MeSH descriptor: [Acute Coronary Syndrome] explode all trees	1.371

#6	"acute coronary syndrome":ti,ab,kw (Word variations have been searched)	4,495
#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6		
TOTAL		14,549
I		
#1	MeSH descriptor: [Clinical Protocols] explode all trees	17,321
#2	"protocol":ti,ab,kw (Word variations have been searched)	71,718
#3	"pathway":ti,ab,kw (Word variations have been searched)	11,865
#4	MeSH descriptor: [Critical Pathways] explode all trees	320
#5	MeSH descriptor: [Algorithms] explode all trees	4,657
#6	"algorithm":ti,ab,kw (Word variations have been searched)	9,246
#7	MeSH descriptor: [Decision Support Techniques] explode all trees	3,717
#8	"rule in" or "rule out":ti,ab,kw (Word variations have been searched)	2,126
#9	"heart score":ti,ab,kw (Word variations have been searched)	21
#10	accelerated and protocol:ti,ab,kw (Word variations have been searched)	712
#11	rapid and protocol:ti,ab,kw (Word variations have been searched)	1,756
#12	0/1-Hour and (protocol or pathway or algorithm):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	4
#13	2 Hour and (protocol or pathway or algorithm):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	5,114
#14	3 Hour and (protocol or pathway or algorithm):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	4,439
#15	4 Hour and (protocol or pathway or algorithm):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	3,853
#16	5 Hour and (protocol or pathway or algorithm):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	4,041
#17	6 Hour and (protocol or pathway or algorithm):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	3,793
#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 #6 OR #7 OR #8 OR #9 OR #10 #11 OR #12 OR #13 OR #14 OR #15 OR #16 OR #17		
TOTAL		100,340
O		
#1	"major adverse cardiac event":ti,ab,kw (Word variations have been searched)	1,687
#2	MeSH descriptor: [Patient Discharge] explode all trees	1,475
#3	"early discharge":ti,ab,kw (Word variations have been searched)	661
#4	"rapid discharge":ti,ab,kw (Word variations have been searched)	23
#1 OR #2 OR #3 OR #4		
TOTAL:		3,684
S		
#1	MeSH descriptor: [Random Allocation] explode all trees	20,639
#2	"Random Allocation":ti,ab,kw (Word variations have been searched)	24,194
#3	MeSH descriptor: [Randomized Controlled Trial] explode all trees	192
#4	"randomized controlled trial":ti,ab,kw (Word variations have been searched)	31,587
#5	"randomized clinical trial":ti,ab,kw (Word variations have been searched)	32,057
#6	random*:ti,ab,kw (Word variations have been searched)	66,624
#7	"randomizing":ti,ab,kw (Word variations have been searched)	57,398
#8	"randomize":ti,ab,kw (Word variations have been searched)	57,400
#9	MeSH descriptor: [Randomized Controlled Trials as Topic] explode all trees	22,968
#11	Randomized Controlled Trials as Topic:ti,ab,kw (Word variations have been searched)	42,604
#10	"clinical trial":ti,ab,kw (Word variations have been searched)	42,774
#12	MeSH descriptor: [Therapeutic Uses] explode all trees	15,719
#13	"therapeutic use":ti,ab,kw (Word variations have been searched)	7,496
#1 OR #2 OR #3 OR #4 #5 OR #6 #7 OR #8 OR #9 #10 OR #11 OR #12 #13		
((MeSH descriptor: [Chest Pain] explode all trees OR "chest and pain":ti,ab,kw (Word variations have been searched) OR MeSH descriptor: [Angina Pectoris] explode all trees OR "angina and pectoris":ti,ab,kw (Word variations have been searched) OR MeSH descriptor: [Acute Coronary Syndrome] explode all trees OR "acute coronary syndrome":ti,ab,kw (Word variations have been searched)) AND (MeSH descriptor: [Clinical Protocols] explode all trees OR "protocol":ti,ab,kw (Word variations have been searched) OR "pathway":ti,ab,kw (Word variations have been searched) OR MeSH descriptor: [Critical Pathways] explode all trees OR MeSH descriptor: [Algorithms] explode all		

trees OR "algorithm":ti,ab,kw (Word variations have been searched) OR MeSH descriptor: [Decision Support Techniques] explode all trees OR "rule in" or "rule out":ti,ab,kw (Word variations have been searched) OR "heart score":ti,ab,kw (Word variations have been searched) OR accelerated and protocol:ti,ab,kw (Word variations have been searched) OR rapid and protocol:ti,ab,kw (Word variations have been searched) OR 0/1-Hour and (protocol or pathway or algorithm):ti,ab,kw (Word variations have been searched) OR 2 Hour and (protocol or pathway or algorithm):ti,ab,kw (Word variations have been searched) OR 3 Hour and (protocol or pathway or algorithm):ti,ab,kw (Word variations have been searched) OR 4 Hour and (protocol or pathway or algorithm):ti,ab,kw (Word variations have been searched) OR 5 Hour and (protocol or pathway or algorithm):ti,ab,kw (Word variations have been searched) OR 6 Hour and (protocol or pathway or algorithm):ti,ab,kw (Word variations have been searched)) AND ("major adverse cardiac event":ti,ab,kw (Word variations have been searched) OR MeSH descriptor: [Patient Discharge] explode all trees OR "early discharge":ti,ab,kw (Word variations have been searched) OR "rapid discharge":ti,ab,kw (Word variations have been searched)) AND (MeSH descriptor: [Random Allocation] explode all trees OR "Random Allocation":ti,ab,kw (Word variations have been searched) OR MeSH descriptor: [Randomized Controlled Trial] explode all trees OR "randomized controlled trial":ti,ab,kw (Word variations have been searched) OR "randomized clinical trial":ti,ab,kw (Word variations have been searched) OR random*:ti,ab,kw (Word variations have been searched) OR "randomizing":ti,ab,kw (Word variations have been searched) OR "randomize":ti,ab,kw (Word variations have been searched) OR MeSH descriptor: [Randomized Controlled Trials as Topic] explode all trees OR Randomized Controlled Trials as Topic:ti,ab,kw (Word variations have been searched) OR "clinical trial":ti,ab,kw (Word variations have been searched) OR MeSH descriptor: [Therapeutic Uses] explode all trees OR "therapeutic use":ti,ab,kw (Word variations have been searched))		
TOTAL:		809614
PICOS (P AND I AND O AND S)		
TOTAL: 76		

<i>Embase</i>		
P		
#1	'thorax pain'/exp OR 'thorax pain':ab,ti OR ('thorax':ab,ti AND 'pain':ab,ti)	73077
#2	'angina pectoris'/exp OR 'angina pectoris':ab,ti OR 'angina':ab,ti	109639
#3	'acute coronary syndrome'/exp OR 'acute coronary syndrome':ab,ti	50942
#1 OR #2 OR #3		
Sem filtro:		210.489
Filtro: english, portuguese, spanish		184.035
I		
#1	'protocol':ab,ti	365.018
#2	'algorithm'/exp OR 'algorithm':ab,ti	298.012
#3	'rule in':ab,ti AND 'rule out':ab,ti	691
#4	('heart'/exp OR 'heart':ab,ti) AND 'score':ab,ti	49.229
#5	'clinical pathway'/exp OR 'pathway':ab,ti	708.846
#6	'accelerated':ab,ti AND 'protocol':ab,ti	118.465
#7	'accelerated':ab,ti AND ('algorithm'/exp OR 'algorithm':ab,ti)	1.466
#8	'accelerated':ab,ti AND 'rule in':ab,ti AND 'rule out':ab,ti	6
#9	'accelerated':ab,ti AND ('clinical pathway'/exp OR 'pathway':ab,ti)	6.949
#10	'rapid protocol':ab,ti	372
#11	'rapid':ab,ti AND ('algorithm':ab,ti OR 'algorithm'/exp)	9.450
#12	('1-hour':ab,ti OR 'one-hour':ab,ti) AND 'protocol':ab,ti OR (('1-hour':ab,ti OR 'one-hour':ab,ti) AND ('algorithm'/exp OR 'algorithm':ab,ti))	3162
#13	('2-hour':ab,ti OR 'two-hour':ab,ti) AND 'protocol':ab,ti OR (('2-hour':ab,ti OR 'two-hour':ab,ti) AND ('algorithm'/exp OR 'algorithm':ab,ti))	689
#14	((('3-hour':ab,ti OR 'three-hour':ab,ti) AND 'protocol':ab,ti) OR (('3-hour':ab,ti OR 'three-hour':ab,ti) AND ('algorithm'/exp OR 'algorithm':ab,ti))	361
#15	((('4-hour':ab,ti OR 'four-hour':ab,ti) AND 'protocol':ab,ti) OR (('4-hour':ab,ti OR 'four-hour':ab,ti) AND ('algorithm'/exp OR 'algorithm':ab,ti))	578
#16	((('5-hour':ab,ti OR 'five-hour':ab,ti) AND 'protocol':ab,ti) OR (('5-hour':ab,ti OR 'five-hour':ab,ti) AND ('algorithm'/exp OR 'algorithm':ab,ti))	172

#17	((('6-hour':ab,ti OR 'six-hour':ab,ti) AND 'protocol':ab,ti) OR (('6-hour':ab,ti OR 'six-hour':ab,ti) AND ('algorithm'/exp OR 'algorithm':ab,ti)))	318
#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 #6 OR #7 OR #8 OR #9 OR #10 #11 OR #12 OR #13 OR #14 OR #15 OR #16 OR #17		
Sem filtro:		1.398.507
Filtro: english, portuguese, spanish		1.346.148
O		
#1	'early':ab,ti AND ('hospital discharge':ab,ti OR 'hospital discharge'/exp) OR ('early':ab,ti AND 'discharge':ab,ti) OR 'discharge':ab,ti	228.752
#2	'rapid':ab,ti AND ('hospital discharge':ab,ti OR 'hospital discharge'/exp) OR ('rapid':ab,ti AND 'discharge':ab,ti) OR 'discharge':ab,ti	226.733
#3	('major':ab,ti AND 'adverse':ab,ti AND 'cardiovascular':ab,ti AND 'event':ab,ti) OR 'major adverse cardiovascular event':ab,ti OR 'mace':ab,ti	14.721
#1 OR #2 OR #3		
Sem filtro:		243.318
Filtro: english, portuguese, spanish		227.907
S		
#1	'clinical trial'/exp OR ('clinical':ab,ti AND 'trial':ab,ti) OR 'clinical trial':it OR 'clinical trial (topic)'/exp OR 'study design'/exp	1.635.915
#2	'randomized controlled trial'/exp OR ('randomized':ab,ti AND 'controlled':ab,ti AND 'trial':ab,ti) OR 'randomized controlled trial':it OR 'randomized controlled trial (topic)'/exp OR 'randomization'/exp OR 'randomization':ab,ti OR 'random*':ab,ti OR 'therapeutic use':lnk	1.428.466
#1 OR #2		
Sem filtro:		2.325.577
Filtro: english, portuguese, spanish		2.150.591
PICOS		
P AND I/C AND O AND S		
('thorax pain'/exp OR 'thorax pain':ab,ti OR ('thorax':ab,ti AND 'pain':ab,ti) OR 'angina pectoris'/exp OR 'angina pectoris':ab,ti OR 'angina':ab,ti OR 'acute coronary syndrome'/exp OR 'acute coronary syndrome':ab,ti) AND ('protocol':ab,ti OR 'algorithm'/exp OR 'algorithm':ab,ti OR ('rule in':ab,ti AND 'rule out':ab,ti) OR (('heart'/exp OR 'heart':ab,ti) AND 'score':ab,ti) OR 'clinical pathway'/exp OR 'pathway':ab,ti OR 'rapid protocol':ab,ti OR ('rapid':ab,ti AND ('algorithm':ab,ti OR 'algorithm'/exp)) OR (('1-hour':ab,ti OR 'one-hour':ab,ti) AND 'protocol':ab,ti) OR (('1-hour':ab,ti OR 'one-hour':ab,ti) AND ('algorithm'/exp OR 'algorithm':ab,ti)) OR (('2-hour':ab,ti OR 'two-hour':ab,ti) AND 'protocol':ab,ti) OR (('2-hour':ab,ti OR 'two-hour':ab,ti) AND ('algorithm'/exp OR 'algorithm':ab,ti)) OR (('3-hour':ab,ti OR 'three-hour':ab,ti) AND 'protocol':ab,ti) OR (('3-hour':ab,ti OR 'three-hour':ab,ti) AND ('algorithm'/exp OR 'algorithm':ab,ti)) OR (('4-hour':ab,ti OR 'four-hour':ab,ti) AND 'protocol':ab,ti) OR (('4-hour':ab,ti OR 'four-hour':ab,ti) AND ('algorithm'/exp OR 'algorithm':ab,ti)) OR (('5-hour':ab,ti OR 'five-hour':ab,ti) AND 'protocol':ab,ti) OR (('5-hour':ab,ti OR 'five-hour':ab,ti) AND ('algorithm'/exp OR 'algorithm':ab,ti)) OR (('6-hour':ab,ti OR 'six-hour':ab,ti) AND 'protocol':ab,ti) OR (('6-hour':ab,ti OR 'six-hour':ab,ti) AND ('algorithm'/exp OR 'algorithm':ab,ti))) AND ('early':ab,ti AND ('hospital discharge':ab,ti OR 'hospital discharge'/exp) OR ('early':ab,ti AND 'discharge':ab,ti) OR ('rapid':ab,ti AND ('hospital discharge':ab,ti OR 'hospital discharge'/exp)) OR ('rapid':ab,ti AND 'discharge':ab,ti) OR 'discharge':ab,ti OR ('major':ab,ti AND 'adverse':ab,ti AND 'cardiovascular':ab,ti AND 'event':ab,ti) OR 'major adverse cardiovascular event':ab,ti OR 'mace':ab,ti) AND ('clinical trial'/exp OR ('clinical':ab,ti AND 'trial':ab,ti) OR 'clinical trial':it OR 'clinical trial (topic)'/exp OR 'study design'/exp OR 'randomized controlled trial'/exp OR ('randomized':ab,ti AND 'controlled':ab,ti AND 'trial':ab,ti) OR 'randomized controlled trial':it OR 'randomized controlled trial (topic)'/exp OR 'randomization'/exp OR 'randomization':ab,ti OR 'random*':ab,ti OR 'therapeutic use':lnk)		
Sem filtro:		317
Filtro: english, portuguese, spanish		312
TOTAL:312		

WEB OF SCIENCE		
P		
#1	TS=(chest pain) OR TS=(thoracic pain)	39.135
#2	TS=(angina pectoris) OR TS=(angina)	53.894
#3	TS=("acute coronary syndrome")	22.110
#1 OR #2 OR #3		
Sem filtro:		104.402
Filtro: english, portuguese, spanish		97.537
I		
#1	TS=(protocol)	537.489
#2	TS=(algorithms)	1.576.783
#3	TS=("rule in" AND "rule out")	407
#4	TS=("heart score")	194
#5	TS=(pathway)	1.144.919
#6	TS=(accelerated protocol)	5.147
#7	TS=("rapid protocol")	394
#8	TS=(0/1-hour AND protocol) OR TS=(1hour AND protocol) OR TS=(one hour AND protocol) OR TS=(0/1-hour AND algorithm) OR TS=(1hour AND algorithm) OR TS=(one hour AND algorithm)	6.479
#9	TS=(2 hour AND protocol) OR TS=(two hour AND protocol) OR TS=(2 hour AND algorithm) OR TS=(two hour AND algorithm)	14.509
#10	TS=(3 hour AND protocol) OR TS=(three hour AND protocol) OR TS=(3 hour AND algorithm) OR TS=(three hour AND algorithm)	11.571
#11	TS=(4 hour AND protocol) OR TS=(four hour AND protocol) OR TS=(4 hour AND algorithm) OR TS=(four hour AND algorithm)	9.448
#12	TS=(5 hour AND protocol) OR TS=(five hour AND protocol) OR TS=(5 hour AND algorithm) OR TS=(five hour AND algorithm)	9.324
#13	TS=(6 hour AND protocol) OR TS=(six hour AND protocol) OR TS=(6 hour AND algorithm) OR TS=(six hour AND algorithm)	8.225
#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 #6 OR #7 OR #8 OR #9 OR #10 #11 OR #12 OR #13		
Sem filtro:		3.200.508
Filtro: english, portuguese, spanish		3.159.974
O		
#1	TS=(early OR rapid) AND TS=(discharge)	40.499
#2	TS=(major AND adverse AND cardiac AND events) OR TS=(MACE)	11.447
#1 OR #2		
Sem filtro:		51.777
Filtro: english, portuguese, spanish		50.462
S		
#1	TS=(clinical AND trial)	574.085
#2	TS=(randomized AND controlled AND trial) OR TS=(randomization) OR TS=(random*)	1.583.623
#1 OR #2		
Sem filtro:		1.892.469
Filtro: english, portuguese, spanish		1.829.068
PICOS		
P AND I AND O AND S		
(TS=(chest pain) OR TS=(thoracic pain) OR TS=(angina pectoris) OR TS=(angina) OR TS=("acute coronary syndrome")) AND (TS=(protocol) OR TS=(algorithms) OR TS=("rule in" AND "rule out") OR TS=("heart score") OR TS=(pathway) OR TS=(accelerated protocol) OR TS=("rapid protocol") OR TS=(0/1-hour AND protocol) OR TS=(1hour AND protocol) OR TS=(one hour AND protocol) OR		

TS=(0/1-hour AND algorithm) OR TS=(1hour AND algorithm) OR TS=(one hour AND algorithm) OR TS=(2 hour AND protocol) OR TS=(two hour AND protocol) OR TS=(2 hour AND algorithm) OR OR TS=(two hour AND algorithm) OR TS=(3 hour AND protocol) OR TS=(three hour AND protocol) OR TS=(3 hour AND algorithm) OR TS=(three hour AND algorithm) OR TS=(4 hour AND protocol) OR TS=(four hour AND protocol) OR TS=(4 hour AND algorithm) OR TS=(four hour AND algorithm) OR TS=(5 hour AND protocol) OR TS=(five hour AND protocol) OR TS=(5 hour AND algorithm) OR TS=(five hour AND algorithm) OR TS=(6 hour AND protocol) OR TS=(six hour AND protocol) OR TS=(6 hour AND algorithm) OR TS=(six hour AND algorithm)) AND (TS=(early OR rapid) AND TS=(discharge) OR TS=(major AND adverse AND cardiac AND events) OR TS=(MACE)) AND (TS=(clinical AND trial) OR TS=(randomized AND controlled AND trial) OR TS=(randomization) OR TS=(random*))		
Sem filtro:		116
Filtro: english, portuguese, spanish		115
TOTAL:115		

SCOPUS		
P		
#1	TITLE-ABS-KEY (chest AND pain)	52.234
#2	TITLE-ABS-KEY ("angina pectoris" OR angina)	102.621
#3	TITLE-ABS-KEY ("acute coronary syndrome")	43.842
#1 OR #2 OR #3		
Sem filtro:		176.604
Filtro: english, portuguese, spanish		145.122
I		
#1	TITLE-ABS-KEY (protocol)	936.380
#2	TITLE-ABS-KEY (algorithms)	2.447.241
#3	TITLE-ABS-KEY ("rule in" AND "rule out")	542
#4	TITLE-ABS-KEY ("heart score")	224
#5	TITLE-ABS-KEY (pathway)	1.226.147
#6	(TITLE-ABS-KEY (accelerated AND diagnostic AND protocol)) OR (TITLE-ABS-KEY (accelerated AND protocol))	4.519
#7	TITLE-ABS-KEY (rapid AND protocol)	31.763
#8	TITLE-ABS-KEY (((0/1-hour OR 1hour OR one AND hour) AND protocol OR (0/1-hour OR 1hour OR one AND hour) AND algorithms))	864
#9	TITLE-ABS-KEY ((2 hour OR two AND hour) AND protocol OR (2 hour OR two AND hour) AND algorithms)	3.979
#10	TITLE-ABS-KEY (((3 hour OR three AND hour) AND protocol OR (3 hour OR three AND hour) AND algorithms))	3.207
#11	TITLE-ABS-KEY (((4 hour OR four AND hour) AND protocol OR (4 hour OR four AND hour) AND algorithms))	2.525
#12	TITLE-ABS-KEY (((5 hour OR five AND hour) AND protocol OR (5 hour OR five AND hour) AND algorithms))	2.845
#13	TITLE-ABS-KEY (((6 hour OR six AND hour) AND protocol OR (6 hour OR six AND hour) AND algorithms))	2.146
#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 #6 OR #7 OR #8 OR #9 OR #10 #11 OR #12 OR #13		

Sem filtro:		4.563.558
Filtro: english, portuguese, spanish		4.261.537
O		
#1	TITLE-ABS-KEY (early AND discharge)	39.866
#2	TITLE-ABS-KEY ("rapid discharge")	425
#3	TITLE-ABS-KEY (major AND adverse AND (cardiac OR heart) AND events)	26.798
#1 OR #2		
Sem filtro:		66.687
Filtro: english, portuguese, spanish		62.659
S		
#1	TITLE-ABS-KEY (clinical AND trial)	1.581.335
#2	(TITLE-ABS-KEY (randomized AND controlled AND trial) OR TITLE-ABS-KEY (randomization) OR TITLE-ABS-KEY (random*))	2.109.088
#1 OR #2		
Sem filtro:		3.036.924
Filtro: english, portuguese, spanish		2.781.809
PICOS		
P AND I AND O AND S		
((TITLE-ABS-KEY (chest AND pain) OR TITLE-ABS-KEY ("angina pectoris" OR angina) OR TITLE-ABS-KEY ("acute coronary syndrome")) AND ((TITLE-ABS-KEY ((protocol) OR (algorithms) OR ("rule in" AND "rule out") OR ("heart score") OR (pathway) OR (accelerated AND diagnostic AND protocol) OR (accelerated AND protocol) OR (rapid AND protocol)) OR TITLE-ABS-KEY (((0/1-hour OR 1hour OR one AND hour) AND protocol) OR ((0/1- hour OR 1hour OR one AND hour) AND algorithms)) OR ((2 hour OR two AND hour) AND protocol) OR ((2 hour OR two AND hour) AND (algorithms)))) OR (TITLE-ABS-KEY ((3 hour OR three AND hour) AND protocol) OR ((3 hour OR three AND hour) AND algorithms)) OR (TITLE-ABS-KEY ((4 hour OR four AND hour) AND protocol) OR ((4 hour OR four AND hour) AND algorithms)) OR (TITLE-ABS-KEY ((5 hour OR five AND hour) AND protocol) OR ((5 hour OR five AND hour) AND algorithms)) OR TITLE-ABS-KEY ((6 hour OR six AND hour) AND protocol) OR ((6 hour OR six AND hour) AND algorithms)))) AND ((TITLE-ABS-KEY (early AND discharge)) OR (TITLE-ABS-KEY ("rapid discharge")) OR (TITLE-ABS-KEY (major AND adverse AND (cardiac OR heart) AND events))) AND ((TITLE-ABS-KEY (clinical AND trial)) OR ((TITLE-ABS-KEY (randomized AND controlled AND trial) OR TITLE-ABS-KEY (randomization) OR TITLE-ABS-KEY (random*)))))		
Sem filtro:		347
Filtro: english, portuguese, spanish		341
TOTAL: 341		

APÊNDICE B - *Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation*

Sumário de Resultados:

Protocolos de dor torácica para alta precoce (em até 6 horas) e segura (sem risco de ECAM em 30 dias) comparado a protocolos usuais ou tratamentos usuais para adultos com dor torácica sugestiva de SCA em departamentos de emergência

Paciente ou população: Adultos com dor torácica sugestiva de SCA

Contexto: Departamento de Emergência

Intervenção: Protocolos de dor torácica para alta precoce (em até 6 horas) e segura (sem risco de ECAM em 30 dias)

Comparação: protocolos usuais ou tratamentos usuais

Desfecho Nº de participantes (estudos)	Efeito relativo (95% CI)	Efeitos absolutos potenciais (95% CI)			Certainty	O que acontece
				Diferença		
Alta precoce avaliado com: Protocolo para alta precoce (ADP) seguimento: média 30 dias Nº de participantes: 824 (2 ECRs) ^a	RR 1.96 (1.47 para 2.62)	População do estudo			⊕⊕⊕○ MODERADA ^{b,c,d,e}	Existe diferença na alta precoce com sucesso entre o protocolo para a alta precoce e o protocolo usual (p<0,001). A evidência sugere que protocolos de dor torácica para alta em até 6 horas e sem risco de ECAM em 30 dias podem ser efetivos na alta precoce. Há confiança moderada no efeito estimado, trabalhos futuros poderão modificar a confiança na estimativa de efeito, podendo, inclusive, modificar a estimativa.
		13.6%	26.6% (19.9 para 35.5)	13.0% mais (6,4 mais para 22 mais)		
		Baixo				
		10.0%	19.6% (14.7 para 26.2)	9.6% mais (4,7 mais para 16,2 mais)		
		Alto				
		50.0%	98.0% (73.5 para 100.0)	48.0% mais (23,5 mais para 81 mais)		
Eventos cardíacos adversos maiores avaliado com: Protocolo para alta precoce (ADP) seguimento: média 30 dias Nº de participantes: 165 (2 ECRs) ^a	não estimável ^f	População do estudo			⊕⊕○○ BAIXA ^{a,f}	Protocolos de dor torácica para alta precoce (em até 6 horas) parecem ser seguros (sem risco de ECAM em 30 dias), porém os resultados são inconclusivos. Sugerimos novos estudos experimentais com amostras maiores.
		0.0%	NaN% (NaN para NaN)	-- (-- para --) ^f		
		Baixo				
		10.0%	0.0% (0.0 para 0.0)	10.0% menos (10 menos para 10 menos)		
		Alto				
		50.0%	0.0% (0.0 para 0.0)	50.0% menos (50 menos para 50 menos)		

* O risco no grupo de intervenção (e seu intervalo de confiança de 95%) é baseado no risco assumido do grupo comparador e o **efeito relativo** da intervenção (e seu IC 95%).

CI: Confidence interval; RR: Risk ratio; HR: Hazard Ratio

GRADE Working Group grades of evidence

High certainty: We are very confident that the true effect lies close to that of the estimate of the effect

Moderate certainty: We are moderately confident in the effect estimate: The true effect is likely to be close to the estimate of the effect, but there is a possibility that it is substantially different

Low certainty: Our confidence in the effect estimate is limited: The true effect may be substantially different from the estimate of the effect

Very low certainty: We have very little confidence in the effect estimate: The true effect is likely to be substantially different from the estimate of effect

Explanations

a. Número reduzido de participantes nos estudos; menos de 300 eventos.

b. Estudos com adequado sigilo de alocação, e cegamento de avaliadores de desfecho. Não houve redução da qualidade, embora tenha havido alguma preocupação sobre a falta de cegamento em alguns estudos, o risco global de viés foi considerado baixo.

c. Não houve heterogeneidade entre os estudos, I=0.

d. A questão abordada foi respondida diretamente pelos estudos disponíveis.

e. Busca ampla, sistematizada e exaustiva. Porém, os estudos incluídos na metanálise foram com tamanho amostral pequenos e maior risco de viés de publicação.

f. Relatado apenas um evento.

ANEXO 1 – INSTRUMENTOS DE AVALIAÇÃO

JBIC Critical Appraisal Checklist for Randomized Controlled Trials

Reviewer _____	Date _____
Author _____	Year _____ Record Number _____

	Yes	No	Unclear	NA
1. Was true randomization used for assignment of participants to treatment groups?	☐	☐	☐	☐
2. Was allocation to treatment groups concealed?	☐	☐	☐	☐
3. Were treatment groups similar at the baseline?	☐	☐	☐	☐
4. Were participants blind to treatment assignment?	☐	☐	☐	☐
5. Were those delivering treatment blind to treatment assignment?	☐	☐	☐	☐
6. Were outcomes assessors blind to treatment assignment?	☐	☐	☐	☐
7. Were treatment groups treated identically other than the intervention of interest?	☐	☐	☐	☐
8. Was follow up complete and if not, were differences between groups in terms of their follow up adequately described and accounted for?	☐	☐	☐	☐
9. Were participants analyzed in the groups to which they were randomized?	☐	☐	☐	☐
10. Were outcomes measured in the same way for treatment groups?	☐	☐	☐	☐
11. Were outcomes measured in a reliable way?	☐	☐	☐	☐
12. Was appropriate statistical analysis used?	☐	☐	☐	☐
13. Was the trial design appropriate, and any deviations from the standard RCT design (individual randomization, parallel groups) accounted for in the conduct and analysis of the trial?	☐	☐	☐	☐

Overall appraisal: Include ☐ Exclude ☐ Seek further info ☐

Comments (Including reason for exclusion)

ANEXO 2 - DOCUMENTOS DE EXTRAÇÃO DOS DADOS

Data Extraction Instrument

JBI Data Extraction Form for Experimental / Observational Studies

Reviewer Date

Author Year

Journal Record Number

Study Method

RCT ☐ Quasi-RCT ☐ Longitudinal ☐
Retrospective ☐ Observational ☐ Other ☐

Participants

Setting

Population

Sample size

Group A Group B

Interventions

Intervention A

Intervention B

Authors Conclusions:

.....
.....

Reviewers Conclusions:

.....
.....

ANEXO 2 - DOCUMENTOS DE EXTRAÇÃO DOS DADOS

Study results

Dichotomous data

Outcome	Intervention () number / total number	Intervention () number / total number

Continuous data

Outcome	Intervention () number / total number	Intervention () number / total number

ANEXO 3 – PRISMA

Section/topic	#	Checklist item	Reported on page #
TITLE			
Title	1	Identify the report as a systematic review, meta-analysis, or both.	
ABSTRACT			
Structured summary	2	Provide a structured summary including, as applicable: background; objectives; data sources; study eligibility criteria; participants, and interventions; study appraisal and synthesis methods; results; limitations; conclusions and implications of key findings; systematic review registration number.	
INTRODUCTION			
Rationale	3	Describe the rationale for the review in the context of what is already known.	
Objectives	4	Provide an explicit statement of questions being addressed with reference to participants, interventions, comparisons, outcomes, and study design (PICOS).	
METHODS			
Protocol and registration	5	Indicate if a review protocol exists, if and where it can be accessed (e.g., Web address), and, if available, provide registration information including registration number.	
Eligibility criteria	6	Specify study characteristics (e.g., PICOS, length of follow-up) and report characteristics (e.g., years considered, language, publication status) used as criteria for eligibility, giving rationale.	
Information sources	7	Describe all information sources (e.g., databases with dates of coverage, contact with study authors to identify additional studies) in the search and date last searched.	
Search	8	Present full electronic search strategy for at least one database, including any limits used, such that it could be repeated.	
Study selection	9	State the process for selecting studies (i.e., screening, eligibility, included in systematic review, and, if applicable, included in the meta-analysis).	
Data collection process	10	Describe method of data extraction from reports (e.g., piloted forms, independently, in duplicate) and any processes for obtaining and confirming data from investigators.	
Data items	11	List and define all variables for which data were sought (e.g., PICOS, funding sources) and any assumptions and simplifications made.	
Risk of bias in individual studies	12	Describe methods used for assessing risk of bias of individual studies (including specification of whether this was done at the study or outcome level), and how this information is to be used in any data synthesis.	
Summary measures	13	State the principal summary measures (e.g., risk ratio, difference in means).	
Synthesis of results	14	Describe the methods of handling data and combining results of studies, if done, including measures of consistency (e.g., I^2) for each meta-analysis.	

Fonte: <http://www.prisma-statement.org/statement.htm>

ANEXO 3 – PRISMA

Section/topic	#	Checklist item	Reported on page #
Risk of bias across studies	15	Specify any assessment of risk of bias that may affect the cumulative evidence (e.g., publication bias, selective reporting within studies).	
Additional analyses	16	Describe methods of additional analyses (e.g., sensitivity or subgroup analyses, meta-regression), if done, indicating which were pre-specified.	
RESULTS			
Study selection	17	Give numbers of studies screened, assessed for eligibility, and included in the review, with reasons for exclusions at each stage, ideally with a flow diagram.	
Study characteristics	18	For each study, present characteristics for which data were extracted (e.g., study size, PICOS, follow-up period) and provide the citations.	
Risk of bias within studies	19	Present data on risk of bias of each study and, if available, any outcome level assessment (see item 12).	
Results of individual studies	20	For all outcomes considered (benefits or harms), present, for each study: (a) simple summary data for each intervention group (b) effect estimates and confidence intervals, ideally with a forest plot.	
Synthesis of results	21	Present results of each meta-analysis done, including confidence intervals and measures of consistency.	
Risk of bias across studies	22	Present results of any assessment of risk of bias across studies (see item 15).	
Additional analysis	23	Give results of additional analyses, if done (e.g., sensitivity or subgroup analyses, meta-regression [see item 16]).	
DISCUSSION			
Summary of evidence	24	Summarize the main findings including the strength of evidence for each main outcome; consider their relevance to key groups (e.g., healthcare providers, users, and policy makers).	
Limitations	25	Discuss limitations at study and outcome level (e.g., risk of bias), and at review-level (e.g., incomplete retrieval of identified research, reporting bias).	
Conclusions	26	Provide a general interpretation of the results in the context of other evidence, and implications for future research.	
FUNDING			
Funding	27	Describe sources of funding for the systematic review and other support (e.g., supply of data); role of funders for the systematic review.	

Fonte: <http://www.prisma-statement.org/statement.htm>

ANEXO 4 – FLUXOGRAMA DA RS SEGUNDO PRISMA

Fonte: <http://www.prisma-statement.org/statement.htm>