

Tratamento medicamentoso do infarto agudo do miocárdio no Hospital de Clínicas de Porto Alegre

Solano Vinícius Berger¹, Daniele Fricke²,
Paulo Dornelles Picon³

OBJETIVO: Determinar a taxa de prescrição de trombolíticos, aspirina, beta-bloqueadores e inibidores da enzima conversora da angiotensina na fase aguda do infarto e, no caso dos três últimos fármacos citados, na profilaxia secundária do infarto agudo do miocárdio.

MATERIAIS E MÉTODOS: As taxas de prescrição foram determinadas mediante revisão de prontuários de todos os pacientes que estiveram internados com o diagnóstico de infarto agudo do miocárdio no Hospital de Clínicas de Porto Alegre entre janeiro de 1996 e fevereiro de 1997.

RESULTADOS: Foram identificados 100 pacientes, com uma idade média de 63 ± 13 anos, 58% homens e 89% brancos. As taxas de prescrição dos fármacos na fase aguda foram: 41% para trombolíticos, 97% para aspirina, 81% para beta-bloqueadores e 38% para inibidores da enzima conversora. As taxas de prescrição na profilaxia secundária foram: 71% para aspirina, 68% para beta-bloqueadores e 45% para inibidores da enzima conversora.

CONCLUSÃO: As taxas de prescrição dos fármacos acima citados ainda encontram-se abaixo dos valores ideais, apesar de serem comparáveis às taxas relatadas na literatura.

Unitermos: Doença arterial coronária; infarto agudo do miocárdio; tratamento.

Drug therapy for acute myocardial infarction at Hospital de Clínicas de Porto Alegre

OBJECTIVE: To determine the prescription rates of thrombolytics, aspirin, beta-adrenergic antagonists and angiotensin-converting-enzyme inhibitors during the acute phase of the infarction, and to determine the prescription rates of aspirin, beta-adrenergic antagonists, and angiotensin-converting-enzyme inhibitors for secondary prophylaxis.

MATERIALS AND METHODS: The prescription rates were determined by reviewing the medical records of all patients whose diagnosis of acute myocardial infarction was made at Hospital de Clínicas de Porto Alegre from January 1996 to February 1997.

RESULTS: We identified 100 patients, with a mean age of 63 ± 13 years, 58% men and 89% white. The drug prescription rates in the acute phase were: 41% for thrombolytics, 97% for aspirin, 81% for beta-adrenergic antagonists and 38% for

¹ Faculdade de Medicina da Universidade Federal do Rio Grande do Sul.

² Faculdade de Medicina da Pontifícia Universidade Católica do Rio Grande do Sul; bolsista de iniciação científica da FAPERGS.

³ Departamento de Farmacologia, Universidade Federal do Rio Grande do Sul. Correspondência: Prof. Paulo Dornelles Picon, Hospital de Clínicas de Porto Alegre, Rua Ramiro Barcelos 2350, 9º andar, sala 947, CEP 90035-003, Porto Alegre, RS, Brasil. Fone: +55-51-316-8491/981-1330. Email: ppicon@hcpa.ufrgs.br

angiotensin-converting-enzyme inhibitors. The secondary prophylaxis prescription rates were: 71% for aspirin, 68% for beta-adrenergic antagonists and 45% for angiotensin-converting-enzyme inhibitors.

CONCLUSION: The prescription rates for the drugs listed above are still below the ideal ranges, although they are comparable to the rates reported in the medical literature.

Key-words: Coronary artery disease; acute myocardial infarction; treatment.

Revista HCPA 1998;18 (2): 188-97

Introdução

Apesar do declínio na incidência de infarto agudo do miocárdio (IAM) nas últimas décadas, este ainda continua sendo a principal causa de morte no Brasil, no Rio Grande do Sul e em países desenvolvidos (1,2). A mortalidade por IAM é de aproximadamente 30%, sendo que metade das mortes ocorrem antes do indivíduo chegar ao hospital (3). Dentre os pacientes hospitalizados por IAM, 7 a 15% morrem durante a hospitalização e outros 7 a 15% morrem no ano seguinte (4). Vários fatores têm sido implicados como responsáveis por este declínio nas taxas de IAM, destacando-se alterações no estilo de vida, cessação do tabagismo, desfibrilação precoce, tratamento da hipertensão arterial sistêmica e da angina pectoris e tratamento farmacológico do IAM.

O tratamento farmacológico do IAM é responsável por uma redução de até 30% na mortalidade (3). Este aumento da sobrevivência está associado ao uso de trombolíticos (5-10), aspirina (5-10), beta-bloqueadores (11-13) e inibidores da enzima conversora da angiotensina (IECA) (14-16) na fase aguda do IAM, bem como ao uso de aspirina (17), beta-bloqueadores (18,19) e IECA (20-21) após o IAM (profilaxia secundária).

As taxas de prescrição destas drogas em pacientes infartados (23-32) demonstram que, apesar das evidências, a prescrição destas no IAM ainda está aquém do esperado em vários países.

Os objetivos deste estudo foram determinar as taxas de prescrição de trombolíticos, beta-bloqueadores, aspirina e IECA durante e após o IAM em pacientes internados no Hospital de Clínicas de Porto Alegre (HCPA), um hospital geral universitário,

entre janeiro de 1996 e fevereiro de 1997, e identificar fatores associados à decisão de prescrever ou não estas drogas.

Materiais e métodos

A amostra constituiu-se de pacientes internados por IAM no HCPA entre janeiro de 1996 e fevereiro de 1997. Os casos foram identificados junto ao Serviço de Arquivos Médicos através do CID correspondente. O diagnóstico de IAM foi confirmado pelo método de lezzoni (33), segundo o qual o paciente deve apresentar pelo menos dois dos três critérios seguintes: 1) sintomas típicos (por exemplo, dor torácica, desconforto, pressão ou peso; irradiação para braço, pescoço ou mandíbula; náuseas e vômitos; sudorese; dispnéia; sensação de morte iminente); 2) alterações eletrocardiográficas (por exemplo, ondas Q novas; elevação ou depressão progressiva do segmento ST; inversão progressiva de onda T); 3) níveis anormais de enzimas cardíacas (elevação da subfração MB da enzima creatina-quinase).

Foram excluídos pacientes com doença terminal (quando nos registros médicos estava explicitado que o paciente era terminal, ou tinha expectativa de vida menor do que 6 meses, ou havia ordem de somente prestar tratamento paliativo ou de não ressuscitar), pacientes que morreram na chegada, que foram transferidos de outro hospital ou que tinham sofrido o IAM 2 semanas antes da admissão.

Foi elaborado um instrumento de coleta de dados, no qual constavam: idade, sexo, cor, critérios diagnósticos de IAM, tempo desde o início dos sintomas até a admissão, medicações utilizadas nas primeiras 24 horas, medicações prescritas na alta, estado clínico na alta,

Quadro 1. Contra-indicações aos fármacos avaliados**Trombolíticos**

Sangramento interno ativo, suspeita de dissecação de aorta, ressuscitação cardiopulmonar traumática ou prolongada, neoplasia intracraniana, condições oftálmicas hemorrágicas, gravidez, reações alérgicas prévias a trombolíticos, pressão sistólica sustentadamente > 180 mmHg ou diastólica > 110 mmHg, qualquer pressão > 200/120 mmHg na admissão, trauma ou cirurgia nas 2 últimas semanas, início do IAM há mais de 12 h.

Aspirina

História de acidente vascular encefálico hemorrágico, sangramento ativo durante hospitalização, história de sangramento gastrointestinal, presença de sangramento retal, alergia à aspirina, creatinina sérica > 265,2 mmol/L, contagem de plaquetas < 100.000/L e hematócrito < 30 %.

Beta-bloqueadores

Bradycardia, pressão sistólica < 100 mmHg, insuficiência cardíaca grave, broncoespasmo grave, sinais de hipoperfusão periférica, anormalidades na condução atrioventricular, história de reação adversa a beta-bloqueador.

Inibidores da enzima conversora da angiotensina (IECA)

História de hipersensibilidade prévia, tosse desencadeada por IECA, pneumonite, Insuficiência renal, estenose de artéria renal bilateral, hipotensão severa.

complicações hospitalares, procedimentos hospitalares, tempo de internação no CTI, fatores de risco cardiovasculares, condições comórbidas, fração de ejeção ventricular e contra-indicações às drogas (Quadro 1). Os dados foram obtidos mediante revisão dos prontuários dos pacientes.

Após a alta, os pacientes foram reavaliados mediante contato telefônico ou retorno ambulatorial, alcançando um tempo médio de seguimento de $7,7 \pm 3,3$ meses. No seguimento, buscou-se determinar a sobrevida e desenvolvimento de complicações clínicas (reinfarto, angina pectoris, insuficiência cardíaca descompensada, acidente vascular encefálico, arritmia, necessidade de ACTP ou CRM).

O banco de dados e a análise estatística foram realizados no programa Epi-Info versão 6.03. A taxa de prescrição destes fármacos na fase aguda do IAM foi definida como a porcentagem de pacientes sem contra-indicações e que receberam as drogas indicadas nas primeiras 24 horas de internação. A taxa

de prescrição destes fármacos na profilaxia secundária do IAM foi definida como a porcentagem de pacientes sem contra-indicações e que receberam a recomendação de utilizar as drogas indicadas no momento da alta ou na primeira consulta ambulatorial, quando os dados a respeito desta estavam disponíveis no prontuário dos mesmos. Para avaliação dos fatores relacionados ao uso ou não destas drogas, foi utilizado o teste t de student para variáveis contínuas e o teste do qui-quadrado para variáveis categóricas.

O estudo foi previamente aprovado pela Comissão Científica e Comissão de Pesquisa e Ética em Saúde do Grupo de Pesquisa e Pós-Graduação do HCPA.

Resultados

A partir do Código 41092 da Nona Classificação Internacional de Doenças, o Serviço de Arquivo Médico do HCPA identificou 121 casos de IAM entre janeiro de 1996 e

Tabela 1. Características da amostra estudada (n=100)

Variáveis	Valores
Duração da internação (dias)	
Total	14,2 ± 9,4
No CTI	4,8 ± 5,7
Mortalidade intra-hospitalar (%)	15
Mortalidade em 7,7 ± 3,3 meses (%)	23,9
Diagnóstico (%)	
Sintomas	100
Enzimas	85
Eletrocardiograma	92
Duração dos sintomas (horas)	20,8 ± 36,8
Duração dos sintomas (%)	
< 2 horas	29
2 - 6 horas	25
> 6 horas	46
Fatores de risco (%)	
Hipertensão	67
Tabagismo	53
Diabete	28
Dislipidemia	25
Infarto prévio	17
História familiar	12
Fração de ejeção média (%)	50,3 ± 15,2
Complicações Intra-hospitalares (%)	
Dor torácica recorrente	29
Hipotensão	26
Insuficiência cardíaca congestiva	20
Fibrilação atrial	10
Choque	9
Aneurisma ventricular	3
Trombo intra-cardíaco	3
Hemorragia	3
Acidente vascular encefálico	1
Ruptura de septo ventricular	1
Procedimentos intra-hospitalares (%)	
Cateterismo cardíaco	43
Angioplastia coronária	10
Cirurgia de revascularização miocárdica	6

fevereiro de 1997. Excluindo-se pacientes em que o diagnóstico de IAM não foi confirmado ou que preenchiam os critérios de exclusão, restaram 100 pacientes, que foram considerados para a análise.

A idade média dos pacientes foi de 62,9 ± 12,8 anos, sendo 58% homens e 89% brancos. A duração média de internação foi de 14,2 ± 9,4 dias, sendo que destes 4,8 ± 5,7 dias foram no CTI. A mortalidade intra-hospitalar foi de 15%. Dentre os pacientes que tiveram alta hospitalar (n=85), 73 (86%) puderam ser reavaliados, num tempo médio de seguimento de 7,7 ± 3,3 meses; a mortalidade em 7,7 ± 3,3 meses foi de 23,9% (21/88). Em média, o tempo entre o início dos

sintomas e o atendimento no HCPA foi de 20,8 ± 36,8 horas, sendo que em 46 % dos pacientes este tempo foi superior a 6 horas. Sessenta e sete por cento dos pacientes eram hipertensos, 53% tabagistas, 28% diabéticos, 25% dislipidêmicos, 17% tinham história de IAM prévio e 12% tinham história familiar de cardiopatia isquêmica. A fração de ejeção ventricular média foi de 50,3 ± 15,2 %. Dentre as complicações intra-hospitalares observadas, 29% dos pacientes apresentaram dor torácica recorrente, 26% hipotensão, 20% insuficiência cardíaca, 10% fibrilação atrial e 9% choque (Tabela 1).

Quarenta e três por cento dos pacientes foram submetidos a cateterismo cardíaco, 10%

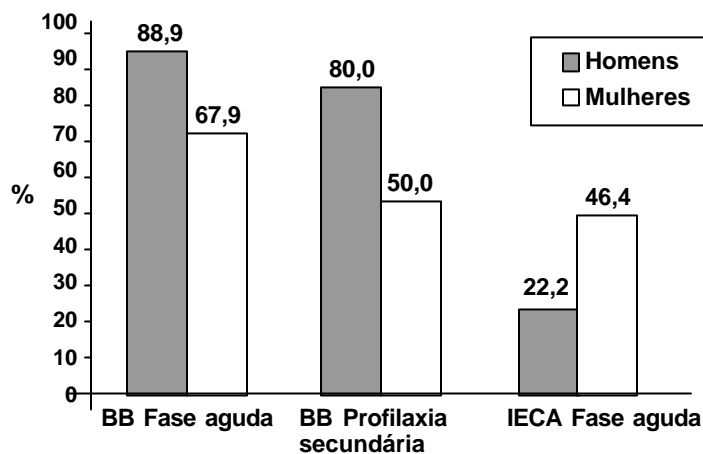


Figura 1. Comparação das taxas de prescrição de beta-bloqueadores e IECA entre homens e mulheres. BB = Beta-bloqueador; IECA = Inibidor da enzima conversora da angiotensina.

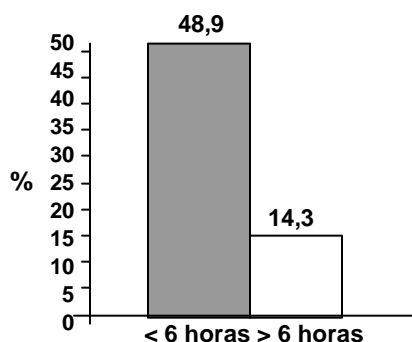


Figura 2. Comparação das taxas de prescrição de trombolíticos conforme o tempo entre o início dos sintomas e o atendimento no HCPA.

à angioplastia coronária e 6% a cirurgia de revascularização (Tabela 1). A realização de um destes três procedimentos foi mais freqüente em pacientes que apresentaram dor torácica recorrente (OR=5,48; IC 95%: 1,91-16,14; $p=0,0006$) e fração de ejeção $\leq 40\%$ (OR=3,15; IC 95%: 1,02-9,96; $P = 0,023$), enquanto que pacientes com 75 anos ou mais apresentaram uma menor probabilidade de realizar procedimentos (OR=0,25; IC 95%:0,07 - 0,82; $P = 0,009$). Não houve relação entre realização de procedimentos e outras complicações intra-hospitalares, fatores de risco, duração dos sintomas ou mortalidade intra-hospitalar e no seguimento (Tabela 2).

A mortalidade intra-hospitalar correlacionou-se positivamente com o desenvolvimento de hipotensão (OR=8,50; IC 95%: 2,22 - 34,27; $P = 0,0004$) e insuficiência cardíaca (OR=4,78; IC 95%: 1,26 - 18,28;

$P=0,015$), e apresentou uma tendência a ser maior em pacientes com fração de ejeção baixa ($P=0,06$). A mortalidade no seguimento (7,7 \pm 3,3 meses) foi maior em pacientes com fração de ejeção $\leq 40\%$ (OR=6,24; IC 95%: 1,41 - 27,58; $P=0,0047$), com insuficiência cardíaca (OR=2,61; IC 95%: 1,26 - 5,43; $P=0,011$), que desenvolveram hipotensão (OR=2,92; IC 95% 1,52 - 5,63; $P=0,001$) ou choque (OR=5,40; IC 95% 3,12-9,34; $P<0,0001$) durante a internação. As demais complicações, a duração dos sintomas e a realização de procedimentos não interferiram na mortalidade intra-hospitalar e no seguimento.

As taxas de prescrição correta (ou seja, em pacientes sem contra-indicações e que receberam as drogas) na fase aguda foram: 41% para trombolíticos, 96,6% para aspirina, 80,8% para beta-bloqueadores e 38,3% para IECA; na profilaxia secundária, as taxas de prescrição fo-

Tabela 2. Fatores associados à realização de procedimentos intra-hospitalares^a

Fatores	Odds Ratio	IC 95%	p
Idade ≥ 75 anos	0,25	0,07 - 0,82	0,009
Insuficiência Cardíaca	1,74	0,58 - 5,27	0,39
Fibrilação Atrial	1,31	0,30 - 5,77	0,94
Dor Torácica Recorrente	5,48	1,91 - 16,14	0,0006
Parada Cárdio-Respiratória	0,59	0,16 - 2,12	0,53
Hipotensão	0,74	0,26 - 2,02	0,67
Choque	1,67	0,35 - 8,13	0,70
Fração de Ejeção ≤ 40%	3,15	1,02 - 8,13	0,023
Hipertensão	0,65	0,26 - 1,65	0,43
Diabete	1,67	0,63 - 4,46	0,36
Dislipidemia	1,50	0,55 - 4,15	0,52
Tabagismo	0,66	0,27 - 1,59	0,40
Infarto Prévio	1,51	0,47 - 4,91	0,61

^aCateterismo cardíaco, angioplastia coronária ou cirurgia de revascularização miocárdica.

ram: 70,7% para aspirina, 68,2% para beta-bloqueadores e 45,2% para IECA (Tabela 3). Dentre os 100 pacientes analisados, 14 sofreram o IAM enquanto estavam internados no

HCPA por outros motivos; destes, 10 não apresentavam contra-indicações ao uso de trombolíticos, porém somente um (10%) recebeu a medicação. As taxas de prescrição incorreta (ou

Tabela 3. Taxas de prescrição dos fármacos em estudo em pacientes sem contra-indicações

Fármacos	Na Fase Aguda (%)	Na Profilaxia Secundária (%)
Trombolíticos	41,0 (25/61)	-
Aspirina	96,6 (85/88)	70,7 (53/75)
Beta-bloqueadores	80,8 (59/73)	68,2 (45/66)
IECA	38,3 (36/94)	45,2 (14/31) *

IECA = Inibidores da enzima conversora da angiotensina* em pacientes com fração de ejeção ventricular < 40 %.

Tabela 4. Taxas de prescrição dos fármacos em estudo em pacientes com contra-indicações

Fármacos	Na Fase Aguda (%)	Na profilaxia Secundária (%)
Trombolíticos	13,5 (5/37)	-
Aspirina	33,3 (3/9)	55,6 (5/9)
Beta-bloqueadores	12,5 (3/24)	33,3 (6/18)
IECA	33,3 (1/3)	0 (0/2)

IECA = Inibidores da enzima conversora da angiotensina.

seja, pacientes com contra-indicação e que receberam as drogas) na fase aguda foram: 13,5% para trombolíticos, 33,3% para aspirina, 12,5% para beta-bloqueadores e 33,3% para IECA; na profilaxia secundária, as taxas de prescrição incorreta foram: 55,6% para aspirina, 33,3% para beta-bloqueadores e 0% para IECA (Tabela 4).

Realizamos também a análise de fatores demográficos (idade, sexo e cor) e do tempo entre o início dos sintomas e atendimento no HCPA, com o objetivo de determinar se estes fatores interferiram na prescrição destas drogas. Observamos que os homens apresentaram uma maior probabilidade de receber beta-bloqueadores em comparação com as mulheres, tanto na fase aguda (OR = 1,31; IC 1,01-1,72; $P=0,03$) quanto na profilaxia secundária (OR = 1,60; IC 95%: 1,06 - 2,42; $P=0,011$), e tiveram menor probabilidade de receber IECA na fase aguda (OR = 0,57; IC 95%: 0,34 - 0,95; $P=0,029$) (Figura 1). Além disso, os pacientes que foram atendidos no HCPA menos de 6 horas após o início dos sintomas tiveram uma maior probabilidade de receber trombolíticos (OR = 3,43; IC 95%: 1,02 - 12,77; $P=0,021$) (Figura 2). Os fatores idade e cor não tiveram influência na decisão de prescrever ou não estas drogas.

Discussão

Este estudo, o primeiro estudo observacional realizado no HCPA enfocando taxas de prescrição medicamentosa envolvendo todos os casos de IAM que ocorreram no período de 1 ano, mostra que uma boa parcela dos pacientes internados por IAM no HCPA, elegíveis para o tratamento com trombolíticos, aspirina, beta-bloqueadores e IECA, estão sendo subtratados. Mesmo assim, os resultados aqui apresentados são muito semelhantes aos relatados na literatura nacional (34,35) e internacional (23-32) para estudos semelhantes (retrospectivos, feitos com base em revisão de prontuários médicos). Algumas taxas de prescrição encontram-se inclusive acima das encontradas na literatura, como é o caso da prescrição de beta-bloqueadores e aspirina na fase aguda do IAM (81% e 97%, respectivamente). As mortalidades intra-hospitalar (15% - 15/100) e no seguimento (23,9% - 21/88) encontram-se também dentro dos valores referidos em países desenvolvidos, onde as taxas variam de 7 a 15% de mortalidade

intra-hospitalar e mais 7 a 15% no ano seguinte (4). Em nosso estudo, a presença de insuficiência cardíaca e/ou hipotensão determinou um pior prognóstico durante a internação, enquanto a presença de fração de ejeção baixa e o desenvolvimento de insuficiência cardíaca, hipotensão e choque aumentaram a probabilidade de morte em 7,7 meses, podendo estes serem utilizados como fatores preditores de mortalidade em pacientes.

Um dado chamativo é o tempo médio entre o início dos sintomas e o atendimento no HCPA, que foi de 20,8 horas, além de 46% dos pacientes chegarem ao hospital com mais de 6 horas de evolução dos sintomas. Acreditamos que esta alta média obtida decorra principalmente de fatores sócio-culturais, já que sabemos que o grau de instrução e conhecimento sobre doenças é baixo em nosso meio, além do sistema de transporte e assistência pré-hospitalar a emergências médicas serem precários.

Os pacientes do sexo masculino apresentaram uma chance aumentada de receberem beta-bloqueadores, tanto na fase aguda quanto na profilaxia secundária, o que é consistente com dados da literatura que mostram que as mulheres tendem a ser subtratadas (25,34). Não há explicações definidas para este achado; uma hipótese seria o fato dos grandes ensaios clínicos que demonstram o benefício do uso destas drogas terem sido feitos com populações predominantemente masculinas (36). Em contrapartida, os homens também apresentaram uma menor chance de receberem IECA na fase aguda do IAM; a explicação para este achado foge ao nosso alcance, já que existem poucos estudos sobre taxas de prescrição de IECA na fase aguda.

O fator idade não interferiu na decisão de prescrever ou não os fármacos. Neste ponto, os dados da literatura são conflitantes, já que alguns estudos mostraram taxas de prescrição menores em pacientes de idade mais avançada (25,34), enquanto outros não observaram relação entre idade e prescrição (35). Entretanto, em nosso estudo, os pacientes acima de 75 anos foram menos submetidos a cateterismo cardíaco, angioplastia coronária e cirurgia de revascularização, o que é um dado importante, pois nestes pacientes deve-se investir tanto quanto em pacientes mais jovens, visto que eles também se beneficiam deste tipo de intervenção.

A cor dos pacientes igualmente não interferiu na decisão de prescrever.

Cabe ressaltar a limitação deste tipo de estudo, baseado na revisão de registros médicos de pacientes. Estudos deste tipo podem subestimar a real taxa de prescrição destas drogas por dois motivos: 1) o paciente pode apresentar alguma contra-indicação que não foi transcrita para o prontuário e, portanto, pacientes inelegíveis são analisados como elegíveis; 2) as notas de alta, de onde foi retirada boa parte dos dados a respeito da prescrição dos fármacos na profilaxia secundária, são preenchidas muito precariamente, principalmente na seção "recomendações na alta". O tamanho da amostra, que é pequeno, reflete a situação do HCPA como hospital geral que atende à demanda de várias especialidades clínicas e cirúrgicas.

Devem ser feitos esforços para que as taxas de prescrição destes fármacos sejam ainda maiores, o que provavelmente levaria a uma diminuição na morbidade e mortalidade nestes pacientes. O estímulo à prescrição pode ser feito na forma de programas como o realizado em Sheffield, Inglaterra (27), onde um simples adesivo colocado junto aos registros médicos dos pacientes pós-IAM lembra os médicos sobre o uso de drogas na profilaxia secundária aumentou as taxas de prescrição destas em até 75%.

Agradecimentos. À Fundação de Amparo à Pesquisa do Rio Grande do Sul (FAPERGS) pelo apoio financeiro sob a forma de Bolsa de Iniciação Científica.

Referências

1. Grassi PR. Estatísticas em Saúde – Mortalidade. Núcleo de Informação em Saúde RS, SSMA. Porto Alegre, vol. 22, 1997.
2. Goldman L, Cook EF. The decline in ischemic heart disease mortality rates: an analysis of the comparative effects of medical interventions and changes in lifestyle. *Ann Intern Med* 1984;101:825-36.
3. Hennekens CH, Albert CM, Godfried SL, Gaziano JM, Burning JE. Adjunctive drug therapy of acute myocardial infarction - evidence from clinical trials. *N Engl J Med* 1996;335:1660-7.
4. Moss AJ, Benhorin J. Prognosis and management after a first myocardial infarction. *N Engl J Med* 1990;322:743-53.
5. (Second International Study of Infarct Survival) Collaborative Group. Randomised trial of intravenous streptokinase, oral aspirin, both, or neither among 17 187 cases of suspected acute myocardial infarction: ISIS-2. *Lancet* 1988;2:349-60.
6. Gruppo Italiano per lo Studio della Streptochinasi nell'Infarto Miocardico (GISSI). Effectiveness of intravenous thrombolytic treatment in acute myocardial infarction. *Lancet* 1986;1:397-402.
7. Gruppo Italiano per lo Studio della Sopravvivenza nell'Infarto Miocardico. GISSI-2: A factorial randomised trial of alteplase versus streptokinase and heparin versus no heparin among 12490 patients with acute myocardial infarction. *Lancet* 1990;336:65-71.
8. ISIS-3 (Third International Study of Infarct Survival) Collaborative Group. ISIS-3: A randomised comparison of streptokinase vs tissue plasminogen activator vs anistreplase and of aspirin plus heparin vs aspirin alone among 41299 cases of suspected acute myocardial infarction. *Lancet* 1992;339:753-70.
9. The GUSTO Investigators. An international randomised trial comparing four thrombolytic strategies for acute myocardial infarction. *N Engl J Med* 1993;329:673-82.
10. Collins R, Peto R, Baigent C, Sleight P. Aspirin, heparin, and fibrinolytic therapy in suspected acute myocardial infarction. *N Engl J Med* 1997; 336:847-60.
11. ISIS-1 (First International Study of Infarct Survival) Collaborative Group. Randomised trial of intravenous atenolol among 16027 cases of suspected acute myocardial infarction: ISIS-1. *Lancet* 1986;2:57-66.
12. The MIAMI Trial Research Group. Metoprolol in Acute Myocardial Infarction (MIAMI): a randomised placebo-controlled international trial. *Eur Heart J* 1985; 6:199-226.
13. Roberts R, Rogers WJ, Mueller HS . Immediate versus deferred beta-blockade following thrombolytic therapy in patients with acute myocardial infarction: results of the Thrombolysis in Myocardial Infarction (TIMI) II-B Study. *Circulation* 1991;83:422-37.
14. ISIS-4 (Fourth International Study of Infarct Survival) Collaborative Group. ISIS-4: A randomised factorial trial assessing early oral captopril, oral mononitrate, and intravenous magnesium sulphate in 58050 patients with suspected acute myocardial infarction. *Lancet* 1995;345:669-85.

15. Gruppo Italiano per lo Studio della sopravvivenza nell'Infarto Miocardico. GISSI-3: effects of lisinopril and transdermal glyceryl trinitrate singly and together on 6-week mortality and ventricular function after acute myocardial infarction. *Lancet* 1994;343:1115-22.
16. Swedberg K, Held P, Kjeksus J, Rasmussen K, Rydén L, Wedel H. Effects of the early administration of enalapril on mortality in patients with acute myocardial infarction: results of the Cooperative New Scandinavian Enalapril Survival Study II (CONSENSUS II). *N Engl J Med* 1992;327:678-84.
17. Antiplatelet Trialists' Collaboration. Collaborative overview of randomized trials of antiplatelet therapy. I. Prevention of death, myocardial infarction, and stroke by prolonged antiplatelet therapy in various categories of patients. *BMJ* 1994;308:81-106.
18. The Norwegian Multicenter Study Group. Timolol-induced reduction in mortality and reinfarction in patients surviving acute myocardial infarction. *N Engl J Med* 1981;304:801-7.
19. Beta-Blocker Heart Attack Trial Research Group. A randomised trial of propranolol in patients with acute myocardial infarction. I. Mortality results. *JAMA* 1982; 247:1707-14.
20. Pfeffer MA, Braunwald E, Moyé LA. Effect of captopril on mortality and morbidity in patients with left ventricular dysfunction after myocardial infarction. *N Engl J Med* 1992; 237:669-77.
21. The Acute Infarction Ramipril Efficacy (AIRE) Study Investigators. Effect of ramipril on mortality and morbidity of survival of acute myocardial infarction with clinical evidence of heart failure. *Lancet* 1993;342:821-8.
22. Kober L, Torp-Pedersen C, Carlsen JE. A clinical trial of the angiotensin-converting-enzyme inhibitor trandolapril in patients with left ventricular dysfunction after myocardial infarction. *N Engl J Med* 1995; 333:1670-6.
23. Ayanian JZ, Hauptman PJ, Guadagnoli E, Antman EM, Pashos CL, McNeil BJ. Knowledge and practices of generalist and specialist physicians regarding drug therapy for acute myocardial infarction. *N Engl J Med* 1994; 331:1136-42.
24. Krumholz HM, Radford MJ, Ellerbeck EF, Hennen J, Meehan TP, Petrillo M, et al. Aspirin for secondary prevention after acute myocardial infarction in the elderly: prescribed use and outcomes. *Ann Intern Med* 1996;124:292-8.
25. McLaughlin TJ, Soumerai SB, Willison DJ, Gurwitz JH, Borbas C, Guadagnoli E, et al. Adherence to national guidelines for drug treatment of suspected acute myocardial infarction. *Arch Intern Med* 1996;156:799-805.
26. Pashos CL, Normand SLT, Garfinkle JB, Newhouse JP, Epstein AM, McNeil BJ. Trends in the use of drug therapies in patients with acute myocardial infarction: 1998 to 1992. *J Am Coll Cardiol* 1994;23:1023.
27. Smith J, Channer KS. Increasing prescription of drugs for secondary prevention after myocardial infarction. *BMJ* 1995;311:917-8.
28. Meehan TP, Hennen J, Radford MJ, Petrillo MK, Elstein P, Ballard DJ. Process and outcome of care for acute myocardial infarction among Medicare Beneficiaries in Connecticut: a quality improvement demonstration project. *Ann Intern Med* 1995; 122:928-36.
29. Eccles M, Bradshaw C. Use of secondary prophylaxis against myocardial infarction in the north of England. *BMJ* 1991;302:91-2.
30. Lamas GA, Pfeffer MA, Hamm P, Wertheimer J, Rouleau JL, Braunwald E. Do the results of randomized clinical trials of cardiovascular drugs influence medical practice? *N Engl J Med* 1992;327:241-7.
31. Ellerbeck EF, Jencks SF, Radford MJ, Kresowik TF, Craig AS, Gold JA. Quality of care for Medicare patients with acute myocardial infarction. A four-state pilot study from the Cooperative Cardiovascular Project. *JAMA* 1995;273:1509-14.
32. European Secondary Prevention Study Group. Translation of clinical trials into practice: a European population-based study of the use of thrombolysis for acute myocardial infarction. *Lancet* 1996; 347:1203-7.
33. Iezzoni LI, Burnside S, Sickles L, Moskowitz MA, Sawitz E, Levine PA. Coding of acute myocardial infarction. Clinical and policy implications. *Ann Intern Med* 1988;109:745-51.
34. Passos LC, Souza CAM, Cercato C, Oliveira A, Esteves JP, Feitosa G. Frequência de Utilização e Razões de Exclusão da Terapia Trombolítica no Infarto Agudo do Miocárdio em Salvador - Bahia. *Arq Bras Cardiol* 1996; 66(5):257-61.
35. Veludo ET, Marques VC, Simões MV. Perfil Clínico, Cinecoronariográfico e Evolutivo Precoce de Pacientes Jovens com Infarto Agudo do Miocárdio na Era Trombolítica. *Arq Bras Cardiol* 1997; 68(6):401-5.
36. Gurwitz JM, Col NF, Avorn J. The exclusion of the elderly and women from clinical trials in acute myocardial infarction. *JAMA* 1992;268:1460-7.