



Hospital de Clínicas de Porto Alegre
Programa de Residência Médica de Anestesiologia

Experiência do Serviço de Anestesiologia (SAMPE) na coparticipação de ensaio clínico randomizado multicêntrico (OPTIMISE II)

Trabalho de Conclusão de Residência apresentado ao Programa de Residência Médica do Hospital de Clínicas de Porto Alegre como requisito parcial para a obtenção do título de especialista em Anestesiologia.

Gabriela Horbe Wachholz
Guilherme de Araújo

Orientação: Profa. Dra. Luciana Paula Cadore Stefani

Porto Alegre
2024

CIP - Catalogação na Publicação

De Araújo , Guilherme
Experiência do Serviço de Anestesiologia (SAMPE) na
coparticipação de ensaio clínico randomizado
multicêntrico (OPTIMISE II) / Guilherme De Araújo . --
2024.
31 f.
Orientadora: Luciana Paula Cadore Stefani.

Trabalho de conclusão de curso (Especialização) --
Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Hospital de
Clínicas de Porto Alegre, Residência médica , Porto
Alegre, BR-RS, 2024.

1. Hemodinamica . 2. Complicações pós operatórias.
3. Monitorização minimamente invasiva. I. Stefani,
Luciana Paula Cadore, orient. II. Título.

Elaborada pelo Sistema de Geração Automática de Ficha Catalográfica da UFRGS com os dados fornecidos pelo(a) autor(a).

Aos nossos mestres pela paciência e inquestionável ímpeto em lapidar a formação de seus residentes.
Aos nossos familiares pela compreensão, suporte e amor nos momentos de distância e abdicção.

Abstract

Introduction: Approximately 310 million people undergo surgical procedures annually. Elderly patients with comorbidities undergoing gastrointestinal procedures are at a higher risk of postoperative complications. In this context, precise fluid and vasopressor management is crucial to improve tissue perfusion and theoretically reduce the risk of complications through well-established hemodynamic goals. Hemodynamic goal-directed therapy (HGDT) is a strategy aimed at optimizing volumetric status to improve perioperative outcomes. It involves invasive or non-invasive measures to guide fluid therapy during anesthesia and postoperative care in the intensive care setting.

Methods: This study discusses the methodology of the OPTIMISE II trial, a multicenter, open-label, controlled, and randomized study conducted globally in hospitals performing major elective gastrointestinal surgeries. The primary objective was to determine whether minimally invasive cardiac output monitoring, combined with low-dose inotropic infusion, reduces the incidence of postoperative infections within 30 days after randomization. The primary outcome was defined as infections (surgical site, pneumonia, urinary, bloodstream) with Clavien-Dindo grade II or higher within 30 days post-randomization.

Results: The overall results of the main study, encompassing multiple hospitals, have been concluded and are pending publication. In the Hospital de Clínicas de Porto Alegre (HCPA), 56 patients were included, with 26 in the intervention group and 28 in the control group. The intervention group showed a comparable use of balanced solutions and NaCl 0.9% intraoperatively, while the control group preferred balanced solutions. Postoperatively, the intervention group continued with balanced solutions, while the control group adopted NaCl 0.9%. Inotropes were exclusively used in the intervention group (100%), with 26.9% requiring reduction due to tachycardia. The control group did not use inotropes but opted for other vasopressors. The intervention group had a lower infection rate at 30 days (26%) compared to the control group (50%), but a higher incidence of cardiac events in 24 hours and 30 days. Mortality rates at 30 and 180 days were comparable between groups.

Conclusion: While no study model is flawless, participating in well-designed multicenter trials offers substantial benefits, outweighing potential systematic errors. This study contributed to the institutional experience in global research and highlighted potential challenges for future studies. The Hospital de Clínicas de Porto Alegre remains committed to contributing to international medical science, emphasizing the importance of participating in rigorous trials for advancing medical knowledge and patient care.

Resumo

Introdução: Aproximadamente 310 milhões de pessoas passam por procedimentos cirúrgicos anualmente. Pacientes idosos com comorbidades submetidos a procedimentos gastrointestinais têm maior risco de complicações pós-operatórias. Nesse contexto, a gestão precisa de fluidos e vasopressores é crucial para melhorar a perfusão tecidual e teoricamente reduzir o risco de complicações por meio de metas hemodinâmicas bem estabelecidas. A terapia guiada por metas hemodinâmicas (TGMH) é uma estratégia voltada para otimizar o status volumétrico a fim de melhorar os resultados perioperatórios. Envolve medidas invasivas ou não invasivas para guiar a terapia de fluidos durante a anestesia e os cuidados pós-operatórios na unidade de terapia intensiva.

Métodos: Este estudo discute a metodologia do ensaio clínico OPTIMISE II, um estudo multicêntrico, aberto, controlado e randomizado conduzido globalmente em hospitais que realizam cirurgias gastrointestinais eletivas de grande porte. O objetivo principal foi determinar se o monitoramento minimamente invasivo do débito cardíaco, combinado com infusão de inotrópicos em baixas doses, reduz a incidência de infecções pós-operatórias dentro de 30 dias após a randomização. O desfecho primário foi definido como infecções (sítio cirúrgico, pneumonia, urinária, corrente sanguínea) com grau II ou superior na escala de complicações cirúrgicas de Clavien-Dindo dentro de 30 dias pós-randomização.

Resultados: Os resultados gerais do estudo principal, envolvendo vários hospitais, foram concluídos e aguardam publicação. No Hospital de Clínicas de Porto Alegre (HCPA), 56 pacientes foram incluídos, sendo 26 no grupo de intervenção e 28 no grupo controle. O grupo de intervenção mostrou uma utilização comparável de soluções balanceadas e NaCl 0,9% intraoperatórias, enquanto o grupo controle preferiu soluções balanceadas. No pós-operatório, o grupo de intervenção continuou com soluções balanceadas, enquanto o grupo controle adotou NaCl 0,9%. Os inotrópicos foram usados exclusivamente no grupo de intervenção (100%), com 26,9% necessitando de redução devido à taquicardia. O grupo controle não utilizou inotrópicos, mas optou por outros vasopressores. O grupo de intervenção teve uma taxa menor de infecção em 30 dias (26%) em comparação com o grupo controle (50%), mas uma maior incidência de eventos cardíacos em 24 horas e 30 dias. As taxas de mortalidade em 30 e 180 dias foram comparáveis entre os grupos.

Conclusão: Embora nenhum modelo de estudo seja impecável, participar de ensaios clínicos multicêntricos bem projetados oferece benefícios substanciais, superando possíveis erros sistemáticos. Este estudo contribuiu para a experiência institucional em pesquisa global e destaca desafios potenciais para estudos futuros. O Hospital de Clínicas de Porto Alegre permanece comprometido em contribuir para a ciência médica internacional, enfatizando a importância da participação em ensaios rigorosos para avançar o conhecimento médico e os cuidados com os pacientes.

Prefácio

Desde o tempo hipocrático, a medicina vive em constante evolução. Modelados pela curiosidade, médicos passaram centenas de anos aprimorando a prática clínica por meio da experimentação.

O primeiro "ensaio clínico" realizado data da época do Rei babilônico Nabucodonosor (1), quando ordenou seu povo a comer apenas carne e vinho na expectativa de tornarem-se mais fortes. Quando uma parcela da população negou-se, pois desejava comer apenas vegetais, o Rei permitiu que esta parcela da população consumisse por 10 dias apenas água e vegetais. Ao final deste período, Nabucodonosor concluiu que aqueles que foram expostos a dieta vegetariana pareceram melhor nutridos e, assim, permitiu-se no reino que esta dieta fosse consumida, orientando uma medida de saúde pública nutricional na babilônia de seu tempo, sendo este o primeiro registro de um experimento humano não-controlado para este fim.

Já o registro de um ensaio clínico controlado rudimentar foi realizado em 1747 pelo Dr James Lind. Na época trabalhava em um navio como cirurgião em uma época de grande mortalidade por escorbuto. Ele dividiu marinheiros em pequenos grupos com diferentes dietas e concluiu que aqueles expostos a frutas cítricas obtiveram resolução do seu quadro de escorbuto. Após essas descobertas, a marinha britânica tornou obrigatória a presença de sucos de cítricos em seus navios.

Com isso, muitos anos passaram. Aspectos biológicos, éticos, estatísticos e tecnológicos evoluíram e a curiosidade do médico foi impulsionada para a resolução dos problemas cada vez mais modernos e desafiadores tanto para conforto quanto para o árduo processo de tratamento e cura de patologias, sejam elas mazelas já conhecidas ou eventos de cauda, como situações epidêmicas.

Contemporaneamente entendemos que a globalização já não pode ser ignorada, e as consequências de um mundo altamente interligado e dinâmico fazem com que a pressa que temos seja transferida à esfera da ciência. No entanto, a metodologia científica lapidada ao longo de séculos de experiência deve perseverar na aplicabilidade da sua essência e por isso deve ter critérios bem definidos, para que os resultados que tanto esperamos possam ser aplicados na melhora da qualidade de vida populacional e no alívio do sofrimento humano.

Estudos multicêntricos são essenciais para a evolução da pesquisa e possibilitam maior aplicabilidade clínica das intervenções realizadas de forma controlada. É uma abordagem de pesquisa que envolve a colaboração de várias instituições e pesquisadores em diferentes locais geográficos. Essa abordagem é essencial na evolução da medicina, pois permite que os pesquisadores obtenham resultados mais precisos e generalizáveis. A pesquisa multicêntrica pode ajudar a identificar fatores de risco para doenças específicas em diferentes populações, bem como a desenvolver novos tratamentos e terapias que possam ser aplicados em todo o mundo. Além disso, a colaboração entre instituições e pesquisadores de diferentes países e culturas pode levar a uma compreensão mais ampla e completa das doenças e condições médicas.

Estudos deste tipo são especialmente importantes em cenários que envolvem a avaliação de novos tratamentos e terapias em seres humanos. Geralmente exigem grandes amostras de pacientes para obter resultados significativos. E, portanto, permitem uma expansão da amostra populacional e a torna mais diversa. Isso pode ajudar a garantir que os resultados sejam mais precisos e generalizáveis, o que é fundamental para a sua validade externa. (2,3)

Ao permitir que vários centros de pesquisa trabalhem juntos em um projeto, a pesquisa multicêntrica pode ajudar a reduzir o tempo necessário para concluir um estudo. Isso pode ser especialmente importante em situações em que a rapidez é essencial, como no caso de doenças emergentes ou pandemias globais.

Importante também é a sua diversificação, pois há interferências medidas e não aferidas entre populações geograficamente, etnicamente e culturalmente distantes. Estas questões são relevantes e podem levar a vieses de seleção significativos no resultado final(4). Portanto, tendem a considerar populações mais heterogêneas do globo ou em uma nação, podendo ser uma oportunidade de aglutinar vastos aspectos étnicos, culturais e sociais.

No entanto, alguns desafios são apresentados neste tipo de estudo, como o comprometimento institucional e pessoal nas diversas partes envolvidas, liderança, habilidades individuais, comunicação, rigor na qualidade e na aplicabilidade de protocolos, logística, além de questões administrativas, financeiras e regulatórias que podem diferir entre os centros participantes dos estudos.

Introdução

Aproximadamente 310 milhões de pessoas são submetidas a procedimentos cirúrgicos anualmente. Sabe-se que pacientes idosos e com comorbidades durante procedimentos do trato gastrointestinal estão mais propensos a ter complicações pós-operatórias. Dentre essas complicações, infecções ocorrem em até um terço destes pacientes e destes, 10% irão morrer em 6 meses de pós-operatório (7). Neste contexto, é parte fundamental no tratamento destes pacientes que o manejo de fluidos e drogas vasoativas sejam aplicadas com indicações precisas objetivando melhor perfusão tissular e, teoricamente, reduzindo o risco destas complicações por meio de metas hemodinâmicas bem estabelecidas.

A terapia guiada por metas hemodinâmicas (TGMH) é uma estratégia que tem por objetivo manter o status volêmico otimizado com vistas a melhorar os desfechos perioperatórios dos pacientes submetidos a procedimentos cirúrgicos. Para tanto, envolve uma série de medidas invasivas ou não invasivas para guiar a fluidoterapia tanto no ato anestésico quanto no cuidado pós-operatório em ambiente de terapia intensiva.

A primeira descrição desta abordagem foi descrita pelo Dr William C. Shoemaker. Na sua primeira publicação em 1988 ele relatou uma tendência na redução da mortalidade em cirurgias de alto risco utilizando para isso a otimização de variáveis como índice cardíaco, oferta de oxigênio (DO₂) e consumo máximo de oxigênio. (8)

A adoção de protocolos de manejo hemodinâmico guiados por monitorização de débito cardíaco é uma estratégia proposta nesta parte fundamental do cuidado perioperatório. Esse tipo de intervenção pode reduzir o risco de infecções por modificar processos inflamatórios locais e sistêmicos por melhorar oxigenação e perfusão tissular.

Alguns dos desafios na prática da TGMH incluem a heterogeneidade das tecnologias (desde cateteres de artéria pulmonar - e seus riscos associados - até os dispositivos minimamente invasivos) e algoritmos hemodinâmicos propostos para uso na prática clínica. Outro fator a ser considerado é que o cuidado da terapia guiada por metas não deveria restringir-se ao centro cirúrgico, pois o período do pós-operatório imediato ainda deve ser considerado no contexto de otimização de fluidoterapia. (9)

O Hospital de Clínicas de Porto Alegre (HCPA), na sua perene ambição de estar na ponta da pesquisa no país, aliado ao Serviço de Anestesiologia e Medicina Perioperatória (SAMPE), integrou o braço brasileiro de um estudo multicêntrico liderado pelo Prof. Rupert Pearse do Queen Mary University em Londres: o OPTIMISE II. Neste trabalho abordaremos a metodologia do trabalho para exemplificar e discutir os desafios e aspectos particulares na adoção de protocolos externos quando da participação de um estudo multicêntrico.

Metodologia do Estudo

O modelo de estudo escolhido foi um estudo aberto, controlado, multicêntrico e randomizado, aberto, em hospitais de diversas localidades do globo em que se realizam cirurgias eletivas de grande porte envolvendo o trato gastrointestinal.

Aprovação no Comitê de Ética em Pesquisa (CEP)

O presente trabalho científico foi conduzido em estrita conformidade com os princípios éticos estabelecidos pela comunidade científica e foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa (CEP) do HCPA antes do início do estudo e da coleta de dados. Todas as diretrizes e regulamentações relevantes foram seguidas rigorosamente para garantir o respeito aos direitos e bem-estar dos participantes envolvidos neste estudo. O consentimento informado (Anexo I) foi obtido de todos os participantes, e medidas adequadas foram tomadas para preservar sua privacidade e confidencialidade, bem como assegurar a sua segurança.

Numero de Registro do Projeto Original: ISRCTN39653756

Objetivos Primários

Determinar se o uso de um monitoramento do débito cardíaco minimamente invasivo para guiar a administração de fluido intravenoso, combinado com uma infusão de inotrópico em dose baixa em pacientes submetidos a uma cirurgia eletiva de grande porte envolvendo o trato gastrointestinal, reduz a incidência de uma infecção pós-operatória dentro de um período de 30 dias após a randomização.

O desfecho primário é a infecção pós-operatória dentro de 30 dias após a randomização. Isso é definido como sendo um ou mais tipos de infecção (sítio cirúrgico, pneumonia, urinária, corrente sanguínea), com grau II ou superior na escala de complicações cirúrgicas de Clavien-Dindo.

Objetivos Secundários

Determinar se a terapia hemodinâmica perioperatória guiada pelo débito cardíaco reduz a mortalidade (em 180 a 365 dias) e outras formas de morbidade pós-operatória (como lesão renal aguda (classificação de AKIN), eventos cardíacos agudos, respiratórios, gastrintestinais, hematológicos), melhora a qualidade de vida.

Todas as complicações foram estratificadas pela escala de Clavien-Dindo que está definida no Anexo II.

Critérios de inclusão:

- Pacientes com 65 anos ou mais
- Pacientes submetidos à cirurgia eletiva de grande porte, envolvendo o trato gastrointestinal, com duração prevista superior a 90 minutos.

Critérios de exclusão:

- Impossibilidade ou recusa em obter consentimento
- Recusa do médico assistente
- Pontuação 1 na escala da American Society of Anesthesiologists (ASA)
- Expectativa de óbito inferior a 30 dias antes da randomização
- Isquemia miocárdica aguda dentro de 30 dias antes da randomização
- Edema pulmonar agudo dentro de 30 dias antes da randomização
- Contraindicação ao agente inotrópico em baixa dose
- Gravidez no momento da inscrição
- Inscrição anterior no estudo clínico OPTIMISE II
- Participação atual em outro estudo clínico

Manejo Perioperatório

Os cuidados para todos os pacientes foram definidos para evitar os extremos da prática clínica e também para evitar desajustes da prática. A todos os pacientes foram aplicadas medidas padrão para manter oxigenação (SpO₂ 94%), hemoglobina (>8 g/dl), temperatura corporal (37°C) e frequência cardíaca (<100 bpm). O fluido selecionado no procedimento para a intervenção do estudo clínico foi administrado a 1 ml/kg/h para satisfazer as exigências de fluido de manutenção. Fluidos adicionais poderiam ser administrados a critério do médico, segundo a frequência cardíaca, pressão arterial, débito urinário, gradiente entre a temperatura central e periférica, nível sérico de lactato e excesso de base. A pressão arterial média era mantida entre 60 e 100 mmHg usando um agonista adrenérgico alfa ou um vasodilatador, conforme necessário. As intervenções do estudo clínico iniciaram com a indução da anestesia e continuaram até terem sido completadas 4 horas após o final da cirurgia.

A analgesia pós-operatória foi administrada a critério do médico por infusão epidural (bupivacaína e fentanil), opióides intratecais (fentanil, morfina, diamorfina), infusão via cateter na ferida (bupivacaína), sistema de analgesia controlado pelo paciente (morfina, fentanil, oxicodona), analgésicos via oral (incluindo morfina ou oxicodona) ou infusão intravenosa (morfina ou fentanila). Conforme a necessidade, foi administrada sedação pós-operatória com propofol ou midazolam.

Grupo Intervenção

A intervenção iniciou a partir da indução da anestesia geral e continuou por 4 horas após a finalização da cirurgia. O débito cardíaco e o volume sistólico eram medidos pelo monitor de débito cardíaco. (*Edwards Lifesciences*). Os detalhes específicos da intervenção estão descritos na Fig.1 e 2. Um volume não superior a 500 ml de fluido intravenoso era administrado antes de começar o monitoramento do débito cardíaco. Além do fluido de manutenção, os pacientes receberam uma hidratação intravenosa de 250 ml com uma solução recomendada, conforme necessário, para obter um valor máximo de volume

sistólico. A ausência de resposta ao fluido foi definida como sendo a ausência de uma elevação contínua do volume sistólico de, no mínimo, 10% durante 20 minutos ou mais. Além disso, os pacientes receberam uma infusão de inotrópico em dose baixa com uma taxa fixa que começava a ser administrada após o início da reposição de fluidos. A escolha do inotrópico foi a dobutamina a uma dose/taxa de 2,5 µg/kg/min. A taxa de infusão era reduzida e/ou suspensa se o paciente desenvolvesse taquicardia (frequência cardíaca superior a 100 bpm) por mais de 30 minutos apesar da anestesia e analgesia adequadas. Todas as outras decisões de manejo foram tomadas pela equipe clínica.

Grupo Controle

Os pacientes do grupo controle receberam cuidados da equipe clínica segundo a prática habitual. Isto incluiu uma hidratação intravenosa de 250 ml com um fluido intravenoso recomendado que foi administrada a critério do médico, com base na frequência cardíaca, pressão arterial, débito urinário, gradiente entre a temperatura central e periférica, nível sérico de lactato e excesso de base. Os pacientes não foram randomizados se o médico pretendia usar o monitoramento do débito cardíaco, independentemente da atribuição a um grupo do estudo; isto será considerado como "recusa do médico" e este é um critério específico de exclusão. Contudo, a equipe clínica teve a liberdade de solicitar o monitoramento do débito cardíaco se este fosse necessário no tratamento de um paciente que ficasse grave (por ex.: devido a uma hemorragia grave) durante o período de intervenção do estudo clínico. Nesta situação foi preenchido um formulário de notificação de desvios de protocolo.

5.6. Algoritmo da intervenção

Medidas hemodinâmicas gerais

1. Fluido de manutenção de 1 ml/kg/hr
2. Transfusão sanguínea para manter a hemoglobina >80 g/l
3. Fica a critério do médico ajustar a terapia se estiver preocupado com riscos de hipovolemia ou de sobrecarga de fluidos
4. Pressão arterial média de 60-100 mmHg; SpO₂ ≥94%; temperatura de 37°C; frequência cardíaca <100 bpm

Administração de fluido para atingir um resultado em volume sistólico

1. 250 ml de bolus de fluido para atingir o valor máximo de volume sistólico
2. As hidratações venosas vigorosas não devem continuar em pacientes não responsivos ao fluido em termos de aumento do volume sistólico
3. A resposta ao fluido é definida como sendo um aumento no volume sistólico igual ou superior a 10%
4. Se o volume sistólico diminuir recomenda-se um aumento das hidratações sistólicas
5. Uma resposta persistente de volume sistólico sugere uma perda contínua de fluido
6. Não é recomendada uma hidratação venosa vigorosa se a variação do volume sistólico for inferior a 5%

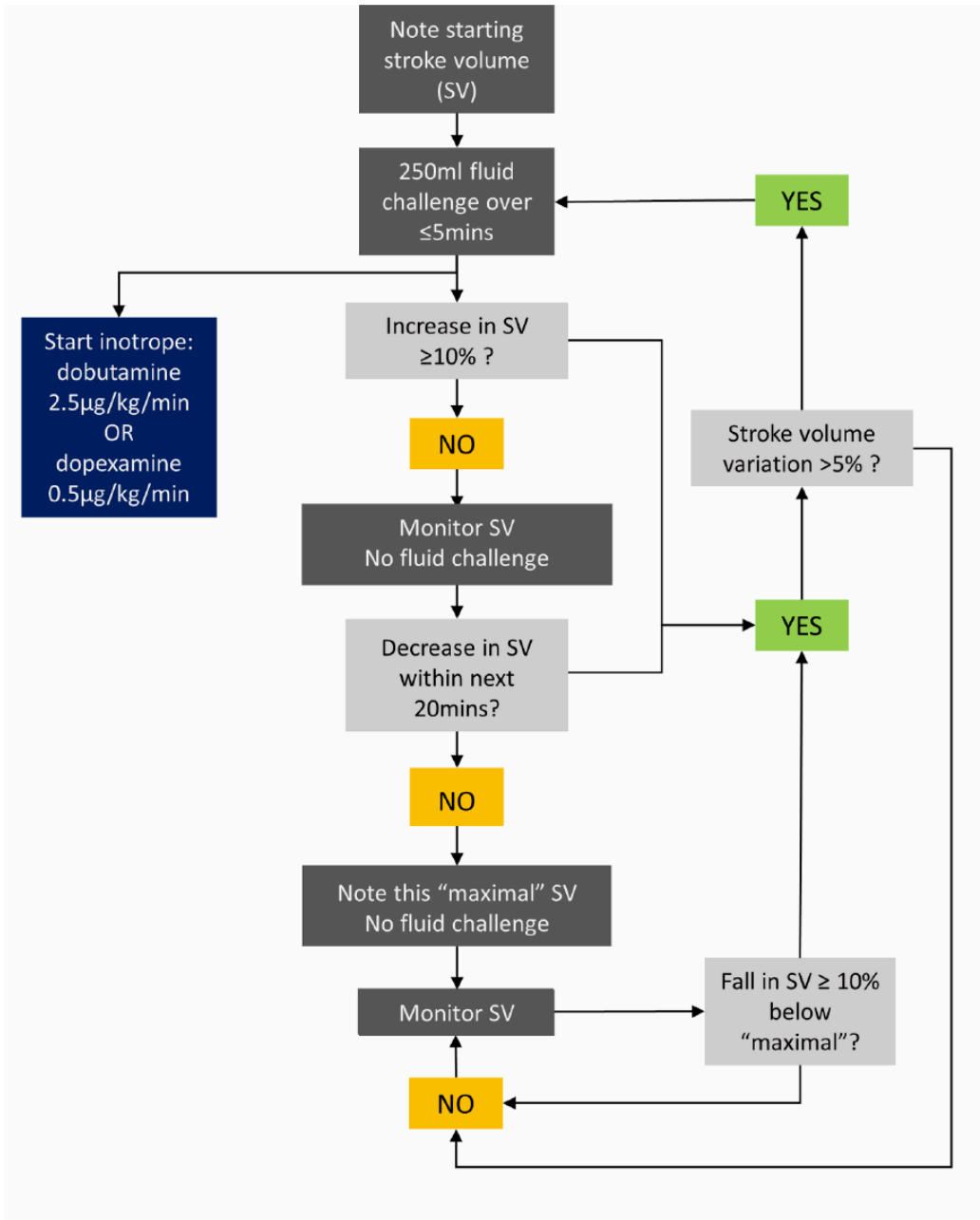
Infusão de inotrópico em dose baixa

1. Iniciar a infusão da dose fixa de dobutamina (2,5 µg/kg/min) após a primeira hidratação venosa vigorosa.
2. Reduzir a dose pela metade se a frequência cardíaca aumenta além de 100 bpm durante mais de 30 minutos.
3. Suspender a infusão se a taquicardia persistir.

O que acontece se for necessário sangue ou fluido intravenoso independentemente do volume sistólico?

1. Se for necessário administrar hemoderivados ou hidratações venosas vigorosas adicionais, o volume sistólico deverá ser monitorado para identificar qualquer alteração no volume sistólico máximo

Fig.1 Algoritmo de intervenção (Ilustração do acervo do braço brasileiro do estudo original)



General haemodynamic measures (all patients)

Maintenance fluid at 1ml/kg/hr - dextrose 5% recommended

Transfuse blood to maintain haemoglobin >80 g/l

Clinician retains discretion to adjust therapy if concerned about risks of hypovolaemia or fluid overload

Mean arterial pressure 60-100 mmHg; SpO₂ ≥94%; temperature 37°C; heart rate <100 bpm

Fig 2. Fluxograma de intervenção (BMJ Open 2019;9:e023455)

Coleta de dados:

Dados da randomização

- Lista de verificação para garantir que o paciente está em conformidade com os critérios de elegibilidade
- Categoria do procedimento cirúrgico
- Grau da classificação da American Society of Anesthesiologists (ASA)
- Nível de cuidados planejados para a primeira noite após a cirurgia
- Identificador do paciente no estudo clínico (gerado automaticamente no momento da randomização)
- Sexo
- Idade

A randomização ocorreu após o participante ter fornecido o consentimento informado e pouco antes do início do procedimento cirúrgico. Os participantes foram randomizados numa proporção de 1:1 por minimização com um componente aleatório, com alocação de grupo realizada usando um serviço central online. As variáveis de minimização foram país, categoria de procedimento cirúrgico e classe ASA. As categorias de procedimento cirúrgico foram ressecção de cólon, reto ou intestino delgado; ressecção de pâncreas e intestino; ressecção de estômago (cirurgia não relacionada à obesidade); ressecção de esôfago (cirurgia não relacionada à obesidade); cirurgia de obesidade e outras cirurgias envolvendo ressecção intestinal. As classes ASA foram II, III e IV. Cada participante foi alocado com 80% de probabilidade para o grupo que minimizava as diferenças entre grupos nesses fatores entre todos os participantes recrutados até a data do ensaio, e para o grupo alternativo com 20% de probabilidade. A alocação do grupo de tratamento do participante só foi revelada após a conclusão da randomização.

Dados iniciais

Diversos dados foram colhidos entre comorbidades, dados antropométricos, étnicos, hemoglobina e creatinina.

Dados após randomização

Coletados dados da técnica anestésica, tempo cirúrgico, tipo de monitorização utilizada, quantidade e tipo de fluido utilizado, bem como as medicações inotrópicas.

Dados de seguimento

Foram coletados prospectivamente diversos dados de complicações infecciosas até o 30o dia de internação (desfecho primário), bem como outras complicações perioperatórias

baseadas na escala de Clavien-Dindo. Outras variáveis coletadas foram o uso de hemocomponentes, nutrição parenteral no pós-operatório, reintervenções e reinternações, necessidade e duração de ventilação mecânica no pós-operatório, mortalidade, duração da internação hospitalar e escores de qualidade de vida aplicados em 30, 180 e 365 dias.

A equipe de acompanhamento e coleta de dados foram os únicos que possuíam cegamento no estudo. Devido ao modelo escolhido e tipo de intervenção, não era possível que a equipe clínica fosse cegada.

Procedimentos do seguimento

Para minimizar o viés, os dados de seguimento foram coletados por um investigador que desconhece a designação do grupo do estudo. Os investigadores revisaram os registros médicos do participante e entraram em contato por telefone para realizar entrevistas rápidas 30 dias, 180 dias e 365 dias após a cirurgia.

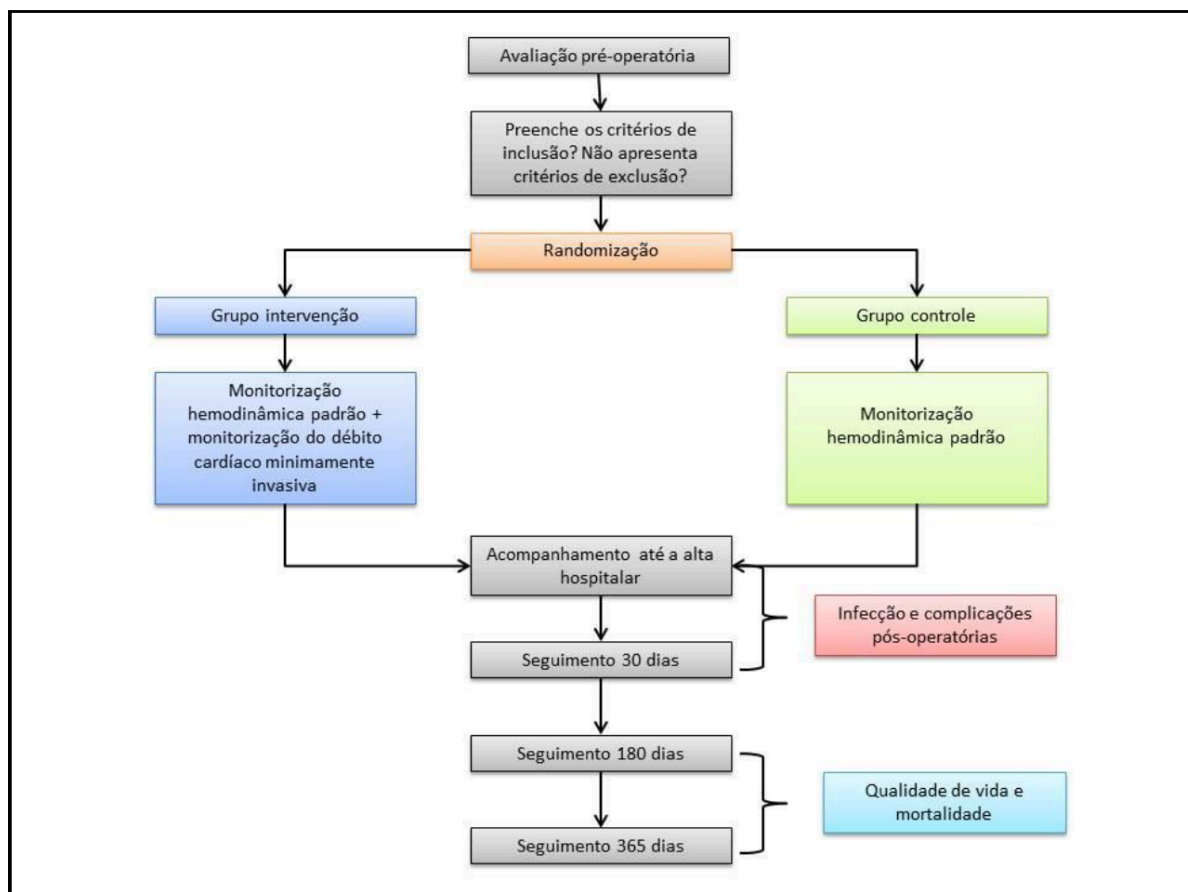


Fig 3. Fluxograma de randomização e seguimento. (Ilustração do acervo do braço brasileiro do estudo original)

Cálculo do tamanho amostral:

Para detectar uma redução absoluta de 5% (de 30% para 25%) para o desfecho primário de infecção pós-operatória até 30 dias (um risco relativo de 0,83), com 80% de poder estatístico e uma taxa de erro tipo I global de 5%, são necessários 2502 participantes (1251 por grupo). Este tamanho da amostra também permitiria detectar uma redução absoluta no desfecho primário de 6% (de 30% para 24%) com 92% de poder estatístico.

Análise estatística:

As análises foram realizadas segundo o princípio de "intenção de tratar"; todos os pacientes com um resultado registrado foram incluídos na análise e analisados segundo o tratamento que receberam aleatoriamente. Um resumo estatístico por grupo, efeitos do tratamento, intervalos de confiança de 95% e valores-*p* foram apresentados para os desfechos primários e secundários. O desfecho primário de infecção pós-operatória dentro de 30 dias após a randomização foi analisado usando um modelo de regressão logística de efeitos mistos com interceptação aleatória. O modelo foi ajustado por categoria de procedimento cirúrgico, idade, sexo, grau da ASA e valor basal de hemoglobina e creatinina. O grau da ASA e a categoria de procedimento foram incluídos como variáveis categóricas. Valores-*p* inferiores a 0,05 foram considerados estatisticamente significativos. Um plano de análise estatística foi redigido antes que a análise de dados fosse feita e que qualquer membro da equipe do estudo clínico tivesse acesso aos dados sem mascaramento.

No entanto, para o presente estudo, apenas serão fornecidos os dados descritivos dos paciente analisados no HCPA, sem uma real intenção de fornecer conclusões inerentes ao estudo original.

Outras considerações:

- Terapia hemodinâmica guiada pelo débito cardíaco:
 - Os monitores de débito cardíaco foram utilizados rotineiramente nos cuidados secundários. Para este estudo, todos os centros somente usaram o equipamento de monitoramento de débito cardíaco fornecido pela *Edwards Lifesciences*. O dispositivo possui: EV1000 (monitor), ClearSight (sensor não invasivo) e FloTrac (sensor invasivo), e os médicos puderam escolher qual dos dois sensores seriam usados em função de cada paciente.

- Monitoramento de Eventos Adversos Graves:
 - Um evento adverso grave (EAG) é uma ocorrência adversa que:
 - (a) resulta em óbito;
 - (b) é potencialmente fatal;
 - (c) necessita hospitalização ou prolongamento de uma hospitalização já existente significativamente superior à permanência normal de internamento para a cirurgia em questão;

- (d) resulta em deficiência persistente ou significativa, ou incapacidade;
- Todo e qualquer evento adverso foi notificado ao centro coordenador dentro de 72 horas do evento.

Financiamento:

O estudo clínico OPTIMISE II recebeu doação dos sensores de mensuração do débito cardíaco e empréstimos dos monitores de débito cardíaco pela *Edwards Lifesciences*.

Resultados:

Os resultados da análise dos dados do estudo principal, abrangendo todos os hospitais, já foram concluídos e submetidos para publicação, razão pela qual ainda não podem ser divulgados.

No Hospital de Clínicas de Porto Alegre (HCPA), 56 pacientes foram incluídos, sendo 26 no grupo de intervenção e 28 no grupo controle. A média de idade foi de 70 anos no grupo de intervenção e 72 anos no grupo controle. Observou-se uma predominância de pacientes classificados como ASA 2 (53,8%) no grupo de intervenção e ASA 3 (71,4%) no grupo controle. Os pacientes foram avaliados em relação aos níveis de hemoglobina, creatinina, taxa de filtração glomerular e comorbidades, incluindo doenças pulmonares e cardíacas, presença de diabetes, cirrose hepática, neoplasia(como causa da indicação cirúrgica), histórico de AVE ou AIT, tabagismo ativo ou uso de imunossupressores.

Ambos os grupos apresentaram uma predominância significativa de cirurgias intestinais em comparação com cirurgias de pâncreas, estômago, esôfago ou bariátricas. Além disso, observou-se uma predominância de recuperação pós-operatória em sala de recuperação pós-anestésica em comparação com a recuperação em UTI ou no andar cirúrgico em ambos os grupos.

No que diz respeito ao manejo de fluidos, durante o transoperatório, o grupo de intervenção teve uma utilização equilibrada de solução balanceada e NaCl 0,9%, enquanto o grupo controle preferiu solução balanceada. No pós-operatório, o grupo de intervenção continuou com solução balanceada, enquanto o grupo controle adotou NaCl 0,9%. A utilização de inotrópicos foi exclusiva no grupo de intervenção (100%), com 26,9% necessitando de redução devido a taquicardia. O grupo controle não fez uso de inotrópicos, mas optou por outros vasopressores, como efedrina, metaraminol e noradrenalina.

Metade dos participantes do grupo controle apresentou alguma infecção em 30 dias, em comparação com 26% no grupo de intervenção. No entanto, o grupo de intervenção (11,5%) apresentou uma taxa maior de eventos cardíacos em 24 horas e 30 dias do que o grupo controle (3,5%). O tempo médio de internação foi de 13,3 dias no grupo de intervenção e 11 dias no grupo controle. A mortalidade em 30 dias foi de 3,8% no grupo de intervenção e 3,5% no grupo controle. A mortalidade em 180 dias foi de 15,3% no primeiro grupo e 14,2%

no grupo controle. Não houveram perdas de seguimento dos pacientes analisados no HCPA.

Análise descritiva dos resultados do HCPA:

Características dos Pacientes	Intervenção (N = 26)	Controle (N = 28)
Idade	70 +- 6,5	72 +- 6,82
Mulheres - No (%)	13 (50%)	13 (46%)
IMC (kg/m2)	23,8 +- 4,538	25,5 +- 5,321
ASA - No (%)		
II	14 (53,8)	8 (28,5)
III	11(42,3)	20 (71,4)
IV	1 (3,8)	0 (0)
Hemoglobina (g/dL)	12,5 +- 2,425	11,85 +- 1,94
Creatinina (mg/dL)	0,8 +- 0,264	0,88 +- 0,18
eTFG (ml/min/1,73m2)	73,8 +- 22,419	72,23 +- 21,35
Comorbidades - No (%)		
DPOC	3 (11,5)	3 (10,7)
Asma	0	1 (3,5)
Doença intersticial pulmonar ou fibrose pulmonar	0	0
Doença cardíaca isquêmica	2 (7,6)	1 (3,5)
Diabetes Mellitus	8 (30,7)	7 (25)
Insuficiencia Cardíaca	0	2 (7,1)
Cirrose hepática	0	2 (7,1)
Cirurgia indicada por neoplasia	17 (65)	20 (71)
AVE ou AIT prévio	0	4 (14,2)
Tabagista ativo (dentro dos últimos 14 dias)	0	2 (7,1)
Utilização de imunossupressores em 30 dias	0	0

TABELA 1: Perfil clínico dos pacientes admitidos no HCPA. Resultados são média +- DP exceto quando especificado.

Características do Procedimento	Intervenção (N = 26)	Controle (N = 28)
Tipo de procedimento realizado - No (%)		
Cólon, reto ou delgado	17 (65,3)	21 (75)
Pâncreas	1 (3,8)	0
Estômago (exclui-se bariátrica)	7 (26,9)	2 (7,1)

Esofago	0	3 (10,7)
Bariátrica	0	0
Outra cirurgia de grande porte envolvendo intestino	1 (3,8)	0
Nível de cuidado na primeira noite - No (%)		
UTI	4 (15,3)	2 (7,1)
SRPA	18 (69,2)	19 (67,8)
Andar cirúrgico	4 (15,3)	5 (17,8)

TABELA 2: Perfil dos procedimentos realizados.

Manejo de Fluidos	Intervenção (N = 26)	Controle (N = 28)
Fluidos no TO - No (%)		
Solução balanceada	15 (57,6)	25 (89,2)
NaCl 0,9%	11 (42,3)	3 (10,7)
Colóides	1 (3,8)	2 (7,1)
Hemoconcentrado	1 (3,8)	2 (7,1)
Total de cristalóide TO (mL)	2405 +- 1089	2125 +- 1399
Total de colóide TO (mL)	21 +- 73	76 +- 370
Total de hemoconcentrado TO (mL)	20 +- 104	26 +- 101
Fluidos nas 1as 4h PO - No (%)		
Solução balanceada	16 (61,5)	28 (100)
NaCl 0,9%	10 (38,4)	0
Colóides	0	0
Hemoconcentrado	0	0
Total de cristalóide nas 1as 4h PO (mL)	421 +- 440	574 +- 599
Total de colóide nas 1as 4h PO (mL)	0	0
Total de hemoconcentrado nas 1as 4h PO (mL)	0	0
Uso de Drogas Vasoativas		
Uso de Inotrópico No (%)	26 (100)	0
Infusão reduzida por taquicardia? No (%)	7 (26,9)	0
Outros Vasopressores - No (%)	15 (57,6)	22 (78,5)
Adrenalina	0	0
Efedrina	8 (30,7)	14 (50)
Metaraminol	13 (50)	18 (64,2)
Noradrenalina	12 (46,1)	17 (60,7)

TABELA 3: Manejo de fluidos e agentes vasoativos (TO - transoperatório; PO - pós-operatório). Resultados são média +- DP exceto quando especificado.

Desfechos - No (%)	Intervenção (N = 26)	Controle (N = 28)
Infecção em 30 dias	7 (26)	14 (50)
Evento cardíaco agudo em 24 horas	3 (11,5)	1 (3,5)
Evento cardíaco agudo em 30 dias	3 (11,5)	1 (3,5)
Lesão renal aguda em 30 dias	2 (7,6)	5 (17,8)
Tempo de internação - média (dias)	13,3 +- 10,46	11 +- 9,34
Mortalidade em 30 dias	1 (3,8)	1 (3,5)
Mortalidade em 180 dias	4 (15,3)	4 (14,2)

TABELA 4: Desfechos Primários e Secundários no HCPA. Resultados são média +- DP exceto quando especificado.

Discussão

Com o envelhecimento populacional, cada vez mais teremos pacientes de maior idade e com mais comorbidades sendo submetidos a cirurgias de grande porte. Tais pacientes quando submetidos a cirurgias do trato gastrointestinal apresentam maiores taxas de complicações e mortalidade. O cuidado perioperatório consiste, dentre diversos fatores, em manter o controle hemodinâmico, minimizando danos e melhorando desfechos. Objetivo este que tem sido cada vez mais buscado de maneira protocolar e guiado por monitores de débito cardíaco em busca de melhores resultados.

Visando obter mais conhecimentos sobre como melhorar a perfusão e oxigenação tecidual e com intuito de reduzir infecções pós-operatórias, foi conduzido o estudo OPTIMISE II. Comparou-se a administração de inotrópicos em baixa dose por monitoramento do débito cardíaco com os cuidados habituais em pacientes com risco aumentado de complicações em cirurgias eletivas gastrointestinais de grande porte. A hipótese principal seria a melhora de desfechos em pacientes do grupo intervenção, como menores taxas de infecções pós-operatórias.

Durante os anos de 2021 e 2022, 54 pacientes do HCPA foram randomizados em grupos controle e de monitoramento hemodinâmico associado a terapia inotrópica, envolvendo o esforço de diversos profissionais para executar o estudo da melhor forma.

Assim, com a participação de um estudo robusto, multicêntrico, experimentou-se o uso de metas hemodinâmicas associadas a drogas inotrópicas para averiguar se esta linha terapêutica realmente atuaria na direção de melhorar os desfechos infecciosos no pós-operatório, tendo em vista que as evidências até o momento eram conflitantes, muito heterogêneas e em grande parte compostas por ensaios clínicos pequenos com alto risco de vieses.

Para tanto, utilizou-se como parâmetros de aferição no grupo intervenção deste estudo variáveis dinâmicas: a variação de volume sistólico (VVS) e o volume sistólico (VS) por meio do dispositivo EV1000 (Edwards Lifesciences) e transdutores próprios (FloTrac). Esses dispositivos medem de forma contínua os parâmetros: Débito Cardíaco, Índice Cardíaco, Volume Sistólico, Índice de Volume Sistólico, VVS, Resistências Vascular Sistêmica, Índice de Resistências Vascular Sistêmica.

É importante mencionar que para a acurácia do método, leva-se em conta um ritmo regular, e portanto foram excluídos pacientes com fibrilação atrial, por exemplo. Estes pacientes frequentemente possuem comorbidades mais graves e comprometimento cardíaco mais extenso e, portanto, não podemos sobrepor os resultados deste estudo a essa população devido a ausência de acurácia do método.

Nos dados apresentados dos pacientes institucionais, podemos observar que, embora de forma aleatória, os pacientes do HCPA diferiram na sua classificação ASA, sendo predominantemente mais graves no grupo controle (incluindo 4 pacientes com doença cerebrovascular, o que não foi observado no grupo intervenção). No que se refere aos parâmetros laboratoriais aferidos, nossos pacientes, no geral, obtiveram resultados semelhantes.

Dos procedimentos realizados, a grande maioria envolveu cirurgias intestinais. O grupo intervenção teve maior participação em gastrectomias e o grupo controle foi composto de 3 esofagectomias (não realizadas no grupo intervenção). No que se refere ao manejo pós-operatório. O dobro de pacientes do grupo intervenção (15,3% x 7,1%) teve recuperação na UTI.

No manejo de fluidos transoperatórios, houve um equilíbrio maior entre soluções balanceadas e salina no grupo intervenção, enquanto no grupo controle houve uma preferência substancial para as soluções balanceadas (89%). Na quantidade total de fluidos, em média houve uma administração 13% maior no grupo intervenção (2405 ml x 2125 ml). Já, nas primeiras 4h de pós-operatório, a tendência de tipo de fluidos se manteve, mas com maior preferência pelas soluções balanceadas. No entanto, houve uma inversão na quantidade de fluidos administrados, sendo 36% maior no grupo controle (421 ml x 574 ml).

Quanto às drogas vasoativas (DVA) utilizadas, aqueles do grupo intervenção fizeram uso de outras DVA além da dobutamina em 57% dos casos, enquanto no grupo controle esse uso foi em 78,5% dos pacientes.

Quanto aos desfechos analisados, apresentamos a título de análise descritiva sem pretensões de serem indicadores de conduta. Os pacientes do grupo intervenção no HCPA tiveram 26% de incidência de infecção em 30 dias, em comparação a 50% no grupo controle. Também naquele grupo, houve uma incidência três vezes maior de eventos cardíacos, embora menos eventos renais tenham sido documentados. A mortalidade dos pacientes tanto em 30 quanto em 180 dias foi a mesma.

Logo, os resultados sugerem uma menor incidência de infecção em 30 dias no grupo de intervenção em comparação com o grupo controle. No entanto, a análise descritiva indica uma incidência maior de eventos cardíacos no grupo de intervenção. Essas discrepâncias destacam a complexidade na interpretação dos resultados e a necessidade de cautela ao tirar conclusões. A interpretação destes achados precisa levar em conta outros fatores, como a gravidade dos pacientes em cada braço, a heterogeneidade encontrada e o número pequeno de pacientes.

A participação em um trabalho multicêntrico como este teve como desafios vincular diversos participantes nas diferentes etapas do processo. No dia anterior ao procedimento um integrante do time do HCPA era responsável por aplicar o termo de consentimento e descrever o projeto ao paciente para que na manhã do dia seguinte pudesse ser randomizado.

Eram designados anestesiológicos previamente familiarizados com o protocolo desenvolvido pelo Dr Rupert Pearse do Queen Mary de Londres. Assim, após a randomização esses profissionais deveriam seguir rigorosamente o fluxograma e documentar os dados em documento próprio da pesquisa e quaisquer desvios de protocolo também eram notificados. Terminada a cirurgia o paciente era encaminhado à SRPA ou à UTI, a depender do caso, e durante as 4 horas seguintes o protocolo era seguido pelo médico anestesiológico (no caso da SRPA) ou médico intensivista (na UTI). Após, outros membros da equipe eram responsáveis por realizar a inclusão dos dados cirúrgicos e dados de acompanhamento prospectivo à plataforma da pesquisa.

Essa complexidade de diversos profissionais envolvidos no processo de aplicação de protocolo e coleta de dados foi um dos desafios enfrentados pela equipe durante o processo no HCPA.

Como observado, o trabalho apresenta algumas limitações, especialmente no que diz respeito à complexidade da coordenação entre diversos participantes e à coleta de dados. Há um grande desafio na harmonia entre membros de equipes distintas, como o integrante responsável pelo consentimento, anesthesiologistas, médicos intensivistas e equipe de coleta de dados. Isso aumenta o risco de se obter dificuldades de comunicação e entendimento uniforme do protocolo.

Este tipo de estudo apresenta também um risco de falhas no seguimento do fluxograma da intervenção: a presença de múltiplos profissionais envolvidos aumenta a probabilidade de falhas na adesão rigorosa ao protocolo, o que pode comprometer a consistência e confiabilidade dos resultados. Outro desafio apresentado esteve na coleta e documentação de dados. A coleta de dados, especialmente em procedimentos cirúrgicos complexos, requer atenção detalhada. Aspectos inerentes ao procedimento e ato anestésico podem servir como distratores, levando a uma possível falta de precisão na descrição dos dados requisitados pela pesquisa. Além disso, outra limitação está na transição de cuidado e consequente perda de dados. A mudança do paciente da sala de recuperação pós-anestésica para a UTI pode gerar perdas, prejudicando a continuidade das observações e a consistência dos registros. Ainda, a transferência de dados de documentos físicos para plataformas eletrônicas pode ser propensa a erros de transcrição.

A discrepância nos tipos de procedimentos cirúrgicos entre os grupos também pode ser uma variável de confusão. A variedade nas cirurgias realizadas pode influenciar os resultados, pois diferentes procedimentos têm diferentes demandas e riscos associados. Essas limitações ressaltam a importância de uma gestão cuidadosa, comunicação eficiente e treinamento para os participantes envolvidos, visando minimizar possíveis fontes de erro e assegurar a qualidade dos dados coletados.

Conclusão

Embora não exista um modelo de estudo infalível na busca por evidências clínicas inequívocas e os estudos multicêntricos não sejam imunes a erros sistemáticos, os benefícios de participar de um ensaio clínico deste tipo superam as dificuldades. Esse tipo de estudo permite aumentar o número de participantes, melhorar a representatividade da população, reduzir os vieses, ampliar o escopo das perguntas de pesquisa e gerar evidências mais robustas e confiáveis. Além disso, os participantes podem ter acesso a tratamentos inovadores, receber um acompanhamento rigoroso e contribuir para o avanço da ciência. Neste sentido, o trabalho aqui apresentado colaborou com a experiência institucional em pesquisas globais e ilustrou as potenciais adversidades que merecem atenção da equipe participante local em estudos futuros, para que a contribuição do HCPA com a ciência internacional continue um foco significativo no horizonte da formação e atuação médica neste hospital.

Referências bibliográficas

- 1 - Bhatt A. Evolution of clinical research: a history before and beyond james lind. *Perspect Clin Res.* 2010 Jan;1(1):6-10. PMID: 21829774; PMCID: PMC3149409.
- 2 - Wynants L, Kent DM, Timmerman D, et al. Untapped potential of multicenter studies: a review of cardiovascular risk prediction models revealed inappropriate analyses and wide variation in reporting. *Diagn Progn Res.* 2019;3:6.
- 3 -Das MK. Multicenter Studies: Relevance, Design and Implementation. *Indian Pediatr.* 2022 Jul 15;59(7):571-579. Epub 2022 Jan 5. PMID: 34992183.
- 4 - Scwhartz, A. L. et al. Why Diverse Clinical Trial Participation Matters. *New England Journal of Medicine*, v. 388, p. 1252-1254, 6 abr. 2023. DOI: 10.1056/NEJMp2215609.
- 5 - Jhanji S, Vivian-Smith A, Lucena-Amaro S, Watson D, Hinds CJ, Pearse RM. Haemodynamic optimisation improves tissue microvascular flow and oxygenation after major surgery: a randomized controlled trial. *Critical care.* 2010;14(4):R151.
- 6 - Grocott MP, Dushianthan A, Hamilton MA, Mythen MG, Harrison D, Rowan K, et al. Perioperative increase in global blood flow to explicit defined goals and outcomes following surgery. *The Cochrane database of systematic reviews.* 2012;11:CD004082.
- 7 - Pearse RM, Harrison DA, MacDonald N, Gillies MA, Blunt M, Ackland G, et al. Effect of a perioperative, cardiac output-guided hemodynamic therapy algorithm on outcomes following major gastrointestinal surgery: a randomized clinical trial and systematic review. *JAMA : the journal of the American Medical Association.* 2014;311(21):2181-90.
- 8 - Dijoy L, Dean JS, Bistrick C, Sistino JJ. The History of Goal-Directed Therapy and Relevance to Cardiopulmonary Bypass. *J Extra Corpor Technol.* 2015 Jun;47(2):90-4. PMID: 26405356; PMCID: PMC4557555.
- 9 Phan TD, Hollo Z, Peyton PJ. Limits of goal-directed fluid therapy or limits of fluid restriction? *Br J Anaesth.* 2022 Jan;128(1):e22-e23. doi: 10.1016/j.bja.2021.09.041. Epub 2021 Nov 13. PMID: 34782127.
- 10 - Myles PS, Bellomo R, Corcoran T, Forbes A, Peyton P, Story D, et al. Restrictive versus Liberal Fluid Therapy for Major Abdominal Surgery. *N Engl J Med.* 2018 Jun 14;378(24):2263–74.
- 11 - Jhanji S, Vivian-Smith A, Lucena-Amaro S, Watson D, Hinds CJ, Pearse RM. Haemodynamic optimisation improves tissue microvascular flow and oxygenation after major surgery: a randomized controlled trial. *Crit Care.* 2010;14(4):R151. doi: 10.1186/cc9220. Epub 2010 Aug 10. PMID: 20698956; PMCID: PMC2945135.

Anexo II - Termo de Consentimento Livre e Esclarecido



TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

versão 4.0 de 25/09/2018 referente ao protocolo versão 1.0 02/11/2016
versão BR 1.1 17/12/2019



DADOS SOBRE A PESQUISA

1. TÍTULO DO PROTOCOLO DE PESQUISA: Estudo Clínico de otimização do manejo cardiovascular perioperatório para melhorar resultados cirúrgicos II (OPTIMISE II)
2. PESQUISADOR PRINCIPAL: Luciana Paula Cadore Stefani
3. LOCAL: Hospital de Clínicas de Porto Alegre - Rua Ramiro Barcelos, 2350, Av. Protásio Alves, 211 - Santa Cecília, Porto Alegre

4. AVALIAÇÃO DO RISCO DA PESQUISA:

RISCO MÍNIMO	<input type="checkbox"/>	RISCO MÉDIO	<input checked="" type="checkbox"/>
RISCO BAIXO	<input type="checkbox"/>	RISCO MAIOR	<input type="checkbox"/>

Rubrica do participante da pesquisa ou responsável _____

Rubrica do pesquisador _____

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

versão 4.0 de 25/09/2018 referente ao protocolo versão 1.0 02/11/2016
versão BR 1.1 17/12/2019

Introdução

Estamos convidando você para participar em um estudo clínico que, esperamos, melhore a assistência médica aos participantes que se submetem a uma cirurgia. Antes de tomar a decisão de participar, é importante entender por que estamos fazendo esta pesquisa e suas implicações. Leia atentamente as informações a seguir para decidir se deseja participar deste estudo ou não. Converse sobre o estudo com seus amigos e familiares se assim o desejar. Se tiver dúvidas fale conosco.

Por que estamos fazendo esta pesquisa?

Estamos estudando novas formas de cuidar dos participantes que se submetem a uma cirurgia para ajudá-los a se recuperarem e voltarem para casa mais rapidamente, e em melhores condições de saúde. Pesquisas anteriores demonstraram que um tratamento, utilizado durante a cirurgia e algumas horas depois dela, pode melhorar a quantidade de oxigênio levada aos tecidos do organismo e reduzir o número de participantes que desenvolvem uma infecção depois de uma cirurgia. Este tratamento implica no uso de um monitor cardíaco (chamado monitor de débito cardíaco), a administração de líquidos intravenosos (administrados em uma veia) e o uso de medicamentos que melhoram a função cardíaca. Embora este tratamento demonstre boas possibilidades, necessitamos confirmar as descobertas obtidas em pequenos estudos fazendo um estudo clínico muito maior a ser realizado em vários hospitais por todo o mundo. Isso nos dirá se devemos utilizar este tratamento em todos os participantes que podem beneficiar-se dele.

Por que fui convidado?

Estamos convidando você a participar porque vai se submeter a um tipo de cirurgia no qual este tratamento pode ser especialmente benéfico.

Tenho que participar?

Não. Você decide se deseja ou não participar deste estudo. Se decidir participar, será solicitado a assinar este termo de consentimento livre e esclarecido. Você tem toda a liberdade para cancelar a sua participação no estudo a qualquer momento, sem ter que fornecer explicações. Se decidir não participar deste estudo ou se posteriormente desejar cancelar a sua participação, isso não afetará o padrão de cuidados médicos que recebe.

O que vai acontecer comigo se decidir participar?

Durante e depois da operação, um experiente médico ou enfermeiro de nossa equipe de pesquisa ficará encarregado de seus cuidados médicos e irá fazer algumas avaliações adicionais que se referem a anotações da doses dos medicamentos e do soro utilizado durante e após a cirurgia e coleta de algumas informações do seu estado de saúde atual do seu prontuário médico, e certificar-se de que o tratamento do estudo seja administrado de forma correta. **A sua cirurgia será realizada da forma prevista e quase não serão feitas alterações no seu tratamento, a diferença será na maneira de como o medicamento e soro para melhorar a função do coração serão administrados. Durante e depois de sua cirurgia, você receberá um dos dois tratamentos do estudo: o tratamento do estudo ou o tratamento padrão. Os dois tratamentos envolvem formas ligeiramente diferentes de decidir a quantidade de fluido e medicamentos intravenosos administrados para melhorar a sua função cardíaca. Se receber o tratamento padrão, seu médico utilizará medidas como a frequência cardíaca e a pressão arterial para determinar as quantidades. Se receber o tratamento novo do estudo também iremos**

Rubrica do participante da pesquisa ou responsável_____

Rubrica do pesquisador_____

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

versão 4.0 de 25/09/2018 referente ao protocolo versão 1.0 02/11/2016
versão BR 1.1 17/12/2019

determinar a quantidade de sangue que seu coração bombeia a cada minuto, usando um monitor adicional. Estas medidas adicionais deverão ajudar seu médico a decidir que quantidade de fluidos e medicamentos intravenosos devem ser administrados para melhorar sua função cardíaca. Esta decisão será feita aleatoriamente e nem você nem seu médico poderão decidir qual dos tratamentos do estudo serão ministrados. Apesar do seu médico saber qual dos dois tratamentos estará recebendo, você não será informado. Sua experiência será a mesma, independentemente do tratamento recebido, e provavelmente você não poderá identificar que tratamento está recebendo. Ambos os tratamentos começarão a ser administrados no início da cirurgia e serão finalizados quatro horas depois do término da cirurgia.

Uma vez finalizado o tratamento, iremos revisar seu histórico clínico e poderemos falar com seus médicos para coletar informações a seu respeito e sobre a sua recuperação. Também iremos entrar em contato com você por telefone um mês depois e novamente seis meses depois da cirurgia, para fazer algumas perguntas simples sobre seu bem-estar. Esta chamada telefônica durará cerca de cinco minutos e irá nos fornecer informações úteis sobre sua recuperação. Com sua permissão, também poderemos entrar em contato com seu clínico geral antes de entrarmos em contato com você, ou no caso de não ser possível contatá-lo diretamente.

Quais são os possíveis riscos e benefícios de participar do estudo?

Pesquisas anteriores sugerem que o tratamento sendo investigado é muito seguro e deve ser benéfico para a maioria dos participantes. Não será administrado medicamento ou intervenção nova, o uso de doses altas de medicamentos intravenosos para aumentar a função do coração podem causar aumento da frequência do coração e arritmias, porém a dose administrada pelo protocolo é pequena e portanto o risco de ocorrer umas destas situações, é baixo. Todavia, gostaríamos de coletar informações adicionais de segurança e você será monitorado atentamente durante todo o período do estudo para assegurarmos de que o tratamento é seguro.

O que vai acontecer se eu não quiser continuar no estudo?

Você pode abandonar o estudo a qualquer momento, antes ou depois da cirurgia. No entanto, gostaríamos de poder acompanhar sua recuperação porque isso nos proporcionaria informações importantes sobre como funcionou o seu tratamento. Se preferir, poderá solicitar sua saída completa do estudo e assim deixaremos de entrar em contato com você ou de consultar o seu histórico clínico. Nesse caso, gostaríamos de poder conservar as informações recolhidas até o momento de sua saída do estudo, a não ser que você solicite expressamente que não façamos isto.

O que ocorre se eu não estiver feliz com o estudo?

Só iremos fazer pequenas alterações nos cuidados de saúde que recebe no hospital. É muito pouco provável que estas pequenas alterações causem qualquer problema. Todavia, se você está preocupado com qualquer aspecto deste estudo, deve falar com alguém da equipe de pesquisa, que fará todo o possível para responder às suas perguntas. Você também pode entrar em contato com os médicos e enfermeiros encarregados deste estudo no hospital, através do número telefônico que aparece no item "Contato em caso de dúvidas ou emergência". A Queen Mary University of London concorda que se você sofrer danos como consequência da participação no estudo, irá receber uma compensação, sempre e

Rubrica do participante da pesquisa ou responsável_____

Rubrica do pesquisador_____

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

versão 4.0 de 25/09/2018 referente ao protocolo versão 1.0 02/11/2016
versão BR 1.1 17/12/2019

quando exista a probabilidade de que o dano tenha sido causado como uma consequência direta da intervenção ou dos procedimentos realizados durante o estudo. Estas disposições especiais de compensação são aplicáveis quando um dano causado não poderia ter ocorrido se você não tivesse participado do estudo. Estas disposições não afetam seu direito de mover uma ação legal buscando uma indenização. Além disso, em caso de dano pessoal, diretamente causado pelos procedimentos ou tratamentos propostos neste estudo, o participante tem direito a tratamento médico na Instituição. Caso necessário, será garantido o direito a assistência integral e gratuita devido a danos decorrentes da sua participação na pesquisa e pelo tempo que for necessário ao participante. O (a) Sr (a) não terá nenhuma despesa pessoal para participar da pesquisa, incluindo quaisquer exames ou consultas. Se existir qualquer despesa adicional, ela será absorvida pelo orçamento da pesquisa.

Confidencialidade

As informações obtidas a seu respeito serão estritamente confidenciais e nenhum dado que possa identificá-lo será revelado a terceiros. Seu histórico médico será acessado por pessoas autorizadas da equipe de pesquisa do hospital para que possam coletar as informações necessárias para este estudo. Dados não identificáveis serão também compartilhados com outros pesquisadores credenciados para pesquisas posteriores e publicações sobre o tema, mas somente se forem fornecidas garantias para a preservação da confidencialidade das informações solicitadas. Os seus dados serão armazenados e processados por um sistema de dados eletrônico. No banco de dados eletrônico, seus dados serão identificados somente com um número de código e suas iniciais. No final do estudo, todos os elementos de identificação pessoal serão destruídos. Nossos procedimentos para o manejo, o processamento, a conservação e a destruição dos dados respeitam rigorosamente a legislação vigente. As informações dos bancos de dados nacionais serão obtidas através de comunicações estritamente confidenciais. As normativas relativas à pesquisa clínica exigem que os dados do estudo sejam arquivados durante um mínimo de 20 anos após a finalização do estudo. Todos os dados serão transferidos e arquivados de forma segura nos computadores da Queen Mary University of London respeitando rigorosamente as normativas vigentes.

Quem organiza e financia a pesquisa?

O estudo é financiado pela Edwards Lifesciences e pelo National Institute for Health Research (Instituto Nacional de Pesquisa de Saúde, parte do Sistema Nacional de Saúde do Reino Unido). A Edwards Lifesciences é uma empresa especializada na fabricação de monitores de débito cardíaco há muitos anos e irá fornecer todos os dispositivos aos centros que participam do estudo. O estudo é patrocinado pela Queen Mary University of London e dirigido pelo Critical Care and Perioperative Medicine Research Group (Grupo de Pesquisa sobre Cuidados Intensivos e Medicina Perioperatória) da mencionada universidade. Seu médico não receberá nenhum tipo de remuneração por incluí-lo no estudo.

Quem supervisionou o estudo?

Todos os estudos de pesquisa do Sistema Nacional de Saúde do Reino Unido (NHS) são supervisionados por um Comitê de Ética em Pesquisa independente, para proteger os interesses dos participantes. Este estudo foi analisado e aprovado pela NHS Health Research Authority (Autoridade de Pesquisa de Saúde do Sistema Nacional de Saúde do Reino Unido). Além disso, este estudo foi analisado e aprovado pela Comissão de Ética em Pesquisa Nacional, CONEP e pelo Comitê de Ética

Rubrica do participante da pesquisa ou responsável_____

Rubrica do pesquisador_____

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

versão 4.0 de 25/09/2018 referente ao protocolo versão 1.0 02/11/2016
versão BR 1.1 17/12/2019

em pesquisa do HCPA, pelo telefone (51) 33597640, ou no 2º andar do HCPA, sala 2229, de segunda à sexta, das 8h às 17h.

O que acontecerá com os resultados deste estudo?

Esperamos publicar os resultados em uma revista científica. Nesta publicação não será possível identificar nenhum participante do estudo. Cópias do relatório estarão disponíveis mediante solicitação.

Obrigado.

Obrigado por considerar participar deste estudo e por ler este termo de consentimento, caso o (a) Sr (a) deseje participar espontaneamente do estudo iremos te entregar uma via do Termo de Consentimento devidamente assinado pelo pesquisador ou responsável, e pediremos a sua assinatura também nas 2 vias, sendo que uma via ficará com pesquisador e a outra com o (a) Sr (a) que será o participante.

Quem Devo Entrar em Contato em Caso de Dúvida

Caso você tenha dúvidas, poderá entrar em contato com o pesquisador responsável Profª Drª Luciana Stefani – (51) 999434818 (Serviço de Anestesia e Medicina Perioperatória, 13º andar, ramal 8226), ou ainda com o Comitê de Ética e Pesquisa do HCPA, pelo telefone (51) 33597640, ou no 2º andar do HCPA, sala 2229, de segunda à sexta, das 8h às 17h. Este é um órgão composto por profissionais de diferentes áreas de conhecimento e por representantes da comunidade, que são responsáveis pela avaliação ética e metodológica dos projetos de pesquisa que envolvam seres humanos, aprovados para serem realizados no Hospital de Clínicas de Porto Alegre. Também poderá entrar em contato com a Comissão Nacional de Ética em Pesquisa (CONEP), pelo telefone (61) 3315-5878, pelo email: conep@saude.gov.br, de segunda a sexta-feira, das 8h às 18h.

Declaração de Consentimento

Insira suas iniciais na caixa

Rubrica do participante da pesquisa ou responsável_____

Rubrica do pesquisador_____

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

versão 4.0 de 25/09/2018 referente ao protocolo versão 1.0 02/11/2016
versão BR 1.1 17/12/2019

1. Confirmo que li e compreendi o termo de consentimento com a data de 25/Set/2018 (versão 4.0) do estudo OPTIMISE II. Tive a oportunidade de estudar as informações, fazer perguntas e recebi respostas satisfatórias.

2. Estou ciente de que a minha participação no estudo é voluntária e que sou livre para sair do estudo a qualquer momento, sem indicar qualquer motivo, e sem que isso afete a minha assistência médica ou os meus direitos legais.

3. Entendo que algumas partes de meu histórico clínico e as informações coletadas durante o estudo poderão ser consultadas pela equipe de pesquisa, pelo centro de coordenação nacional ou internacional, pelo patrocinador (e seus representantes), pelas autoridades reguladoras ou pelo NHS quando for relevante para a pesquisa. Concedo minha permissão para que essas pessoas e organismos tenham acesso ao meu histórico clínico.

4. Concordo que a equipe de pesquisa entre em contato com o meu clínico geral para coletar informações básicas sobre minha saúde e para informá-lo sobre minha participação neste estudo.

5. Entendo que as informações coletadas a meu respeito para este estudo serão usadas na análise do estudo. Concordo que meus dados sejam armazenados e arquivados de modo seguro pela Queen Mary University of London.

6. Estou de acordo que meus dados anonimizados sejam compartilhados com outros investigadores credenciados em futuras pesquisas e publicações sobre este tema.

7. Concordo em participar do estudo OPTIMISE II

Nome do Participante da Pesquisa Letra de Forma ou à Máquina

Data:

Assinatura do Participante da Pesquisa

Nome do Representante Legal do Participante da Pesquisa Letra de Forma ou à Máquina (quando aplicável)

Data:

Assinatura do Representante Legal do Participante de Pesquisa (quando aplicável)

Nome da pessoa obtendo o Consentimento

Data:

Rubrica do participante da pesquisa ou responsável_____

Rubrica do pesquisador_____

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

versão 4.0 de 25/09/2018 referente ao protocolo versão 1.0 02/11/2016
versão BR 1.1 17/12/2019

Assinatura da Pessoa Obtendo o Consentimento

Nome do Pesquisador Principal

Data:

Assinatura e Carimbo do Pesquisador Principal

Rubrica do participante da pesquisa ou responsável_____

Rubrica do pesquisador_____

Anexo II - Escala de Clavien-Dindo

Graduação na escala de Clavien-Dindo:

I. Qualquer desvio do curso pós-operatório ideal sem necessidade de tratamento farmacológico ou de intervenções cirúrgicas, endoscópicas e radiológicas. Drogas antieméticas, antipiréticos, diuréticos, eletrólitos ou fisioterapia não são considerados um desvio do curso pós-operatório normal.

II. Requer tratamento farmacológico com fármacos diferentes daqueles excluídos para complicações de grau I (incluindo transfusão sanguínea ou nutrição parenteral total).

III. Exige intervenção cirúrgica, endoscópica ou radiológica.

IV. Complicação potencialmente fatal exigindo admissão na UTI.

V. Óbito.