

**CARLOS ALBERTO KENJI NAKASHIMA**

**Liberção da cirurgia de revascularização miocárdica em  
pacientes com coronariopatia aguda baseada na  
agregabilidade plaquetária: estudo prospectivo e randomizado**

Tese apresentada à Faculdade de Medicina  
da Universidade de São Paulo para obtenção  
do título de Doutor em Ciências

Programa de Cardiologia

Orientador: Prof. Dr. José Carlos Nicolau

**SÃO PAULO**

**2021**

**Dados Internacionais de Catalogação na Publicação (CIP)**

Preparada pela Biblioteca da  
Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo

©reprodução autorizada pelo autor

Nakashima, Carlos Alberto Kenji  
Liberação da cirurgia de revascularização  
miocárdica em pacientes com coronariopatia aguda  
baseada na agregabilidade plaquetária : estudo  
prospectivo e randomizado / Carlos Alberto Kenji  
Nakashima. -- São Paulo, 2021.  
Tese(doutorado)--Faculdade de Medicina da  
Universidade de São Paulo.  
Programa de Cardiologia.  
Orientador: José Carlos Nicolau.

Descritores: 1.Agregabilidade plaquetária  
2.Síndrome coronariana aguda 3.Doença das coronárias  
4.Revascularização miocárdica/métodos 5.Testes de  
função plaquetária 6.Hemorragia

USP/FM/DBD-049/21

Responsável: Erinalva da Conceição Batista, CRB-8 6755

**Dedicatória**

---

Aos meus pais, Margarety e Paulo, por serem exemplos de dedicação, amor, força e brilhantismo. A minha gratidão por sempre estimularem o melhor em mim.

Ao meu irmão, Hideo, pelo carinho e ajuda incondicional.

Aos meus tios de Curitiba, Dulcinéia e Geraldo e Elisabete e Nelson pelo apoio e carinho em toda a esta trajetória.

Aos meus amigos de São Paulo, Fabrício, Kleber e Daniel, pelas risadas e suporte nos momentos mais difíceis.

Aos meus familiares e amigos, por estarem sempre presentes, mesmo quando minha ausência se fez tão constante.

## **Agradecimientos**

---

À Deus, pela força para vencer obstáculos e sustentar minha fé, sempre iluminando meu caminho.

Ao meu orientador, Prof. Dr. José Carlos Nicolau, pelos ensinamentos constantes, dedicação e disciplina, e por ser um mestre exemplo de vida.

Aos cirurgiões cardíacos, Prof. Dr. Luis Alberto Oliveira Dallan e Dr. Luiz Augusto Ferreira Lisboa, pela dedicação e destreza nas cirurgias de revascularização do miocárdio.

À Msc. Julia Fukushima, pela paciência e contribuição essencial nas análises estatísticas deste trabalho.

Aos cardiologistas do Pronto Socorro, Dr. Alexandre de Matos Soeiro e Dra. Tatiana de Carvalho Andreucci Torres Leal, pela ajuda incondicional na captação dos pacientes da pesquisa.

À Dra. Célia Maria Cassaro Strunz e sua brilhante equipe pelo apoio na preparação e armazenagem dos reagentes dos testes de função plaquetária.

À Dra. Ludhmila Abrahao Hajjar, pela sua dedicação e profissionalismo no cuidado dos pacientes no pós-operatório.

Aos preceptores e amigos da Unidade Clínica de Coronariopatia Aguda, Dr. Luciano Moreira Baraciolli, Dr. Fernando Ganem, Dr Remo Holanda de Mendonça Furtado, Dr. Marcelo Franken, Prof. Dr. Roberto Rocha Correia Veiga Giraldez, Dr. Felipe Galego Lima, pelos ensinamentos e apoio constantes.

Aos alunos da iniciação científica, Thais Barbieri, Bianca de Andrade Silva, Mateus Silva Santos Costa, pela ajuda incondicional durante o projeto.

Aos estagiários e pós-graduandos da Unidade Clínica de Coronariopatia Aguda e ao grupo ANTS, André Franci, Carlos José Gonçalves Barbosa Dornas,

Fernando Reis Menezes, Flávia Bittar Britto Arantes, Talia Falcão Dalçóquio, Marco Antonio Scanavinni, Aline Gehlen Ferrari, Paulo Rizzo, Rocio Salsoso, pelo apoio, risadas e companheirismo.

A equipe de enfermagem do Pronto Socorro e Unidade Clínica de Coronariopatia Aguda, pela presteza e colaboração na coleta dos exames e suporte aos pacientes da pesquisa.

Às secretarias da Unidade Clínica de Coronariopatia Aguda, Cláudia Cizzoto e Francis Nunes, pela gentileza na colaboração com nossos projetos.

A Roche Diagnostics pela doação dos kits de exames Multiplate e Dimero D.

Aos pacientes do Instituto do Coração da FMUSP, pela sua contribuição durante a pesquisa. A vocês o meu respeito e gratidão.

**Epígrafe**

---



*Se quiser triunfar na vida, faça da perseverança a sua melhor amiga; da experiência, o seu conselheiro; da prudência, o seu irmão mais velho; e da esperança, o seu anjo da guarda.*

**Joseph Addison**

Esta tese está de acordo com as seguintes normas, em vigor no momento de sua publicação:

Referências: adaptado de *International Committee of Medical Journals Editors* (Vancouver).

Universidade de São Paulo. Faculdade de Medicina. Divisão de Biblioteca e Documentação. Guia de apresentação de dissertações, teses e monografias. Elaborado por Anneliese Carneiro da Cunha, Maria Julia de A.L. Freddi, Maria F. Crestana, Marinalva de Souza Aragão, Suely Campos Cardoso, Valéria Vilhena. 3ª ed. São Paulo: Divisão de Biblioteca e Documentação; 2011.

Abreviatura dos títulos e periódicos de acordo com *List of Journals Indexed in Index Medicus*.

## **Sumário**

---

---

<b>Lista de abreviaturas e siglas</b> .....	
<b>Lista de Figuras</b> .....	
<b>Lista de Tabelas</b> .....	
<b>Resumo</b> .....	
<b>Abstract</b> .....	
<b>1. Introdução</b> .....	<b>1</b>
1.1 Dupla antiagregação plaquetária nas Síndromes Isquêmicas Miocárdicas Instáveis .....	2
1.2 Impacto da dupla antiagregação plaquetária na cirurgia cardíaca .....	3
1.2.1 Uso do ácido acetilsalicílico.....	3
1.2.2 . Terapia de dupla antiagregação plaquetária nos pacientes com síndromes isquêmicas miocárdicas instáveis encaminhados para cirurgia de revascularização do miocárdio.....	3
1.2.3 Testes de função plaquetária .....	5
1.2.4 Racional para a avaliação da agregabilidade plaquetária em pacientes utilizando dupla antiagregação plaquetária e com indicação de cirurgia cardíaca.....	6
<b>2. Objetivos</b> .....	<b>10</b>
2.1 Objetivo primário.....	11
2.2 Objetivos secundários.....	11
<b>3. Métodos</b> .....	<b>13</b>
3.1 Desenho do estudo .....	14
3.1.1 Critérios de inclusão.....	15
3.1.2 Critérios de exclusão .....	15
3.3 Local de realização da pesquisa .....	16
3.4 Técnica cirúrgica.....	16
3.5 Descrição resumida do teste de função plaquetária Multiplate <sup>®</sup> .....	17
3.6 Análise dos custos hospitalares.....	17
3.7 Análises dos pacientes <i>per protocol</i> .....	18
3.8 Cálculo do tamanho amostral .....	18
3.9 Regulamentação ética e Boas Práticas Clínicas.....	21
3.9.1 Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE).....	21

---

3.9.2 Sigilo dos dados do participante de pesquisa .....	22
<b>4. Análise Estatística.....</b>	<b>23</b>
<b>5. Resultados .....</b>	<b>25</b>
5.1 Participantes da pesquisa.....	26
5.2 Características basais da população.....	28
5.3 Características intra-operatórias e no pós-operatório imediato .....	35
5.4 Avaliação do sangramento pelo dreno torácico com sistema fechado entre os grupos controle e intervenção em 24 horas (objetivo principal do estudo) .....	43
5.5 Avaliação dos tempos entre indicação, liberação cirúrgica e realização da CRM .....	44
5.6 Avaliação da necessidade transfusão de hemoderivados entre os grupos controle e intervenção .....	47
5.7 Avaliação da incidência de Eventos Adversos Cardiovasculares Maiores (MACE) nas primeiras 24 horas do pós-operatório e durante a hospitalização.....	50
5.8 Análise dos custos hospitalares de acordo com a tabela do Sistema Único de Saúde .....	51
5.9 Análise de subgrupos .....	53
<b>6. Discussão .....</b>	<b>57</b>
6.1 Sangramento após cirurgia de revascularização do miocárdio.....	58
6.2 Uso de hemoderivados durante e após cirurgia de revascularização do miocárdio.....	60
6.3 Influência da variabilidade na resposta ao clopidogrel em relação ao tempo de liberação para cirurgia de revascularização do miocárdio.....	62
6.4 Avaliação econômica dos pacientes com síndromes isquêmicas miocárdicas instáveis liberados para cirurgia de revascularização do miocárdio baseada na agregabilidade plaquetária.....	64
6.5 Limitações do estudo.....	66
<b>7. Conclusões .....</b>	<b>67</b>
<b>8. Referências bibliográficas.....</b>	<b>69</b>
<b>Anexos .....</b>	<b>81</b>

**Listas**

---

<b>Mcg</b>	Microgramas
<b>AAS</b>	ácido acetilsalicílico
<b>ADP</b>	adenosina difosfato
<b>AHA/ACC</b>	do Inglês <i>American Heart Association/ American College of Cardiology</i>
<b>AP</b>	agregabilidade plaquetária
<b>ATC</b>	angioplastia transluminal coronária
<b>AUC</b>	do inglês <i>area under the curve</i>
<b>AVC</b>	acidente vascular cerebral
<b>BNP</b>	peptídeo natriurético tipo B
<b>BRA</b>	bloqueador do receptor da angiotensina
<b>CEP</b>	Comitê de ética em pesquisa
<b>CK-MB</b>	creatina fosfoquinase - isoenzima MB
<b>COX</b>	Ciclooxigenase
<b>CONEP</b>	Comissão Nacional de ética em Pesquisa
<b>CFM</b>	Conselho Federal de Medicina
<b>CRM</b>	cirurgia de revascularização miocárdica
<b>DAP</b>	dupla antiagregação plaquetária
<b>dL</b>	Decilitros
<b>DP</b>	desvio padrão
<b>EACTA</b>	do inglês <i>European Association of Cardiothoracic Anaesthesiology</i>
<b>EACTS</b>	do inglês <i>European Association for Cardio-Thoracic Surgery</i>
<b>EDTA</b>	ácido etilenodiaminotetracético
<b>ESC</b>	do inglês <i>European Society of Cardiology</i>
<b>IAMCST</b>	infarto agudo do miocárdio com supradesnível de segmento ST
<b>IAMSST</b>	infarto agudo do miocárdio sem supradesnível de segmento ST
<b>ICH-GCP</b>	do inglês <i>International Conference on Harmonisation – Good Clinical Practice</i>
<b>ICP</b>	intervenção coronária percutânea

<b>IECA</b>	inibidores da enzima conversora da angiotensina
<b>IFCC</b>	do inglês <i>International Federation of Clinical Chemistry</i>
<b>IMC</b>	índice de massa corporal
<b>L</b>	Litro
<b>MACE</b>	do inglês <i>Major Adverse Cardiovascular Events</i>
<b>MDRD</b>	do inglês <i>Modification of Diet in Renal Disease</i>
<b>Mg</b>	Miligramas
<b>Min</b>	Minutos
<b>mL</b>	Mililitros
<b>NGSP</b>	do inglês <i>National Glycohemoglobin Standardization Program</i>
<b>Pg</b>	Picogramas
<b>RNI</b>	relação normatizada internacional
<b>SIMI</b>	síndromes isquêmicas miocárdicas instáveis
<b>STS</b>	do inglês <i>Society of Thoracic Surgeons</i>
<b>SUS</b>	Sistema único de saúde
<b>TCE</b>	tronco da coronária esquerda
<b>TCLE</b>	Termo de consentimento livre e esclarecido
<b>TFP</b>	testes de função plaquetária
<b>TGO</b>	aspartato aminotransferase
<b>TGP</b>	alanina aminotransferase
<b>TP</b>	tempo de protrombina
<b>TT</b>	tempo de trombina
<b>TTPa</b>	tempo de tromboplastina parcial ativada
<b>U</b>	unidades de enzima
<b>VASP</b>	do inglês <i>Vasodilator-stimulated phosphoprotein</i>



Figura 1: Fluxograma de seleção dos pacientes .....	27
Figura 2: Volume de sangramento em mL pelo dreno torácico nas primeiras 24 horas do pós-operatório .....	43
Figura 3: Percentual de pacientes que receberam concentrados de hemácias nos grupos controle e intervenção .....	48
Figura 4: Percentual de pacientes que receberam concentrados de plaquetas nos grupos controle e intervenção. ....	49
Figura 5: Percentual de pacientes que receberam concentrados de plasma fresco nos grupos controle e intervenção. ....	50
Figura 6: Comparação dos custos hospitalares entre os grupos controle e intervenção de acordo com a tabela do Sistema Único de Saúde. ....	52
Figura 7: Comparação dos custos hospitalares entre os grupos controle e intervenção "per-protocol" de acordo com a tabela do Sistema Único de Saúde. ....	53

Tabela 1: Recomendação do uso do teste de função plaquetária na cirurgia cardíaca.....	8
Tabela 2: Análise interina, média do débito do dreno torácico e margem de não-inferioridade.....	20
Tabela 3: Características basais da população.....	29
Tabela 4: Características basais dos pacientes <i>per protocol</i> .....	32
Tabela 5: Comparação das características basais entre a população geral e <i>per protocol</i> .....	35
Tabela 6: Variáveis coletadas no intra-operatório e no pós-operatório imediato	37
Tabela 7: Variáveis coletadas nos pacientes <i>per protocol</i> no intra-operatório e no pós-operatório imediato.....	39
Tabela 8: Comparação das variáveis coletadas entre a população geral e <i>per protocol</i> no intra e pós-operatório imediato	
Tabela 9: Avaliação dos tempos em horas.....	46
Tabela 10: Avaliação <i>per protocol</i> dos tempos em horas.....	46
Tabela 11: Análises de subgrupos: volume de sangramento em mL pelo dreno torácico com sistema fechado nas primeiras 24 horas do pós-operatório nos dois grupos. ....	54

**Resumo**

---

Nakashima CAK. *Liberção da cirurgia de revascularização miocárdica em pacientes com coronariopatia aguda baseada na agregabilidade plaquetária: estudo prospectivo e randomizado [tese]*. São Paulo: Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo; 2021.

**Introdução:** A dupla antiagregação plaquetária (DAP) é recomendada no tratamento de pacientes com síndromes isquêmicas miocárdicas instáveis (SIMI). Entretanto, 10 a 15% dos pacientes com SIMI têm indicação para cirurgia de revascularização miocárdica (CRM) ainda durante a hospitalização e, conforme as diretrizes, recomenda-se nessa população suspender clopidogrel por 5-7 dias antes da cirurgia. Este tempo de espera tem implicações clínicas (aumento nos índices de infecção, novo evento isquêmico, etc) e econômicas. **Objetivo:** Avaliar se o sangramento em até 24 horas após a CRM seria não-inferior quando da liberação da CRM de acordo com os níveis de agregabilidade plaquetária avaliada pelo método de Multiplate®, em comparação com a liberação padrão com espera de 5-7 dias após a suspensão do anti-ADP. **Métodos:** Estudo randomizado, aberto, de não-inferioridade. Foram incluídos 190 pacientes com SIMI em uso de AAS + anti-ADP e indicação de CRM, divididos em dois grupos: 1) grupo controle, composto por pacientes que suspenderam o anti-ADP por 5-7 dias antes da cirurgia; 2) grupo intervenção, composto por pacientes que tinham a CRM liberada quando a agregabilidade plaquetária avaliada por Multiplate® atingia nível  $\geq 46$  AUC. **Resultados:** 95 pacientes foram alocados no grupo controle e 95 no grupo intervenção. A mediana (quartis 25-75) de sangramento (objetivo principal do estudo) pelo dreno torácico nas primeiras 24 horas de pós-operatório foi 350mL (255-500mL) e 350 (250-475mL) no grupo controle e intervenção, respectivamente ( $p$  para não-inferioridade  $< 0,001$ ). O tempo de espera entre a indicação cirúrgica e a liberação para realização da CRM foi de 136 (112-161) horas e 50 (22-92) horas, respectivamente ( $p < 0,001$ ). O tempo entre a indicação cirúrgica e o início da CRM foi, respectivamente, 136 (112-161) horas e 112 (66-141) horas ( $p < 0,001$ ). Não houve diferenças estatisticamente significativas em relação à transfusão de hemoderivados e eventos clínicos cardiovasculares maiores durante a hospitalização. Em relação à análise econômica, os custos

hospitalares para o grupo intervenção foi de R\$15.202,33 (14.838,51- 18.178,82) e para o grupo controle foi de R\$16.251,37 (13.609,12- 17.647,32) ( $p=0,014$ ). Conclusão: A liberação da CRM guiada pelo teste de função plaquetária se mostrou não inferior à conduta padrão em termos de sangramento, com significativas reduções no tempo de espera para cirurgia e nos custos hospitalares.

**Descritores:** Agregabilidade plaquetária; Síndrome coronariana aguda; Doença das coronárias; Revascularização miocárdica; Testes de função plaquetária; Hemorragia.

**Abstract**

---

Nakashima CAK. *Platelet reactivity evaluation in patients with acute coronary syndromes awaiting surgical revascularization* [thesis] . São Paulo: “Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo”; 2021.

Background: Dual antiplatelet therapy is recommended for patients (pts) with acute coronary syndromes (ACS). However, 10-15% of pts need to be submitted to coronary artery bypass graft (CABG) during the same hospitalization, and current guidelines recommend stopping clopidogrel for 5-7 days prior to CABG. This waiting time has clinical (increase in infection rates, new ischemic event, etc) and economic implications. Purpose: To evaluate if 24-hours post-CABG bleeding of patients undergoing CABG based on platelet aggregability by Multiplate Analyzer™ would be non-inferior in comparison to the standard of care (anti-ADP withdraw 5-7 days). Methods: This study is a randomized, open label, non-inferiority trial. A total of 190 pts admitted with ACS, treated with aspirin + anti-ADP and with indication for CABG, were assigned in 2 groups: 1) control group, anti-ADP withdraw 5-7 days prior to CABG; 2) intervention group, daily measurements of platelet aggregability to ADP using Multiplate Analyzer™ with release to CABG after recovering from platelet inhibition (pre-defined as a threshold of 46 AU). Results: A total of 95 patients were allocated to control and 95 to the intervention group. Median value (25<sup>th</sup> - 75<sup>th</sup> percentile) of 24-hours post-CABG chest tube drainage were similar, respectively, 350mL (255-500mL) and 350mL (250-475mL) (p for non-inferiority <0.001). Median waiting times between surgery indication and release to CABG were 136 (112-161) hours and 50 (22-92) hours, respectively (p<0.001). Median times between surgery indication and the beginning of CABG were, respectively, 136 (112-161) hours and 112 (66-141) hours (p<0.001). There were no statistically significant differences in relation to transfusion of blood products and major clinical cardiac events during the hospitalization. Median hospital expenses for the intervention group were R\$15,202.33 (14,838.51-18,178.82) and for the control group R\$16,251.37 (13,609.12- 17,647.32) (p=0.014). Conclusion: A strategy based on platelet function-guided timing to CABG is non-inferior to standard of care in ACS patients awaiting CABG in terms

of peri-operative bleeding, and significantly shortens the time to CABG and decreases hospital expenses.

**Descriptors:** Platelet reactivity; Acute coronary syndrome; Coronary disease; Myocardial revascularization; Platelet function test; Bleeding.



# **1. Introdução**

---

## 1.1 Dupla antiagregação plaquetária nas Síndromes Isquêmicas Miocárdicas Instáveis

A dupla antiagregação plaquetária (DAP) é mandatória no tratamento de pacientes com Síndromes Isquêmicas Miocárdicas Instáveis (SIMI). Classicamente vem sendo realizada com ácido acetilsalicílico (AAS) e clopidogrel (1) (2), apesar da demonstração da superioridade do prasugrel e do ticagrelor sobre o clopidogrel (3) (4) (5). Essa recomendação quanto ao uso da DAP nesta população advém da inequívoca demonstração de superioridade da DAP, em relação ao uso isolado do AAS (6) (7) (8) (9). Por exemplo, em pacientes com SIMI sem supradesnível do segmento ST, o estudo CURE (6) demonstrou que o clopidogrel, em adição à aspirina, apresenta um risco relativo de 0,80 ( $P < 0,001$ ) no desfecho composto de óbito cardiovascular, (re)infarto e AVC, principalmente às custas da diminuição na incidência de (re)infarto, quando comparado a placebo. Por outro lado, o estudo COMMIT (7) randomizou 45.852 pacientes com infarto agudo do miocárdio com supradesnível de segmento ST (IAMCST) dentro de 24h do início dos sintomas, para receberem AAS + clopidogrel 75mg ao dia (sem dose de ataque) ou placebo. Esse estudo encontrou redução relativa de 9% ( $p = 0,002$ ) no desfecho combinado de morte por qualquer causa, (re)infarto ou acidente vascular cerebral, e redução relativa de 6% na incidência de óbito isolado ( $p = 0,03$ ), a favor do grupo clopidogrel. O benefício do clopidogrel ocorreu tanto entre os pacientes que receberam terapia fibrinolítica como naqueles não reperfundidos. O estudo CLARITY-TIMI28 (8), que incluiu 3491 pacientes com diagnóstico de IAMCST com até 6 horas de evolução e idade menor de 75 anos submetidos à terapia fibrinolítica, testou o uso AAS + clopidogrel vs. placebo, e demonstrou redução relativa de 36% ( $p < 0,001$ ) no desfecho combinado de óbito por qualquer causa, infarto do miocárdio não fatal ou revascularização do vaso-alvo.

## **1.2 Impacto da dupla antiagregação plaquetária na cirurgia cardíaca**

### **1.2.1 Uso do ácido acetilsalicílico**

Em pacientes submetidos a cirurgia cardíaca, a oclusão tardia dos enxertos venosos devido à trombose é uma complicação muito frequente. O ácido acetilsalicílico afeta a função das plaquetas inibindo a ciclooxigenase (COX), em suas duas isoformas COX-1 e COX-2 e impedindo, desse modo, a formação do tromboxano A<sub>2</sub> (agente agregante) e das prostaglandinas. O tromboxano A<sub>2</sub> é liberado pelas plaquetas estimuladas em grande quantidade, o que ativa o receptor de proteína G, o receptor TP, induzindo assim a ativação plaquetária com consequente agregação. O ácido acetilsalicílico transfere o grupo acetil seletivamente para a subunidade catalítica da COX, o que se traduz numa inibição na formação de tromboxano, evitando a agregação. Esta ação é irreversível e os efeitos persistem durante a vida das plaquetas expostas (10).

As diretrizes atuais da *American Heart Association/ American College of Cardiology* (AHA/ACC) para cirurgia de revascularização miocárdica recomendam a administração de AAS previamente ao procedimento cirúrgico, pois há evidências de sua relação com melhores desfechos pós-operatórios, principalmente quanto às patências dos enxertos, presumivelmente devido a seu efeito na redução da trombose precoce (2) (11).

### **1.2.2 Terapia de dupla antiagregação plaquetária nos pacientes com síndromes isquêmicas miocárdicas instáveis encaminhados para cirurgia de revascularização do miocárdio**

Em adição a terapia clássica com AAS, o emprego precoce da terapia antiplaquetária dupla, principalmente nos pacientes que irão ser submetidos à

intervenção coronária percutânea (ICP), é de fundamental importância para redução de desfechos potencialmente fatais, como trombose de *stent* e reinfarto (6). Entretanto, esta mesma estratégia precoce pode acarretar algumas desvantagens naqueles com indicação de cirurgia de revascularização miocárdica (CRM), procedimento necessário em 10%-15% dos pacientes com SIMI (12) (13). As principais desvantagens da DAP nessa população são o aumento no risco de sangramento e a necessidade de hemotransfusões, especialmente durante o procedimento cirúrgico (7) (14) (15). Estudo multicêntrico realizado por Berger e colaboradores avaliou o impacto do uso do clopidogrel por tempo igual ou inferior a cinco dias antes da cirurgia de revascularização miocárdica, em pacientes com SIMI, levando em conta os desfechos de reoperação, sangramento maior e tempo de hospitalização. Ao final, demonstraram risco relativo ajustado de reoperação de 9,80 ( $p=0,01$ ) no grupo em uso de clopidogrel, sendo as incidências de reoperações de 6,4% e 1,7% respectivamente, nos grupos com ou sem clopidogrel nos cinco dias anteriores à cirurgia ( $p=0,004$ ) (16). Por outro lado, publicação de Nijjer e colaboradores mostra que nas últimas décadas os resultados do tratamento cirúrgico em pacientes sob uso de clopidogrel vem melhorando, principalmente às custas de significativas reduções nas incidências de sangramentos e mortalidade (17).

As diretrizes atuais recomendam que o antiADP (clopidogrel, prasugrel ou ticagrelor) seja suspenso de cinco a sete dias previamente à realização da CRM, recomendação baseada na farmacocinética dos medicamentos. As bulas nacionais dos medicamentos acima citados recomendam cinco a sete dias de suspensão para o clopidogrel, cinco dias para o ticagrelor, e sete dias para o prasugrel (2) (18) (19) (20) (21) (22).

Especificamente em relação à CRM, publicações prévias sugerem que, quando comparados pacientes que seguiram as recomendações de suspensão do clopidogrel ou interromperam o uso do medicamento por menos de cinco dias, apesar de aumentos significativos nas taxas de sangramento e reoperações, isso não se traduz necessariamente em aumentos significativos na mortalidade ou desfecho composto (óbito, infarto, AVC), principalmente no cenário da coronariopatia aguda (12) (13) (23) (24) (25) (26) (27) (28) (29) (30). Por outro

lado, a resposta antiplaquetária ao clopidogrel é altamente variável, com até 30% dos pacientes apresentando resposta inadequada ao medicamento (31); essa variabilidade tem sido creditada a polimorfismos genéticos (32), alterações no metabolismo do fármaco e interações medicamentosas, além de fatores demográficos, celulares e clínicos (33) (34) . Alguns estudos têm demonstrado que esta situação aumenta o risco de trombose de *stent* e de complicações cardíacas maiores (35) (36) (37).

Assim, no cenário da coronariopatia aguda com indicação de CRM, é plausível admitir-se que o tempo de espera atualmente recomendado seria prejudicial para um subgrupo de pacientes que, durante este período, poderia apresentar complicações isquêmicas e infecções, entre outras, além de aumentar de forma importante os custos hospitalares. Como consequência, a implementação de estratégias que pudessem, de forma segura, selecionar pacientes liberados para cirurgia com tempos mais curtos, seria altamente recomendável.

### 1.2.3 Testes de função plaquetária

Existem diferentes testes de função plaquetária (TFP) *in vitro* para avaliação de agregabilidade plaquetária pela via da adenosina difosfato (ADP) (38). Os TFP disponíveis podem ser classificados como *point-of-care* (por exemplo, VerifyNow®, Multiplate®, tromboelastografia), e testes de laboratório (como por exemplo agregometria por transmissão de fosfoproteína estimulada por vasodilatador – VASP). Independentemente do método, recomenda-se que os TFP sejam validados e padronizados pela equipe sempre que for possível, e que sejam utilizadas definições e valores de corte padronizados para alta ou baixa reatividade plaquetária (39) (40). Publicação recente norte-americana assinada por especialistas de renome (“*statement*”) recomenda preferencialmente o uso dos testes *point-of-care* (24). Em relação ao método Multiplate® com reagente ADP, considera-se alta reatividade plaquetária valores acima de 45 U,

considerando-se baixa reatividade plaquetária valores menores de 19U (41). Utilizando esses pontos de corte, o Multiplate® ADP foi utilizado como guia de descalonamento da terapia antiagregante plaquetária em pacientes com doença arterial coronária submetidos a intervenção coronária percutânea no estudo TROPICAL-ACS (35). Esse estudo randomizou 2610 pacientes com SIMI para grupo prasugrel um ano ou grupo prasugrel inicialmente descalonado ou não para clopidogrel baseado no resultado do Multiplate® ADP. Ao final, demonstraram que a estratégia de descalonamento do tratamento antiplaquetário baseada no Multiplate® ADP foi não-inferior ao tratamento padrão com prasugrel por um ano após ICP, em termos de benefício clínico líquido (7% no grupo de descalonamento guiado pelo Multiplate® ADP vs 9% no grupo controle, p-não inferioridade = 0,0004).

#### **1.2.4 Racional para a avaliação da agregabilidade plaquetária em pacientes utilizando dupla antiagregação plaquetária e com indicação de cirurgia cardíaca.**

Na lesão vascular induzida por cirurgia ou por intervenção coronária percutânea, a adesão plaquetária ao colágeno exposto com interação a fatores de von Willebrand por meio de receptores da superfície de plaquetas, e ligação da trombina gerado pelo fator tecidual, marcam o início da ativação plaquetária. Após esse fenômeno inicial, o processo é a liberação de ADP a partir de grânulos densos das plaquetas, e tromboxano A<sub>2</sub> é gerado a partir do ácido araquidônico pela ação do tromboxano sintase na prostaglandina H<sub>2</sub>. Apesar do tromboxano A<sub>2</sub> e do ADP amplificarem a ativação e agregação plaquetária, o receptor de ADP P<sub>2</sub>Y<sub>12</sub> presente na plaqueta é essencial para ativação sustentada do receptor da glicoproteína IIb/IIIa, com consequente geração estável de trombos (17). Assim, o uso da dupla antiagregação plaquetária (AAS + inibidor do receptor P<sub>2</sub>Y<sub>12</sub>) é extremamente importante na terapia farmacológica de pacientes com SIMI, já que bloqueia a ativação e agregabilidade plaquetária, evitando assim a ocorrência de

eventos isquêmicos (16) (42). Entretanto, a resposta aos inibidores dos receptores P2Y<sub>12</sub> é variável, e existe demonstração que alta reatividade plaquetária residual ao ADP se associa a maior número de eventos isquêmicos e, de modo inverso, baixa reatividade plaquetária ao ADP se associa a maior risco de sangramento (43) (44). Em virtude desta variabilidade na resposta aos bloqueadores do receptor P2Y<sub>12</sub> (principalmente ao clopidogrel), em conjunto com importante variabilidade também da recuperação da função plaquetária quando da suspensão do medicamento, faz com que o monitoramento da função plaquetária com testes específicos seja uma conduta atraente, no sentido de identificar o momento em que o paciente atinge níveis de agregabilidade seguros para ser liberado para cirurgia. (43) (44) (45).

O estudo TARGET-CABG comparou, de maneira não randomizada, pacientes com indicação de CRM em uso de dupla agregação plaquetária submetidos à estratégia de suspensão da DAP baseada nos resultados da tromboelastografia. Esta “estratégia guiada” implicou em redução de 50% no tempo para liberação da CRM, não tendo sido observado diferenças significativas entre os grupos em relação às taxas de sangramento (46). Entretanto, além deste estudo não ter sido randomizado, utilizou o tromboelastograma que, comparado aos testes de função plaquetária mais recentes, possui diversas desvantagens: acarreta maior custo, tempo, equipe habilitada, e não pode ser realizado à beira leito. A agregometria plaquetária de múltiplos eletrodos (Multiplate®) é considerado um TFP mais prático, de fácil manuseio, apresentando entre outras a grande vantagem de poder ser realizado à beira leito. Apresenta boa sensibilidade para avaliação de inibição plaquetária e boa correlação com a necessidade de transfusão de plaquetas no pós-operatório da cirurgia cardíaca (47) (48) (49). O teste mede, na presença de ADP, a agregação plaquetária que se encontra inibida em presença dos antagonistas P2Y<sub>12</sub>. Consensos obtidos a partir de estudos de mundo real indicam que valores de área sob a curva (AUC) maiores a 57 U são obtidos quando a função plaquetária é normal, valores compreendidos entre 31 e 46 U sugerem evidências de inibição plaquetária, com possíveis requerimentos de transfusão de plaquetas no período intra ou pós-cirúrgico, e valores menores a 31 U indicam plaquetas irreversivelmente inibidas, baixa

formação de trombos e riscos significativos de sangramento durante e após uma intervenção cirúrgica. Neste último caso, a recomendação é pospor a intervenção, ou administrar concentrado de plaquetas previamente à CRM (41) (49).

Por conta dessas evidências, publicações recentes, citadas na tabela 1, recomendam (IIb com nível de evidência B) o uso de testes de função plaquetária (de preferência *point-of-care*) na liberação da cirurgia cardíaca.

**Tabela 1:** Recomendação do uso do teste de função plaquetária na cirurgia cardíaca.

Classe	Nível	Recomendação	Referência
IIb	B	Para pacientes em DAP é razoável tomar decisões referentes à liberação cirúrgica baseadas em testes de inibição plaquetária ao invés de tempos arbitrários de interrupção do inibidor de P2Y <sub>12</sub> .	Diretriz STS (2012) (21)
IIb	B	Testes de agregação plaquetária devem ser considerados como guia para a liberação cirúrgica em pacientes utilizando DAP que tenham recebido recentemente medicamentos inibidores de P2Y <sub>12</sub> .	Diretriz EACTS/EACTA (2018) (18)
IIb	B	O monitoramento da função plaquetária deve ser considerado como guia para a toma de decisões referente a liberação de cirurgia cardíaca em pacientes que tenham sido recentemente tratados com inibidores de receptores P2Y <sub>12</sub> .	Diretriz ESC/EACTS (2018) (20)



Intervenções cirúrgicas em pacientes utilizando DAP apresentam um aumento de risco de sangramento excessivo no período perioperatório, associado a um aumento das taxas de morbidade pós-operatórias, transfusão de hemoderivados, e mortalidade (49). Frente à necessidade de cirurgia de revascularização de miocárdio, a tomada de decisão por parte da equipe médica é crítica, avaliando em que momento a liberação cirúrgica é adequada e suspendendo os antiagregantes plaquetários com a suficiente antecipação para restabelecer a função plaquetária, diminuindo assim os riscos de sangramentos e de outras possíveis complicações, como infecções e fenômenos isquêmicos.

Consensos brasileiros, americanos e europeus para o manejo de pacientes com SIMI utilizando terapia dupla de agregação plaquetária recomendam suspender os antagonistas do receptor P2Y<sub>12</sub> antes da CRM. O tempo de suspensão varia para cada agente, dependendo das características de cada composto, e de estudos clínicos onde pacientes em terapia DAP sofreram intervenções cirúrgicas. Apesar de que os tempos recomendados pelos consensos são úteis e servem como guia, apresentam limitações relacionadas ao histórico médico de cada paciente, assim como às respostas individuais a cada medicamento, determinadas em grande parte por causas genéticas (32) (49). Neste contexto, testes rápidos que permitam monitorar a função plaquetária poderiam ser de grande utilidade na tomada de decisões referentes a liberação para CRM de pacientes com SIMI que possuam indicação de terapia dupla antiplaquetária.

O presente estudo, de forma prospectiva e randomizada, se propôs a avaliar a segurança da liberação cirúrgica baseada em nível de agregabilidade plaquetária avaliada por um dispositivo *point-of-care* (Multiplate®).

## **2. Objetivos**

---

## 2.1 Objetivo primário

Comparar, entre os dois grupos analisados, os volumes de sangue coletados pelos drenos torácicos (SDT 24) nas primeiras 24 horas de pós-operatório.

## 2.2 Objetivos secundários

- a. Comparar, entre os dois grupos analisados, os intervalos de tempo entre a decisão cirúrgica e a liberação da CRM e entre a decisão cirúrgica e o início da CRM.
- b. Comparar, entre os dois grupos analisados, o uso de transfusão de hemoderivados no período intra-operatório, nas primeiras 24 horas do pós-operatório e entre 24 horas e a alta hospitalar.
- c. Comparar, entre os dois grupos analisados, durante as primeiras 24 horas e entre 24 horas de pós-operatório e a alta hospitalar, a incidência de “MACE”, definido como óbito por causa cardiovascular, infarto do miocárdico não fatal, acidente vascular cerebral e necessidade de nova revascularização definido pelo consenso de *endpoints in clinical trials* (50).
- d. Comparar, entre os dois grupos analisados, os custos hospitalares durante a internação hospitalar levando em conta a tabela SUS de remuneração.
- e. Avaliar o desfecho principal do estudo nos seguintes subgrupos pré-especificados:

- Sexo masculino vs. feminino;
- Idade: <65 anos vs.  $\geq$  65anos;
- SIMI com ou sem supradesnível de segmento ST;
- Clearance de creatinina <60 vs.  $\geq$  60 ml/min/m<sup>2</sup> na manhã da cirurgia (estimado pela fórmula MDRD);
- Hemoglobina <13 vs.  $\geq$ 13 g/dL na manhã da cirurgia;
- Hemoglobina glicada  $\leq$ 6,5% vs. > 6,5 % em pacientes não diabéticos;
- Hemoglobina glicada  $\leq$ 7% vs. >7% em pacientes diabéticos;
- Uso ou não de morfina;
- Uso ou não de circulação extracorpórea.

## **3. Métodos**

---

### 3.1 Desenho do estudo

Estudo aberto, prospectivo e randomizado.

A randomização foi realizada em blocos por um sistema eletrônico. As equipes cirúrgica e da UTI de pós-operatório permaneciam cegas à alocação.

Foram incluídos pacientes com SIMI e indicação de revascularização miocárdica cirúrgica, em uso de dupla agregação plaquetária (AAS e antiADP). Os grupos analisados foram:

a. Grupo controle: composto por pacientes que tiveram sua liberação cirúrgica 5 a 7 dias após a suspensão do anti-ADP, que ocorria imediatamente após a indicação cirúrgica. Este grupo teve sua agregabilidade avaliada por teste de função plaquetária (*Multiplate*®) imediatamente antes do início do transporte para o centro cirúrgico.

b. Grupo intervenção: composto por pacientes avaliados pelo teste de função plaquetária (*Multiplate*®) diariamente até ser obtido valor  $\geq 46$ , ocasião em que eram liberados para CRM.

Após os devidos esclarecimentos e a assinatura do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE), todos os pacientes incluídos foram inicialmente submetidos a exames pré-operatórios conforme rotina institucional. No período per e pós-operatório imediato (24 horas) foram coletados dados de transfusão de hemoderivados e sangramento pelos drenos (meta principal do estudo). Dados de eventos clínicos (óbito, (re)infarto, necessidade de reintervenção, AVC) e utilização de recursos hospitalares foram coletados durante todo o período de hospitalização.

A hipótese testada foi a de que pacientes com liberação cirúrgica baseada na mensuração da agregabilidade plaquetária apresentaria volume de sangramento pelo dreno torácico nas primeiras 24 horas subsequentes à cirurgia de revascularização do miocárdio não inferior ao grupo com liberação cirúrgica padrão (5 a 7 dias após suspensão do anti-ADP).

### 3.1.1 Critérios de inclusão

- a) Idade > 18 anos;
- b) Hospitalização por SIMI, definida como angina instável, IAM com supradesnível do segmento ST (tipo 1), IAM sem supradesnível do segmento ST (tipo 1).

Angina instável foi definida como sintomas isquêmicos de padrão instável associado com eletrocardiograma compatível com isquemia preenchendo um dos seguintes critérios: (1) Infradesnível do segmento ST novo ou presumidamente novo  $\geq 0,5$  mm em duas derivações contíguas; (2) Inversão de onda T nova ou presumidamente nova  $\geq 1$  mm nas derivações com onda R ampla em duas derivações contíguas.

A terceira definição universal de infarto do miocárdio (52) foi aplicada para pacientes com IAM.

- c) Uso de terapia dupla de antiagregação plaquetária (AAS associado a inibidor do receptor de P2Y<sub>12</sub>);
- d) Indicação de cirurgia de revascularização miocárdica.
- e) Concordância em assinar o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE);

### 3.1.2 Critérios de exclusão

Foram excluídos do estudo pacientes que apresentaram:

- a. Anemia (hematócrito <30%).
- b. Plaquetopenia (<100000/mm<sup>3</sup>).

- c. Coagulopatia (história de diátese hemorrágica conhecida ou INR > 1,5) ou uso de anticoagulante oral.
- d. Doença renal crônica estágio IV e V ou *Clearence de Creatinina* <30 ml/min/m<sup>2</sup> (estimado pela fórmula MDRD).
- e. Doença hepática ativa (TGP > 3x limite superior da normalidade ou bilirrubina total > 2x limite superior da normalidade).
- f. Cirurgia combinada de plastia ou troca valvar.
- g. Angioplastia com *stent* convencional há menos de 30 dias ou com *stent* farmacológico há menos de 1 ano.
- h. Uso de fibrinolíticos não fibrino específicos há menos de 48 horas ou fibrino específicos há menos de 24 horas da randomização;
- i. Qualquer condição médica que na opinião do investigador apresentava risco significativo ao paciente ou interferia na interpretação dos dados de segurança e eficácia;
- j. Pacientes que estavam participando de outro estudo clínico.

### **3.3 Local de realização da pesquisa**

O presente projeto de pesquisa foi conduzido no Instituto de Coração (InCor), Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo-HCFMUSP.

### **3.4 Técnica cirúrgica**

A cirurgia de revascularização miocárdica obedeceu à rotina estabelecida pelo Grupo de Cirurgia Coronária do InCor, com a técnica cirúrgica realizada de acordo com a preferência do cirurgião, com ou sem utilização de circulação extracorpórea.



### 3.5 Descrição resumida do teste de função plaquetária Multiplate®

**Agregometria de sangue total por Impedância elétrica pelo método Multiplate®** (*Multiple Electrode Aggregometry – Roche Diagnostics*): técnica que mede a agregometria do sangue total pela avaliação da impedância elétrica entre dois eletrodos imersos no sangue total, 5 minutos após a adição de um agonista. O aumento da impedância se correlaciona com a quantidade de agregados plaquetários que se depositam nos eletrodos após a adição do agonista. A principal vantagem desse método é a possibilidade de usar o sangue total, facilitando sua execução, e reproduzindo um meio mais fisiológico com a interação das outras células e substâncias presentes na corrente sanguínea. O agonista utilizado foi o ADP, no sentido de avaliar especificamente o efeito dos bloqueadores do receptor P2Y<sub>12</sub>. À medida que a reação ocorre, é desenhado um gráfico da impedância elétrica conforme o tempo da reação, de modo que a agregometria é avaliada pela área sob a curva (*area under the curve - AUC*), onde quanto maior a AUC, maior a agregabilidade para o reagente utilizado (41). Valores acima de 45 AUC se associam de forma significativa com maior risco de trombose intra-stent (51).

### 3.6 Análise dos custos hospitalares

A estimativa dos custos foi baseada numa avaliação econômica de acordo com o proposto por Silva e colaboradores (53). Foram incluídos na análise os custos relacionados a intervenções e insumos utilizados em cada paciente de acordo com os valores constantes na tabela de pagamentos do Sistema Único de Saúde (SUS), e o custo do teste de função plaquetária pelo método Multiplate®. O horizonte temporal da análise corresponde ao período de hospitalização de cada paciente. Foram analisados apenas custos diretos, ou seja, insumos usados levando em consideração o ambiente médico-hospitalar, como recursos humanos,

medicamentos, diárias hospitalares e diagnósticos. Uma descrição detalhada dos custos dos pacotes de procedimentos é apresentada no anexo A, sendo o seu custo predefinido. A mensuração e valoração dos custos foram expressas em termos unitários, obtendo-se dados de consumo por paciente em moeda brasileira (reais).

### **3.7 Análises dos pacientes *per protocol***

As análises dos pacientes *per protocol* foram realizadas a partir dos pacientes que seguiram o protocolo especificado neste estudo e foram submetidos à CRM no dia seguinte à liberação. Portanto, para cada braço do estudo foram consideradas as seguintes situações:

**a. Grupo Controle:** composto por aqueles pacientes que operaram 5 a 7 dias após interrupção do tratamento com anti-ADP;

**b. Grupo intervenção:** composto por pacientes que foram submetidos à CRM no dia subsequente à liberação a partir da detecção do teste de função plaquetária (Multiplate<sup>®</sup>) com valor igual ou maior que 46 AUC.

Esta é uma análise post hoc, realizada devido ao fato de que alguns pacientes não foram operados no dia subsequente à liberação por conta deste estudo abranger a praticidade e limitações do mundo real. As principais causas envolvidas incluem: pacientes que foram liberados para serem operados no fim de semana ou feriados; ocorrência de infecções e instabilidade clínica; fatores técnicos relacionados ao paciente e ao agendamento da cirurgia. Maiores detalhes na sequência, no item “resultados”.

### **3.8 Cálculo do tamanho amostral**

Dados de literatura demonstram que o volume médio de sangramento pelo dreno torácico nos pacientes com IAM que interrompem o uso do clopidogrel por pelo menos 5 dias previamente à CRM é de 550 mL (320-850ml) (12), valor utilizado no presente cálculo para o grupo controle; foi considerada uma margem de não-inferioridade de 25% no sangramento do grupo intervenção. Esta margem de não-inferioridade percentual corresponderia ao limite superior do intervalo de confiança de 95% para a diferença no desfecho primário entre os dois grupos. Em termos absolutos, corresponde a 137mL (25% do débito torácico de 24horas esperado para o grupo controle – 550 mL). A margem de não-inferioridade escolhida se baseou em um estudo observacional que abordou questão clínica semelhante (46). Portanto considerando esta margem de não-inferioridade (137mL) e assumindo um índice alfa de 0,025 (unicaudal) e um poder de 0,80 foi calculado inicialmente um tamanho amostral que previa a inclusão de 111 pacientes em cada grupo. Estimando-se perdas de 10%, fundamentalmente por óbito intra-operatório e problemas operacionais/técnicos, a amostra final calculada inicialmente foi de 246 pacientes.

Análises interinas pré-especificadas no intuito de assegurar a segurança do paciente foram programadas para 25%, 50% e 75% (184 pacientes) da amostra (Tabela 2). Levando-se em conta a ausência de qualquer diferença na incidência de sangramento em 24 horas entre os grupos, consistente em todas as análises interinas (ao contrário, numericamente o grupo intervenção apresentava sistematicamente menor valor), a amostra foi recalculada para 190 pacientes (95 por grupo)

**Tabela 2:** Análise interina, média do débito do dreno torácico e margem de não-inferioridade.

	<b>Total de pacientes incluídos</b>	<b>Média do débito do dreno torácico no grupo controle</b>	<b>Média do débito do dreno torácico no grupo intervenção</b>	<b>Margem de não-inferioridade</b>
1 <sup>a</sup>	62	405±249 ml	403±261 mL	101 mL
2 <sup>a</sup>	124	431±280 mL	398±239 mL	107 mL
3 <sup>a</sup>	186	422±263 mL	408±258 mL	105 mL

Portanto, a chance de encontrar uma diferença de 10% no desfecho primário favorecendo o grupo controle foi extremamente pequena após a 3<sup>a</sup> análise interina, justificando-se deste modo o novo cálculo de tamanho amostral.

Após o recrutamento de 190 pacientes, a margem de não-inferioridade foi de 88 mL, que correspondeu a 25% da mediana do débito do dreno torácico do grupo controle de 350 mL. Essa margem de não-inferioridade em mediana ao invés de média levou em conta a distribuição não gaussiana da variável e assumiu que, com uma margem de não-inferioridade menor, seríamos mais conservadores (ou seja, menos propensos a rejeitar a hipótese nula). Essa abordagem foi escolhida seguindo algumas recomendações da literatura que sugerem a margem absoluta mais adequada do que a relativa (54). Os cálculos de tamanho amostral foram realizados pelo software Study Size versão 3.0 (Creostat HB, V. Florunda, Suécia).

### **3.9 Regulamentação ética e Boas Práticas Clínicas**

Este estudo foi conduzido de acordo com o protocolo aprovado previamente pela Comissão Científica do InCor pelo Comitê de Ética em Pesquisa (CEP) do HC/FMUSP, conforme parecer consubstanciado do CEP – SDC 4173/14/153 (Anexo B), seguindo os referenciais bioéticos da Declaração de Helsinque (55) e suas emendas, e Resolução nº 466/2012 do Conselho Nacional de Saúde (56), a Norma Operacional nº 001/2013 (57), bem como todas as suas resoluções complementares. O protocolo e todo seu conteúdo foram elaborados e conduzidos conforme as diretrizes internacionais da Conferência Internacional de Harmonização de Boas Práticas Clínicas (ICH-GCP, 1996), em especial o Guia de Boas Práticas Clínicas (ICH E6(R2), 2016) (58) e Documento das Américas (2005) (59).

Considerando a utilização de dados constantes em prontuários médicos, foram respeitadas as instruções da Resolução CFM nº 1605/2000 (60), Resolução Nº 2.217/2018 (61), atualizada e modificada pelas Resoluções CFM Nº 2.222/2018 (62), e pela recente Resolução CFM Nº 2.226/2019 (63) e Carta Circular nº 039/2011/CONEP/CNS/GB/MS (64).

O estudo foi inserido no clinical trials NCT 02516267.

#### **3.9.1 Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE)**

De acordo com Resolução nº 466/2012 do Conselho Nacional de Saúde, a Norma Operacional nº 001/2013 e complementares, foram asseguradas aos participantes de pesquisa a plena liberdade em recusar-se a participar ou retirar seu consentimento, em qualquer fase da pesquisa, sem penalização alguma, e a manutenção do sigilo e da privacidade durante todas as fases da pesquisa. Os

dados coletados dos participantes foram mantidos em sigilo e somente o pesquisador responsável e sua equipe tiveram acesso aos mesmos. Aqueles participantes que cumpriram com os critérios de inclusão, e não apresentaram critérios de exclusão ao estudo, foram convidados a participar do estudo, ficando documentado na assinatura do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE), em duas vias de igual teor (Anexo C). Antes da assinatura do TCLE, o pesquisador explicou a cada participante (ou representante legalmente autorizado), a natureza do estudo, seus objetivos, os procedimentos envolvidos, a duração estimada, os riscos e benefícios potenciais envolvidos e qualquer desconforto que o estudo possa acarretar. Nenhum paciente entrou no estudo antes da obtenção de seu consentimento livre e esclarecido.

### **3.9.2 Sigilo dos dados do participante de pesquisa**

A coleta e o processamento de dados pessoais e de saúde sensíveis dos participantes incluídos neste estudo foram limitados às informações necessárias para atender os objetivos do estudo. Os dados foram coletados e processados com precauções adequadas para garantir a confidencialidade e conformidade com as leis e regulamentações de proteção de privacidade de dados aplicáveis.

Somente o pesquisador responsável e os membros da equipe designados para o estudo tiveram acesso aos dados coletados dos prontuários dos pacientes, a fim de garantir a confidencialidade e a segurança dos dados dos participantes da pesquisa. O acesso a todos os arquivos foi controlado, estando sob responsabilidade do pesquisador responsável a manutenção de condições que permitissem o armazenamento adequado das informações do estudo.

## **4. Análise Estatística**

---

Variáveis quantitativas foram avaliadas em relação à sua distribuição pelo teste de Kolmogorov-Smirnov. As variáveis com distribuição normal são representadas por média e desvio padrão e comparadas pelo teste T de Student. Dados não paramétricos são representados por mediana e percentis (25-75) e comparados pelo Teste U de Mann Whitney.

Para as variáveis categóricas foi desenvolvido estudo descritivo estimando as proporções de cada categoria. A associação entre tais variáveis foi realizada por meio do teste de qui-quadrado de Pearson e razão de verossimilhança. Foi feito teste de interação na análise de subgrupos.

A análise da meta principal foi realizado pelo Teste U de Mann Whitney para não-inferioridade (unicaudal). A variância foi estimada a partir do intervalo interquartil usando o método Hozo (65) e os intervalos de confiança obtidos para calcular p para não-inferioridade consideraram a hipótese nula de sangramento (débito do dreno torácico em 24 horas) no grupo intervenção.

Os valores de  $p < 0,05$  (bicaudal) foram considerados estatisticamente significantes. O programa utilizado nas análises estatísticas foi o SPSS 24.0 (Microsoft, Chicago, EUA).

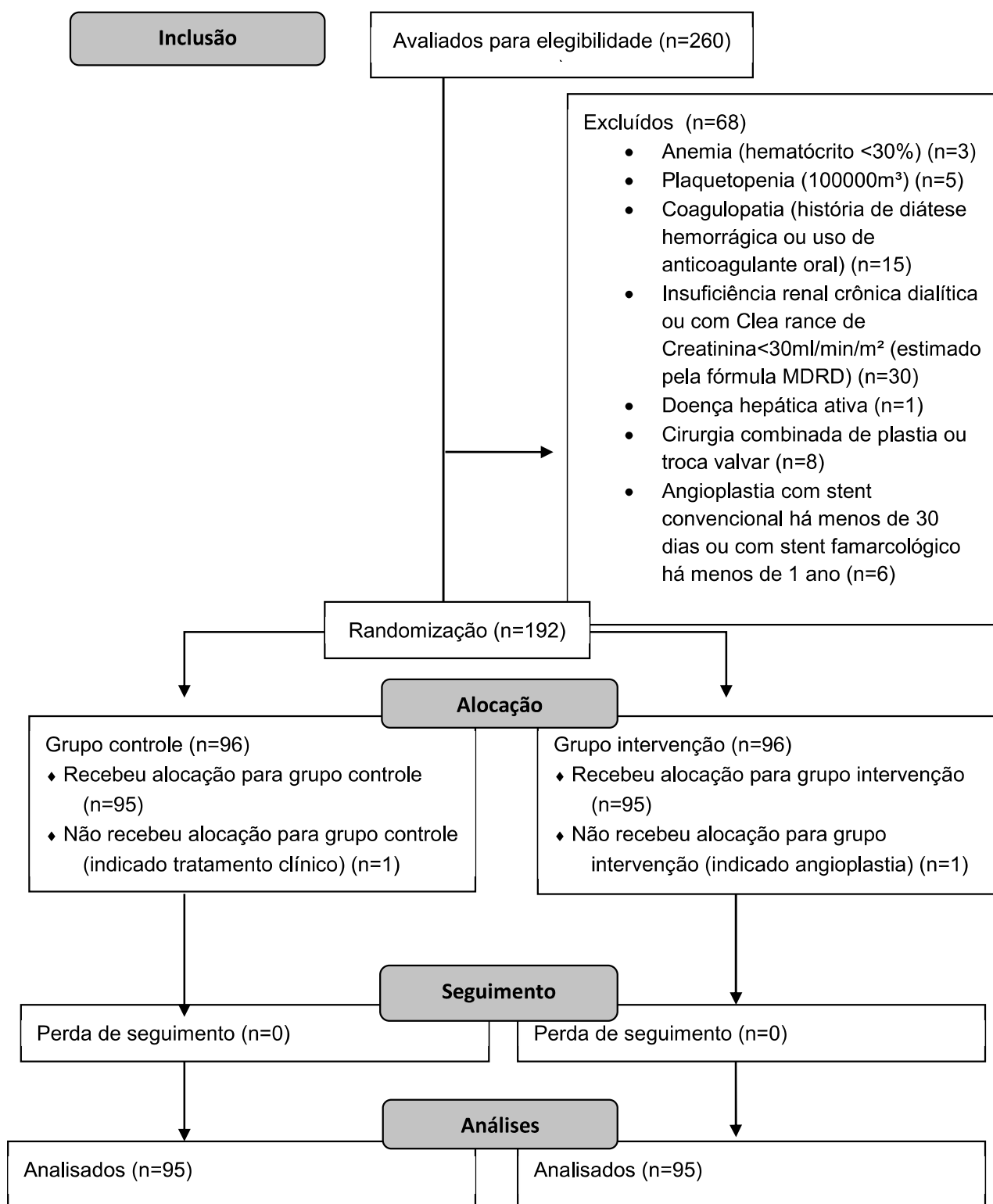


## **5. Resultados**

---

## **5.1 Participantes da pesquisa**

Foram selecionados 260 pacientes com SIMI em uso de DAP com indicação de CRM no Instituto do Coração (InCor-HCFMUSP) no período de 29 de junho de 2015 até 31 de dezembro de 2018. Dos 260 pacientes inicialmente avaliados, 68 não foram elegíveis por apresentarem critérios de exclusão, como pode ser visto na Figura 1. Dos 192 pacientes restantes, foram incluídos no estudo 190 pacientes, pois dois deles não foram operados devido a fragilidade clínica. Os pacientes foram, então, acompanhados até a alta hospitalar.



**Figura 1:** Fluxograma de seleção dos pacientes [Consort (66)]

## 5.2 Características basais da população

As características basais da população incluída na presente análise estão sumarizadas na tabela 3. Como esperado, os grupos controle e intervenção estavam muito bem balanceados, apresentando ambos idade média de 61 anos, índice de massa corpórea de 27, incidência de diabetes de 49,5% e de Killip I=96,8%. Em relação ao sexo, 74% e 72%, respectivamente, eram do sexo masculino, com 66% e 65%, respectivamente, apresentando SIMI sem supradesnível do segmento ST.

No geral, nota-se por um lado que a população do estudo apresentava variáveis indicativas de alto risco cardiovascular, como aproximadamente 50% dos pacientes portadores de diabetes mellitus, dois terços com obstrução coronária em 3 ou mais vasos, e aproximadamente 20% com obstrução em tronco de coronária esquerda. Entretanto, por outro lado a grande maioria dos pacientes (97%) apresentavam perfil hemodinâmico de risco baixo (classificação I de Killip e Kimball), e baixos escores de óbito intra-hospitalar e de sangramento.

**Tabela 3:** Características basais da população geral

<b>Variáveis</b>	<b>Controle (n=95)</b>	<b>Intervenção (n=95)</b>	<b>P</b>
Idade, anos*	61,63(±9,58)	61,26(±8,15)	0,779 <sup>α</sup>
Sexo masculino	71(74,7%)	69(72,6%)	0,875 <sup>β</sup>
IMC**	27(25-30)	27(25-30)	0,509 <sup>ε</sup>
<b>SIMI:</b>			
SIMICSST	31(32,6%)	28(29,5%)	0,638 <sup>β</sup>
SIMISSST	63(66,3%)	62(65,2%)	0,761 <sup>β</sup>
Angina Instável	1(1,1%)	5(5,3%)	0,118 <sup>β</sup>
Fração de Ejeção, %**	56,5(45,75-60)	60(45-61)	0,350 <sup>ε</sup>
Creatinina sérica, mg/dL**	0,98(0,85 - 1,19)	1,03(0,85 - 1,17)	0,916 <sup>ε</sup>
Hipertensão	71(74,7%)	72(75,8%)	0,886 <sup>β</sup>
Diabetes	47(49,5%)	47(49,5%)	1,000 <sup>β</sup>
Dislipidemia	52(54,7%)	49(51,6%)	0,663 <sup>β</sup>
História de SIMI	23(24,2%)	23(24,2%)	1,000 <sup>β</sup>
História de ATC	16(16,8%)	11(11,6%)	0,229 <sup>β</sup>
Lesão:			0,478 <sup>β</sup>
Uniarterial	1(1,1%)	3(3,1%)	
Biarterial	24(25,2%)	17(17,9%)	
Triarterial ou mais	70(73,7%)	75(79%)	
Lesão de TCE	15(16,5%)	21(24,9%)	0,392 <sup>μ</sup>

**Tabela 3:** Características basais da população geral (continuação)

<b>Variáveis</b>	<b>Controle (n=95)</b>	<b>Intervenção (n=95)</b>	<b>P</b>
Killip			1,000 <sup>Ω</sup>
I	92(96,8%)	92(96,8%)	
II	3(3,2%)	3(3,2%)	
EURO Score II**	1,24(0,97-1,78)	1,32(0,99 – 1,68)	0,504 <sup>£</sup>
Bleeding Risk Score**	13(9-17)	13(8-18)	0,947 <sup>£</sup>
Morfina na admissão	2(2,1%)	2(2,1%)	1,000 <sup>Ω</sup>
AAS em uso prévio domiciliar	35(37,2%)	33(34,7%)	0,721 <sup>β</sup>
Beta-bloqueador em uso prévio domiciliar	32(34%)	35(36,8%)	0,687 <sup>β</sup>
IECA/BRA em uso prévio domiciliar	30(31,9%)	35(36,8%)	0,476 <sup>β</sup>
Estatina em uso prévio domiciliar	54(56,8%)	64(67,4%)	0,135 <sup>β</sup>
Hipoglicemiante oral em uso prévio domiciliar	35(37,2%)	32(34%)	0,618 <sup>β</sup>
Insulina em uso prévio domiciliar	7(7,4%)	7(7,4%)	0,984 <sup>β</sup>

\*Média +/- DP; \*\*Mediana (p25-p75). Legenda: IMC: Índice Massa Corporal. SIMI: Síndromes Isquêmicas Miocárdicas Instáveis. SIMICSST: Síndrome Isquêmica Miocárdica Instável com Supra do Segmento ST. SIMISSST: Síndrome Isquêmica Miocárdica Instável sem Supra do Segmento ST. ATC: Angioplastia Transluminal Coronária. TCE: Tronco da Coronária Esquerda. IECA: Inibidores da Enzima Conversora da Angiotensina. BRA: Bloqueador do Receptor da Angiotensina. Análise estatística: <sup>α</sup>T-student <sup>β</sup>Pearson Chi-Square <sup>£</sup>Teste de Mann-Whitney <sup>μ</sup>Teste da razão de verossimilhança <sup>Ω</sup>Teste exato de Fisher.

Na análise *per protocol*, foram avaliados pacientes que seguiram o protocolo especificado pelo estudo e foram submetidos à cirurgia de revascularização do miocárdio no dia seguinte à liberação.

As características basais destes pacientes *per protocol* estão sumarizadas na tabela 4. Como se nota, os grupos controle e intervenção continuam balanceados, apresentando a população, no geral, alto risco cardiovascular, perfil hemodinâmico de risco baixo (classificação I de Killip e Kimball) e baixos escores de óbito intra-hospitalar e de sangramento. Adicionalmente, pode-se verificar na tabela 5 que as características do sub-grupo *per protocol* foram similares às aquelas apresentadas pela população geral.

**Tabela 4:** Características basais dos pacientes *per protocol*

<b>Variáveis</b>	<b>Controle (n=78)</b>	<b>Intervenção (n=45)</b>	<b>P</b>
Idade, anos*	62,1(±9,45)	60,5(±9,25)	0,360 <sup>α</sup>
Sexo masculino	58(74,4%)	36(80%)	0,478 <sup>β</sup>
IMC**	27,15(25,47-29,7)	26,1(24,95-29,3)	0,222 <sup>ε</sup>
<b>SIMI:</b>			
SIMICSST	29(37,2%)	14(31,1%)	0,497 <sup>β</sup>
SIMISSST	48(61,5%)	29(64,4%)	0,748 <sup>β</sup>
Angina Instável	1(1,3%)	2(1,4%)	0,553 <sup>β</sup>
Fração de Ejeção, %**	55 (42,5-60)	60 (47,5-61)	0,150 <sup>ε</sup>
Creatinina sérica, mg/dL**	0,97(0,85-1,2)	0,98(0,81-1,14)	0,493 <sup>ε</sup>
Hipertensão	61(78,2%)	33(73,3%)	0,540 <sup>β</sup>
Diabetes	37(47,4%)	20(44,4%)	0,749 <sup>β</sup>
Dislipidemia	45(57,7%)	24(53,3%)	0,639 <sup>β</sup>
História de SIMI	20(25,6%)	10(22,2%)	0,639 <sup>β</sup>
Lesão:			0,261 <sup>β</sup>
Uniarterial	1(1,1%)	2(4,4%)	
Biarterial	20(25,6%)	7(15,6%)	
Triarterial ou mais	57(73,1%)	36(80%)	
Lesão de TCE	15(19,7%)	11(28,2%)	0,304 <sup>μ</sup>



**Tabela 4:** Características basais dos pacientes *per protocol*(continuação)

Variáveis	Controle (n=78)	Intervenção (n=45)	P
Killip			0,625 <sup>Ω</sup>
I	75(96,1%)	44(97,8%)	
II	3(3,9%)	1(2,2%)	
EURO Score II**	1,33(0,99-1,83)	1,2(0,99-1,67)	0,601 <sup>£</sup>
Bleeding Risk Score**	13(9-17)	11(7-16,5)	0,073 <sup>£</sup>

\*Média +/- DP; \*\*Mediana (p25-p75). Legenda: IMC: Índice Massa Corporal. SIMI: Síndromes Isquêmicas Miocárdicas Instáveis. SIMICSST: Síndrome Isquêmica Miocárdica Instável com Supra do Segmento ST. SIMISSST: Síndrome Isquêmica Miocárdica Instável sem Supra do Segmento ST. ATC: Angioplastia Transluminal Coronária. TCE: Tronco da Coronária Esquerda. IECA: Inibidores da Enzima Conversora da Angiotensina. BRA: Bloqueador do Receptor da Angiotensina. Análise estatística: <sup>α</sup>t-Student <sup>β</sup>Teste qui-quadrado de Pearson <sup>£</sup>Teste de Mann-Whitney <sup>μ</sup>Teste da razão de verossimilhança <sup>Ω</sup>Teste exato de Fisher.

**Tabela 5:** Comparação das características basais entre a população geral e *per protocol*.

<b>Variáveis</b>	<b>População geral (n=190)</b>	<b>Per protocol (n=123)</b>	<b>P</b>
Idade, anos*	61,5(±8,82)	61,6(±9,39)	0,890 <sup>α</sup>
Sexo masculino	140(73,6%)	94(76,4%)	0,586 <sup>β</sup>
IMC**	26,95(25,1-29,7)	26,95(25,3-29,7)	0,937 <sup>ε</sup>
<b>SIMI:</b>			
SIMICSST	59(31,0%)	43(34,9%)	0,471 <sup>β</sup>
SIMISSST	124(65,3%)	77(62,6%)	0,631 <sup>β</sup>
Angina Instável	6(3,2%)	3(2,4%)	0,710 <sup>β</sup>
Fração de Ejeção, %**	58(45-60)	58(45-60)	0,748 <sup>ε</sup>
Creatinina sérica, mg/dL**	1,01(0,85-1,19)	0,97(0,84-1,19)	0,475 <sup>ε</sup>
Hipertensão	143(75,2%)	94(76,4%)	0,815 <sup>β</sup>
Diabetes	94(49,4%)	57(46,3%)	0,588 <sup>β</sup>
Dislipidemia	101(53,1%)	69(56,0%)	0,610 <sup>β</sup>
História de SIMI	46(24,2%)	30(24,3%)	0,971 <sup>β</sup>
Lesão:			0,977 <sup>β</sup>
Uniarterial	4(2,1%)	3(2,4%)	
Biarterial	41(21,5%)	27(21,9%)	
Triarterial ou mais	145(76,3%)	93(75,6%)	
Lesão de TCE	36(18,9%)	26(21,1%)	0,771 <sup>μ</sup>

**Tabela 5:** Comparação das características basais entre a população geral e *per protocol*. (continuação)

Variáveis	População geral (n=190)	<i>Per protocol</i> (n=123)	P
Killip			0,963 <sup>μ</sup>
I	184(96,8%)	119(96,7%)	
II	6(3,15%)	4(3,2%)	
EURO Score II**	1,32(0,99-1,74)	1,25(0,99-1,78)	0,892 <sup>£</sup>
Bleeding Risk Score**	13(8,75-17)	13(8-16)	0,603 <sup>£</sup>

\*Média +/- DP; \*\*Mediana (p25-p75). Legenda: IMC: Índice Massa Corporal. SIMI: Síndromes Isquêmicas Miocárdicas Instáveis. SIMICSST: Síndrome Isquêmica Miocárdica Instável com Supra do Segmento ST. SIMISSST: Síndrome Isquêmica Miocárdica Instável sem Supra do Segmento ST. ATC: Angioplastia Transluminal Coronária. TCE: Tronco da Coronária Esquerda. IECA: Inibidores da Enzima Conversora da Angiotensina. BRA: Bloqueador do Receptor da Angiotensina. Análise estatística: <sup>α</sup>t-Student <sup>β</sup>Teste qui-quadrado de Pearson <sup>£</sup>Teste de Mann-Whitney <sup>μ</sup>Teste da razão de verossimilhança

### 5.3 Características intra-operatórias e no pós-operatório imediato

As características intra-operatórias da população estão sumarizadas na tabela 6. Nota-se que os grupos controle e intervenção apresentavam características bastante semelhantes, como tempos de circulação extra-corpórea de 95 min e 91 min, respectivamente, e de anóxia de 73 e 68min, respectivamente. Em relação às características dos grupos no pós-operatório imediato, ausência de diferenças significativas foi observada em relação aos

valores de fibrinogênio, dímero- D e agregação plaquetária. Por outro lado, valores significativamente maiores de INR e TTPa foram observados no grupo controle, apesar de que os valores absolutos apresentavam diferenças muito discretas (1,22 vs. 1,20 para INR, 31 vs. 29 para TTPa).

**Tabela 6:** Variáveis coletadas da população geral no intra-operatório e no pós-operatório imediato

<b>Variáveis</b>	<b>Controle (n=95)</b>	<b>Intervenção (n=95)</b>	<b>P</b>
Duração da cirurgia, min**	360(360-420)	360(300-420)	0,426 <sup>£</sup>
Tempo de circulação extra-corpórea, min**	95(80-111)	91(71-105)	0,099 <sup>£</sup>
Tempo de anóxia, min**	73,38(±29,1)	68,39(±26,56)	0,226 <sup>α</sup>
Perda sanguínea, mL**	350(240-500)	350(250-450)	0,737 <sup>£</sup>
Enxertos venosos			0,221 <sup>β</sup>
0	11(11,6%)	10(10,5%)	
1	13(13,7%)	25(26,3%)	
2	52(54,7%)	43(45,3%)	
3	18(18,95%)	17(17,9%)	
4	1(1,05%)	0(0%)	
Enxertos arteriais			0,138 <sup>μ</sup>
0	2(2,1%)	8(8,4%)	
1 (mamária interna esquerda)	80(84,2%)	74(77,9%)	
2 (mamária interna esquerda e mamaria interna direita)	10(10,5%)	11(11,6%)	
2 (mamária interna esquerda e radial)	2(2,1%)	2(2,1%)	
3 (mamária interna esquerda, direita e radial)	1(1,1%)	0(0%)	

**Tabela 6:** Variáveis coletadas da população geral no intra e pós-operatório imediato (continuação)

<b>Variáveis</b>	<b>Controle (n=95)</b>	<b>Intervenção (n=95)</b>	<b>P</b>
INR na chegada à UTI de pós-operatório**	1,22(1,2-1,3)	1,20(1,1-1,3)	0,014 <sup>£</sup>
TTPa na chegada à UTI de pós-operatório**	31(28-33)	29(27-32)	0,020 <sup>£</sup>
Fibrinogênio na chegada à UTI de pós-operatório, mg/dL**	304(251-346)	289(240-360)	0,744 <sup>£</sup>
Dimero-D na chegada à UTI de pós-operatório, ug/dL**	0,63(0,37-1,13)	0,59(0,4-0,81)	0,284 <sup>£</sup>
Plaquetas na chegada à UTI, plaquetas/microL	174.000 (132.000 -215.000)	172.000 (146.750 -218.000)	0,861 <sup>£</sup>
Volume plaquetário médio, /mm <sup>3</sup>	10 (7-11)	10 (8-11)	0,085 <sup>£</sup>
Agregação plaquetária na chegada à UTI de pós-operatório, AUC*	65,98(+31,44)	64,64(+29,34)	0,765 <sup>α</sup>

\*Média +/- DP; \*\*Mediana (p25-p75). Legenda: INR: Índice internacional normalizado. TTPa: Teste de tromboplastina parcial ativada. Análise estatística: <sup>α</sup>t-Student <sup>β</sup>Teste qui-quadrado de Pearson <sup>£</sup>Teste de Mann-Whitney <sup>μ</sup>Teste da razão de verossimilhança

Em relação à análise dos pacientes *per protocol*, as características no intra-operatório e no pós-operatório imediato estão apresentadas na tabela 7. Nota-se que as características mantêm-se semelhantes em relação às características da população geral. Os grupos controle e intervenção apresentavam tempos de circulação extra-corpórea de 96 min e 91 min, respectivamente, e de anóxia de 74 e 73min, respectivamente. Quanto às características dos grupos no pós-operatório imediato, não houve diferenças significativas em relação aos valores de fibrinogênio, dímero- D e agregação

plaquetária. Adicionalmente, pode-se verificar na tabela 8 que o sub-grupo *per protocol* não tem diferenças significativas em relação à população geral.

**Tabela 7:** Variáveis coletadas nos pacientes *per protocol* no intra-operatório e no pós-operatório imediato.

Variáveis	Controle (n=78)	Intervenção (n=45)	P
Duração da cirurgia, min**	360(360-420)	360(300-420)	0,855 <sup>z</sup>
Tempo de circulação extra-corpórea, min**	96,16(+26,94)	91(+26,7)	0,334 <sup>a</sup>
Tempo de anóxia, min**	74,77(±22,34)	73,31(±22,51)	0,743 <sup>a</sup>
Perda sanguínea, mL**	360(244,5-520)	255(199,7-440)	0,960 <sup>z</sup>
Enxertos venosos			0,262 <sup>b</sup>
0	9(11,54%)	5(11,1%)	
1	12(15,38%)	14(31,1%)	
2	43(55,13%)	18(40%)	
3	13(16,67%)	8(17,8%)	
4	1(1,28%)	0(0%)	

**Tabela 7:** Variáveis coletadas nos *pacientes per protocol* intra e pós-operatório imediato (continuação)

<b>Variáveis</b>	<b>Controle (n=78)</b>	<b>Intervenção (n=45)</b>	<b>P</b>
Enxertos arteriais			0,579 <sup>μ</sup>
0	2(2,56%)	2(4,4%)	
1 (mamária interna esquerda)	67(85,9%)	36(80%)	
2 (mamária interna esquerda e mamaria interna direita)	7(8,97%)	6(13,3%)	
2 (mamária interna esquerda e radial)	1(1,28%)	1(2,2%)	
3 (mamária interna esquerda, direita e radial)	1(1,28%)	0(0%)	
INR na chegada à UTI de pós-operatório**	1,28(1,2-1,3)	1,20(1,1-1,3)	0,019 <sup>£</sup>
TTPa na chegada à UTI de pós-operatório**	30,9(28,4-33)	28,85(25,17-31,27)	0,020 <sup>£</sup>
Fibrinogênio na chegada à UTI de pós-operatório, mg/dL**	304(250-342)	280(228,25-340,25)	0,356 <sup>£</sup>
Dimero-D na chegada à UTI de pós-operatório, ug/dL**	0,58(0,36-1,15)	0,56(0,33-0,76)	0,408 <sup>£</sup>
Plaquetas na chegada à UTI, plaquetas/microL	169.500 (131.750 -207.500)	176.000 (149.500 -306.800)	0,223 <sup>£</sup>
Volume plaquetário médio, /mm <sup>3</sup>	10 (7-11)	10 (8-11)	0,449 <sup>£</sup>
Agregação plaquetária na chegada à UTI de pós-operatório, AUC*	63,78(±28,79)	64,69(±25,53)	0,818 <sup>α</sup>



\*Média +/- DP; \*\*Mediana (p25-p75). Legenda: INR: Índice internacional normalizado. TTPa: Teste de tromboplastina parcial ativada. Análise estatística: <sup>α</sup>t-Student <sup>β</sup>Teste qui-quadrado de Pearson <sup>£</sup>Teste de Mann-Whitney <sup>μ</sup>Teste da razão de verossimilhança

**Tabela 8:** Comparação das variáveis coletadas entre a população geral e *per protocol* no intra e pós-operatório imediato.

Variáveis	População geral (n=190)	Per protocol (n=123)	P
Duração da cirurgia, min**	360(330-420)	360(360-420)	0,757 <sup>£</sup>
Tempo de circulação extra-corpórea, min**	111(105-125)	113(107-127)	0,523 <sup>£</sup>
Tempo de anóxia, min*	74,9(±22,71)	74,2(±22,31)	0,797 <sup>α</sup>
Perda sanguínea, mL*	376,0(±196,5)	371,9(±201,1)	0,858 <sup>α</sup>
Enxertos venosos			0,987 <sup>β</sup>
0	20(10,5%)	14(11,4%)	
1	38(20,0%)	26(21,1%)	
2	95(50,0%)	61(49,6%)	
3	36(18,9%)	21(17,1%)	
4	1(0,5%)	1(0,8%)	

**Tabela 8:** Comparação das variáveis coletadas entre a população geral e *per protocol* no intra e pós-operatório imediato. (continuação)

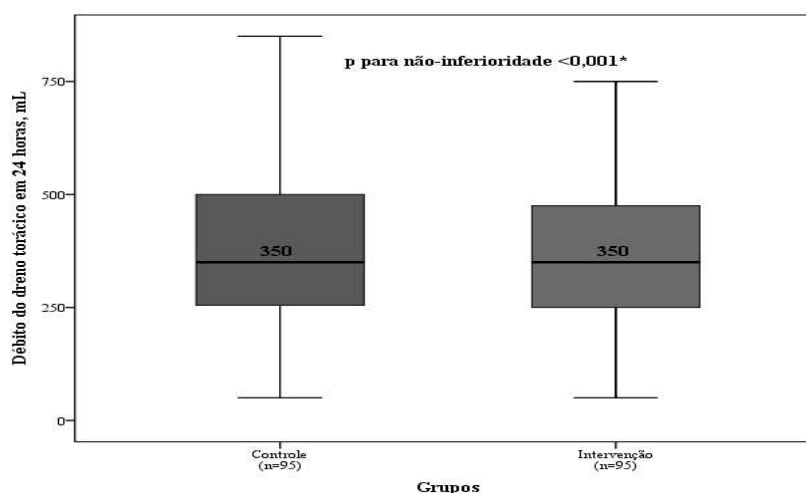
<b>Variáveis</b>	<b>População geral (n=190)</b>	<b>Per protocol (n=123)</b>	<b>P</b>
Enxertos arteriais			0,897 <sup>μ</sup>
0	9(4,7%)	4(3,3%)	
1 (mamária interna esquerda)	155(81,6%)	103(83,7%)	
2 (mamária interna esquerda e mamaria interna direita)	21(11,05%)	13(10,56%)	
2 (mamária interna esquerda e radial)	4(2,10%)	2(1,62%)	
3 (mamária interna esquerda, direita e radial)	1(0,5%)	1(0,8%)	
INR na chegada à UTI de pós-operatório**	1,20(1,0-1,3)	1,20(1,0-1,3)	0,698 <sup>£</sup>
TTPa na chegada à UTI de pós-operatório**	30,0(27,5-32,75)	30,0(27,47-32,85)	0,748 <sup>£</sup>
Fibrinogênio na chegada à UTI de pós-operatório, mg/dL*	312,4(±113,7)	306,9(±115,3)	0,651 <sup>α</sup>
Dimero-D na chegada à UTI de pós-operatório, ug/dL**	0,60(0,38-0,99)	0,56(0,36-0,95)	0,476 <sup>£</sup>
Plaquetas na chegada à UTI, plaquetas/microL	172.000(138.750 – 217.000)	172.000(142.000 – 216.000)	0,870 <sup>£</sup>
Volume plaquetário médio, /mm <sup>3</sup>	10(7,6-11)	10(7,6-11)	0,960 <sup>£</sup>
Agregação plaquetária na chegada à UTI de pós-operatório, AUC*	65,52(±29,9)	63,76(±27,6)	0,401 <sup>α</sup>

\*Média +/- DP; \*\*Mediana (p25-p75). Legenda: INR: Índice internacional normalizado. TTPa: Teste de tromboplastina parcial ativada. Análise estatística:  $\alpha$ t-Student  $\beta$ Teste qui-quadrado de Pearson  $\xi$ Teste de Mann-Whitney  $\mu$ Teste da razão de verossimilhança

#### 5.4 Avaliação do sangramento pelo dreno torácico com sistema fechado entre os grupos controle e intervenção em 24 horas (objetivo principal do estudo)

Como se nota na figura 2, a mediana do sangramento pelo dreno torácico nas primeiras 24 horas do pos-operatório foi, respectivamente, 350 (250-475mL) e 350 (255-500mL) no grupo intervenção e controle.

Estes resultados demonstraram a não-inferioridade, com alta significância estatística, do grupo intervenção frente ao controle (p não-inferioridade < 0,001).



**Figura 2:** Volume de sangramento em mL pelo dreno torácico nas primeiras 24 horas do pós-operatório. \*Teste de Mann-Whitney para não-inferioridade

Na análise dos pacientes *per protocol*, a mediana do sangramento pelo dreno torácico fechado em 24 horas mostrou resultados similares ao grupo global, com valores de 345 mL (215-525mL) vs. 350 mL (250-500mL), respectivamente, nos grupos intervenção e controle (p não-inferioridade <0,001).

### **5.5 Avaliação dos tempos entre indicação, liberação cirúrgica e realização da CRM**

Como se nota na Tabela 9, o uso de teste *point-of-care* para monitorar a agregabilidade plaquetária dos pacientes alocados no grupo intervenção permitiu diminuir em 86 horas (p<0,001) o tempo entre a indicação cirúrgica e a liberação do paciente para a intervenção, frente ao grupo controle.

Em relação ao tempo entre a indicação da CRM e sua realização, houve uma diminuição de 24 h (p<0,001). Esta diferença nos valores deveu-se ao fato de que este estudo abrangeu a praticidade e as limitações do mundo real. Alguns pacientes não foram operados imediatamente depois de receber a liberação cirúrgica, principalmente devido a aspectos internos do funcionamento do centro cirúrgico, que escapam ao delineamento deste estudo, por exemplo, pacientes que foram liberados para a intervenção cirúrgica no último dia útil da semana, ou no dia anterior a um feriado, e somente foram operados no seguinte dia útil. Segue abaixo as principais causas:

- a) Pacientes que foram liberados para operar no fim de semana ou feriados: 42 pacientes
- b) Infecção: 12 pacientes
- c) Angina reentrante que levou o paciente a ser operado mais precocemente do que o previsto: 1 paciente
- d) Presença de valor de agregação plaquetária muito baixo no 5º dia de avaliação nos pacientes do grupo intervenção: 3 pacientes
- e) Fatores psicológicos e familiares do paciente: 2 pacientes
- f) Fatores técnicos de agendamento da cirurgia (cirurgia de emergência obrigando o postergamento da cirurgia eletiva, problema de leitos de UTI de pós-operatório): 7 pacientes.

O tempo total de hospitalização, em horas, foi de 367,3 (324-459) para o grupo controle e 356,3 (283,5-427) para o grupo intervenção ( $p=0,099$ ).

**Tabela 9:** Avaliação dos tempos em horas

	<b>CONTROLE*</b> <b>(n=95)</b>	<b>INTERVENÇÃO*</b> <b>(n=95)</b>	<b>P</b>
Tempo entre a indicação cirúrgica e a liberação cirúrgica, horas	136 (112-161)	50 (22-92)	<0,001 <sup>£</sup>
Tempo entre a indicação cirúrgica e a CRM, horas	136 (112-161)	112 (66-142)	<0,001 <sup>£</sup>

\*Mediana (p25-p75) Análise estatística: <sup>£</sup>Teste U de Mann-Whitney

Como demonstrado na Tabela 10, na análise *per protocol* observou-se diminuição de 81 horas (mediana) entre a indicação cirúrgica e a liberação da mesma, e de 55 horas (mediana) no tempo entre a indicação cirúrgica e o início da CRM, sempre a favor do grupo intervenção (ambas p <0,001). Houve um tempo de hospitalização 58 horas menor no grupo intervenção, em relação ao controle [355(307-447) vs. 297(236-412) p=0,009].

**Tabela 10:** Avaliação *per protocol* dos tempos em horas

	<b>CONTROLE*</b> <b>(n=78)</b>	<b>INTERVENÇÃO*</b> <b>(n=45)</b>	<b>P</b>
Tempo entre a indicação cirúrgica e a liberação cirúrgica, horas	121 (109-142)	40 (21-92)	<0,001 <sup>£</sup>
Tempo entre a indicação cirúrgica e a CRM, horas	121 (109-142)	66 (43-104)	<0,001 <sup>£</sup>

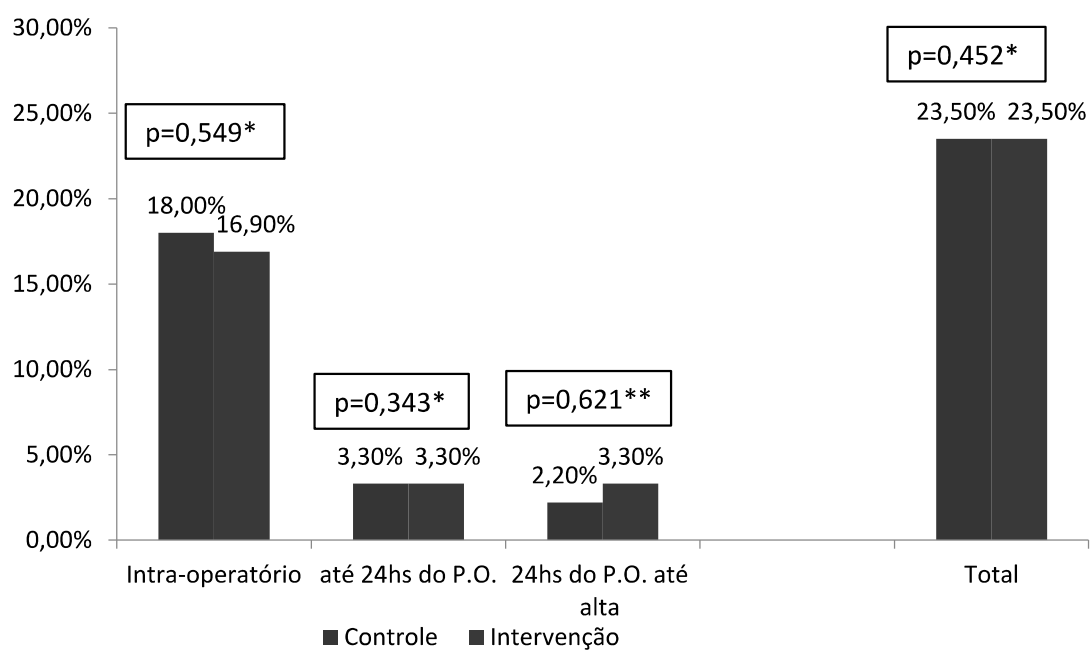
\*Mediana (p25-p75) Análise estatística: <sup>£</sup>Teste U de Mann-Whitney

## **5.6 Avaliação da necessidade transfusão de hemoderivados entre os grupos controle e intervenção**

Nas figuras 3, 4 e 5 são apresentadas as comparações entre as unidades de concentrados de hemácias, plaquetas e plasma fresco transfundidas no total, assim como discriminadas nos períodos intra-operatório, nas primeiras 24 horas de pós-operatório e após 24 horas da realização da cirurgia.

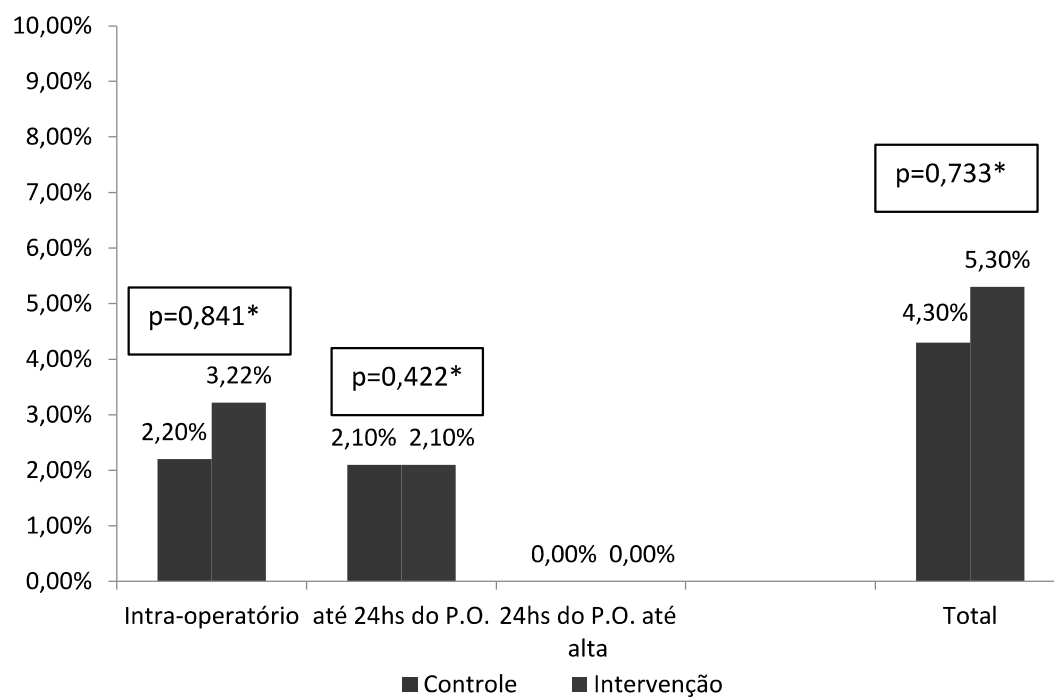
Em nenhuma das análises foram encontradas diferenças significativas entre os grupos em relação ao percentual de pacientes que necessitaram utilizar hemoderivados.

Um total de 23,5% dos pacientes do grupo controle e do grupo intervenção receberam transfusão de concentrados de hemácias ( $p= 0,452$ ). Destes pacientes, a grande maioria (18 e 17% do total) receberam hemácias durante a cirurgia. Somente 3,3% receberam transfusões de hemácias 24 horas após a CRM, e uma porcentagem ainda menor após as primeiras 24 horas da intervenção cirúrgica (Figura 3).

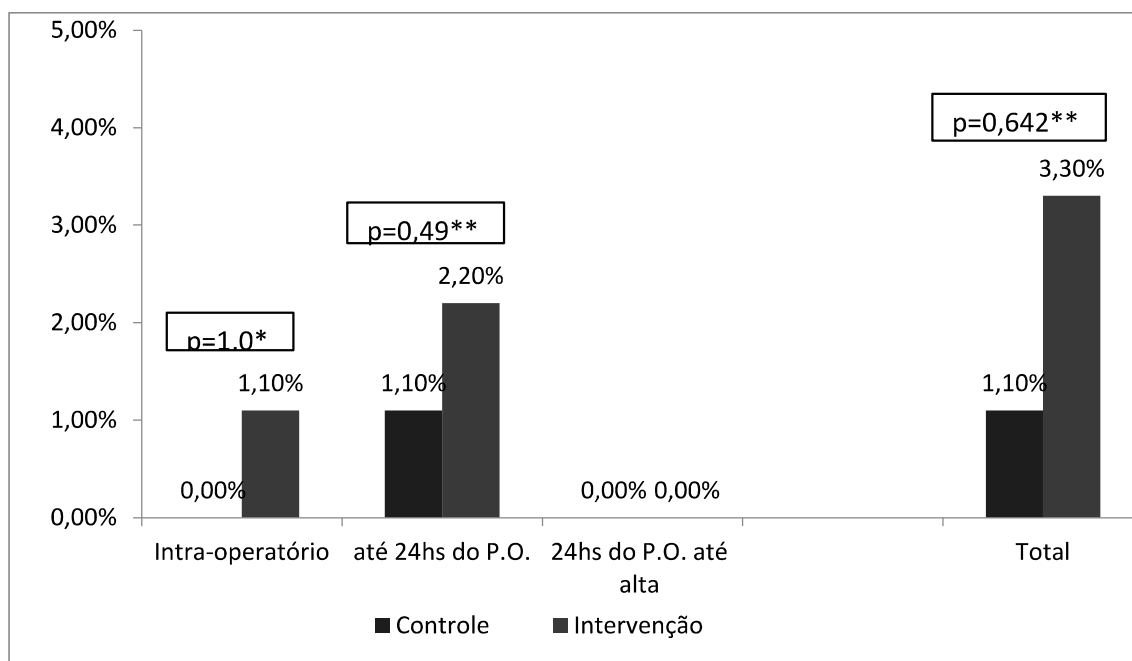


**Figura 3:** Percentual de pacientes que receberam concentrados de hemácias nos grupos controle e intervenção. \*Teste da razão de verossimilhança \*\*Teste exato de Fisher





**Figura 4:** Percentual de pacientes que receberam concentrados de plaquetas nos grupos controle e intervenção. \*Teste da razão de verossimilhança



**Figura 5:** Percentual de pacientes que receberam concentrados de plasma fresco nos grupos controle e intervenção. \*Teste exato de Fischer \*\*Teste da razão de verossimilhança

### 5.7 Avaliação da incidência de Eventos Adversos Cardiovasculares Maiores (MACE) nas primeiras 24 horas do pós-operatório e durante a hospitalização

Quanto aos eventos adversos cardiovasculares maiores definidos como óbito por causa cardiovascular, infarto do miocárdio não fatal, acidente vascular cerebral e necessidade de nova revascularização, não houve diferenças estatisticamente significativas entre os grupos controle e intervenção: nas primeiras 24 horas as incidências de MACE foram de 2,1% no grupo controle e

3,2% no grupo intervenção (P=0,621); no período intra-hospitalar (excluindo-se as primeiras 24 horas) as incidências foram, respectivamente, 1,1% e 2,1% (p=1,0).

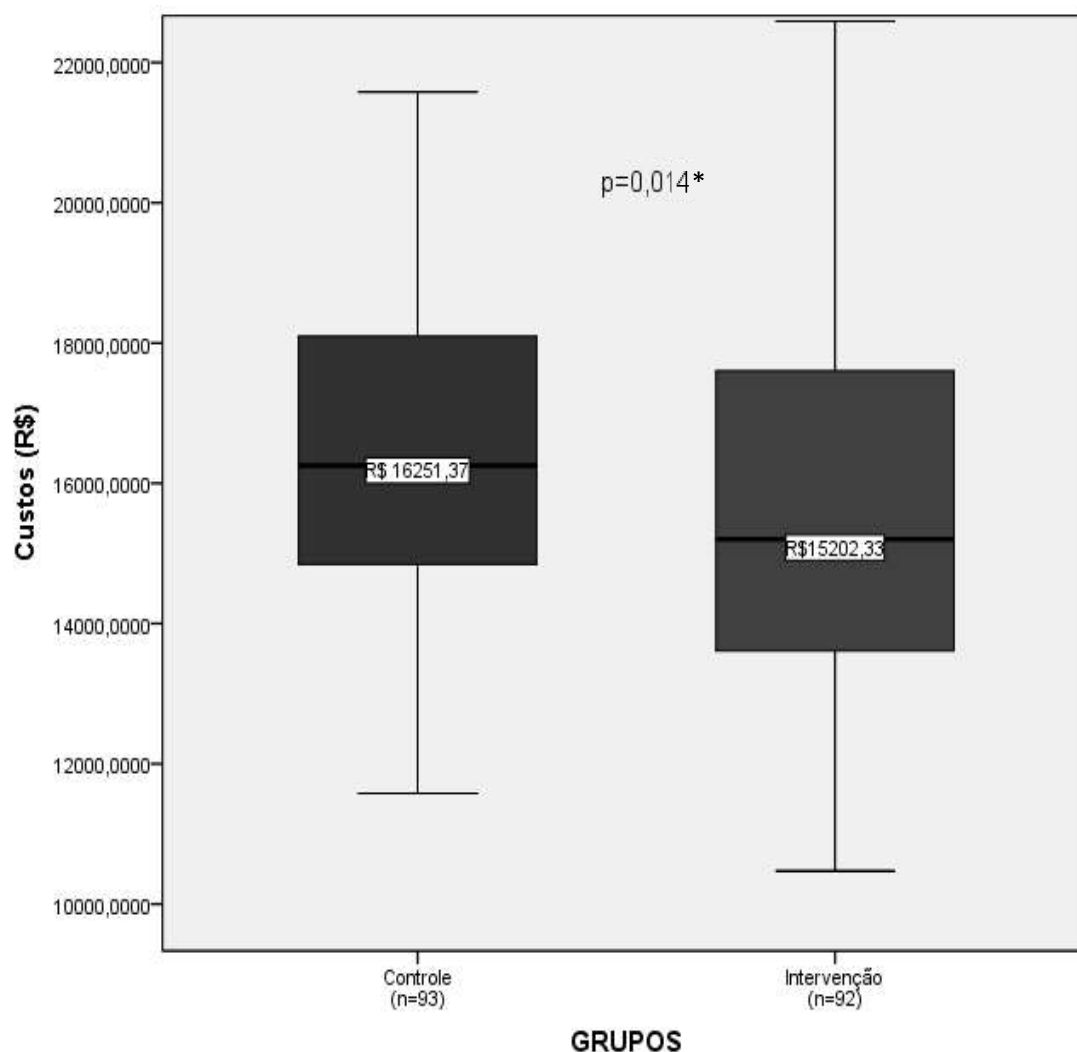
As incidências dos componentes individuais do MACE foram:

- a) Primeiras 24 horas de pós-operatório: no grupo controle, óbito por causa cardiovascular=1%, AVC isquêmico com evolução com déficit motor=1%. No grupo intervenção, óbito cardiovascular=0, AVC isquêmico com evolução com déficit motor=3,15%.
- b) Período intra-hospitalar, excluindo-se as primeiras 24 horas de pós-operatório: no grupo controle, AVC isquêmico sem déficit motor ocorreu=1%. No grupo intervenção, AVC isquêmico com evolução com déficit motor=2,1%.
- c) Análise não pré-especificada de mortalidade por qualquer causa durante a hospitalização demonstrou 3,15% de óbito em cada grupo.

## **5.8 Análise dos custos hospitalares de acordo com a tabela do Sistema Único de Saúde**

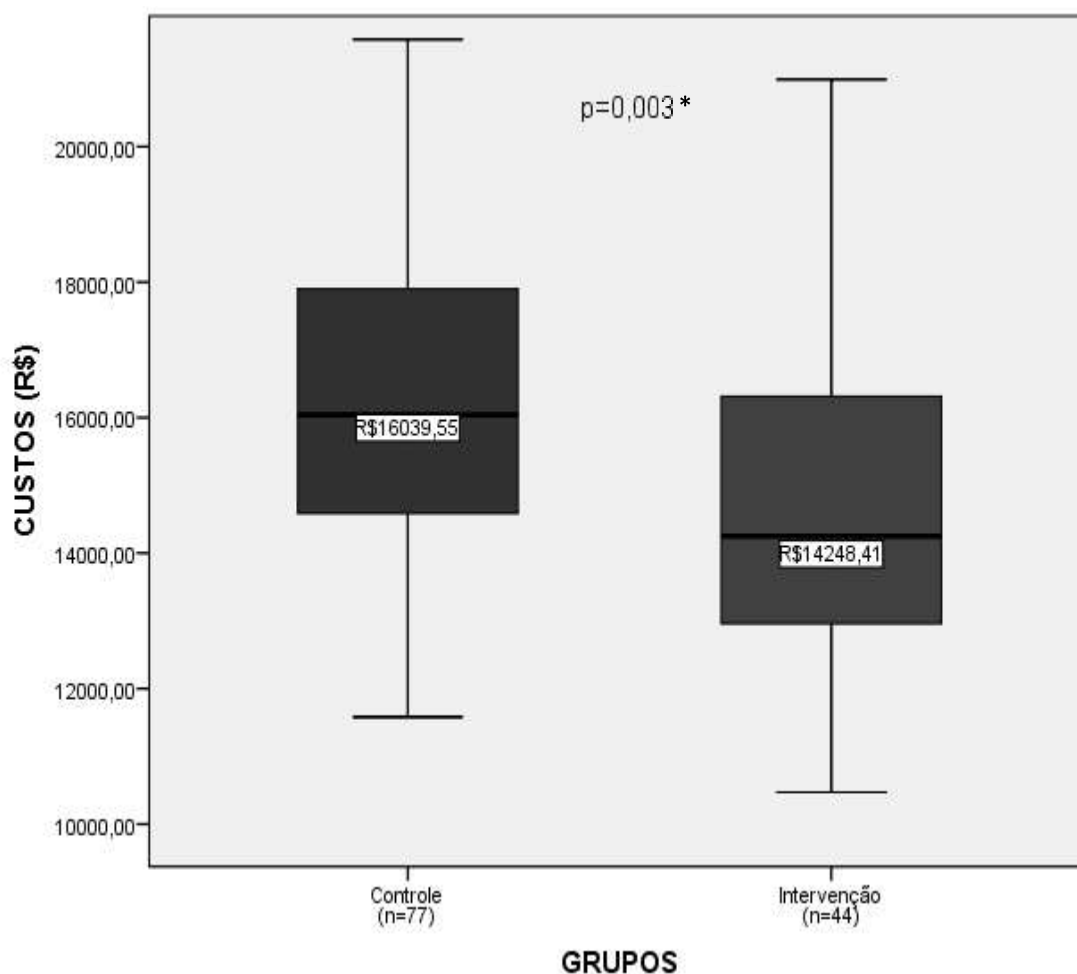
Com o objetivo de comparar os custos hospitalares (de acordo com a tabela do Sistema Único de Saúde - SUS) entre o grupo controle e intervenção, foi feita uma avaliação dos dados dos custos referentes a 93 pacientes do grupo controle e 92 pacientes do grupo intervenção, tendo-se excluído desta análise os pacientes que possuíam convênio médico privado.

Como se nota na Figura 6, observou-se redução significativa (6,4%) nos custos hospitalares no grupo intervenção, em relação ao grupo controle (p=0,014) (Figura 6).



**Figura 6:** Comparação dos custos hospitalares entre os grupos controle e intervenção de acordo com a tabela do Sistema Único de Saúde. \*Teste U de Mann-Whitney

Análise *per protocol* (77 pacientes no grupo controle e 44 pacientes no grupo intervenção), demonstrou uma economia bastante maior, de 11,2%, nos gastos hospitalares a favor do grupo intervenção ( $p= 0,003$ ) (Figura 7).



**Figura 7:** Comparação dos custos hospitalares entre os grupos controle e intervenção *per protocol* de acordo com a tabela do Sistema Único de Saúde. \*Teste U de Mann-Whitney

## 5.9 Análise de subgrupos

Foram feitas análises pré-especificadas em relação ao objetivo primário levando-se em conta os seguintes subgrupos: sexo masculino versus feminino; idade <65 anos versus idade  $\geq 65$ anos; SIMI com ou sem supradesnível de segmento ST; clearance de creatinina <60 ou  $\geq 60$  mL/min/m<sup>2</sup> na manhã da

cirurgia (estimado pela fórmula MDRD); hemoglobina  $<13$  versus  $\geq 13$  g/dL ou hematócrito  $< 40\%$  versus  $\geq 40\%$  na manhã da cirurgia; hemoglobina glicada  $\leq 6,5\%$  ou  $> 6,5\%$  em pacientes não diabéticos. hemoglobina glicada  $\leq 7\%$  ou  $> 7\%$  em pacientes diabéticos; uso ou não de morfina; uso ou não de circulação extracorpórea.

Como se pode verificar, não houve interação significativa da meta principal do estudo com qualquer dos subgrupos anteriormente mencionados (Tabela 11).

**Tabela 11:** Análises de subgrupos: volume de sangramento em mL pelo dreno torácico com sistema fechado nas primeiras 24 horas do pós-operatório nos dois grupos.

	CONTROLE* (n=95)	INTERVENÇÃO* (n=95)	P	P para interação
Sexo:				0,222
Masculino (n=140)	390(290-525)	400(300-595)	0,728 <sup>£</sup>	
Feminino (n=50)	300(200-423,75)	250(185-335)	0,307 <sup>£</sup>	
Idade:				0,753
<65anos (n=123)	350(240-500)	337,5(200-506,25)	0,643 <sup>£</sup>	
$\geq 65$ anos (n=67)	350(287,75-506,25)	375(269-512,5)	0,950 <sup>£</sup>	

SIMI sem supra desnível de ST (n=131)	362,5(296,25-518,75)	350(250-450)	0,444 <sup>£</sup>	0,278
SIMI com supra desnível de ST (n=59)	300(200-440)	387,5(250-450)	0,778 <sup>£</sup>	
ClCr <60 (n=22)	375(256,25-570)	330(177,5-395)	0,372 <sup>£</sup>	0,508
ClCr ≥60 (n=168)	350(250-500)	350(250-550)	0,985 <sup>£</sup>	
Hb <13 (n=37)	335(150-437,5)	350(200-710)	0,542 <sup>£</sup>	0,189
Hb ≥13 (n=153)	370(272,5-512,5)	350(250-487,5)	0,487 <sup>£</sup>	
HbA1c <6,5 em pacientes não diabéticos (n=76)	327(250-450)	362,5(250-556,25)	0,411 <sup>£</sup>	0,457
HbA1c ≥6,5 em pacientes não diabéticos (n=10)	290(230-775)	240(200-445)	0,517 <sup>£</sup>	
HbA1c <7 em pacientes diabéticos (n=24)	390(320-518,75)	435(372,5-630)	0,417 <sup>£</sup>	0,369
HbA1c ≥7 em pacientes diabéticos (n=65)	380(243,75-525)	300(200-450)	0,171 <sup>£</sup>	

---

Morfina				0,304
Não (n=174)	350(252-500)	347,5(246,25-450)	0,407 <sup>£</sup>	
Sim (n=15)	362,5(242,5-462,5)	525(270-665)	0,237 <sup>£</sup>	
CEC				
Não (n=16)	400(177,5-513,75)	310(205-430)	0,430 <sup>£</sup>	0,701
Sim (n=174)	350(250-500)	350(250-550)	0,818 <sup>£</sup>	

---

\*Mediana (p25-p75). Legenda: SIMI: síndromes isquêmicas miocárdicas instáveis. CICr: clearance de creatinina. Hb: hemoglobina. HbA1c: hemoglobina glicada. CEC: circulação extra-corpórea. Análise Estatística: <sup>£</sup>Teste U de Mann-Whitney



## **6. Discussão**

---

O presente estudo é o primeiro que analisou, de forma prospectiva e randomizada, o papel da análise da agregabilidade plaquetária por método *point-of-care*, na liberação cirúrgica de pacientes com SIMI. Ao final, demonstrou que a liberação da CRM baseada em avaliação diária da agregabilidade plaquetária, em relação à rotina tradicional em que se espera 5-7 dias após a suspensão do anti-ADP, não aumentou sangramento e diminuiu custo hospitalar.

### **6.1 Sangramento após cirurgia de revascularização do miocárdio.**

No presente estudo, a mediana de sangramento coletada no dreno torácico nas primeiras 24 horas após a cirurgia foi similar em ambos os grupos (350mL), com médias de 417,36 mL  $\pm$  257,95 e 405,58 mL  $\pm$  258,61 nos grupos controle e intervenção, respectivamente. Estes valores são menores do que os encontrados por Held et al (540-575mL) (67), Ebrahimi et al (550mL) (12), Mahla et al (750mL) (46) e Kacar et al (650-680 mL) (68), o que pode estar relacionado a um cuidado maior por parte dos cirurgiões em um estudo prospectivo e randomizado analisando especificamente esse parâmetro como meta principal. Outra possibilidade seria a utilização de diferentes métodos para análise da agregação plaquetária em estudos prévios. A análise estatística dos nossos resultados demonstrou claramente não-inferioridade ( $p < 0,001$ ) do grupo intervenção frente à conduta padrão, dados que fornecem segurança na liberação cirúrgica dos pacientes com SIMI em tratamento com DAP pela avaliação de um método de agregação plaquetária *point-of-care*.

Durante a última década, vários estudos realizados com diversos grupos de pacientes em uso de DAP têm sugerido uma forte associação entre os níveis de agregabilidade plaquetária, mensurados previamente à intervenção cirúrgica, e o volume de sangramento no período perioperatório. Cabe destacar que, com exceção de uma única publicação que será discutida na sequência, todos esses

estudos foram observacionais, com coleta de dados retrospectiva a partir de prontuários (69) (70) (71), ou mesmo prospectivos, porém sem qualquer randomização (46) (72) (73) (74) (75) (76) (77) (78) (79) (80).

Shim et al (45) realizaram um estudo observacional prospectivo avaliando o efeito da suspensão do clopidogrel em pacientes com indicação de CRM. Os pacientes foram divididos em 3 grupos de suspensão do clopidogrel e avaliados com tromboelastograma antes da indução anestésica. Os autores concluíram que a suspensão do clopidogrel até 48 horas antes da realização da cirurgia de revascularização de miocárdio não provocou um aumento significativo na perda de sangue no período perioperatório, assim como na necessidade de transfusão de hemoderivados. Evidências adicionais foram fornecidas por outros estudos clínicos, como o TARGET-CABG (46). Este estudo, prospectivo, demonstrou que uma estratégia individualizada, utilizando tromboelastograma na avaliação da agregação plaquetária para a liberação de CRM em pacientes tratados com clopidogrel, foi equivalente em termos de níveis de sangramento quando comparada ao grupo controle, que incluiu pacientes não tratados com terapia dupla antiplaquetária.

Agarwal et al (81) realizaram estudo randomizado com 249 pacientes (173 haviam utilizado anti-ADP nos 5 dias prévios à intervenção), testando o valor de se realizar testes de agregabilidade plaquetária dentro de um algoritmo de uso de transfusão em pacientes submetidos a CRM. Ao final, demonstraram significativa diminuição na necessidade de transfusão sanguínea, e menor custo hospitalar; os resultados foram mais expressivos em pacientes com uso prévio de anti-ADP. Entretanto, como já referido, os pesquisadores utilizaram os testes para aferir agregabilidade plaquetária como parte de um algoritmo para determinar a necessidade de transfusões, e não como uma ferramenta na decisão de liberação cirúrgica dos pacientes. Neste sentido, do que seja do nosso conhecimento, o presente estudo é o primeiro prospectivo e randomizado utilizando teste *point-of-care* para a tomada de decisão quanto à liberação do paciente para CRM.

## **6.2 Uso de hemoderivados durante e após cirurgia de revascularização do miocárdio.**

Adicionalmente, o presente estudo mostrou incidências semelhantes entre os grupos no que se refere à utilização de hemoderivados no período perioperatório. As unidades de concentrados de hemácias transfundidos foram equivalentes no grupo intervenção e controle no período intraoperatório, quanto nas 24 primeiras horas após a cirurgia e no restante período de hospitalização. Resultados similares foram obtidos comparando o número de unidades transfundidas de plaquetas e plasma fresco. Estes resultados justificam-se, entre outros, pelo fato de que, independentemente do tempo de suspensão da terapia com clopidogrel, os pacientes liberados para cirurgia possuíam valores de agregação plaquetária adequados para a realização de CRM. Os dados aqui apresentados oferecem provas adicionais de que a utilização de um método para avaliar a função plaquetária dos pacientes, e a utilização deste critério para a liberação da cirurgia, constitui uma abordagem segura e confiável, capaz de minimizar o uso de hemoderivados no período perioperatório.

Estudos têm demonstrado aumento nos níveis de sangramento, necessidade de transfusão de hemoderivados e de reoperações em pacientes tratados com clopidogrel que realizaram CRM (14) (43) (82) (83). Chen e colaboradores (82) realizaram um estudo prospectivo incluindo 90 pacientes com cirurgia de revascularização de miocárdio programada, metade em terapia prévia com DAP e metade sem clopidogrel. Utilizando algoritmo que levava em consideração tanto os dados clínicos do paciente como medidas da atividade plaquetária por agregometria por ADP prévias à cirurgia, foi determinada a necessidade de transfusão de hemácias, plaquetas ou plasma. Os autores encontraram 3,5 vezes mais hemoderivados transfundidos em pacientes expostos a clopidogrel, quando comparado ao grupo controle. Saliente-se que os pacientes que receberam maior número de unidades transfundidas não foram aqueles com menos dias de suspensão da terapia dupla previa à CRM, mas sim aqueles que apresentaram baixos níveis de atividade plaquetária prévia à cirurgia. Em estudo

retrospectivo com análise de prontuários (14) com 2000 pacientes submetidos à CRM (18% tratados previamente com DAP), Kapetanakis et al encontraram que o uso de clopidogrel previamente à cirurgia aumentou significativamente os níveis de sangramento durante e após a mesma (30.4% vs. 22.1% receberam hemácias, 5.1 vs. 1.8% plaquetas e 3.9 vs. 1.6%, plasma, nos grupos intervenção e controle, respectivamente). Adicionalmente, houve maior necessidade de cirurgias exploratórias a fim de identificar a fonte de sangramento (5,8 vs. 1,3%) (14).

Resultados similares foram apresentados em outros artigos, como o recentemente publicado por Straus et al (83), onde foi analisado retrospectivamente sangramento pelo dreno torácico em até 48 horas e necessidade de hemoderivados transfundidos em pacientes submetidos à CRM programada que tinham sido tratados ou não com DAP. Neste estudo, o volume de sangue coletado no dreno torácico nas primeiras 48 horas pós-CRM não foi significativamente diferente entre os grupo controle tratado com DAP (1027,4±404,9mL vs. 1049,8±371,3mL; p=0,757). Em comparação aos outros estudos, o débito do dreno torácico observado no nosso estudo foi quantitativamente menor pelo fato de selecionarmos uma equipe de cirurgiões altamente treinados para cirurgia de revascularização do miocárdio e, principalmente, distinguindo em relação aos outros estudos, os pacientes foram liberados para cirurgia conforme a avaliação da agregabilidade plaquetária.

Em relação ao uso de hemoderivados, apesar da terapia dupla ter numericamente maior incidência no grupo DAP (1,22±1,03 vs 1,39±1,06, respectivamente), a diferença entre os grupos não atingiu significância estatisticamente significativa. Estes desfechos podem ser interpretados considerando que a transfusão de plaquetas, plasma e fatores de coagulação durante e após a cirurgia, atuaram restabelecendo a função plaquetária normal, que tinha sido irreversivelmente inibida por efeito do clopidogrel. Dessa forma, não foram achadas diferenças significativas quando avaliados o sangramento pelo débito dos drenos torácicos.

Cabe destacar que a maioria destes estudos são retrospectivos e os participantes não foram randomizados, o que faz com que as conclusões dos mesmos sejam vistas com cautela.

### **6.3 Influência da variabilidade na resposta ao clopidogrel em relação ao tempo de liberação para cirurgia de revascularização do miocárdio.**

As Sociedades Brasileira, Norte-Americanas (AHA/ACC), e a Sociedade Europeia de Cardiologia (ESC) recomendam o tratamento duplo de antiagregação plaquetária para pacientes com SIMI (8) (18) (20) (84) (85) (86). Estas diretrizes também salientam a necessidade da suspensão do clopidogrel 5-7 dias previamente à CRM devido ao risco de hemorragias e complicações no período perioperatório. Em concordância a postura internacional, a Sociedade Brasileira de Cardiologia recomenda a suspensão de clopidogrel durante cinco dias previamente à CRM (19) (87).

Entretanto, a resposta ao clopidogrel como antiagregante plaquetário, assim como o tempo para reverter seu efeito, varia amplamente entre pacientes (26) (28), sendo que aproximadamente 30% deles apresentam má resposta ao medicamento (23). Neste contexto, as recomendações do tempo de suspensão do clopidogrel previamente à CRM levam em conta que a grande maioria dos pacientes terão sua agregabilidade plaquetária dentro de valores normais após 5 dias de suspensão, mas não levam em consideração que muitos já têm os níveis de agregabilidade plaquetária restaurados com menos tempo.

Isto resulta em tempos de espera desnecessários para a intervenção cirúrgica em muitos casos, com conseqüente aumento de riscos de complicações fenômenos isquêmicos e infecciosos, entre outros. Por outro lado, a realização de cirurgia em pacientes ainda com baixa agregabilidade plaquetária aumenta os níveis de sangramento durante e após a cirurgia, com aumento de reintervenções

e necessidade de utilização de hemoderivados, com evidentes implicações prognósticas. Estas variações entre pacientes em relação à resposta ao clopidogrel são atribuídas fundamentalmente à presença de polimorfismos de nucleotídeo único (SNPs) nos genes ABCB1, PON1 e CYP2C19, envolvidos no metabolismo e ativação do clopidogrel (26) (88), e interações medicamentosas, principalmente com bloqueadores de bomba de prótons (89).

Estudo analisando a variabilidade na resposta ao tratamento com clopidogrel, publicado por Angiolillo e colaboradores (27), relata dados referentes a pacientes que apresentaram níveis de agregação plaquetária menores aos esperados, apesar da dosagem de clopidogrel ser a adequada, enquanto outros mostraram demoras na recuperação da função plaquetária normal após suspensão do clopidogrel (28). Neste cenário de grande variabilidade quanto à resposta individual ao clopidogrel, a utilização de uma estratégia para avaliar a agregação plaquetária após suspensão do ADP é uma alternativa que deve ser considerada, frente a se esperar o tempo definido por consenso para realizar a CRM.

A estratégia de monitorização da agregação plaquetária na liberação de CRM em pacientes com SIMI, testada no presente estudo, se mostrou útil no sentido de diminuir e otimizar os tempos de hospitalização. Os pacientes do grupo intervenção foram liberados para CRM aproximadamente 60% mais rápido, em relação aos pacientes liberados da maneira tradicional, com similar incidência de sangramento, como já visto previamente.

Estratégias similares foram utilizadas por outros grupos de pesquisa, sendo os resultados obtidos semelhantes aos aqui apresentados. Estudo realizado por Manaccio e colaboradores (74) testou o sistema PFA-100 para avaliar a função plaquetária em pacientes com indicação de CRM em uso de DAP. Somente 18% dos pacientes foram operados após 5 dias ou mais após suspensão da terapia dupla, enquanto os tempos de espera foram reduzidos para  $3,6 \pm 1,7$  dias em 38% dos pacientes, e 23% apresentavam valores normais de agregação plaquetária e não precisaram aguardar para à realização da CRM. Cabe destacar, porém, que este estudo foi um estudo do tipo caso-controle, sem randomização.

No estudo TARGET-CABG (46) os autores demonstraram que, utilizando o ensaio de tromboelastografia (TEG) para avaliar a função plaquetária em pacientes tratados com clopidogrel, o tempo de espera para a cirurgia foi reduzido em 46% em relação ao controle (média de 2,7 dias no grupo intervenção e 5 dias no grupo controle). Estudos de mundo real (49) apontaram que uma das principais vantagens de se utilizar o método Multiplate®, em relação a outros disponíveis como o PFA-100 e TEG, consiste em sua praticidade, sendo de fácil manuseio e podendo ser realizado à beira leito.

Esta otimização dos tempos de espera apresenta um ganho para o paciente, e a qualidade do tratamento oferecido, já que quanto antes é realizada a CRM menores os riscos de re-infarto do miocárdio, arritmias complexas, dentre outras possíveis complicações, derivadas da suspensão da terapia de inibição plaquetária. Ao mesmo tempo, a diminuição dos tempos de hospitalização é traduzida num benefício econômico com a adoção deste tipo de estratégias para o sistema de saúde.

#### **6.4 Avaliação econômica dos pacientes com síndromes isquêmicas miocárdicas instáveis liberados para cirurgia de revascularização do miocárdio baseada na agregabilidade plaquetária.**

O presente estudo demonstrou redução significativa nos custos hospitalares a favor do grupo intervenção, quando comparado ao grupo controle.

O grupo intervenção reduziu custos hospitalares por paciente na proporção de 6,4% ( $p=0,014$ ) por análise *intention to treat*, e de 11,2% em análise *per protocol* ( $p=0,003$ ). O custo unitário do teste de função plaquetária pelo método Multiplate® ADP é atualmente R\$47,00, sendo que cada paciente do



grupo intervenção utilizou, em média, 3 testes de função plaquetária até o momento da liberação para cirurgia (R\$141,00 por paciente). Se estimarmos que são realizadas aproximadamente 70.000 CRM por ano no Brasil (90), a economia para o Sistema Único de Saúde governamental, usando o teste de função plaquetária pelo método Multiplate® ADP na liberação cirúrgica, seria de aproximadamente R\$125.370.000 por ano.

Cabe salientar que os custos relacionados a intervenções e insumos utilizados em cada paciente de acordo com os valores constantes na tabela de pagamentos do Sistema Único de Saúde (SUS) são muito inferiores comparados com países da Europa ou América do Norte. Conforme descrito pela Organização Mundial de Saúde (91), a renda per capita é aproximadamente 3 a 4 vezes maior nos Estados Unidos (\$53.960), Suécia (\$44.760), Reino Unido (\$35.760) quando comparados com Brasil (\$14.750), e como esperado os gastos governamentais relacionados à saúde per capita são proporcionalmente maiores nos Estados Unidos (\$9.403), Suécia (\$5219) e Reino Unido (\$3.377) em relação ao Brasil (\$1.318). Nos Estados Unidos, o gasto estimado é de \$6,5 bilhões/ano em cirurgias de revascularização do miocárdio. (92) A implementação da estratégia deste estudo poderia economizar entre \$416.000.000,00 (redução 6,4% obtido no grupo *intention-to-treat*) até \$728.000.000,00 (redução 11,2% obtido no grupo *per-protocol*).

O custo das internações por doenças cardiovasculares é considerado o maior dentre as causas de internações hospitalares no Brasil (93), o que significa que estratégias como a testada no presente estudo podem levar a um importante benefício do ponto e vista sócio-econômico. Na realidade, já foi descrito por Silva e colaboradores que alguns autores, ao analisarem os custos da permanência hospitalar pré-operatória, verificaram que a eficiência na gestão de serviços de saúde poderia reduzir a permanência pré-operatória e, conseqüentemente, levar a importantes reduções nos respectivos custos (94). Por outro lado, considerando que em 2015 o tempo médio de permanência hospitalar para as revascularizações cirúrgicas realizadas pelo SUS foi de 12,8 dias (95), uma

redução do tempo no período pré-operatório representaria um importante avanço na gestão econômica dos sistemas públicos e privados.

Os dados aqui apresentados fortalecem a hipótese de que métodos de agregação plaquetária são uma ferramenta de grande utilidade para monitorar a atividade plaquetária de pacientes que suspenderam o uso de clopidogrel, devido à sua praticidade e demonstrada eficácia em prever sangramento, e podem ser utilizados como critério adicional para a liberação de CRM com a consequente vantagem de ponderar na decisão final as condições clínicas de cada paciente em particular.

### **6.5 Limitações do estudo**

O presente estudo apresenta algumas limitações: inicialmente, o fato de ter sido desenvolvido em um único centro com características quaternárias, com alto volume cirúrgico. Segundo, foram incluídos apenas pacientes com SIMI e submetidos à CRM na mesma hospitalização, o que significa que os resultados aqui demonstrados devem ser aplicados com cautela quando em pacientes com outras enfermidades, que por algum motivo estejam fazendo uso de DAP (por exemplo pacientes com coronariopatia crônica em uso de DAP por ICP com <1 ano). Finalmente, as análises interinas desenvolvidas para fins de segurança levaram a um recálculo do tamanho da amostra do presente estudo.

## **7. Conclusões**

---

## **1. Objetivo principal**

A liberação da CRM baseada em teste de agregação plaquetária é segura, não aumentando sangramento peri/pós-operatório;

## **2. Objetivos secundários**

A liberação da CRM baseada em teste de agregação plaquetária:

- Diminui o tempo entre a indicação cirúrgica e a liberação da CRM, e o tempo entre a decisão cirúrgica e o início da CRM.
- Não aumenta o uso de transfusão de hemoderivados no período intra-operatório, nas primeiras 24 horas do pós-operatório e após as primeiras 24 horas de pós-operatório.
- Diminui significativamente custos hospitalares.

## **8. Referências bibliográficas**

---

1. Mehta SR, Yusuf S. The Clopidogrel in Unstable angina to prevent Recurrent Events (CURE) trial programme; rationale, design and baseline characteristics including a meta-analysis of the effects of thienopyridines in vascular disease. *Eur Heart J.* 2000;21(24):2033-41.
2. Amsterdam EA, Wenger NK, Brindis RG, Casey DE, Jr., Ganiats TG, Holmes DR, Jr., et al. 2014 AHA/ACC guideline for the management of patients with non-ST-elevation acute coronary syndromes: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *Circulation.* 2014;130(25):e344-426.
3. Wiviott SD, Braunwald E, McCabe CH, Montalescot G, Ruzyllo W, Gottlieb S, et al. Prasugrel versus clopidogrel in patients with acute coronary syndromes. *N Engl J Med.* 2007;357(20):2001-15.
4. Wallentin L, Becker RC, Budaj A, Cannon CP, Emanuelsson H, Held C, et al. Ticagrelor versus clopidogrel in patients with acute coronary syndromes. *N Engl J Med.* 2009;361(11):1045-57.
5. Nicolau JC, Baracioli LM. Prasugrel, ticagrelor e antagonista do receptor da trombina nas síndromes isquêmicas miocárdicas instáveis com e sem supradesnível do segmento ST. *Rev Soc Cardiol. Estado de São Paulo* 2010; 20:397-404.
6. Yusuf S, Zhao F, Mehta SR, Chrolavicius S, Tognoni G, Fox KK, et al. Effects of clopidogrel in addition to aspirin in patients with acute coronary syndromes without ST-segment elevation. *N Engl J Med.* 2001;345(7):494-502.
7. Chen ZM, Jiang LX, Che nYP, Xie JX, Pan HC, Peto R, et al. Addition of clopidogrel to aspirin in 45 852 patients with acute myocardial infarction: randomised placebo-controlled trial. *The Lancet.* 2005;366(9497):1607-21.
8. Sabatine MS, Cannon CP, Gibson CM, Lopez-Sendon JL, Montalescot G, Theroux P, et al. Addition of clopidogrel to aspirin and fibrinolytic therapy for myocardial infarction with ST-segment elevation. *N Engl J Med.* 2005;352(12):1179-89.
9. Committee CS. A randomised, blinded, trial of clopidogrel versus aspirin in patients at risk of ischaemic events (CAPRIE). *The Lancet.* 1996;348(9038):1329-39.

10. Carvalho WA, Carvalho RDS, Rios-Santos F. Analgésicos inibidores específicos da ciclooxigenase-2: avanços terapêuticos. *Revista Brasileira de Anestesiologia*. 2004;54:448-64.
11. Goldman S, Copeland J, Moritz T, Henderson W, Zadina K, Ovitt T, et al. Long-term graft patency (3 years) after coronary artery surgery. Effects of aspirin: results of a VA Cooperative study. *Circulation*. 1994;89(3):1138-43.
12. Ebrahimi R, Dyke C, Mehran R, Manoukian SV, Feit F, Cox DA, et al. Outcomes following pre-operative clopidogrel administration in patients with acute coronary syndromes undergoing coronary artery bypass surgery: the ACUITY (Acute Catheterization and Urgent Intervention Triage strategy) trial. *J Am Coll Cardiol*. 2009;53(21):1965-72.
13. Mehta RH, Roe MT, Mulgund J, Ohman EM, Cannon CP, Gibler WB, et al. Acute clopidogrel use and outcomes in patients with non-ST-segment elevation acute coronary syndromes undergoing coronary artery bypass surgery. *J Am Coll Cardiol*. 2006;48(2):281-6.
14. Kapetanakis EI, Medlam DA, Boyce SW, Haile E, Hill PC, Dullum MK, et al. Clopidogrel administration prior to coronary artery bypass grafting surgery: the cardiologist's panacea or the surgeon's headache? *Eur Heart J*. 2005;26(6):576-83.
15. Nicolau JC, Moreira HG, Baracioli LM, Serrano CV, Jr., Lima FG, Franken M, et al. The bleeding risk score as a mortality predictor in patients with acute coronary syndrome. *Arq Bras Cardiol*. 2013;101(6):511-8.
16. Berger JS, Frye CB, Harshaw Q, Edwards FH, Steinhubl SR, Becker RC. Impact of clopidogrel in patients with acute coronary syndromes requiring coronary artery bypass surgery: a multicenter analysis. *J Am Coll Cardiol*. 2008;52(21):1693-701.
17. Nijjer SS, Watson G, Athanasiou T, Malik IS. Safety of clopidogrel being continued until the time of coronary artery bypass grafting in patients with acute coronary syndrome: a meta-analysis of 34 studies. *Eur Heart J*. 2011;32(23):2970-88.

18. Boer C, Meesters MI, Milojevic M, Benedetto U, Bolliger D, von Heymann C, et al. 2017 EACTS/EACTA Guidelines on patient blood management for adult cardiac surgery. *J Cardiothorac Vasc Anesth*. 2018;32(1):88-120.
19. Lorga Filho AM, Azmus AD, Soeiro AM, Quadros AS, Avezum A, Jr., Marques AC, et al. [Brazilian guidelines on platelet antiaggregants and anticoagulants in cardiology]. *Arq Bras Cardiol*. 2013;101(3 Suppl 3):1-95.
20. Valgimigli M, Bueno H, Byrne RA, Collet JP, Costa F, Jeppsson A, et al. 2017 ESC focused update on dual antiplatelet therapy in coronary artery disease developed in collaboration with EACTS: The Task Force for dual antiplatelet therapy in coronary artery disease of the European Society of Cardiology (ESC) and of the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS). *Eur Heart J*. 2018;39(3):213-60.
21. Ferraris VA, Saha SP, Oestreich JH, Song HK, Rosengart T, Reece TB, et al. 2012 update to the Society of Thoracic Surgeons guideline on use of antiplatelet drugs in patients having cardiac and noncardiac operations. *Ann Thorac Surg*. 2012;94(5):1761-81.
22. Nicolau JC, Timerman A, Marin-Neto JA, Piegas LS, Barbosa CJ, Franci A, et al. [Guidelines of Sociedade Brasileira de Cardiologia for Unstable Angina and Non-ST-Segment Elevation Myocardial Infarction (II Edition, 2007) 2013-2014 Update]. *Arq Bras Cardiol*. 2014;102(3 Suppl 1):1-61.
23. Gurbel PA, Bliden KP, Hiatt BL, O'Connor CM. Clopidogrel for coronary stenting: response variability, drug resistance, and the effect of pretreatment platelet reactivity. *Circulation*. 2003;107(23):2908-13.
24. Sibbing D, Aradi D, Alexopoulos D, et al. Updated Expert Consensus Statement on Platelet Function and Genetic Testing for Guiding P2Y12 Receptor Inhibitor Treatment in Percutaneous Coronary Intervention. *J Am Coll Cardiol*. 2019; 12(16):1521-1537.
25. Geisler T, Grass D, Bigalke B, Stellos K, Drosch T, Dietz K, et al. The Residual Platelet Aggregation after Deployment of Intracoronary Stent (PREDICT) score. *J Thromb Haemost*. 2008;6(1):54-61.
26. Hochholzer W, Trenk D, Fromm MF, Valina CM, Stratz C, Bestehorn HP, et al. Impact of cytochrome P450 2C19 loss-of-function polymorphism and of major



demographic characteristics on residual platelet function after loading and maintenance treatment with clopidogrel in patients undergoing elective coronary stent placement. *J Am Coll Cardiol.* 2010;55(22):2427-34.

27. Angiolillo DJ, Bernardo E, Ramirez C, Costa MA, Sabate M, Jimenez-Quevedo P, et al. Insulin therapy is associated with platelet dysfunction in patients with type 2 diabetes mellitus on dual oral antiplatelet treatment. *J Am Coll Cardiol.* 2006;48(2):298-304.

28. Frelinger AL, 3rd, Bhatt DL, Lee RD, Mulford DJ, Wu J, Nudurupati S, et al. Clopidogrel pharmacokinetics and pharmacodynamics vary widely despite exclusion or control of polymorphisms (CYP2C19, ABCB1, PON1), noncompliance, diet, smoking, co-medications (including proton pump inhibitors), and pre-existent variability in platelet function. *J Am Coll Cardiol.* 2013;61(8):872-9.

29. Bonello L, Tantry US, Marcucci R, Blindt R, Angiolillo DJ, Becker R, et al. Consensus and future directions on the definition of high on-treatment platelet reactivity to adenosine diphosphate. *J Am Coll Cardiol.* 2010;56(12):919-33.

30. Hochholzer W, Trenk D, Bestehorn HP, Fischer B, Valina CM, Ferenc M, et al. Impact of the degree of peri-interventional platelet inhibition after loading with clopidogrel on early clinical outcome of elective coronary stent placement. *J Am Coll Cardiol.* 2006;48(9):1742-50.

31. Stone GW, Witzenbichler B, Weisz G, Rinaldi MJ, Neumann F-J, Metzger DC, et al. Platelet reactivity and clinical outcomes after coronary artery implantation of drug-eluting stents (ADAPT-DES): a prospective multicentre registry study. *The Lancet.* 2013;382(9892):614-23.

32. Aradi D, Storey RF, Komocsi A, Trenk D, Gulba D, Kiss RG, et al. Expert position paper on the role of platelet function testing in patients undergoing percutaneous coronary intervention. *Eur Heart J.* 2014;35(4):209-15.

33. Aradi D, Kirtane A, Bonello L, Gurbel PA, Tantry US, Huber K, et al. Bleeding and stent thrombosis on P2Y12-inhibitors: collaborative analysis on the role of platelet reactivity for risk stratification after percutaneous coronary intervention. *Eur Heart J.* 2015;36(27):1762-71.

34. Furtado RH, Giugliano RP, Strunz CM, Filho CC, Ramires JA, Filho RK, Neto PA, Pereira AC, Rocha TR, Freire BT, D'Amico EA, Nicolau JC. Drug interaction between clopidogrel and ranitidine or omeprazole in stable coronary artery disease: A double-blind, double dummy, randomized study. *American Journal of cardiovascular drugs: drugs, devices, and other interventions*. 2016;16:275-84.
35. Sibbing D, Aradi D, Jacobshagen C, Gross L, Trenk D, Geisler T, et al. Guided de-escalation of antiplatelet treatment in patients with acute coronary syndrome undergoing percutaneous coronary intervention (TROPICAL-ACS): a randomised, open-label, multicentre trial. *The Lancet*. 2017;390(10104):1747-57.
36. Mahla E, Metzler H, Tantry US, Gurbel PA. Controversies in oral antiplatelet therapy in patients undergoing aortocoronary bypass surgery. *Ann Thorac Surg*. 2010;90(3):1040-51.
37. Hoffman M, Dargaud Y. Mechanisms and monitoring of bypassing agent therapy. *J Thromb Haemost*. 2012;10(8):1478-85.
38. Ruggeri ZM. Platelets in atherothrombosis. *Nat Med*. 2002;8(11):1227-34.
39. Tantry US, Bonello L, Aradi D, Price MJ, Jeong YH, Angiolillo DJ, et al. Consensus and update on the definition of on-treatment platelet reactivity to adenosine diphosphate associated with ischemia and bleeding. *J Am Coll Cardiol*. 2013;62(24):2261-73.
40. Gurbel PA, Tantry US. Do platelet function testing and genotyping improve outcome in patients treated with antithrombotic agents?: platelet function testing and genotyping improve outcome in patients treated with antithrombotic agents. *Circulation*. 2012;125(10):1276-87.
41. Ltd RDI. Multiplate® analyzer - Cut-off-values ADPtest and ASPItest. [www.roche.com](http://www.roche.com); 2013.
42. Herman CR, Buth KJ, Kent BA, Hirsch GM. Clopidogrel increases blood transfusion and hemorrhagic complications in patients undergoing cardiac surgery. *Ann Thorac Surg*. 2010;89(2):397-402.
43. Kapetanakis EI, Medlam DA, Petro KR, Haile E, Hill PC, Dullum MK, et al. Effect of clopidogrel premedication in off-pump cardiac surgery: are we forfeiting

the benefits of reduced hemorrhagic sequelae? *Circulation*. 2006;113(13):1667-74.

44. Kim JH, Newby LK, Clare RM, Shaw LK, Lodge AJ, Smith PK, et al. Clopidogrel use and bleeding after coronary artery bypass graft surgery. *Am Heart J*. 2008;156(5):886-92.

45. Shim JK, Choi YS, Oh YJ, Bang SO, Yoo KJ, Kwak YL. Effects of preoperative aspirin and clopidogrel therapy on perioperative blood loss and blood transfusion requirements in patients undergoing off-pump coronary artery bypass graft surgery. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2007;134(1):59-64.

46. Mahla E, Suarez TA, Bliden KP, Rehak P, Metzler H, Sequeira AJ, et al. Platelet function measurement-based strategy to reduce bleeding and waiting time in clopidogrel-treated patients undergoing coronary artery bypass graft surgery: the timing based on platelet function strategy to reduce clopidogrel-associated bleeding related to CABG (TARGET-CABG) study. *Circ Cardiovasc Interv*. 2012;5(2):261-9.

47. Seyfert UT, Haubelt H, Vogt A, Hellstern P. Variables influencing Multiplate(TM) whole blood impedance platelet aggregometry and turbidimetric platelet aggregation in healthy individuals. *Platelets*. 2007;18(3):199-206.

48. von Pape KW, Dzijan-Horn M, J. B, M. S, H. W, A. C. Control of aspirin effect in chronic cardiovascular patients using two whole blood platelet function assays. PFA-100 and Multiplate. *Hamostaseologie*. 2007;27:155 - 60.

49. Kong R, Trimmings A, Hutchinson N, Gill R, Agarwal S, Davidson S, et al. Consensus recommendations for using the Multiplate((R)) for platelet function monitoring before cardiac surgery. *Int J Lab Hematol*. 2015;37(2):143-7.

50. Hicks KA, Mahaffey KW, Mehran R, Nissen SE, Wiviott SD, Dunn B, et al. 2017 Cardiovascular and Stroke Endpoint Definitions for Clinical Trials. *Circulation*. 2018;137(9):961-72.

51. Sibbing D, Braun S, Morath T, Mehilli J, Vogt W, Schomig A, et al. Platelet reactivity after clopidogrel treatment assessed with point-of-care analysis and early drug-eluting stent thrombosis. *J Am Coll Cardiol*. 2009;53(10):849-56.

52. Thygesen K, Alpert SA, Jaffe AS, Maarten L, et al. Third Universal Definition of Myocardial Infarction. *Circulation*. 2012;126:2020-2035.

53. Silva EN, Silva MT, Pereira MG. [Identifying, measuring and valuing health costs]. *Epidemiol Serv Saude*. 2016;25(2):437-9.
54. Mauri L, D'Agostino RB. Desafios no projeto e interpretação de ensaios de não inferioridade. *N Engl J Med*. 2017;377:1357-1367.
55. Helsink Statement, (1964).
56. Reolução N° 466, de 12 de dezembro de 2012, (2012).
57. Norma Operacional 001/2013. Dispõe sobre a organização e funcionamento do sistema CEP/CONEP, e sobre os procedimentos para submissão, avaliação e acompanhamento da pesquisa e de desenvolvimento envolvendo seres humanos no Brasil., (2013).
58. ICH, editor Guidelines for Good Clinical Practice - E6(R2)2016.
59. Farmacéutica ICP-apHdR. Boas Práticas Clínicas: Documento das Américas. 2005:88.
60. RESOLUÇÃO CFM nº 1.605/2000. Dispõe sobre a autorização pelo paciente para a divulgação de qualquer informação seus dados médicos, (2000).
61. Resolução N° 2.217, de 27 de setembro de 2018 - Aprova o Código de Ética Médica, (2018).
62. Resolução CFM nº 2.222/2018 - Corrige erro material do Código de Ética Médica, (2018).
63. Resolução CFM N° 2.226 de 21 de março de 2019 - (2019).
64. Carta Circular nº. 039/2011/CONEP/CNS/GB/MS - Uso de dados de prontuários para fins de Pesquisa, (2011).
65. Hozo SP, Djulbegovic B, Hozo I. Estimating the mean and variance from the median, range, and the size of a sample. *BMC Med Res Methodol*. 2005;5:13.
66. Schulz KF, Altman DG, Moher D, Group C. CONSORT 2010 statement: updated guidelines for reporting parallel group randomised trials. *BMJ*. 2010;340:c332.
67. Held C, Asenblad N, Bassand JP, Becker RC, Harrington RA, Horrow J, Husted S, James SK, Mahaffey KW, Nicolau JC, Scirica BM, Storey RF, Vintila M, Ycas J, Wallentin L - Ticagrelor versus clopidogrel in patients with acute coronary syndromes undergoing coronary artery bypass surgery: results from the PLATO. *J Am Coll Cardiol* 2011;57:672–84.

68. Kacar SM, Mikic A, Kacar MB. Postoperative Bleeding Following Preoperative Clopidogrel Administration in Patients with Haemoglobin Level Above 110 g/L Undergoing Urgent CABG. *Braz J Cardiovasc Surg.* 2018;33(1):59-63.
69. Chowdhury M, Shore-Lesserson L, Mais AM, Leyvi G. Thromboelastograph with Platelet Mapping(TM) predicts postoperative chest tube drainage in patients undergoing coronary artery bypass grafting. *J Cardiothorac Vasc Anesth.* 2014;28(2):217-23.
70. Ranucci M, Colella D, Baryshnikova E, Di Dedda U, Surgical, Clinical Outcome Research G. Effect of preoperative P2Y12 and thrombin platelet receptor inhibition on bleeding after cardiac surgery. *Br J Anaesth.* 2014;113(6):970-6.
71. Rosengart TK, Romeiser JL, White LJ, Fratello A, Fallon E, Senzel L, et al. Platelet activity measured by a rapid turnaround assay identifies coronary artery bypass grafting patients at increased risk for bleeding and transfusion complications after clopidogrel administration. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2013;146(5):1259-66, 66 e1; discussion 66.
72. Malm CJ, Hansson EC, Akesson J, Andersson M, Hesse C, Shams Hakimi C, et al. Preoperative platelet function predicts perioperative bleeding complications in ticagrelor-treated cardiac surgery patients: a prospective observational study. *Br J Anaesth.* 2016;117(3):309-15.
73. Kwak YL, Kim JC, Choi YS, Yoo KJ, Song Y, Shim JK. Clopidogrel responsiveness regardless of the discontinuation date predicts increased blood loss and transfusion requirement after off-pump coronary artery bypass graft surgery. *J Am Coll Cardiol.* 2010;56(24):1994-2002.
74. Mannacio V, Meier P, Antignano A, Di Tommaso L, De Amicis V, Vosa C. Individualized strategy for clopidogrel suspension in patients undergoing off-pump coronary surgery for acute coronary syndrome: a case-control study. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2014;148(4):1299-306.
75. Della Corte A, Bancone C, Spadafora A, Borrelli M, Galdieri N, Quintiliano SN, et al. Postoperative bleeding in coronary artery bypass patients on double antiplatelet therapy: predictive value of preoperative aggregometry. *Eur J Cardiothorac Surg.* 2017;52(5):901-8.

76. Mahla E, Prueller F, Farzi S, Pregartner G, Raggam RB, Beran E, et al. Does Platelet Reactivity Predict Bleeding in Patients Needing Urgent Coronary Artery Bypass Grafting During Dual Antiplatelet Therapy? *Ann Thorac Surg.* 2016;102(6):2010-7.
77. Plicner D, Mazur P, Hymczak H, Stolinski J, Litwinowicz R, Drwila R, et al. Preoperative platelet aggregation predicts perioperative blood loss and rethoracotomy for bleeding in patients receiving dual antiplatelet treatment prior to coronary surgery. *Thromb Res.* 2015;136(3):519-25.
78. Reed GW, Kumar A, Guo J, Aranki S, Shekar P, Agnihotri A, et al. Point-of-care platelet function testing predicts bleeding in patients exposed to clopidogrel undergoing coronary artery bypass grafting: Verify pre-op TIMI 45--a pilot study. *Clin Cardiol.* 2015;38(2):92-8.
79. Amour J, Garnier M, Szymezak J, Le Manach Y, Helley D, Bertil S, et al. Prospective observational study of the effect of dual antiplatelet therapy with tranexamic acid treatment on platelet function and bleeding after cardiac surgery. *Br J Anaesth.* 2016;117(6):749-57.
80. Dalen M, van der Linden J, Holm M, Lindvall G, Ivert T. Adenosine diphosphate-induced single-platelet count aggregation and bleeding in clopidogrel-treated patients undergoing coronary artery bypass grafting. *J Cardiothorac Vasc Anesth.* 2014;28(2):230-4.
81. Agarwal S, Johnson RI, Shaw M. Preoperative point-of-care platelet function testing in cardiac surgery. *J Cardiothorac Vasc Anesth.* 2015;29(2):333-41.
82. Chen L, Bracey AW, Radovancevic R, Cooper JR, Jr., Collard CD, Vaughn WK, et al. Clopidogrel and bleeding in patients undergoing elective coronary artery bypass grafting. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2004;128(3):425-31.
83. Straus S, Haxhibeqiri-Karabdic I, Grabovica SG, Granov N. A Difference in Bleeding and Use of Blood and Blood Products in Patients who Were Preoperatively on Aspirin or Dual Antiplatelet Therapy Before Coronary Artery Bypass Grafting. *Med Arch.* 2018;72(1):31-5.

84. Jarvis B, Simpson K. Clopidogrel: a review of its use in the prevention of atherothrombosis. *Drugs*. 2000;60(2):347-77.
85. Motovska Z, Petr Kala P. Benefits and Risks of Clopidogrel Use in Patients with Coronary Artery Disease: Evidence from Randomized Studies and Registries. *Clinical Therapeutics*. 2008;30:2191- 202.
86. Harker LA, Boissel JP, Pilgrim AJ, Gent M. Comparative safety and tolerability of clopidogrel and aspirin: results from CAPRIE. CAPRIE Steering Committee and Investigators. Clopidogrel versus aspirin in patients at risk of ischaemic events. *Drug Saf*. 1999;21(4):325-35.
87. Levine GN, Bates ER, Bittl JA, Brindis RG, Fihn SD, Fleisher LA, et al. 2016 ACC/AHA Guideline Focused Update on Duration of Dual Antiplatelet Therapy in Patients With Coronary Artery Disease: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines: An Update of the 2011 ACCF/AHA/SCAI Guideline for Percutaneous Coronary Intervention, 2011 ACCF/AHA Guideline for Coronary Artery Bypass Graft Surgery, 2012 ACC/AHA/ACP/AATS/PCNA/SCAI/STS Guideline for the Diagnosis and Management of Patients With Stable Ischemic Heart Disease, 2013 ACCF/AHA Guideline for the Management of ST-Elevation Myocardial Infarction, 2014 AHA/ACC Guideline for the Management of Patients With Non-ST-Elevation Acute Coronary Syndromes, and 2014 ACC/AHA Guideline on Perioperative Cardiovascular Evaluation and Management of Patients Undergoing Noncardiac Surgery. *Circulation*. 2016;134(10):e123-55.
88. Marchini JF, Pinto MR, Novaes GC, Badran AV, Pavao RB, Figueiredo GL, et al. Decreased platelet responsiveness to clopidogrel correlates with CYP2C19 and PON1 polymorphisms in atherosclerotic patients. *Braz J Med Biol Res*. 2017;50(1):e5660.
89. Nicolau JC, Bhatt DL, Roe MT, et al. Concomitant proton-pump inhibitor use, platelet activity, and clinical outcomes in patients with acute coronary syndromes treated with prasugrel versus clopidogrel and managed without revascularization: Insights from the Targeted Platelet Inhibition to Clarify the

Optimal Strategy to Medically Manage Acute Coronary Syndromes trial. *Am Heart J* 2015;170:680-694.

90. Ministério da Saúde. DATASUS. (Departamento de Informática do SUS). [Acesso em 2020 jan 8]. Disponível em <http://tabnet.datasus.gov.br/>

91. World Health Organization Country Statistics. [Acesso em 2020 junho 4]. Disponível em <http://www.who.int/countries/en/>

92. Guduguntla V, Syrjamaki JD, Ellimoottil C, et al. Drivers of payment variation in 90-day coronary artery bypass grafting episodes. *JAMA Surgery* 2018;153:14-19.

93. Siqueira ASE, Siqueira-Filho AG, Land MGP. Analysis of the Economic Impact of Cardiovascular Diseases in the Last Five Years in Brazil. *Arq Bras Cardiol.* 2017;109(1):39-46.

94. Silva GS, Sousa AG, Soares D, Colosimo FC, Piotto RF. [Evaluation of the length of hospital stay in cases of coronary artery bypass graft by payer]. *Rev Assoc Med Bras (1992).* 2013;59(3):248-53.

95. Bienert IRdC, Rodrigues A, Harada ÉA, Silva KL, Valente AR, Silva PAd, et al. Temporal Evaluation of Coronary Revascularization Procedures Performed through the Unified Health System (SUS) in Brazil: a 20-year overview. *International Journal of Cardiovascular Sciences.* 2017.



**Anexos**

---

## Anexo A: Avaliação dos dados de custo hospitalar do Sistema Único de Saúde

0406010935	REVASCULARIZACAO MIOCARDICA C/ USO DE EXTRACORPOREA (C/ 2 OU MAIS ENXERTOS) - CIRURGIAO
0406010951	REVASCULARIZACAO MIOCARDICA S/ USO DE EXTRACORPOREA (C/ 2 OU MAIS ENXERTOS) - CIRURGIAO
0406010951	REVASCULARIZACAO MIOCARDICA S/ USO DE EXTRACORPOREA (C/ 2 OU MAIS ENXERTOS) - 1 AUXILIAR
0406010951	REVASCULARIZACAO MIOCARDICA S/ USO DE EXTRACORPOREA (C/ 2 OU MAIS ENXERTOS) - 2 AUXILIAR
0406010935	REVASCULARIZACAO MIOCARDICA C/ USO DE EXTRACORPOREA (C/ 2 OU MAIS ENXERTOS) - 1 AUXILIAR
0406010935	REVASCULARIZACAO MIOCARDICA C/ USO DE EXTRACORPOREA (C/ 2 OU MAIS ENXERTOS) - 2 AUXILIAR
0406010935	REVASCULARIZACAO MIOCARDICA C/ USO DE EXTRACORPOREA (C/ 2 OU MAIS ENXERTOS) - 3 AUXILIAR
0406010935	REVASCULARIZACAO MIOCARDICA C/ USO DE EXTRACORPOREA (C/ 2 OU MAIS ENXERTOS) - ANESTESISTA
0702040274	ELETRODO P/ MARCAPASSO TEMPORARIO EPICARDICO
0702040150	CATETER VENOSO CENTRAL DUPLO LUMEN
0702040193	CONJUNTO P/ CIRCULACAO EXTRACORPOREA (ADULTO)
0702050016	BOMBA CENTRIFUGA DESCARTAVEL PARA USO EM CIRCULACAO EXTRACORPOREA E/OU CIRCULACAO ASSISTIDA
0802020011	MONITORAMENTO DE CIRCULACAO EXTRACORPOREA
0406010749	MANUTENCAO DE ASSISTENCIA CIRCULATORIA
0412050170	TORACOCENTESE/DRENAGEM DE PLEURA
0211020010	CATETERISMO CARDIACO
0302040048	ATENDIMENTO FISIOTERAPÊUTICO EM PACIENTE PRÉ/PÓS CIRURGIA CARDIOVASCULAR
0302040030	ATENDIMENTO FISIOTERAPÊUTICO EM PACIENTE COM TRANSTORNO CLÍNICO CARDIOVASCULAR
0302040013	ATENDIMENTO FISIOTERAPÊUTICO EM PACIENTE COM TRANSTORNO RESPIRATÓRIO COM COMPLICAÇÕES SISTÊMICAS
0306020149	TRANSFUSAO DE UNIDADE DE SANGUE TOTAL
0205010032	ECOCARDIOGRAFIA TRANSTORACICA
0802010091	DIARIA DE UNIDADE DE TERAPIA INTENSIVA ADULTO (UTI III)
0802010091	DIARIA DE UNIDADE DE TERAPIA INTENSIVA ADULTO (UTI III)
0802010040	DIARIA DE ACOMPANHANTE DE IDOSOS C/ PERNOITE
0401010015	CURATIVO GRAU II C/ OU S/ DEBRIDAMENTO
0401010015	CURATIVO GRAU II C/ OU S/ DEBRIDAMENTO
0406010684	IMPLANTE DE MARCAPASSO TEMPORARIO TRANSVENOSO
0406010684	IMPLANTE DE MARCAPASSO TEMPORARIO TRANSVENOSO
0702040401	INTRODUTOR DE PUNCAO P/ IMPLANTACAO DE ELETRODO ENDOCARDICO
0702040266	ELETRODO P/ MARCAPASSO TEMPORARIO ENDOCARDICO
0417010044	ANESTESIA GERAL
0302040048	ATENDIMENTO FISIOTERAPÊUTICO EM PACIENTE PRÉ/PÓS CIRURGIA CARDIOVASCULAR
0302040030	ATENDIMENTO FISIOTERAPÊUTICO EM PACIENTE COM TRANSTORNO CLÍNICO CARDIOVASCULAR
0302040013	ATENDIMENTO FISIOTERAPÊUTICO EM PACIENTE COM TRANSTORNO RESPIRATÓRIO COM COMPLICAÇÕES SISTÊMICAS
0802010091	DIARIA DE UNIDADE DE TERAPIA INTENSIVA ADULTO (UTI III)
0401010015	CURATIVO GRAU II C/ OU S/ DEBRIDAMENTO
0401010015	CURATIVO GRAU II C/ OU S/ DEBRIDAMENTO

## Anexo B:



4173/14/153

**Hospital das Clínicas da FMUSP**  
Comissão de Ética para Análise de Projetos de Pesquisa - CAPPesq

**PROJETO DE PESQUISA**

**Título:** A IMPORTÂNCIA DA AVALIAÇÃO DA AGREGABILIDADE PLAQUETÁRIA NA LIBERAÇÃO DA CIRURGIA DE REVASCULARIZAÇÃO MIOCÁRDICA EM PACIENTES COM CORONARIOPATIA AGUDA SOB DUPLA ANTIAGREGAÇÃO PLAQUETÁRIA

**Pesquisador Responsável:** José Carlos Nicolau

**Versão:** 2

**Pesquisador Executante:** Carlos Alberto Kenji Nakashima

**CAAE:** 41244115.2.0000.0068

**Coautores:** Luciano Moreira Baracoli, Roberto Rocha Correa Veiga Giraldez, Felipe Gallego Lima, Natali Schiavo Giannetti, Remo Holanda de Mendonça Furtado, Marcelo Franken, Talia Falcão Dalçoquio, Carlos José Dornas Gonçalves Barbosa, Célia Maria Cassaro Strunz, José Eduardo Krieger, Flavia Bittar Britto Arantes, Fernando Reis Menezes, Ludhmila Abrahão Hajjar, Filomena Regina Barbosa Gomes Galas, Roberto Kalil Filho, Cyrillo Cavalheiro Filho, Luis Alberto Oliveira Dallan, Vanessa Monteiro da Silva.

**Instituição:** HCFMUSP

**Departamento:** COMISSÃO CIENTÍFICA DO INCOR

**PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP**

**Registro on-line:** 13012

**Número do Parecer:** 966.436

**Data da Relatoria:** 25/02/2015

**Apresentação do Projeto:** Trata-se de emenda de projeto previamente aprovado e foi solicitado pela CAPPesq a modificação de uma frase no TCLE.

**Objetivo da Pesquisa:** Comparar o efeito da quantificação da unção plaquetária utilizando o (Multiplate®) para liberação dos pacientes para cirurgia de RM.

**Avaliação dos Riscos e Benefícios:** Trata-se de uma intervenção que pode reduzir o tempo de RV num grupo específico de cardiopatas (SIMI) que requerem uso de AAS+anti-ADP.

**Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:** Nenhum.

**Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:** Nenhum.

**Recomendações:** Ciência.

**Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:** Sem pendências. O pesquisador apresentou o TCLE retificado conforme solicitado.

**Situação do Parecer:** Aprovado.

**Necessita Apreciação da CONEP:** Não.

**Considerações Finais a critério do CEP:** Este CEP tomou ciência da modificação feita pelo pesquisador em resposta a este CEP.

São Paulo, 25 de Fevereiro de 2015

*Alfredo Mansur*

Prof. Dr. Alfredo José Mansur  
Coordenador  
Comissão de Ética para Análise  
de Projetos de Pesquisa - CAPPesq

COMISSÃO CIENTÍFICA  
RECEBIDO

03/03/15

*Fernanda*

Rua Dr. Ovídio Pires de Campos, 225 - Prédio da Administração - 5º andar

CEP 05403-010 - São Paulo - SP.

55 11 2661-7585 - 55 11 2661-6442 ramais: 16, 17, 18 | [marcia.carvalho@hc.fm.usp.br](mailto:marcia.carvalho@hc.fm.usp.br)

**Anexo C:****TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO****DADOS DE IDENTIFICAÇÃO DO SUJEITO DA PESQUISA OU RESPONSÁVEL LEGAL**

1. NOME: .....  
DOCUMENTO DE IDENTIDADE Nº: ..... SEXO: .M  F   
DATA NASCIMENTO: ...../...../.....  
ENDEREÇO ..... Nº ..... APTO: .....  
BAIRRO: ..... CIDADE .....  
CEP:..... TELEFONE: DDD (.....) .....

**2. RESPONSÁVEL LEGAL**

.....  
NATUREZA (grau de parentesco, tutor, curador etc.)  
.....  
DOCUMENTO DE IDENTIDADE :.....SEXO: M  F   
DATA NASCIMENTO.: ...../...../.....  
ENDEREÇO: ..... Nº ..... APTO:  
.....  
BAIRRO: ..... CIDADE:  
.....  
CEP: ..... TELEFONE: DDD  
(.....).....

**DADOS SOBRE A PESQUISA**

1. TÍTULO DO PROTOCOLO DE PESQUISA: **A importância da avaliação da agregabilidade plaquetária na liberação da cirurgia de revascularização miocárdica em pacientes com coronariopatia aguda sob dupla antiagregação plaquetária.**

**A) DADOS DO PESQUISADOR EXECUTANTE:**

PESQUISADOR : Carlos Alberto Kenji Nakashima  
CARGO/FUNÇÃO: Médico INSCRIÇÃO CONSELHO REGIONAL Nº 165749 - CRM-SP  
UNIDADE DO HCFMUSP: Unidade Clínica de Coronariopatia Aguda - Instituto do Coração- FM-USP

**B) DADOS DO PESQUISADOR RESPONSÁVEL:**

PESQUISADOR: Dr José Carlos Nicolau  
CARGO/FUNÇÃO: Diretor UCCA INSCRIÇÃO CONSELHO REGIONAL Nº 21038/SP  
UNIDADE DO HCFMUSP: Unidade Clínica de Coronariopatia Aguda - Instituto do Coração- FM-USP

**2. AVALIAÇÃO DO RISCO DA PESQUISA:**RISCO MÍNIMO RISCO MÉDIO

RISCO BAIXO ■

RISCO MAIOR □

### 3.DURAÇÃO DA PESQUISA : 4 anos

**1 – Informações sobre a finalidade do estudo:** As informações incluídas neste termo de consentimento estão sendo fornecidas para sua participação voluntária neste estudo, que vai avaliar a coagulação do seu sangue por meio de uma nova técnica. A coagulação do sangue é uma das principais variáveis do sucesso cirúrgico. Na presente pesquisa, estaremos avaliando se existe diferença no resultado cirúrgico comparando o tempo para liberação da sua cirurgia realizado pela maneira tradicional (que demora 5 a 7 dias por conta de determinados medicamentos que você utiliza), em relação a uma liberação mais precoce baseada na avaliação diária da coagulação do seu sangue. Infarto do miocárdio e angina instável (“ataque cardíaco”) ocorrem quando um ou mais vasos que levam sangue ao coração entopem (total ou parcialmente). As plaquetas são células do sangue muito importantes para a coagulação e têm a função de parar o sangramento quando nos ferimos. No entanto, as plaquetas podem formar coágulos dentro dos vasos do coração, provocando o entupimento dos mesmos e, conseqüentemente, levando ao infarto. Para evitar que isso ocorra, é necessário o uso de medicamentos que bloqueiam a ação das plaquetas, como o AAS e o clopidogrel ou ticagrelor.. O emprego precoce destas medicações é rotineiro em pacientes com sua doença, pois os seus benefícios são superiores aos seus efeitos colaterais, fundamentalmente sangramento. Por outro lado, cerca de 15% dos pacientes com esta doença têm indicação de cirurgia de revascularização miocárdica, onde o aumento do sangramento aumenta o risco cirúrgico. Por conta disso,, recomenda-se a suspensão do clopidogrel ou ticagrelor por 5 a 7 dias antes da cirurgia. Apesar desta recomendação, sabe-se que alguns pacientes voltam a ter a coagulação normal antes deste prazo, o que permitiria a liberação cirúrgica com segurança antes dos 5 a 7 dias preconizados. Nesta eventualidade, o tempo de espera de 5 a 7 dias poderia ser prejudicial para este grupo de pacientes, já que a ausência do medicamento e da cirurgia poderia acarretar maior risco de complicações, como novo infarto ou mesmo processos infecciosos. Como conseqüência, a liberação cirúrgica mais precoce poderia ser útil para esta população, além de diminuir de forma importante os custos hospitalares.

## 2 – O que acontecerá se eu participar deste estudo e como são os procedimentos?

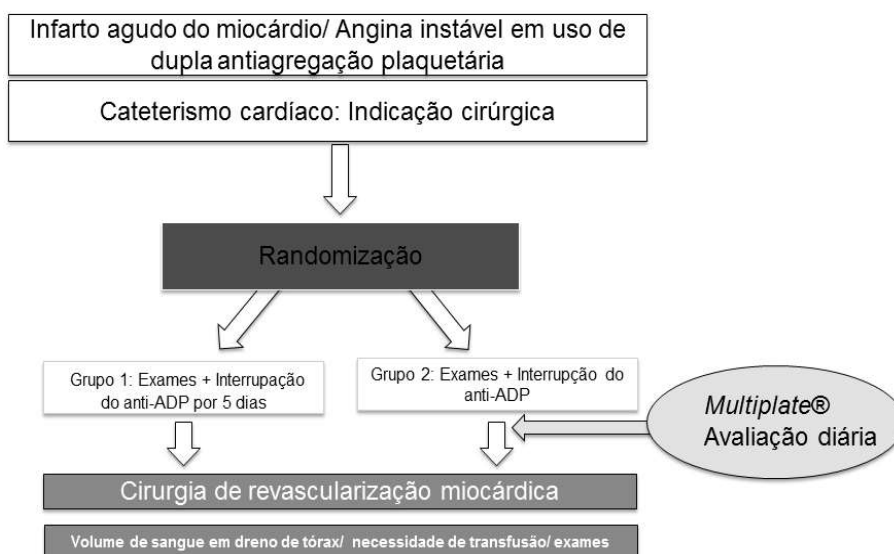
Caso você aceite participar do estudo, pediremos que leia e assine esse termo de consentimento livre e esclarecido. Depois de assinar este termo, a decisão sobre qual procedimento você irá realizar será feita por sorteio (nos estudos clínicos isso é comum e chamamos essa rotina de RANDOMIZAÇÃO).

- Grupo 1 (liberação tradicional): Após 5 dias sem o uso do clopidogrel ou ticagrelor, logo antes do transporte para a cirurgia, será coletado 6mL (meia colher de sopa) de sangue da veia do antebraço para a realização do exame de agregabilidade plaquetária.(coagulação).
- Grupo 2 (liberação precoce): Será interrompido o uso do clopidogrel ou ticagrelor e será coletado 6mL (meia colher de sopa) de sangue da veia do antebraço diariamente pela manhã para a realização do exame de agregabilidade plaquetária (coagulação). Quando o valor deste exame atingir a meta de segurança de 46 unidades ou mais, será liberada a cirurgia, que deverá ser realizada no dia subsequente à liberação.

Ambos os grupos acima serão avaliados no pós-operatório por 24 horas no qual serão coletados 6mL (meia colher de sopa) de sangue de veia do antebraço para a realização do exame de agregabilidade plaquetária (coagulação).

Observação: A quantidade de sangue a ser coletada e a periodicidade das coletas são maiores do que as referidas por conta das rotinas de pré e pós operatório.

## 3- Como serão realizados os procedimentos?



**4 – Descrição dos desconfortos e riscos esperados nos procedimentos dos itens 2 e**

**3:** Os riscos dessa pesquisa são considerados BAIXOS. Nas coletas de sangue, você poderá sentir um rápido desconforto durante as picadas, e pode haver um hematoma no local, que é uma “mancha roxa” temporária, pode mudar de cor (enegrecida, verde e amarela), e que desaparece em cerca de 2 a 3 semanas. Muito raramente, pode ocorrer inflamação da veia puncionada, quando ocorre inchaço, vermelhidão e dor na região da picada, que melhoram com calor local e analgésicos.

**5 – Quais os benefícios da participação nesse estudo?**

Caso a interrupção do clopidogrel ou ticagrelor seja útil em menos que 5 dias, como esperado, e você seja sorteado para este grupo, você poderá ser beneficiado do ponto de vista terapêutico; entretanto, não há como garantir esse potencial benefício neste momento. De qualquer modo, os resultados deste estudo poderão permitir a implementação de estratégias para a redução do risco ou aumento de sobrevida aos pacientes com infarto ou angina que são submetidos à cirurgia de revascularização miocárdica. Sua aceitação ou recusa em participar do presente estudo não modificará em nada o seu tratamento rotineiro.

**6 – Quais procedimentos alternativos disponíveis?**

Não há procedimentos alternativos aos propostos no presente estudo. Você pode não aceitar participar, o que será respeitado plenamente pelos investigadores.

**7 – Contatos do estudo:**

em qualquer etapa do estudo, você terá acesso aos profissionais responsáveis pela pesquisa para esclarecimento de eventuais dúvidas. O investigador principal é o Prof. Dr. José Carlos Nicolau, e pesquisador executante é Dr. Carlos Alberto Kenji Nakashima, que podem ser encontrados na Av. Enéas Carvalho Aguiar, 44 2º andar, bloco 2, sala 12, Cerqueira César, ou nos telefones (11) 2661-5058/2661-1154. Se você tiver alguma consideração ou dúvida sobre a ética da pesquisa, entre em contato com o Comitê de Ética em Pesquisa (CEP) – Rua Ovídio Pires de Campos, 225 – 5º andar – tel: 2661-6442 ramais 16, 17, 18 – e-mail: cappesq.adm@hc.fm.usp.br.

**8 – Garantia à liberdade da retirada de consentimento:**

É garantida a você, a qualquer momento, a possibilidade de deixar de participar do estudo. Não haverá, se você optar em retirar este termo de consentimento, qualquer prejuízo à continuidade de seu tratamento na instituição;

**9 – Direito de confidencialidade:** As informações obtidas serão analisadas em conjunto com outros pacientes, não sendo divulgada a identificação de nenhum paciente;

**10 – Direito de informação:** Você poderá fazer perguntas sobre o estudo em qualquer momento, e você encontrará neste documento os números de telefone do médico do estudo, caso necessite de mais esclarecimentos. Você terá o direito de ser mantido atualizado sobre os resultados parciais da pesquisa, e sobre os resultados dos seus exames que sejam do conhecimento dos pesquisadores. Você não terá direito aos resultados dos exames dos outros participantes envolvidos no projeto, assim como nenhum outro participante terá acesso aos resultados dos seus exames;

**11 – Despesas e compensações:** não há despesas pessoais para o participante, em qualquer fase do estudo, incluindo exames e consultas. Também não há compensação financeira relacionada à sua participação.

**12 – Coleta e armazenagem de material para pesquisas científicas futuras:** Conforme já descrito, você está sendo convidado a participar deste projeto por apresentar uma doença conhecida como Doença Arterial Coronária (DAC). Pessoas afetadas por essa enfermidade apresentam obstrução em um ou mais vasos que levam sangue para o coração, conhecidos como artérias coronárias. No seu caso, essa obstrução levou a um quadro de síndrome coronária aguda (angina instável ou infarto agudo do miocárdio), responsável pela sua hospitalização. A proposta do projeto para o qual você está sendo convidado a participar é a de armazenar uma amostra do seu sangue; a partir de novos conhecimentos que surgem todos os dias, a análise futura do seu sangue vai nos permitir, a qualquer momento, comparar os resultados obtidos com os dados referentes à sua internação. Isso vai permitir a detecção de novos marcadores sanguíneos (genéticos ou outros) que poderão ser úteis no tratamento de pacientes com a mesma doença que você apresenta. Na realidade, esses novos conhecimentos poderão ser úteis até mesmo para você, caso venha a apresentar no futuro um quadro semelhante ao que está tendo no momento. Se estiver de acordo em participar, coletaremos 2 colheres de sopa do seu sangue. O desconforto é mínimo, pois é aquele relacionado à punção da agulha para a coleta do sangue, que você já bem conhece. Por favor entenda que não haverá qualquer remuneração ou reembolso relacionados à presente autorização. Uma via do presente documento ficará em seu poder e você poderá, a qualquer momento, solicitar a destruição das suas amostras sanguíneas armazenadas, bastando para isso entrar em contato com a Unidade de Coronariopatia Aguda do InCor, no telefone citado acima.



Acredito ter sido suficientemente informado a respeito das informações que li ou que foram lidas para mim, descrevendo o estudo “**A importância da avaliação da agregabilidade plaquetária na liberação da cirurgia de revascularização miocárdica em pacientes com coronariopatia aguda sob dupla antiagregação plaquetária.**”

Eu discuti com Dr José Carlos Nicolau/ Dr. Carlos Alberto Kenji Nakashima sobre a minha decisão em participar nesse estudo. Ficaram claros para mim quais são os propósitos do estudo, os procedimentos a serem realizados, seus desconfortos e riscos, as garantias de confidencialidade e de esclarecimentos permanentes. Ficou claro também que minha participação é isenta de despesas e que tenho garantia do acesso a tratamento hospitalar quando necessário. Concordo voluntariamente em participar deste estudo e poderei retirar o meu consentimento a qualquer momento, antes ou durante o mesmo, sem penalidades ou prejuízo ou perda de qualquer benefício que eu possa ter adquirido, ou no meu atendimento neste Serviço.

-----  
Assinatura do paciente/representante legal      Data \_\_\_\_/\_\_\_\_/\_\_\_\_

-----  
Assinatura da testemunha                                      Data \_\_\_\_/\_\_\_\_/\_\_\_\_

para casos de pacientes menores de 18 anos, analfabetos, semi-analfabetos ou portadores de deficiência auditiva ou visual.

*(Somente para o responsável do projeto)*

Declaro que obtive de forma apropriada e voluntária o Consentimento Livre e Esclarecido deste paciente ou representante legal para a participação neste estudo.

-----  
Assinatura do responsável pelo estudo              Data \_\_\_\_/\_\_\_\_/\_\_\_\_

