

**Luís Augusto Palma Dallan**

**Hipotermia como terapêutica adjuvante à intervenção coronária  
percutânea em pacientes com infarto agudo do miocárdio –  
Estudo *COOL-MI InCor***

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

Orientador: Prof. Dr. Pedro Alves Lemos Neto

São Paulo  
2019

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

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

©reprodução autorizada pelo autor

Dallan, Luís Augusto Palma

Hipotermia como terapêutica adjuvante à  
intervenção coronária percutânea em pacientes com  
infarto agudo do miocárdio : estudo COOL-MI InCor /  
Luís Augusto Palma Dallan. -- São Paulo, 2019.

Tese(doutorado)--Faculdade de Medicina da  
Universidade de São Paulo.

Programa de Cardiologia.

Orientador: Pedro Alves Lemos Neto.

Descritores: 1.Hipotermia terapêutica 2.Infarto  
agudo do miocárdio com supradesnível do segmento ST  
3.Oclusão coronária 4.Intervenção coronária  
percutânea 5.Síndrome coronariana aguda 6.Fração de  
ejeção do ventrículo esquerdo

USP/FM/DBD-503/19

Responsável: Erinalva da Conceição Batista, CRB-8 6755

## **Compromisso com a Sustentabilidade Ambiental**

---

Esta Tese de Doutorado ajudou a combater as mudanças climáticas efetuando o cálculo de suas emissões de gases de efeito estufa (GEE).

Compensou suas emissões através da compra de créditos de carbono de projeto de REDD+ na Amazônia, contribuindo assim para um mundo mais sustentável.

Optamos pela impressão gráfica em frente-e-verso para a preservação de recursos naturais.

GEE aproximados 10.146 tCO<sub>2</sub>e  
Compra de 11 créditos de carbono do projeto REDD+

---

*Dedicatória*

---



*A Deus, que ilumina a minha família e me  
deslumbra todos os dias.*

*À Jana, minha esposa, companheira de todas  
as horas, meu ponto de equilíbrio. Sem o seu amor,  
sua dedicação incondicional à família e sua forma  
positiva de encarar a vida, eu nada seria.*

*Aos meus filhos, Lucca e Guilherme, razão do  
meu viver e do meu amor incondicional.*

*Ao meu pai, Luís Alberto, minha referência,  
minha inspiração eterna, meu herói.*

*À minha mãe, Célia, pilar de sustentação da  
família. Minha fonte de amor, espiritualidade,  
carinho e nas horas mais difíceis, meu porto seguro.*

*Aos meus irmãos, Luís Roberto e Luís  
Fernando, exemplos de amizade, carinho, amor e  
integridade.*

*Agradecimentos especiais*

---

*Ao Professor Doutor Pedro Alves Lemos Neto, pela dedicação, orientação e principalmente, pelo exemplo de determinação com a qual exerce a medicina, são inspirações para a vida.*

*Ao Professor Doutor Sergio Timerman, sua inteligência, sua perspicácia, seu entusiasmo pela ciência e seus conselhos tornaram possível esta tese. Obrigado por compartilhar a sua linha de pesquisa comigo.*

*Ao Professor Doutor Expedito Eustáquio Ribeiro da Silva, exemplo de dedicação à família e à profissão. Obrigado por ter acreditado em mim e por ter dado apoio incondicional aos meus projetos profissionais e pessoais.*

*Agradecimientos*

---

*Ao Professor Doutor Marco Costa, meu orientador estrangeiro, fonte de admiração por sua competência profissional e liderança natas.*

*Ao Professor Doutor Roberto Kalil Filho, pela oportunidade e apoio para a realização desta tese.*

*Ao Professor Doutor Fábio Biscegli Jatene, fonte de inspiração pela dedicação irrestrita ao trabalho e aos pacientes.*

*Ao Professor Doutor José Carlos Nicolau, fonte de sabedoria, excelência e compromisso com a ciência de mais elevado nível. Inspiração como médico e cujos sábios conselhos reverberam em toda a extensão desta tese.*

*À Professora Doutora Ludhmila Abrahão Hajjar, sua competência, sua devoção ao trabalho e aos pacientes são fontes de inspiração. Foi você que acreditou em mim e me incentivou a encarar novos desafios.*

*Ao Professor Carlos Eduardo Rochitte, seu entusiasmo pela ciência e orientação engrandecem essa Universidade.*

*Ao Professor Doutor Luis Augusto Ferreira Lisboa, seus conselhos e amizade contribuíram muito para meu crescimento como pessoa e profissional.*

*Ao Professor Doutor José Otávio Auller Júnior, por ter me orientado e dado apoio à minha jornada ao exterior.*

*Ao Professor Doutor Múcio Tavares Oliveira Júnior, exemplo de competência profissional e por ter me dado o apoio necessário à realização deste projeto.*

*À amiga Doutora Natali Schiavo Giannetti, seus conselhos ajudaram muito o desenvolvimento deste projeto e sua dedicação aos pacientes é inspiradora.*

*Aos colegas do setor de Hemodinâmica e Cardiologia Intervencionista do InCor, Doutores Antonio Esteves Filho, Carlos M. Campos, Celso*

*Kiyoshi Takimura, Fábio Augusto Pinton, Fábio Conejo, Gilberto A. Marchiori, Henrique Barbosa Ribeiro, José Mariani Jr., Leonardo de Paula, Luiz Junya Kajita, Marcus Nogueira da Gama, Micheli Zanotti Galon, Pedro Eduardo Horta, Pedro Nicz, Pedro Melo, Santiago Raul Arrieta, Sílvio Zalc e Neuza Lopes, pelo companheirismo, dedicação ao ensino, pioneirismo e excelência no tratamento dos pacientes.*

*Ao amigo Professor Doutor Paulo Rogério Soares, pelos conselhos e por todo apoio, sua dedicação, carinho e atenção aos pacientes me inspiram e me fazem crescer como pessoa e como profissional.*

*Aos amigos Doutores Felipe Gallego Lima, Luciano Baracioli, Roberto Rocha Giraldez, Fernando Ganem, Fernando Reis Menezes, Alexandre Soeiro, Sérgio Jallad e Claudia Yanet Bernoche, pela esperança e por toda ajuda com a logística e sobretudo nas madrugadas. Vocês são exemplos de dedicação, compaixão pelos pacientes e sem vocês esta tese não seria concluída.*

*A toda a equipe de enfermagem que participou da Hipotermia Terapêutica no InCor, sobretudo Alaíde, Ana, Carol, Carlos, Cíntia, Marcelo, Valdir e*

*Vanessa, pela competência e ajuda nas madrugadas em que passamos juntos realizando os procedimentos. Sua dedicação aos pacientes e profissionalismo são os responsáveis por transformar o InCor em um centro de pioneirismo e excelência singular.*

*Aos colegas do grupo da Coronária do InCor, com carinho especial à secretária Marilu Bueno Teixeira de Carvalho, que me ajudou em todos os momentos da confecção da tese, o meu muito obrigado.*

*À querida amiga Enfermeira Marian Keiko Frossard Lima, sem a sua brilhante ajuda, apoio no desenvolvimento logístico e extrema competência esse projeto não aconteceria. Obrigado por estar ao meu lado nesses 10 anos e por ter acreditado nesse projeto até o fim.*

*Ao Professor Doutor Luiz Henrique Gowdak, pela sobriedade em relação aos riscos do projeto e por ter acreditado na conclusão deste trabalho apesar dos momentos difíceis. Sua dedicação aos pacientes é inspiradora.*



*Ao Doutor Guilherme Ferragut Attizzani,  
fonte de energia inesgotável e dedicação  
incondicional aos pacientes, por ter me concedido a  
oportunidade de uma experiência inesquecível no  
exterior.*

*Ao Professor Doutor Hiram Grando Bezerra,  
que atingiu a conciliação perfeita entre a ciência e a  
prática clínica, por ter acreditado na minha  
competência e me concedido oportunidade de linha  
de pesquisa no CoreLab de reconhecimento  
internacional.*

*Ao amigo Doutor Gabriel Tensol Rodrigues  
Pereira, o Anjo da Guarda que Deus colocou no meu  
caminho no exterior, exemplo de dedicação  
profissional, pela ajuda em todos os momentos,  
principalmente em minha adaptação à nova cultura  
americana. E por ter recuperado milagrosamente a  
presente tese deletada no meio daquela  
desesperadora madrugada!*

*Aos amigos membros do Core Lab Anas Fares,  
Armando Vergara-Martel, Elder Iarossi Zago,  
Patrícia Ely Pizzato, Richard Sukeena, Robert Wyza  
e Vladislav Zimin, exemplos de dedicação à  
pesquisa, por terem me acolhido com todo o carinho.*

*À equipe de Cardiologia do Hospital Samaritano, por me tratar com tanto carinho e por acreditar no meu trabalho, colocando a vida de seus pacientes em minhas mãos.*

*À equipe de enfermagem da hemodinâmica do InCor, sobretudo ao Toni Santos, Margarete, Renata e Michele, pela dedicação e carinho aos pacientes, e por toda ajuda na realização dos procedimentos de hipotermia.*

*Aos funcionários do Setor de Hemodinâmica e Cardiologia Intervencionista do InCor, em especial à Sra. Paula Souza, por toda ajuda, pela competência e pelo carinho com os pacientes.*

*À amiga Enfermeira Tathiane Facholi Polastri, exemplo de dedicação ao ensino e por toda ajuda na simulação dos procedimentos e principalmente na correria da vida real, por estar sempre à disposição e me ajudar na correria inerente à urgência dos procedimentos de hipotermia.*

*À coordenação equipe de enfermagem do InCor, sobretudo a Edina Silva, Fátima Gil, Vanessa Salai, Luiz Felipe, Sílvia Teixeira, Sônia Nakazato e*

*Jurema Palomo, pela ajuda, competência e carinho  
com os pacientes e comigo.*

*À secretária Deunides, pelo carinho e ajuda  
em todos os momentos.*

*A toda a comissão científica do InCor, liderada  
pela querida amiga Renata do Val, por ter me dado  
motivação e por toda ajuda para a confecção desta  
tese.*

*À amiga enfermeira Rosimeire Oliveira, por  
todo carinho e por ter me ajudado com a  
organização dos dados e logística dos equipamentos.*

*À equipe da Zoll Circulation, sobretudo ao  
Uday Illindala, Sartaj Sangha e Mary Anne, por  
terem me acompanhado nessa jornada de 10 anos  
que culminou na tese.*

*Ao Professor Doutor Michael Dae, pelos  
conselhos, orientações e ajuda na confecção desta  
tese.*

*À Mestre em Estatística Anne Dee, pelo profissionalismo, empenho e dedicação nas análises estatísticas.*

*Aos membros do Pronto Socorro, Unidade Coronária (UCo), Unidade de Terapia Intensiva (UTI), Recuperação Cirúrgica (Rec) e Enfermaria do InCor, por todos os esforços prestados, pela paciência e prontidão nas horas mais difíceis e, sobretudo, pelo profissionalismo e carinho com os pacientes.*

*A toda equipe de Ressonância Magnética Cardíaca, sobretudo aos doutores Bernardo, Priscila e Giovanna, pela ajuda com a obtenção, envio e interpretação das imagens, obrigado pelo empenho e profissionalismo.*

*Aos residentes de Cardiologia Intervencionista do InCor, pela ajuda e agilidade durante os procedimentos, e pela dedicação ao trabalho.*

*Às funcionárias da pós-graduação do Instituto do Coração, em especial a Neusa Rodrigues Dini e Juliana Lattari Sobrinho Pagni, pela eficiência, dedicação e paciência.*

*À amiga Rita de Cássia Boro Ferreira, pela ajuda na logística e transporte do dispositivo de hipotermia dos Estados Unidos para o InCor, você é um exemplo de dedicação à família, obrigado por todo carinho.*

*À amiga Evelinda Trindade, que me auxiliou com todos os requerimentos regulatórios nacionais e internacionais para tornar esse projeto viável, o meu muito obrigado.*

*À equipe de Farmácia do InCor, em especial ao Dr. Valter Santos, por toda ajuda na obtenção das medicações do estudo e pela agilidade nos momentos mais urgentes.*

*Epígrafe*

---

***“A mente que se abre a uma nova ideia  
jamais voltará ao seu tamanho original.”***

***Albert Einstein***

*Normatização adotada*

---



Esta tese está de acordo com as seguintes normas, em vigor no momento desta 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 e Valéria Vilhena. 3ª ed. São Paulo: Divisão de Biblioteca e Documentação; 2011.

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

*Sumário*

---

	Pág.
<b>LISTA DE TABELAS.....</b>	
<b>LISTA DE FIGURAS.....</b>	
<b>SUMMARY.....</b>	
<b>1 INTRODUÇÃO.....</b>	<b>1</b>
<b>2 OBJETIVOS.....</b>	<b>6</b>
2.1 Objetivos.....	7
<b>3 REVISÃO DA LITERATURA.....</b>	<b>8</b>
3.1 Dados Pré-Clínicos.....	9
3.2 Estudos Clínico Prévios.....	11
3.3 Histórico do Sistema Endovascular ZOLL™ Proteus.....	15
<b>4 MÉTODOS.....</b>	<b>18</b>
4.1 Requerimentos Regulatórios.....	19
4.1.1 Financiamento.....	20
4.2 Desenho do Estudo.....	20
4.2.1 Fase Piloto.....	20
4.2.2 Fase de Randomização.....	21
4.3 População de Pacientes.....	22
4.4 Desfechos do Estudo COOL-MI InCor.....	23
4.4.1 Desfechos Primários.....	23
4.4.1.1 Desfechos Primários de Segurança.....	23
4.4.1.1 Desfechos Primários de Efetividade.....	24
4.4.2 Desfechos Secundários.....	24
4.4.2.1 Desfechos Secundários de Segurança.....	24
4.4.2.2 Desfechos Secundários de Efetividade.....	25
4.5 Critérios de Elegibilidade.....	26

---

4.5.1	Critérios de Inclusão.....	26
4.5.2	Critérios de Exclusão.....	27
4.5.3	Cuidados Agudos e Triagem no Pronto Socorro.....	29
4.6	Termo de Consentimento Livre e Esclarecido.....	30
4.7	Randomização.....	31
4.8	Procedimentos de Tratamento.....	32
4.8.1	Medicações do Estudo.....	32
4.8.2	Grupo Hipotermia: ICP + Hipotermia por 1 ou 3 horas.....	33
4.8.3	Grupo Controle - ICP apenas.....	36
4.8.4	Ressonância Magnética Cardíaca.....	36
4.8.5	Procedimentos Antes da Alta Hospitalar.....	39
4.8.6	Seguimento Clínico.....	39
4.9	Cronograma do Estudo.....	41
4.10	Encerramento Precoce do Estudo.....	41
4.11	Sistema de Gerenciamento Temperatura Endovascular ZOLL™ Proteus.	41
4.11.1	Cateter Proteus®.....	43
4.11.2	Cassete Proteus®.....	44
4.11.3	Console Proteus®.....	45
4.11.4	Cateter (“Probe”) de Temperatura Endovascular Proteus®.....	46
4.12	Análise Estatística.....	47
<b>5</b>	<b>RESULTADOS.....</b>	<b>49</b>
5.1	Fase Piloto.....	50
5.2	Fase de Randomização.....	53
5.2.1	Fluxograma do Estudo.....	53
5.2.2	Características Demográficas.....	54
5.2.3	Características Peri-Procedimento.....	56
5.2.4	Desfechos Primários.....	59
5.2.5	Desfechos Secundários.....	66

---

5.2.6	Eventos Adversos.....	68
<b>6</b>	<b>DISCUSSÃO.....</b>	<b>72</b>
6.1	Fase Piloto.....	74
6.2	Fase de Randomização.....	75
6.3	Perspectivas.....	87
<b>7</b>	<b>LIMITAÇÕES DO ESTUDO.....</b>	<b>89</b>
<b>8</b>	<b>CONCLUSÕES.....</b>	<b>92</b>
<b>9</b>	<b>REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....</b>	<b>94</b>
<b>10</b>	<b>APÊNDICES.....</b>	<b>110</b>

**Listas**

---

	Pág.
<b>Tabela 1.</b> Dados demográficos da população total do estudo.....	22
<b>Tabela 2.</b> Características clínicas, angiográficas e peri-procedimento da Fase Piloto.....	50
<b>Tabela 3.</b> Descrição das temperaturas centrais e após 18 minutos de hipotermia entre os pacientes que receberam (SSR) ou não (NSSR) solução salina resfriada a 1-4°C.....	51
<b>Tabela 4.</b> Comparação das variações de temperatura entre os grupos que receberam (SSR) ou não (NSSR) solução salina resfriada a 1-4°C.....	52
<b>Tabela 5.</b> Características clínicas e angiográficas nos grupos hipotermia e controle pela análise ATT.....	55
<b>Tabela 6.</b> Características peri-procedimento no grupo hipotermia terapêutica na análise ATT.....	57
<b>Tabela 7.</b> Dados de Ressonância Magnética Cardíaca de acordo com a análise ATT.....	63
<b>Tabela 8.</b> Eventos adversos na análise ATT.....	69
<b>Tabela D1.</b> Características clínicas e angiográficas de acordo com a análise ITT.....	118
<b>Tabela D2.</b> Características peri-procedimento de acordo com a análise ITT.....	118
<b>Tabela D3.</b> Resultados da Ressonância Nuclear Magnética Cardíaca de acordo com a análise ITT.....	120
<b>Tabela D4.</b> Dados de Ressonância Magnética Cardíaca de acordo com a análise ATT.....	121

---

	Pág.
<b>Figura 1.</b> Fluxograma do desenho do estudo.....	21
<b>Figura 2.</b> Imagem de realce tardio (late gadolinium) evidenciando infarto do miocárdio extenso na parede anterior do ventrículo esquerdo (setas vermelhas).....	38
<b>Figura 3.</b> Sistema de Gerenciamento de Temperatura Endovascular ZOLL™ Proteus.....	42
<b>Figura 4.</b> Cateter endovascular Proteus®.....	43
<b>Figura 5.</b> Cateter endovascular Proteus®.....	44
<b>Figura 6.</b> Console Proteus®.....	44
<b>Figura 7.</b> Tela do console Proteus® (esquerda) com respectiva temperatura central medida através do cateter de temperatura (“probe”) endovascular Proteus® (direita).....	47
<b>Figura 8.</b> Fluxograma final do estudo. ITT = Análise “ <i>Intention-to-treat</i> ”; ATT = Análise “ <i>As-Treated</i> ” .....	54



	Pág.
<b>Gráfico 1.</b> Comparação de curvas de resfriamento entre o antigo sistema Reprieve™ e o novo sistema GTO™, evidenciando um resfriamento mais rápido com o novo sistema de maior potência...	16
<b>Gráfico 2.</b> Comparação de variações de temperatura entre os grupos SSR e NSSR utilizando curva normalizada e ajustado pelo método dos resíduos mínimos absolutos.....	52
<b>Gráfico 3.</b> Comparação dos diferentes intervalos de tempo desde o início dos sintomas até a reperfusão coronária entre o grupo hipotermia e o grupo controle de acordo com a análise ATT.....	59
<b>Gráfico 4.</b> Distribuição dos diferentes tempos porta-balão entre os pacientes do grupo hipotermia e do grupo controle de acordo com a análise ATT.....	60
<b>Gráfico 5.</b> Comparação do tempo porta-balão entre o grupo hipotermia e o grupo controle na (A) análise ATT e (B) análise ITT.....	61
<b>Gráfico 6.</b> Variação de temperatura nos grupos hipotermia e controle. A) Análise ATT; B) Análise ITT.....	62
<b>Gráfico 7.</b> Tamanho do infarto medido através de imagem de ressonância magnética cardíaca aos 30 dias. A) Análise ATT; B) Análise ITT.....	65
<b>Gráfico 8.</b> Fração de ejeção do ventrículo esquerdo (FEVE) média através de imagem de ressonância magnética cardíaca aos 30 dias. A) Análise ATT; B) Análise ITT.....	66
<b>Gráfico 9.</b> Tamanho do infarto no subgrupo de pacientes com infarto de parede anterior medido através de imagem de ressonância magnética cardíaca aos 30 dias. A) Análise ATT; B) Análise ITT.....	67
<b>Gráfico 10.</b> Comparação entre subgrupos de pacientes submetidos a 1h ou 3h de hipotermia aos 30 dias através da análise ATT. A) Tamanho do infarto; B) Fração de ejeção.....	68



**ANOVA** – Análise de Variância

**ANVISA** – Agência Nacional de Vigilância Sanitária

**ATT** – Análise pelo Princípio “Conforme Tratamento” (*As-Treated*)

**CAPPesq** – Comissão de Ética para Análise de Projetos de Pesquisa

**CAPES** – Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior

**CONEP** – Comissão Nacional de Ética em Pesquisa

**CK-MB** – Isoenzima MB da creatinina quinase

**CPK** – Isoenzima da creatinina quinase

**DA** – Artéria Descendente Anterior

**DE** – Departamento de Emergência

**DAC** – Doença arterial coronária

**DAP** – Dupla Antiagregação Plaquetária

**DOTA** – Ácido tetraazacyclododecane-tetraacetic

**ECG** – Eletrocardiograma

**FA** – Fibrilação Atrial

**FE** – Fração de Ejeção

**FEVE** – Fração de Ejeção do Ventrículo Esquerdo

**HT** – Hipotermia Terapêutica

**IAM** – Infarto Agudo do Miocárdio

**IAMCSST** – Infarto agudo do miocárdio com supra-desnivelamento do segmento ST

**ICP** – Intervenção Coronária Percutânea

**IMC** – Índice de Massa Corpórea

**ISM** – Índice de Salvamento Miocárdico

**ITT** – Análise pelo Princípio de Intenção de Tratamento (*Intention-To-Treat*)

**LRI** – Lesão de Reperusão após Isquemia

**MACE** – Eventos cardíacos adversos maiores

**MeR** – Miocárdio em Risco

**PDSE** – Programa de Doutorado-Sanduiche no Exterior

**RMc** – Ressonância Magnética Cardíaca

**SCA** – Síndrome Coronária Aguda

**SPECT** – Tomografia Computadorizada por Emissão de Fóton Único

**TCLE** – Termo de Consentimento Livre e Esclarecido

**TCA** – Tempo de Coagulação Ativado

**TI** – Tamanho do Infarto

**TPB** – Tempo Porta-Balão

**UTI** – Unidade de Terapia Intensiva

**VE** – Ventrículo Esquerdo

**Resumo**

---

Dallan LAP. Hipotermia como terapêutica adjuvante à intervenção coronária percutânea em pacientes com infarto agudo do miocárdio: Estudo COOL-MI InCor. [Tese]. São Paulo: Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo; 2019.

**Introdução:** A hipotermia terapêutica (HT) reduz os danos causados pela síndrome de lesão de reperfusão pós isquemia (LRI) nas paradas cardiorrespiratórias e já tem seu papel estabelecido nos pacientes com morte súbita, entretanto seu papel no infarto do miocárdio com supradesnivelamento do segmento ST (IAMCSST) permanece controverso. Os objetivos deste estudo foram investigar a segurança, a viabilidade e a eficácia em 30 dias da indução rápida de hipotermia terapêutica como terapêutica adjuvante à intervenção coronária percutânea (ICP), em pacientes com IAMCSST anterior e inferior. **Métodos:** Trata-se de um estudo unicêntrico, prospectivo, intervencionista, controlado e randomizado, com dois braços, com pacientes internados no departamento de emergência (DE) dentro de 6 horas do início dos sintomas, apresentando IAMCSST anterior ou inferior e elegíveis para ICP. Os indivíduos foram randomizados para o grupo hipotermia (ICP primária + HT) ou para o grupo controle (ICP primária) na proporção 4:1. A HT foi induzida pela administração de 1L de solução salina fria a 1-4°C associada ao Sistema Proteus®, por resfriamento por pelo menos 18 minutos antes da reperfusão coronária com temperatura-alvo de 32±1°C. Manutenção de HT por 1 a 3 horas e reaquecimento ativo a uma taxa de 1°C/h por 4h. Os desfechos primários de segurança foram a factibilidade da HT na ausência de I) atraso do tempo porta-balão (TPB); e II) eventos adversos cardíacos maiores (MACE) aos 30 dias após a randomização. Os desfechos primários de efetividade foram o tamanho do infarto e a fração de ejeção do ventrículo esquerdo (FEVE) aos 30 dias. Foi realizada uma análise estatística “conforme tratamento” (*as-treated* – ATT). **Resultados:** Foram incluídos 50 pacientes, 35 (70%) randomizados para o grupo hipotermia e 15 (30%) para o grupo controle. A idade média foi de 58 ± 12 anos, 78% homens, e as doenças associadas foram 60% hipertensão, 42% diabetes e 72% dislipidemia. A parede miocárdica comprometida foi anterior em 38% e inferior em 62%, e os vasos culpados foram LAD (40%), RCA (38%) e LCx (18%). Houve resfriamento bem-sucedido em todos os 35 pacientes com tentativa de HT (100%), com temperatura endovascular média na reperfusão coronária de 33,1°C ± 0,9°C. A média do TPB foi de 92,1 min ± 20,5 min no grupo hipotermia e 87 min ± 24,4

min no grupo controle. A diferença absoluta de 5,1 min não foi estatisticamente significativa ( $p=0,509$ ). As taxas de MACE foram semelhantes entre os ambos os grupos (21,7% vs 20% respectivamente,  $p=0,237$ ). Na comparação entre os grupos hipotermia e controle, não se observaram diferenças estatisticamente significativas aos 30 dias entre o tamanho médio do infarto ( $13,9\% \pm 8\%$  vs  $13,8\% \pm 10,8\%$ , respectivamente,  $p=0,801$ ) ou a média da FEVE final ( $43,3\% \pm 11,2\%$  vs  $48,3 \pm 10,9\%$ , respectivamente;  $p=0,194$ ). Conclusões: A hipotermia como terapia adjuvante à ICP primária no IAMCSST é factível e pode ser implementada sem atraso no tempo até a reperfusão coronária. A hipotermia mostrou-se segura em relação à incidência de MACE em 30 dias. Entretanto, houve maior incidência de arritmia e de infecção intra-hospitalar no grupo hipotermia, sem aumento de mortalidade. Em relação à eficácia, não se observou diferença no tamanho do infarto ou da FEVE aos 30 dias que sugira proteção miocárdica adicional com a HT. Identificação ClinicalTrials.gov: NCT02664194.

**Descritores:** hipotermia terapêutica; infarto agudo do miocárdio com supradesnível do segmento ST; oclusão coronária; intervenção coronária percutânea; síndrome coronária aguda; fração de ejeção do ventrículo esquerdo.

**Summary**

---



Dallan LAP. Cooling as an adjunctive therapy to percutaneous intervention in acute myocardial infarction: *COOL-MI InCor* Trial [Thesis]. São Paulo: Faculdade de Medicina. Universidade de São Paulo; 2019.

Introduction: Therapeutic hypothermia (TH) reduces the damage caused by post-ischemia reperfusion injury (IRI) syndrome in cardiopulmonary arrest and has already established its role in patients with sudden death, however its role in ST-segment elevation myocardial infarction (STEMI) remains controversial. The objectives of this study were to investigate the safety, feasibility and 30-day efficacy of rapid induction of therapeutic hypothermia as adjunctive therapy to percutaneous coronary intervention (PCI) in patients with anterior and inferior STEMI. Methods: This was a prospective, controlled, randomized, two-arm, prospective, interventional, interventional study of patients admitted to the emergency department (ED) within 6 hours of onset of angina, with anterior or inferior STEMI eligible for ICP. The subjects were randomized to the hypothermia group (primary PCI + TH) or to the control group (primary PCI) at a 4:1 ratio. TH was induced by the administration of 1L cold saline at 1-4°C associated with the Proteus® System, by cooling for at least 18 minutes before the coronary reperfusion with a target temperature of 32 ± 1°C. Maintenance of TH for 1 to 3 hours and active reheating at a rate of 1°C/h for 4h. Primary safety outcomes were the feasibility of TH in the absence of I) door-to-balloon (DTB) delay; and II) major adverse cardiac events (MACE) within 30 days after randomization. The primary outcomes of effectiveness were infarct size and left ventricular ejection fraction (LVEF) at 30 days. An as-treated (ATT) statistical analysis was performed. Results: Fifty patients were included, 35 (70%) randomized to the hypothermia group and 15 (30%) to the control group. The mean age was 58 ± 12 years, 78% men, and associated diseases were 60% hypertension, 42% diabetes and 72% dyslipidemia. The compromised myocardial wall was anterior in 38% and inferior in 62%, and the culprit vessels were LAD (40%), RCA (38%) and LCx (18%). All 35 patients attempted TH (100%) had successful cooling, with mean endovascular coronary reperfusion temperature of 33.1°C ± 0.9°C. The mean DTB was 92.1 min ± 20.5 min in the hypothermia group and 87 min ± 24.4 min in the control group. The absolute difference of 5.1 min was not statistically significant (p = 0.509). MACE rates were similar between both groups (21.7% vs 20% respectively, p = 0.237). In the comparison between the hypothermia and control groups, no statistically significant differences were observed

at 30 days between mean infarct size ( $13.9\% \pm 8\%$  vs  $13.8\% \pm 10.8\%$ , respectively,  $p = 0.801$ ) or mean final LVEF ( $43.3\% \pm 11.2\%$  vs  $48.3 \pm 10.9\%$ , respectively;  $p = 0.194$ ). Conclusions: Hypothermia as an adjunctive therapy to primary PCI in STEMI is feasible and can be implemented without delay in coronary reperfusion. Hypothermia was safe regarding the incidence of MACE at 30 days. However, there was a higher incidence of arrhythmia and in-hospital infection in the hypothermia group, with no increase in mortality. Regarding efficacy, there was no difference in infarct size or LVEF at 30 days that would suggest additional myocardial protection with TH. ClinicalTrials.gov: NCT02664194.

**Keywords:** Therapeutic hypothermia; ST elevation myocardial infarct; coronary occlusion; percutaneous coronary intervention; acute coronary syndrome; left ventricle ejection fraction.

# **1 Introdução**

---

A doença cardíaca coronária complicada por infarto agudo do miocárdio (IAM), de acordo com o DATASUS<sup>1</sup>, continua sendo uma das principais causas de morte no Brasil e no mundo. O IAM ocorre mais comumente quando uma artéria coronária oclui por trombo após a ruptura de uma placa aterosclerótica. Os fatores que podem afetar o tamanho do infarto subsequente incluem a duração da isquemia, o tamanho do território de isquemia, o fluxo sanguíneo colateral e a taxa metabólica do miocárdio. De acordo com Piegas et al.<sup>2</sup>, as sequelas a longo prazo do IAM incluem remodelamento ventricular, perda da função ventricular, insuficiência cardíaca congestiva, arritmias e morte súbita.

O tamanho do infarto é um dos principais preditores de desfecho, e a redução do tamanho do infarto é um objetivo importante da pesquisa atual.<sup>3</sup> A recanalização de emergência da artéria relacionada ao IAM por intervenção coronária percutânea (ICP) primária é o tratamento de escolha no infarto do miocárdio com supradesnivelamento do segmento ST (IAMCSST) e reduz o tamanho do infarto, alterando a história natural da doença.<sup>4,5,6</sup>

Apesar dos melhores resultados que vêm sendo obtidos com a melhoria dos desfechos dos pacientes que apresentam IAM, e apesar da alta efetividade da reperfusão miocárdica precoce com o uso da terapia trombolítica ou da ICP primária, a morbidade e mortalidade do IAM continua sendo alta.<sup>4,5,6</sup> De acordo com Yellon et al.<sup>7</sup>, isso ocorre porque a reperfusão, ou seja, a restauração do fluxo sanguíneo para o miocárdio isquêmico por si só pode induzir uma lesão através de reperfusão do miocárdio, denominada "lesão de reperfusão após isquemia" (LRI), e que pode ser prevenida através do tratamento iniciado após a restauração do fluxo sanguíneo. Tem sido proposto que 50% do tamanho final do infarto pode ser determinado pela LRI.<sup>7</sup>

A lesão por reperfusão é um evento multifatorial ainda pouco compreendido.<sup>7-</sup>

<sup>13</sup> De acordo com Colbourne et al.<sup>14</sup>, a HT leve vem sendo estudada por muitos anos como uma terapia potencial para as lesões de isquemia e reperfusão. Nos últimos anos, vem sendo observado o desenvolvimento de uma vasta literatura reportando tanto ensaios laboratoriais quanto ensaios clínicos de hipotermia terapêutica leve pós-reperfusão no tratamento de doenças tão diversas como a parada cardíaca, acidente vascular cerebral e infarto do miocárdio, entre outros.

De acordo com Hausenloy et al.<sup>9</sup>, ao contrário de agentes farmacológicos isolados, a HT tem o potencial de modificar e melhorar as múltiplas vias que provocam lesões. A hipotermia terapêutica é considerada o melhor tratamento conhecido atualmente para o tratamento das lesões de isquemia e reperfusão.

A HT já é amplamente difundida e utilizada no tratamento da morte súbita, após a parada cardiorrespiratória. De acordo com as diretrizes brasileiras e internacionais de ressuscitação,<sup>15-21</sup> todo paciente comatoso após parada cardiorrespiratória em ritmo fibrilação ventricular / taquicardia ventricular sem pulso (classe de recomendação I, nível de evidência B), ou em qualquer outro ritmo (classe de recomendação I, nível de evidência C) deve ser submetido à hipotermia terapêutica, com temperatura entre 32 e 36°C, pelo período de pelo menos 24 horas após atingir a temperatura alvo. Com isso, há redução tanto dos desfechos neurológicos adversos quanto na mortalidade total.

Dessa forma, como a HT traz benefícios neurológicos para pacientes após parada a cardiorrespiratória,<sup>22-24</sup> corroborando o seu papel como intervenção terapêutica padrão nesses casos, tem-se postulado que os mecanismos envolvidos na neuro-proteção podem contribuir para a proteção na isquemia miocárdica.<sup>25,26</sup> A HT como tratamento adjuvante ao infarto agudo do miocárdio é promissora, porém a

maneira ideal de indução de HT e a sua recomendação rotineira ainda são controversas, com diversas publicações contraditórias na literatura médica.<sup>27-33</sup>

A HT reduz as LRI e o tamanho do infarto em modelos animais de infarto agudo do miocárdio se iniciada antes da reperfusão coronária. Estudos em humanos indicam benefícios, porém eles ainda não foram confirmados, provavelmente em decorrência de resfriamento miocárdico insuficiente e dos efeitos adversos sistêmicos causados pela hipotermia. Entretanto, existem diversas publicações e fortes evidências de que pacientes em vigência de infarto agudo do miocárdio com supra-desnivelamento do segmento ST (IAMCSST) que estejam com temperatura corporal inferior a 35°C no momento da reperfusão coronária apresentem benefícios relacionados à redução do tamanho do infarto.<sup>22,34,35</sup>

De acordo com Duncker et al.<sup>36</sup>, Hale et al.<sup>37,38</sup>, Götberg et al.<sup>39</sup>, Dae et al.<sup>40</sup>, Erlinge et al.<sup>41</sup>, estudos experimentais em diferentes espécies animais mostraram que a HT leve, induzida antes da recanalização de uma artéria coronária com oclusão aguda, reduz o tamanho do infarto. De acordo com Miller et al.<sup>42</sup>, e Burns et al.<sup>21</sup>, o resfriamento antes da reperfusão, portanto, pareceu um tratamento complementar promissor para a ICP primária no IAMCSST para reduzir o tamanho do infarto e melhorar o resultado clínico. Apesar das evidências experimentais promissoras, com exceção do estudo RAPID MI-ICE<sup>43</sup>, estudos clínicos randomizados, incluindo COOL MI<sup>44</sup>, ICE-IT<sup>45</sup>, CHILL MI<sup>46</sup>, e VELOCITY<sup>47</sup>, não conseguiram demonstrar uma redução significativa no tamanho do infarto, embora o resfriamento endovascular tenha sido seguro e bem tolerado.

Apesar dos resultados neutros, a análise subsequente *post hoc* de subgrupos dos estudos COOL MI<sup>44</sup>, e ICE-IT<sup>45</sup>, e a análise combinada<sup>35</sup> dos estudos RAPID MI-

ICE e CHILL MI mostraram redução significativa no tamanho do infarto em um subgrupo de pacientes com IAMCSST em parede anterior que foram resfriados a temperaturas inferiores a 35°C antes da reperfusão coronária. Consequentemente, os benefícios da hipotermia terapêutica poderiam ser alcançados em pacientes adequadamente selecionados usando um sistema de resfriamento rápido para diminuir a temperatura central suficientemente antes da abertura da artéria relacionada ao infarto.

**2 Objetivos**

---



## **2.1 Objetivos**

Os objetivos deste estudo foram investigar a segurança, a viabilidade e a eficácia em 30 dias da indução rápida de hipotermia terapêutica como método adjuvante à intervenção coronária percutânea, em pacientes com IAMCSST anterior e inferior.

## **3 Revisão da Literatura**

---

### 3.1 Dados Pré-Clínicos

De acordo com Negovsky et al.<sup>8</sup>, a LRI é determinada por uma composição variada de fatores, incluindo principalmente a ação dos radicais livres de oxigênio reativo, vasculatura desordenada, lesões inflamatórias, morte celular programada, e remodelamento patológico, entre outros. A lesão por reperfusão é um evento multifatorial ainda pouco compreendido.<sup>7,11,13,48</sup> Os mecanismos subjacentes parecem envolver a enzima de recuperação quinase por lesão de reperfusão e a enzima glicogênio-sintase quinase 3 beta,<sup>5</sup> e afetam o poro de transição da permeabilidade mitocondrial, uma proteína que é formada na membrana interna, aumentando a permeabilidade mitocondrial. Até onde se sabe atualmente, a hipotermia terapêutica (HT) leve interfere com esses processos, resultando em resultados superiores em vários modelos de LRI.<sup>37,49,50</sup>

Infelizmente, a cascata natural desses eventos é desafiadora, e no final podem inviabilizar o modelo farmacológico de alvo molecular isolado. Segundo Bolli et al.<sup>10</sup>, a longa lista de agentes farmacológicos que falharam ao tentar reduzir a LRI de forma isolada inclui anti-oxidantes, bloqueadores dos canais de cálcio, anti-inflamatórios, inibidores da troca de sódio e hidrogênio, entre outros. Isto levou alguns pesquisadores inclusive a questionar a importância da lesão de reperfusão no miocárdio.

Liu Y et al.<sup>52</sup> investigaram os efeitos da hipotermia endovascular na biogênese mitocondrial em um modelo suíno de parada cardíaca prolongada, demonstrando aumento significativo de lesão e disfunção mitocondrial e miocárdica. A hipotermia endovascular promoveu uma redução da disfunção miocárdica e redução das lesões mitocondriais. A hipotermia também promoveu o aumento da biogênese mitocondrial, amplificando as expressões dos fatores coativador-1 alfa do receptor ativado por proliferador de peroxissomo (PGC-1 alfa), fator respiratório nuclear-1 (NRF-1) e NRF-2.

Duncker et al.<sup>36</sup> e Miki et al.<sup>49</sup> demonstraram uma relação dose-dependente entre a temperatura do miocárdio e o tamanho do infarto utilizando um modelo laboratorial de IAM.

Posteriormente, Dae et al.<sup>50</sup> demonstraram que a hipotermia terapêutica pode ser induzida de forma segura e rápida em modelos animais utilizando resfriamento endovascular. Hale et al.<sup>37</sup>, do mesmo grupo de pesquisadores, demonstraram posteriormente que a terapia hipotérmica iniciada tardiamente durante a isquemia e continuada por várias horas após a reperfusão melhorou significativamente o fluxo sanguíneo e reduziu zonas macroscópicas de *no-reflow* e de necrose miocárdica neste modelo. O estudo mostrou:

- Uma redução significativa do tamanho do infarto do miocárdio. O grupo submetido a hipotermia apresentou um infarto de  $21 \pm 5\%$  da área em risco, contra  $27 \pm 4\%$  da área em risco para os pacientes do grupo controle;
- Preservação da perfusão miocárdica e da viabilidade no grupo submetido a hipotermia, que foi demonstrado por exames com radioisótopos;

- Ausência de evidência de apoptose no miocárdio preservado no subgrupo submetido a hipotermia;

- Preservação adequada do débito cardíaco durante o processo de resfriamento.

De especial relevância, Götberg et al.<sup>12</sup> relataram que a hipotermia alcançada antes da reperfusão promove a diminuição do tamanho do infarto, enquanto a hipotermia iniciada no momento da reperfusão previne obstrução microvascular, mas não diminui o tamanho do infarto do miocárdio.

### **3.2- Estudos Clínicos Prévios**

Alguns ensaios clínicos foram realizados para avaliar a segurança e a eficácia em potencial da HT no IAM. Dixon et al.<sup>53</sup>, realizaram um estudo multicêntrico piloto em que 42 pacientes que se encontravam dentro das primeiras 6 horas do início dos sintomas, foram randomizados para ICP primária, com ou sem resfriamento endovascular para uma temperatura central alvo de 33°C. Eles concluíram que o resfriamento endovascular pode ser realizado de forma segura como um complemento à ICP primária, e que os ensaios clínicos para determinar a eficácia eram justificáveis, já que de acordo com Miller et al.<sup>42</sup> e Burns et al.<sup>3</sup> com a redução do tamanho do infarto, há menos eventos clínicos adversos maiores nos seis meses consecutivos.

No estudo COOL MI,<sup>44</sup> foram incluídos um total de 421 pacientes (199 controles, 193 testados, 29 randomizados) em 27 centros de investigação nos Estados

Unidos, Alemanha e Austrália. O desfecho primário de segurança do estudo foi a incidência de eventos cardíacos adversos maiores (MACE). Não houve diferença estatística neste desfecho. O desfecho primário de eficácia foi o tamanho do infarto, que foi mensurado utilizando cintilografia miocárdica – SPECT aos 30 dias. Em geral, não houve diferença observada no tamanho do infarto (% VE) entre os grupos do estudo.

Os desfechos secundários de eficácia medidos em fração de ejeção, níveis séricos da isoenzima MB da creatinina quinase (CK-MB) e resolução do supra-desnívelamento do segmento ST também não demonstraram diferença entre o grupos testado e o controle. Embora o estudo não tenha sido positivo em relação aos desfechos pré-especificados, na população de pacientes com infarto do miocárdio comprometendo a parede anterior do ventrículo esquerdo, aqueles que atingiram uma temperatura inferior a 35°C no momento da reperfusão obtiveram uma redução estatisticamente significativa no tamanho final do infarto, tanto em comparação ao grupo controle (9,3% vs 18,2%,  $p = 0,05$ ) quanto em comparação ao grupo dos pacientes com temperatura superior a 35°C (9.3% vs. 21.9%,  $p=0,01$ ).<sup>44</sup>

Aproximadamente ao mesmo tempo em que foi realizado o projeto COOL-MI, O'Neill et al.<sup>33</sup>, realizaram o estudo multicêntrico ICE-IT, que apresentava tamanho e desenho semelhantes. Embora os desfechos pré-especificados não tenham alcançado significância estatística, novamente, o subgrupo de pacientes com IAM anterior que atingiu a temperatura alvo no momento da ICP obteve uma diminuição no tamanho do infarto (12,9%) em comparação ao grupo dos pacientes com temperatura superior a 35°C (22.7%), apesar de não ter sido estatisticamente significativa ( $p=0,09$ ).<sup>33</sup>

Posteriormente, Götberg et al.<sup>43</sup>, da Universidade de Lund, na Suécia, apresentaram um relatório preliminar do estudo RAPID-MI ICE. Esta experiência envolveu 20 pacientes com infarto agudo do miocárdio, que foram randomizados para hipotermia terapêutica por resfriamento intravascular ou para um grupo controle em normotermia. O resfriamento foi realizado com uma combinação de 2L de infusão de soro fisiológico gelado e o sistema de resfriamento Phillips - InnerCool® por cateter. O desfecho foi o tamanho do infarto padronizado de acordo com o tamanho do miocárdio em risco avaliado pela ressonância magnética cardíaca utilizando imagens em T2 e realce tardio com gadolínio. Embora o tamanho da amostra tenha sido relativamente pequeno, o estudo produziu uma série de resultados com potencial importância:

1º) Foi possível que se atingisse uma temperatura corporal inferior a 35°C antes da reperfusão, sem atraso significativo no tempo desde a admissão até a cinecoronariografia.

2º) Houve redução relativa significativa de 38% do tamanho do infarto em relação ao miocárdio em risco nos pacientes submetidos à hipotermia, em comparação com o grupo controle em normotermia ( $p=0,04$ ).

3º) Houve também diminuição significativa do pico e da curva de troponina T no grupo submetido a hipotermia terapêutica em relação ao grupo controle.

Noc et al.<sup>54</sup> apresentaram dados corroborando esses estudos, mostrando uma redução absoluta de 7,1% e uma redução relativa de 30% no tamanho do infarto do miocárdio quando os pacientes encontravam-se em hipotermia terapêutica, com temperatura média de 33,6°C no momento da reperfusão coronária, em relação aos

pacientes em normotermia. Entretanto, essa diferença não foi estatisticamente significativa ( $p=0,31$ ).

Já Villablanca et al.<sup>55</sup> publicaram uma metanálise incluindo seis estudos clínicos randomizados (Dixon et al.<sup>53</sup>; RAPID MI-ICE<sup>43</sup>; COOL MI<sup>44</sup>; ICE-IT<sup>33</sup>; CHILL MI<sup>46</sup> e VELOCITY<sup>47</sup>), totalizando 819 pacientes, demonstrando que a hipotermia terapêutica parece ser segura em pacientes com IAMCSST. Essa mesma metanálise mostrou que o benefício foi limitado à redução do tamanho do infarto em pacientes com comprometimento da parede anterior, sem efeito demonstrável sobre mortalidade por todas as causas, infarto do miocárdio recorrente ou insuficiência cardíaca. Entretanto, demonstrou-se que não houve diferenças significativas entre o grupo hipotermia terapêutica e o grupo controle em relação a arritmias malignas, edema pulmonar ou sangramentos maiores.

Inicialmente, utilizavam-se as imagens em medicina nuclear, com cintilografia SPECT, que demonstrou estar correlacionada com os desfechos clínicos padronizados. Especificamente, as diferenças significativas no tamanho do infarto, medido com SPECT, são preditoras de desfechos clínicos, tais como sobrevida, reinfarto e desenvolvimento de insuficiência cardíaca. Nos últimos anos, a redução do tamanho do infarto do miocárdio comparada ao miocárdio em risco e medida pela ressonância magnética cardíaca (RMc) com imagem padrão T2 e realce tardio com gadolínio, tem sido proposta como superior ao SPECT e tem sido utilizada como desfecho clínico em diversos estudos.<sup>43,56,57</sup> A ressonância magnética possui melhor sensibilidade e maior precisão, permitindo uma melhor medição do tamanho do infarto, e foi escolhida para a utilização no estudo clínico COOL-MI InCor.



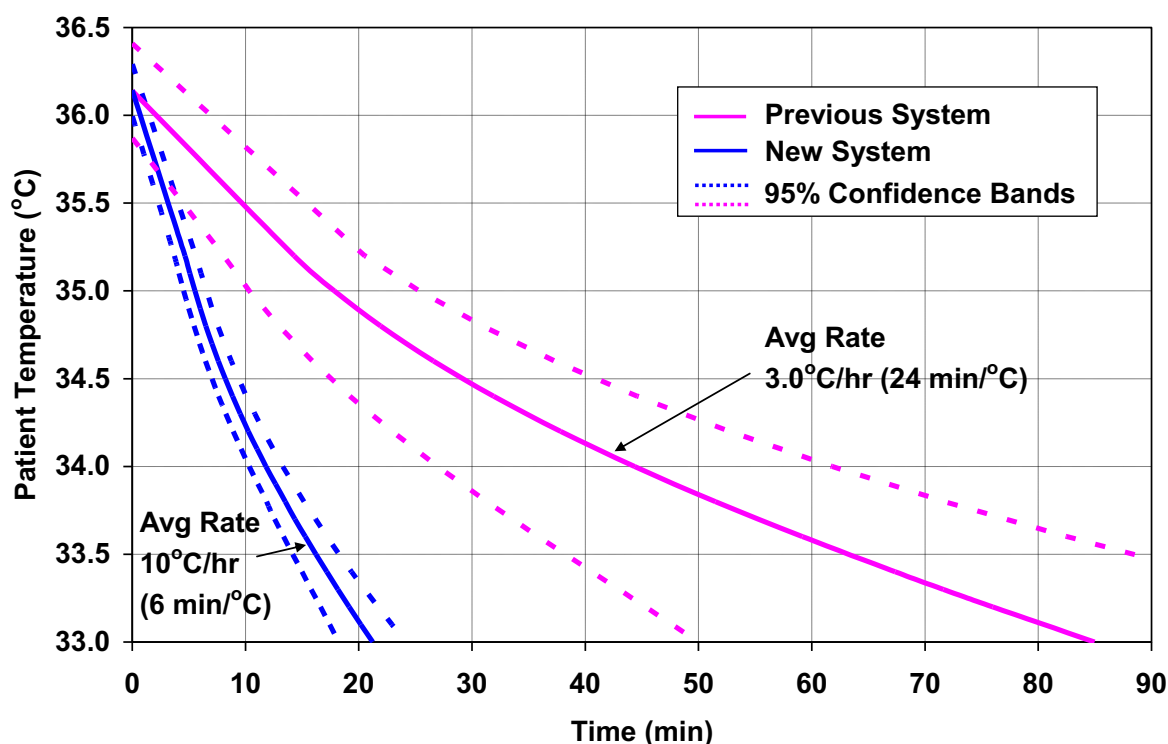
Portanto, os estudos acima mencionados demonstraram que os sistemas endovasculares de refrigeração são seguros, bem tolerados e facilmente integrados no processo de tratamento dos pacientes submetidos à intervenção percutânea no infarto agudo do miocárdio. No entanto, o desfecho primário de eficácia, que foi a redução do tamanho do infarto final, não foi alcançado na maioria desses estudos. A falta de eficácia foi provavelmente o resultado de: 1) pacientes não terem sido suficientemente resfriados antes de reperfusão; e 2) falta de sensibilidade do desfecho de imagem para mudanças no tamanho do infarto.

### **3.3- Histórico do Sistema de Gerenciamento de Temperatura Endovascular ZOLL™ Proteus**

O sistema de controle endovascular de temperatura tem sido estudado em várias versões diferentes de produtos. Como os resultados pré-clínicos e clínicos mostraram viabilidade, o produto foi desenvolvido para ser condizente com a demanda clínica. Inicialmente, a empresa Radiant Medical™ desenvolveu o sistema Reprieve™ para uso no estudo clínico COOL-MI.<sup>44</sup> Este dispositivo possuía uma potência efetiva de resfriamento de 180 Watts. O estudo COOL-MI foi neutro na variável de resultado primário, e um subgrupo de análise *ad hoc* constatou que a maioria dos pacientes não apresentavam temperaturas abaixo de 35°C no momento da reperfusão, indicando necessidade de maior poder de refrigeração e maior velocidade de resfriamento.

Estes resultados, combinados com outros estudos de investigação pré-clínicos, levaram ao desenvolvimento do Sistema de GTO™, que possuía 460 Watts de performance de refrigeração. A empresa Radiant Medical® foi adquirida pela empresa

ZOLL™ em setembro de 2007. Os dados dos estudos clínicos não publicados COOL-MI II e COOL-RCN (140 pacientes com o Sistema GTO™) foram colocados à disposição da empresa ZOLL™, e sua análise confirmou que o Sistema GTO™ oferecia um resfriamento mais rápido e controlado em pacientes acordados – Gráfico 1.



**Gráfico 1.** Comparação de curvas de resfriamento entre o antigo sistema Reprieve™ e o novo sistema GTO™, evidenciando um resfriamento mais rápido com o novo sistema de maior potência

Desde 2007, a empresa ZOLL™ aperfeiçoou o sistema GTO™, o que culminou com o dispositivo que foi utilizado neste protocolo. Trata-se do Sistema de Gerenciamento de Temperatura Endovascular ZOLL™ Proteus (ZOLL™ Medical Corporation, Chelmsford, Massachusetts, Estados Unidos). De acordo com as

especificações técnicas, ele é significativamente mais potente (taxa de resfriamento de 9,6°C/hora, 430 Watts de potência) do que o sistema utilizado anteriormente Reprive® (taxa de resfriamento de 3,3°C/hora, potência de 180 Watts – Radiant Medical®, Redwood City, Califórnia, Estados Unidos) usado no estudo COOL MI<sup>24</sup>, em 2002, e mais potente do que o sistema InnerCool® Accutrol® (taxa de resfriamento de 3,6°C/hora, 175 Watts – ZOLL™ Medical Corporation) utilizado nos estudos ICE-IT<sup>24</sup>, em 2005, RAPID MI-ICE<sup>22</sup>, em 2010, e CHILL MI<sup>25</sup>, em 2014.

Com esse equipamento mais potente, esperar-se-ia a obtenção de um resfriamento adequado, com temperaturas inferiores a 35°C no momento da reperfusão, idealmente objetivando-se temperaturas ao redor de 33°C no momento da recanalização coronária e, desse modo, que fosse possível obter uma proteção miocárdica adequada no momento da reperfusão.

## **4 Métodos**

---

Este foi um estudo clínico prospectivo, randomizado, intervencionista e unicêntrico realizado no Instituto do Coração do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo.

#### **4.1 Requerimentos regulatórios**

Este projeto foi desenvolvido de acordo com os requerimentos regulatórios para pesquisa clínica no Brasil (Resolução do CNS 196/96 do Conselho Nacional de Saúde e Comissão Nacional de Ética em Pesquisa, CONEP, sob o número 16568, e Resolução Nº 39, de 5 de junho de 2008, da Agência Nacional de Vigilância Sanitária, ANVISA) e do Comitê de Ética em Pesquisa do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, CaPPesq, sob o número 0242/11, sdc 357510/164; internacionais (21 CFR Part 812 *Investigational Device Exemptions*, EN540 *Clinical Investigation of Medical Devices For Human Subjects*, 21 CFR Part 56 *Institutional Review Boards*, 21 CFR Part 50 *Protection of Human Subjects* dos Estados Unidos) e da Declaração de Helsinki. Todos os pacientes foram incluídos no estudo após serem informados sobre o tipo de procedimento, seus riscos e benefícios, e após assinarem o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido. O trabalho foi publicado no website ClinicaTrials.gov sob o número NCT02664194.

#### **4.1.1 Financiamento**

O trabalho obteve o apoio financeiro da empresa ZOLL™ Circulation, através do fornecimento dos dispositivos e dos cateteres de hipotermia terapêutica, e apoio da Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior - Brasil (CAPES) –Código de Financiamento 001, através do Programa de Doutorado Sanduíche no Exterior -.PDSE – Universidade de São Paulo e Case Western Reserve University / University Hospitals Cleveland Medical Center.

#### **4.2 Desenho do Estudo**

Foram estudados, em uma série prospectiva e randomizada (4:1), 50 pacientes com IAMCSST anterior e inferior, que foram designados para o grupo hipotermia terapêutica (ICP + resfriamento) ou para o grupo controle (ICP apenas).

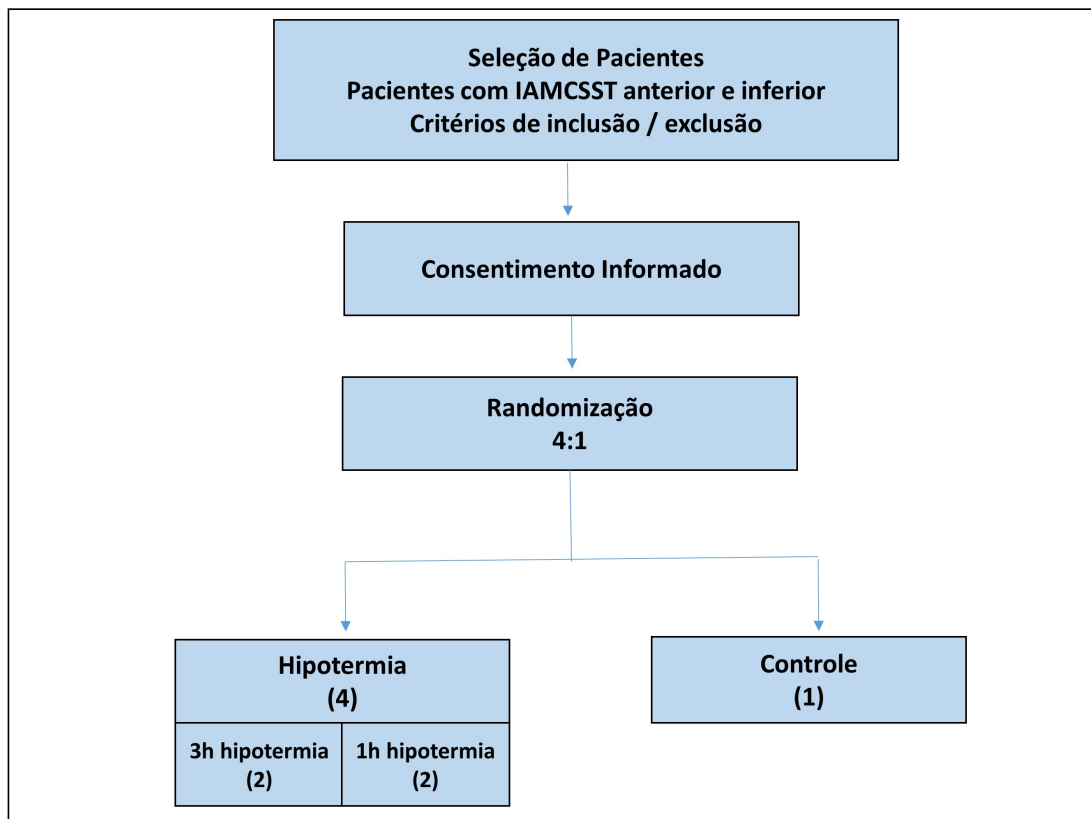
##### **4.2.1 Fase Piloto**

Na fase piloto, a logística de registro e tratamento dos pacientes foi avaliada. Foi analisado e determinado o local ideal para o resfriamento dos pacientes na logística do tratamento do IAMCSST utilizada no InCor. Foram feitas simulações de tratamento, desde o departamento de emergência, passando pelo laboratório de cateterismo, até a unidade de terapia intensiva, para que uma logística ideal fosse constituída, definida e otimizada, e para que não houvesse nenhum tipo de impacto no tempo porta-balão (TPB). Todos os pacientes em fase de inclusão foram resfriados por 3 horas. Nessa

fase, foram incluídos 10 pacientes, e ela foi concluída no momento em que a logística ideal de tratamento foi definida.

#### 4.2.2 Fase de Randomização

Na fase de randomização, foram randomizados pacientes que preencheram os critérios de elegibilidade, sendo randomicamente designados para o grupo hipotermia por 3 horas (ICP + resfriamento), grupo hipotermia por 1 hora (ICP + resfriamento) e para o grupo controle (ICP apenas) em uma proporção de 2:2:1 (Figura 1).



**Figura 1.** Fluxograma do desenho do estudo

### 4.3 População de Pacientes

A população de pacientes consistiu de 50 indivíduos. A idade média foi de 58  $\pm$  10 anos, predominantemente do sexo masculino (78%), hipertensão arterial (60%), diabetes mellitus tipo 2 (42%) e dislipidemia (72%). Houve predomínio de pacientes de alto risco de acordo com as médias dos escores de risco TIMI (3,6  $\pm$  1,9), Grace (119  $\pm$  28) e escore de risco de sangramento ROXANA (15,3  $\pm$  6,3). Observou-se predominantemente comprometimento da parede inferior (62%), e a artéria coronária descendente anterior (DA) foi o vaso culpado predominante em 40%, seguido pela artéria coronária direita (CD) em 38% e artéria circunflexa (Cx) em 18% dos pacientes.

O fluxo TIMI inicial foi  $\leq$  1 em 90% dos casos, e o fluxo TIMI final após o procedimento foi  $\geq$  2 em 98% dos casos. Do total, 47 pacientes (94%) foram submetidos à intervenção coronária percutânea primária (ICP). Entre os três pacientes que não foram submetidos à ICP primária, o primeiro evoluiu a óbito antes de ser submetido à cinecoronariografia, o segundo apresentou fluxo TIMI 3 em um cenário multiarterial, e no terceiro foi diagnosticada miocardite. As características demográficas são mostradas na Tabela 1.

**Tabela 1.** Dados demográficos da população total do estudo.

Dados demográficos	Total (n=50)
Número de pacientes	50 (100%)
Idade média (anos)	58 ( $\pm$ 10)
Sexo masculino	39 (78%)
Peso (Kg)	80.1 ( $\pm$ 16)
IMC	28.3 ( $\pm$ 6)
Hipertensão	30 (60%)
Diabetes Tipo 2	21 (42%)
Dislipidemia	36 (72%)
Tabagismo	27 (54%)
História prévia de DAC	39 (78%)



Escore de risco GRACE	119 ( $\pm$ 28)
Escore de risco TIMI	3,6 ( $\pm$ 1,9)
Escore de risco ROXANA	15,3 ( $\pm$ 6,3)
Tempo Porta-Balão (TPB)	88,5 ( $\pm$ 21,2)
IAM Parede Anterior	19 (38%)
IAM Parede Inferior	31 (62%)
Artéria Culpada	
Artéria DA	20 (40%)
Artéria CD	19 (38%)
Artéria Cx	9 (18%)
Fluxo inicial TIMI 0-1	45 (90%)
Fluxo inicial TIMI 2-3	49 (98%)

IMC: Índice Massa Corpórea; DAC: Doença Arterial Coronária; TPB: Tempo Porta-Balão; IAM: Infarto Agudo do Miocárdio; DA: Artéria Descendente Anterior; CD: Artéria Coronária Direita; Cx: Artéria circunflexa; FEVE: Fração de Ejeção do Ventrículo Esquerdo.

#### 4.4 Desfechos do Estudo COOL-MI InCor

##### 4.4.1 Desfechos Primários

##### 4.4.1.1 Desfechos Primários de Segurança

Os desfechos primários de segurança foram a factibilidade da hipotermia terapêutica como terapia adjuvante à ICP no cenário do IAMCSST na ausência de:

- I- Atraso do tempo porta-balão;
- II- Eventos adversos maiores em até 30 dias após a randomização de eventos cardíacos adversos maiores (MACE), definidos como:
  - a. Morte relacionada a complicações cardiovasculares
  - b. IAM recorrente ou
  - c. Necessidade de revascularização do vaso-alvo

#### **4.4.1.2 Desfechos Primários de Efetividade**

Os desfechos primários de efetividade foram:

I- Tamanho do infarto, medido por ressonância magnética cardíaca utilizando imagem padrão T2 e realce tardio com gadolínio aos 30 dias.

II- Preservação da fração de ejeção conforme determinado pelo exame de ressonância magnética cardíaca aos 30 dias após a randomização.

#### **4.4.2 Desfechos Secundários**

##### **4.4.2.1 Desfechos Secundários de Segurança**

Os desfechos secundários de segurança foram a incidência, em até 30 dias após a randomização, ou após a alta (o que fosse mais tardio), de:

- I. Todas as causas de mortalidade
- II. Composição de eventos adversos, definidos como:
  - a. Todas as causas de mortalidade
  - b. IAM recorrente
  - c. Necessidade de revascularização do vaso alvo
  - d. Acidente vascular cerebral
  - e. Choque cardiogênico
  - f. Embolia pulmonar
  - g. Fibrilação ventricular

- h. Complicações vasculares necessitando de cirurgia
- i. Sangramento que necessitasse de transfusão de 1 ou mais unidades de concentrados de hemácias

III. Complicações potencialmente relacionadas ao implante ou uso do Sistema ZOLL™ (por exemplo: hematoma, punção venosa, complicações vasculares que necessitassem de cirurgia, hemorragia, infecção de ferida operatória, infecção sistêmica, trombose venosa profunda, embolia pulmonar), e

IV. Complicações potencialmente relacionadas ao resfriamento (por exemplo, desconforto térmico, isquemia miocárdica, coagulopatias, arritmias, hipotensão e edema pulmonar).

#### **4.4.2.2 Desfechos Secundários de Efetividade**

Os seguintes desfechos secundários de efetividade foram analisados:

- I. Avaliação, em até 30 dias após a randomização, ou após a alta (o que fosse mais tardio), do subgrupo de pacientes com IAM anterior;
- II. Avaliação de todos os pacientes resfriados durante a fase piloto, randomizados para receber 1 litro de solução salina resfriada a 4°C ou nenhuma solução salina resfriada na chegada ao hospital;
- III. Comparação de uma hora de hipotermia versus três horas de hipotermia, ambos com reaquecimento ativo, em relação à redução do tamanho do infarto, ajustado para o miocárdio em risco, por ressonância magnética cardíaca utilizando imagem padrão T2 e realce tardio com gadolínio aos 5 e 30 dias.

## **4.5 Critérios de Elegibilidade**

Os pacientes foram triados para os seguintes critérios de inclusão e exclusão. Uma resposta "não" a qualquer critério de inclusão desqualificava o paciente. Uma resposta "sim" a qualquer critério de exclusão desqualificava o paciente para a participação nesse estudo.

### **4.5.1 Critérios de Inclusão**

1. Paciente com idade  $\geq 18$  anos.
2. O paciente deve ter os sintomas consistentes com infarto agudo do miocárdio (dor no peito, ou seja, dor no braço, etc) e sem melhora com nitroglicerina, com início dos sintomas superior a 30 minutos, mas inferior a seis horas antes de sua entrada no pronto-socorro.
3. IAM em parede anterior ou inferior com elevação do segmento ST  $\geq 1$  mm em duas ou mais derivações contíguas.
4. O paciente deve ser elegível para a ICP.
5. A expectativa de tempo até que o paciente seja submetido à ICP deve permitir, pelo menos, 30 minutos de resfriamento antes da ICP.
6. O paciente concorda e está disposto a assinar o termo de consentimento informado para participar do estudo clínico.

#### 4.5.2 Critérios de Exclusão

1. Infarto do miocárdio prévio.
2. Parada cardiorrespiratória ressuscitada ou fibrilação atrial antes da chegada ao InCor, ou apresenta estratificação de risco Killip II a IV, incluindo choque cardiogênico.
3. Dissecção de aorta ou precisa de cirurgia cardíaca de emergência ou qualquer outro procedimento invasivo diferente de ICP.
4. Histórico conhecido de insuficiência cardíaca congestiva, insuficiência hepática ou insuficiência renal grave.
5. Febre (temperatura > 37,5°C) ou infecção recente com febre nos últimos 5 dias.
6. Cirurgia de revascularização miocárdica prévia.
7. Acidente vascular cerebral recente, nos últimos 90 dias.
8. Descompensação cardiopulmonar no caminho para o hospital.
9. Contra-indicações à hipotermia, como por exemplo discrasias sanguíneas que possam acarretar trombose (por exemplo crioglobulinemia), hipersensibilidade conhecida a hipotermia, ou doenças vasoespásticas, como por exemplo histórico de doença de Raynaud ou tromboangeíte obliterante.
10. Hipersensibilidade conhecida ou contra-indicação à aspirina, heparina, ou a hipersensibilidade ao contraste, que não podem ser adequadamente pré-medicados.

11. Histórico conhecido de diátese sanguínea, coagulopatia, anemia falciforme, ou recusa transfusão de sangue.
12. Altura < 1,5 m.
13. Hipersensibilidade conhecida ao cloridrato de buspirona ou meperidina e/ou foi tratado com um inibidor da monoamina oxidase nos últimos 14 dias.
14. Hipotireoidismo não tratado, doença de Addison, hipertrofia prostática benigna ou estreitamento uretral, que, na opinião do médico, seria incompatível com a administração de Meperidina.
15. Pacientes com filtro na veia cava.
16. Expectativa de vida pré-infarto < 1 ano devido a condições médicas subjacentes ou comorbidades pré-existentes.
17. Histórico conhecido de uso de drogas ou dependência de álcool, ou não tem capacidade para compreender ou seguir as instruções.
18. Atualmente matriculado no estudo COOL-MI ou em outro estudo de produto que não tenha concluído o desfecho primário ou clínico que interfira com os desfechos do estudo COOL-MI INCOR.
19. Apreensivo ou relutante em realizar ressonância magnética durante o seguimento, apresente claustrofobia suspeita ou confirmada, apresente alergia ao gadolínio, ou apresente Fibrilação Atrial Permanente;
20. Submetido a terapia trombolítica antes da chegada ao InCor.
21. Apresenta sinais de reperfusão coronária espontânea observada através da resolução dos sintomas ou por achados eletrocardiográficos (resolução do supra-desnívelamento do segmento ST antes da randomização) na admissão.

22. Sujeito vulnerável, no caso, em detenção (prisioneiro).

23. Sabidamente grávida ou espera engravidar antes de 1 mês de seguimento clínico.

#### **4.5.3 Cuidados Agudos e Triagem no Pronto Socorro**

Antes do início deste estudo, realizou-se o treinamento de toda equipe multidisciplinar dos departamentos de Emergência, Hemodinâmica, Unidade de Coronariopatia Aguda, Unidade de Terapia Intensiva e Radiologia. Foi orientado cuidado integral de cada paciente do estudo e enfatizada a responsabilidade compartilhada entre os Departamentos de Medicina de Emergência e Cardiologia Intervencionista, com o objetivo de uma rápida avaliação, registro e tratamento dos pacientes apropriados.

Foram delineadas as responsabilidades de cada departamento para os seguintes itens:

- Avaliação das características clínicas do paciente, sinais e sintomas;
- Assinatura de Termo de Consentimento Livre e Esclarecido;
- Revisão dos critérios de inclusão / exclusão;
- Garantia de que os procedimentos de diagnóstico requeridos pelo protocolo tenham sido disponibilizados antes da randomização para este estudo e que estivessem devidamente documentados;
- Randomização dos pacientes;
- A administração da medicação pré-tratamento;

- Consenso sobre a localização do hospital onde o Sistema Proteus® foi iniciado (sala de hemodinâmica);
- Implante do Sistema Proteus®, incluindo a inserção do cateter Proteus® na veia femoral, e indução de resfriamento, o início da reaquecimento e desligamento do sistema Proteus® e retirada do cateter para os pacientes do grupo hipotermia.

Pacientes que deram entrada no Pronto Socorro com sinais clínicos e sintomas de infarto agudo do miocárdio com supra-desnivelamento do segmento ST foram triados rapidamente e oferecidos à oportunidade de participar neste estudo clínico sem distinção de idade, gênero ou etnia.

Para garantir que os pacientes em potencial fossem abordados para participação no estudo sem viés, uma “agenda de triagem de pacientes” foi mantida no InCor durante todo o período do estudo. Essa agenda monitorou as informações demográficas básicas de cada paciente se fossem cogitados para inclusão no estudo clínico e, se excluídos, o motivo para sua exclusão.

Se todos os critérios de inclusão fossem preenchidos e quando não houvesse critérios de exclusão, um membro autorizado da equipe de investigação apresentava o estudo ao paciente e sugeria a sua inclusão.

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

Um membro autorizado da equipe de investigação explicava o estudo para o paciente e/ou representante legal. Se, após a compreensão do objetivo, os potenciais riscos e benefícios, as exigências do estudo, bem como os seus direitos como um



participante da pesquisa, o paciente aceitasse participar, o consentimento informado escrito era assinado antes da inclusão do paciente no estudo.

Neste momento, as informações a seguir foram claramente documentadas no prontuário do paciente:

- a. Hora e data da assinatura do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido, e nome da pessoa que assinou o termo.
- b. A afirmação de que o objetivo, riscos e benefícios potenciais e as exigências do estudo, bem como os seus direitos como um participante da pesquisa foram explicados e compreendidos pelo sujeito e/ou representante legal, e que o paciente tenha concordado em participar.

O TCLE foi submetido à aprovação prévia do Comitê de Ética e Pesquisa do InCor, uma cópia deste é apresentado no Apêndice A. A recusa em assinar o termo de consentimento informado tornava o paciente inelegível para o estudo.

#### **4.7 Randomização**

Para as fases de randomização, utilizou-se o sistema eletrônico *Sealed Envelope*<sup>®58</sup>, com randomização *online* instantânea dos pacientes.

O membro designado da equipe entrava no site da internet do aplicativo *Sealed Envelope*<sup>®58</sup> e, com as iniciais do paciente, ele era eletronicamente randomizado para um dos grupos do estudo. As informações contidas nesta randomização eletrônica (número de identificação do paciente e atribuição de tratamento) eram registradas no

Formulário de Relato de Caso. O site da internet e o seu conteúdo serão mantidos como parte dos registros de documentação de origem.

A inclusão no estudo ocorria no momento em que o paciente preenchesse todos os critérios de elegibilidade, assinava o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido e era então randomizado.

#### **4.8 Procedimentos de Tratamento**

1. Ligar o Sistema Proteus® tanto no Pronto Socorro quanto no laboratório de hemodinâmica.
2. Medir e gravar os sinais vitais iniciais de base, incluindo a temperatura do paciente.
3. Colher uma amostra de sangue para analisar: Troponina I, CK-MB, creatinina sérica, hemograma completo e contagem de plaquetas.

##### **4.8.1 Medicções do estudo**

As seguintes medicações foram administradas para todos os pacientes randomizados nesse estudo antes da angioplastia, independentemente do grupo em que o paciente foi randomizado.

1. Aspirina 300 mg via oral (de preferência mastigada) seguida de 100mg/dia.

2. Heparina: Todos os pacientes, independentemente da designação do tratamento, devem receber heparina intravenosa suficiente para manter um tempo de coagulação ativado (TCA)  $\geq 250$  segundos na sala de hemodinâmica.
3. Bloqueador de receptor de adenosina difosfato P2Y<sub>12</sub>, inicialmente dose de ataque de Clopidogrel 600mg, devido aos protocolos institucionais dos hospitais de origem que não dispõem dos novos bloqueadores de receptor de P2Y<sub>12</sub>, e no dia seguinte troca para Ticagrelor, com dose de ataque de 180mg, seguida de 90mg duas vezes ao dia.
4. Outros medicamentos para tratamento do IAM, a critério do Investigador.

Todos os medicamentos, as doses, frequência e via de administração foram documentados no prontuário médico.

#### **4.8.2 Grupo Hipotermia: ICP + Hipotermia por 1 ou 3 horas**

Para os pacientes randomizados para os grupos hipotermia, isto é, ICP com resfriamento adjuvante durante 1 ou 3 horas a partir do início do resfriamento, os seguintes procedimentos foram iniciados imediatamente após a inclusão para que se garantisse o resfriamento suficiente antes da ICP:

Iniciado Protocolo de supressão de tremores (Apêndice B)

1. - Buspirona 60mg VO
2. - Meperidina 1mg/Kg IV em bolus, lento (Metade dessa dose caso o paciente já tivesse recebido Morfina)
  - a. 15 minutos após a primeira dose, Meperidina 0,5mg/Kg IV em bolus, lento

- b. 15 minutos após a segunda dose, iniciar a infusão Meperidine em 25-35mg / hora, de acordo com o peso do paciente.
3. - Cobrir o paciente com uma manta de ar térmica definida para “high” (“alto fluxo” – no laboratório de hemodinâmica, a manta térmica foi girada para cobrir apenas a parte superior do corpo do paciente, de modo que, pelo menos, o pescoço e o peito fossem cobertos).

Durante o período de resfriamento, se o paciente apresentasse sinais de tremores ou desconforto, consultava-se o Apêndice B para as recomendações de manuseio e registro de qualquer incidente de tremor ou desconforto no processo de resfriamento.
4. - Inserir o cateter Proteus® na veia femoral para a colocação em veia cava inferior.
5. - Colocar um cateter de mensuração de temperatura endovascular através do cateter Proteus®.
6. - Iniciar refrigeração para uma temperatura alvo de 32°C.
7. - Para a transferência do paciente (isto é, do Pronto Socorro para a sala de hemodinâmica, e da hemodinâmica para a UTI), parar e desligar o sistema Proteus®, desconectar o cabo do sensor de temperatura do console, retirar a cassete a partir do console e transferir com o paciente. Imediatamente voltar a ligar o sistema e reiniciar o resfriamento à chegada.
8. - Realizar ICP primária.
9. - Monitorar e registrar os sinais vitais do paciente, incluindo a temperatura do paciente exibida no console, uma temperatura independente, pressão arterial, frequência cardíaca e respiratória, a cada 15 min ( $\pm 5$ ). durante o resfriamento até que o paciente atinja a temperatura alvo, e a cada 30 ( $\pm 10$ ) min e posteriormente,

até que o sistema Proteus® seja removido. Um exemplo de curva de resfriamento pode ser observado no Apêndice C.

10. - Obter ECG de 12 derivações 90 ( $\pm$  10) minutos e 180 ( $\pm$  10) minutos após a ICP.
11. - Manter a temperatura alvo de 32°C por 1 ou 3 horas ( $\pm$  15 minutos) após a ICP, de acordo com a randomização do paciente.
12. - Iniciar reaquecimento para uma temperatura alvo de 36°C, na taxa de 1°C / hora.
13. - Desligar e remover o cateter Proteus®.
14. - Monitorar e registrar todos os agentes farmacológicos utilizados.
15. - Medir e registrar Troponina, CK-MB a cada 8 horas ( $\pm$  2 horas) após a ICP, durante 24 horas ou mais, até que o pico fosse identificado e os valores começassem a diminuir.
16. - Monitorar e registrar todos os eventos adversos.

O tempo sintoma-porta foi definido como o intervalo de tempo entre o início dos sintomas de síndrome coronária aguda relatado pelo paciente e a sua entrada no Departamento de Emergência (DE), que foi medida de acordo com o horário de abertura da ficha de atendimento do paciente.

O tempo porta-balão foi definido como o intervalo entre a admissão do paciente no DE (“porta”) até o momento da primeira insuflação do cateter-balão na ICP primária (“balão”) ou a primeira intervenção para a recanalização coronária (por exemplo, tromboaspiração manual). No caso da ICP não ter sido executada, a referência foi o horário da primeira injeção de contraste na artéria relacionada ao infarto.

O tempo de isquemia total foi definido como a somatória entre o tempo sintoma-isquemia e o tempo porta-balão.

#### **4.8.3 Grupo Controle - ICP apenas**

Para os pacientes randomizados para o grupo controle, isto é, somente ICP (sem hipotermia adjuvante), os seguintes procedimentos foram realizados:

1. - Realizar ICP
2. - Monitorizar e gravar os sinais vitais do paciente, incluindo temperatura, pressão arterial, frequência cardíaca e frequência respiratória, a cada 30 ( $\pm 10$ ) minutos, por 6 horas após a ICP.
3. - Obter ECG de 12 derivações aos 90 ( $\pm 10$ ) minutos e 180 ( $\pm 10$ ) minutos após ICP.
4. - Monitorar e registrar todos os agentes farmacológicos.
5. - Medir e registrar Troponina, CK-MB a cada 8 horas ( $\pm 2$  horas) após a ICP, durante 24 horas ou mais, até que o pico seja identificado e os valores comecem a diminuir.
6. - Monitorar e registrar todos os eventos adversos.

#### **4.8.4 Ressonância Magnética Cardíaca (RMc)**

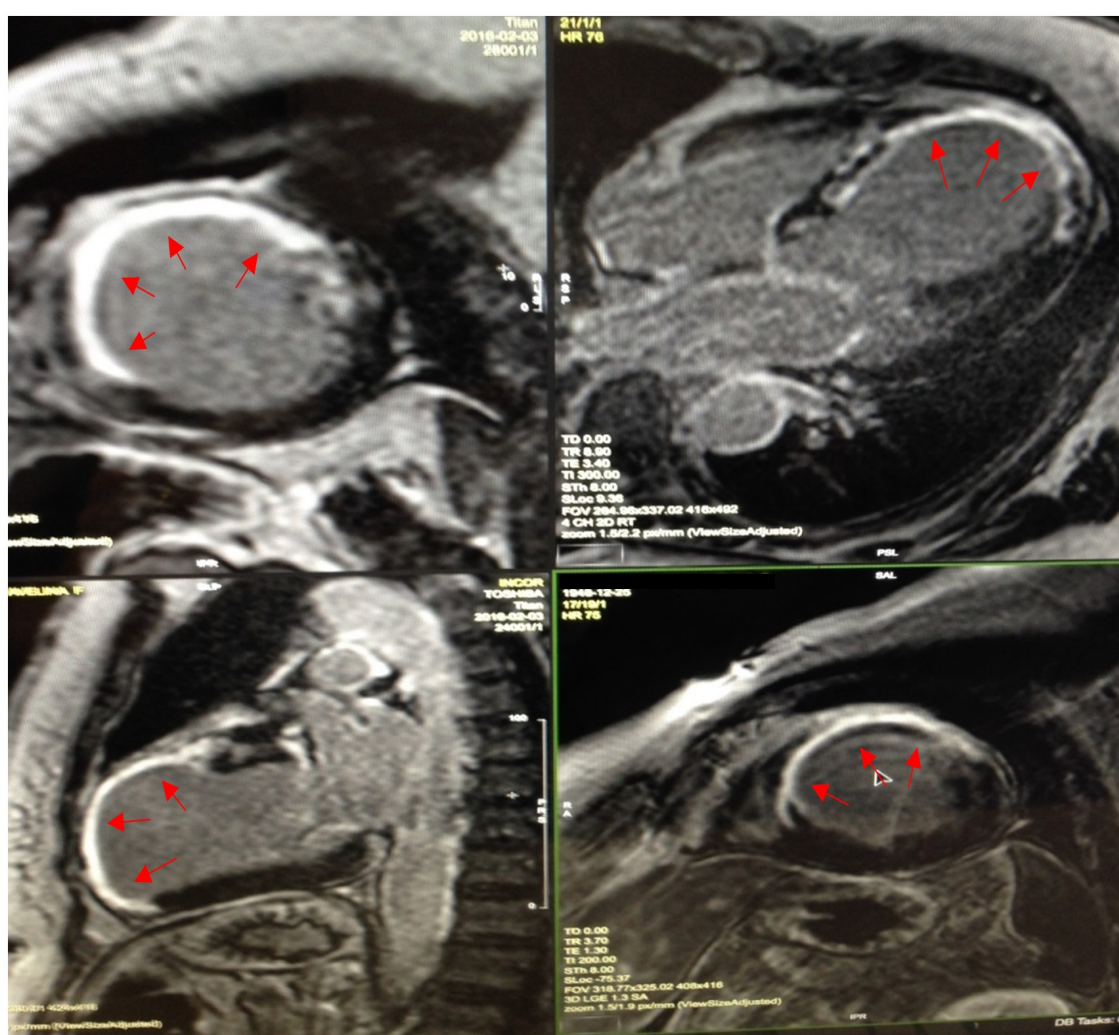
As imagens de RMc foram obtidas em um dispositivo 1,5-T de escaneamento de corpo inteiro, de quatro a seis dias após o IAM, e posteriormente entre 30 e 37 dias após o IAM. Para a análise de realce tardio, 0,2 mmol de ácido gadolínio-

tetraazacyclododecane-tetraacetic (DOTA) por quilograma foi injetado a uma taxa de 4 ml por segundo e lavado com 15 mL de solução salina. O realce tardio foi avaliado 15-20 minutos após a injeção do gadolínio-DOTA usando uma sequência de eco-gradiente de inversão-recuperação (espessura do corte 8 mm sem intervalo de corte, resolução no plano 1,5 mm × 1,5 mm). As imagens foram analisadas em cortes do eixo curto do ventrículo cobrindo toda o ventrículo esquerdo. O IAM foi diagnosticado por realce tardio (Figura 2), definido quantitativamente, por uma intensidade de sinal pós-contraste miocárdico a mais de 2 desvios-padrão maior do que a referência prévia, sem infarto do miocárdio no mesmo corte. Para todos os cortes, a massa absoluta da área infartada foi calculada de acordo com a seguinte fórmula: massa de infarto (em gramas de tecido) =  $\Sigma$  área em hiperdensidade (em centímetros quadrados) × espessura de corte (cm) × densidade específica do miocárdio (1,05 g por centímetro cúbico).

Para avaliar a função do ventrículo esquerdo (VE), as imagens foram obtidas aproximadamente cinco minutos após a injeção de contraste (espessura do corte 8 mm sem intervalo de corte, resolução temporal de 20 a 30 quadros por ciclo cardíaco, resolução no plano 1,5 mm × 1,5 mm). As imagens de cine e de realce tardio foram adquiridas na vista de eixo curto, da base ao ápice, e nas três visualizações padrão do eixo longo (visões do trato de saída do ventrículo esquerdo de duas câmaras, quatro câmaras). As análises de imagens RMc foram realizadas pelo laboratório de imagem do InCor – HCFMUSP, e por um laboratório central independente (Imacor<sup>TM</sup> AB, Lund, Suécia) usando o software de pós-processamento (Segmento EWA). Foram medidos o tamanho do infarto e a sua relação com a massa de VE e a fração de ejeção do VE.

Definiu-se Tamanho do Infarto (TI) como a massa do miocárdio (em gramas) com realce tardio por gadolínio para detecção de cicatriz ou necrose ponderada em T2, e a porcentagem do Tamanho do Infarto (%TI) como essa massa em relação à

massa total do VE. Definiu-se Área de Miocárdio em Risco (MeR) como a massa do miocárdio (em gramas) com imagem de edema ponderada em T2, e a porcentagem do Miocárdio em Risco (%MeR) como essa massa de edema em relação à massa total do VE. Definiu-se como Índice de Salvamento Miocárdico (%ISM) como a porcentagem da diferença entre a massa de MeR menos o TI em relação à massa de MeR.



**Figura 2.** Imagem de realce tardio (*late gadolinium*) evidenciando infarto do miocárdio extenso na parede anterior do ventrículo esquerdo (setas vermelhas).



#### **4.8.5 Procedimentos Antes da Alta Hospitalar**

Os seguintes procedimentos foram realizados antes da alta (até 24 horas antes da alta hospitalar) para os pacientes do grupo hipotermia e grupo controle:

1. - Revisão e registro de todos os agentes farmacológicos
2. - Realização de um ECG de 12 derivações
3. - Coletada uma amostra de sangue para análise: creatinina sérica e hemograma completo e com contagem de plaquetas
4. - Monitorados e registrados todos e quaisquer os eventos adversos
5. - Alta para o paciente conforme os procedimentos de rotina do hospital, com agendamento de RMc em 30 dias após a data de inclusão no estudo.

O coordenador da pesquisa revisou no acompanhamento com o paciente os requisitos para ajudar a garantir o cumprimento do cronograma de acompanhamento: números de telefone do paciente foram obtidos para assegurar a capacidade de contato com o paciente nos momentos necessários do seguimento clínico. Estes números de telefone incluíram todos os números da casa, do celular e do trabalho. Um número de telefone de um parente ou amigo também foi solicitado e anotado no formulário de avaliação.

#### **4.8.6 Seguimento clínico**

Os participantes foram acompanhados por 30 dias após o procedimento com consulta clínica presencial, podendo ser avaliados via telefone após 1 ano caso necessário.

Os seguintes procedimentos foram realizados entre 30 e 37 dias após a data de inclusão no estudo para todos os pacientes dos dois grupos:

1. - Medida da diminuição do tamanho do infarto, normalizado para o miocárdio em risco avaliado pela ressonância magnética cardíaca utilizando imagem padrão T2 e realce tardio do gadolínio.
2. – O valor da FEVE documentado e registrado no formulário de avaliação 30 dias após a inclusão.
3. - Medidos e registrados sinais vitais, incluindo a temperatura.
4. - Revisados os eventos adversos potenciais desde a alta até o novo procedimento.
5. - Revisados e registrados todos os agentes farmacológicos.
6. - Realizado um ECG de 12 derivações.

Todos os pacientes foram instruídos a aderir ao cronograma de acompanhamento, desde que não houvessem recusado o termo de consentimento livre e esclarecido ou tivessem falecido. Os motivos pelos quais os pacientes porventura não tiveram seguimento clínico foram anotados no formulário de avaliação pelo investigador.

Os dados obtidos durante as entrevistas por telefone foram registrados no formulário de avaliação. Quando necessário, informações adicionais foram coletadas através do contato com o médico que ficou responsável pelo atendimento do paciente.

## **4.9 Cronograma do estudo**

A inclusão dos pacientes no estudo iniciou-se em Janeiro de 2016, e foi concluída em Setembro de 2018.

## **4.10 Encerramento Precoce do Estudo**

Se os pesquisadores do estudo observassem uma aparente tendência negativa dos resultados ou eventos adversos imprevistos, o estudo poderia ser modificado ou mesmo encerrado logo após a consulta com o Comitê de Ética em Pesquisa do hospital.

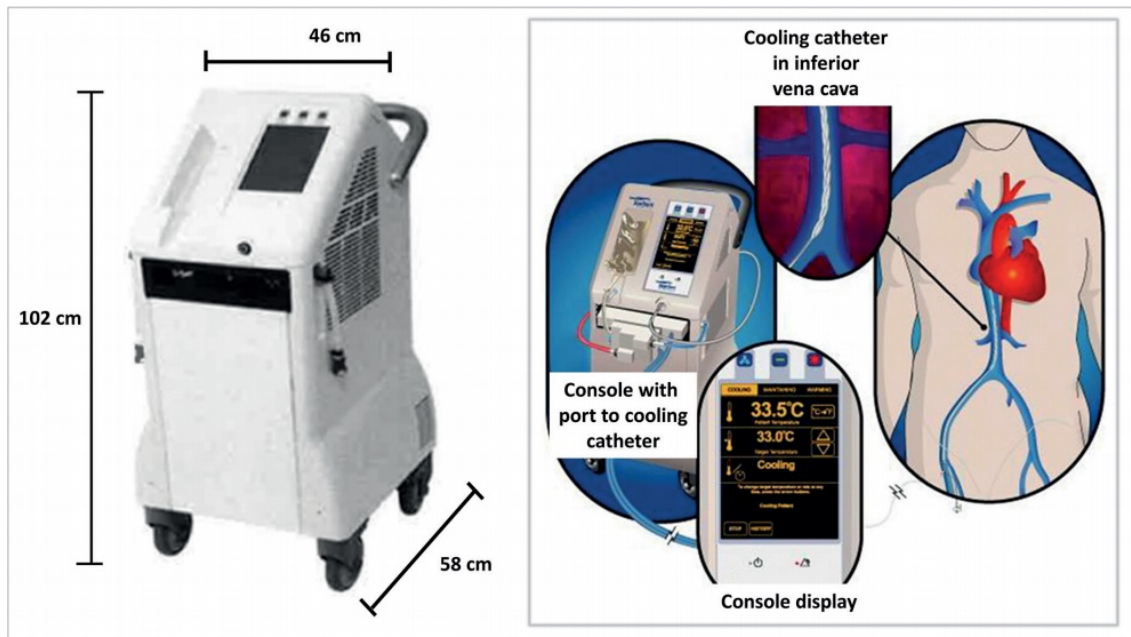
## **4.11- Sistema de Gerenciamento de Temperatura Endovascular ZOLL™ Proteus**

Um sistema de resfriamento avançado, o Sistema de Gerenciamento de Temperatura Intravascular ZOLL™ Proteus (ZOLL™ Medical Corporation, Chelmsford, Massachusetts, Estados Unidos) foi utilizado. Ele é capaz de resfriar os pacientes à temperatura alvo de forma rápida o suficiente para não provocar atrasos na reperfusão. Esse sistema consiste em três componentes:

- I) Um cateter venoso central de troca de temperatura, de uso único e cassete de troca de temperatura;
- II) Um console dirigido por microprocessador;

III) Um cateter de temperatura.

O sistema foi projetado para alcançar e manter a temperatura do paciente dentro da faixa de 32 – 37°C – Figura 3.



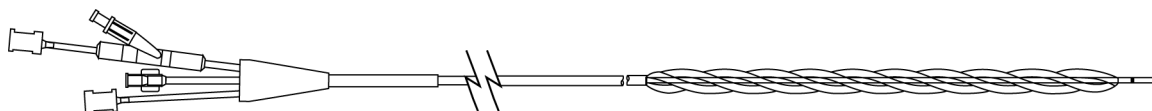
**Figura 3.** Sistema de Gerenciamento de Temperatura Endovascular ZOLL™ Proteus.

Uma solução salina estéril fria ou quente é continuamente circulada no interior do cateter, e dessa forma, resfriando ou aquecendo o sangue que flui e entra em contato com a parte externa do cateter, sem a necessidade de administração de líquidos ao paciente. A solução salina é transportada do cateter para o cassete (acoplado ao console) através de linhas de extensão isoladas. A cassete tem um elemento de troca integral de temperatura e uma bomba que se acopla ao console para refrigerar ou aquecer o soro que está sendo bombeado através do circuito fechado composto pelo cassete e pelo cateter.

#### 4.11.1- Cateter Proteus®

O Cateter Proteus® é um cateter endovascular de troca de calor constituído por um balão com três lobos espiralados e enrolados entre si em sua porção distal a partir de um eixo multi-lúmen, de uso único e revestido por heparina. O cateter é projetado para inserção na veia cava inferior a partir da veia femoral através de um introdutor 12 F hemostático. O cateter tem um lúmen de circulação de fluidos, um lúmen de retorno do líquido, um porta fio-guia na extremidade proximal do cateter e um lúmen exclusivo para acomodar fios-guia com diâmetros de até 0,038".

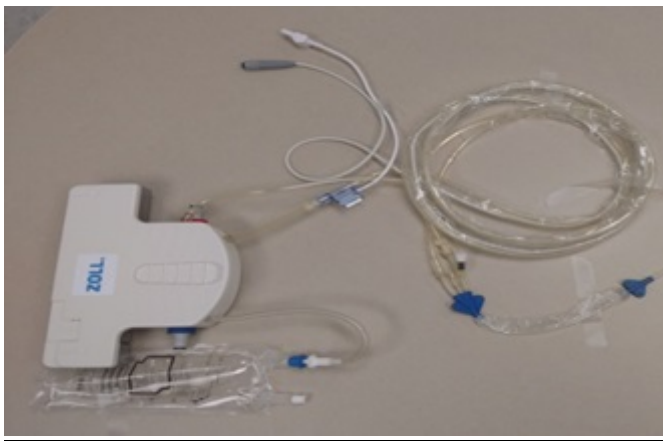
A parte expansível do balão do cateter tem um diâmetro circunscrito de 16,0 mm e um comprimento de 25cm durante a operação do sistema. O cateter possui marcadores radiopacos montados na extremidade distal e proximal da porção do cateter balão. A extremidade distal do cateter tem uma ponta macia atraumática. Os lúmens de aporte e retorno de fluidos do cateter estão conectados ao cassete através de linhas de extensão isoladas de 2 metros de comprimento. Um fio-guia de aço inoxidável de 0,038" e 145 cm de extensão com uma ponta macia está incluído no pacote – Figura 4.



**Figura 4.** Cateter endovascular Proteus®.

#### 4.11.2- Cassete Proteus®

O Cassete Proteus®, de uso único, é constituído por um elemento de troca de calor, uma bomba, um acoplador da bomba para fazer a interface com a unidade motora no console e as linhas de fluidos para interface com o fluido de transferência de calor que circula no interior do console. O Cassete foi projetado para ser removido do console portátil, sem a necessidade de retirada do cateter do paciente, e dessa forma permitindo que o cateter permaneça no paciente durante todo o trajeto através do hospital, para facilitar a movimentação do paciente para outras localidades onde o controle da temperatura possa continuar sendo realizado através do mesmo produto central portátil, ou através de outro produto – Figura 5.



**Figura 5.** Cassete Proteus®.

#### 4.11.3- Console Proteus®

O Console Proteus® é constituído de módulos termoeletrônicos em estado sólido, uma unidade motora, dois sistemas de detecção de nível de líquido e de microprocessadores duplos. Uma mistura de polipropileno glicol com água circula dentro do produto para proporcionar a troca de calor com o circuito do fluido salino do cassete. Esta tecnologia, juntamente com o microprocessador de controle proporcional de temperatura tanto da solução salina quanto do paciente, apresenta as seguintes características:

- Uma temperatura alvo designada para o paciente entre 32-37°C é mantida com variação máxima de  $\pm 0,3^{\circ}\text{C}$ , sem aumento ou diminuição.
- Cálculo contínuo e exibição de informações, em todas as condições de iluminação ambiente, da temperatura real do paciente, temperatura alvo, e da taxa de resfriamento / aquecimento.
- Sistema redundante de segurança para desligar o equipamento e alertar os usuários em relação a superaquecimento demasiado do paciente, escape de solução salina, falha dos sensores, ou falha de funcionamento elétrico ou mecânico.
- O console central executa automaticamente uma verificação de hardware e software de diagnóstico de todas as funções e sistemas de segurança quando inicializado.
- Taxas máximas de resfriamento e aquecimento variam de paciente para paciente, dependendo do débito cardíaco do paciente, tamanho, peso, temperatura e umidade, o tipo e a anestesia administrada, o uso combinado com mantas térmicas de reaquecimento ativo ou outros aparelhos de refrigeração, exposição de cavidade corporal ao ambiente durante cirurgia, entre outros fatores – Figura 6.

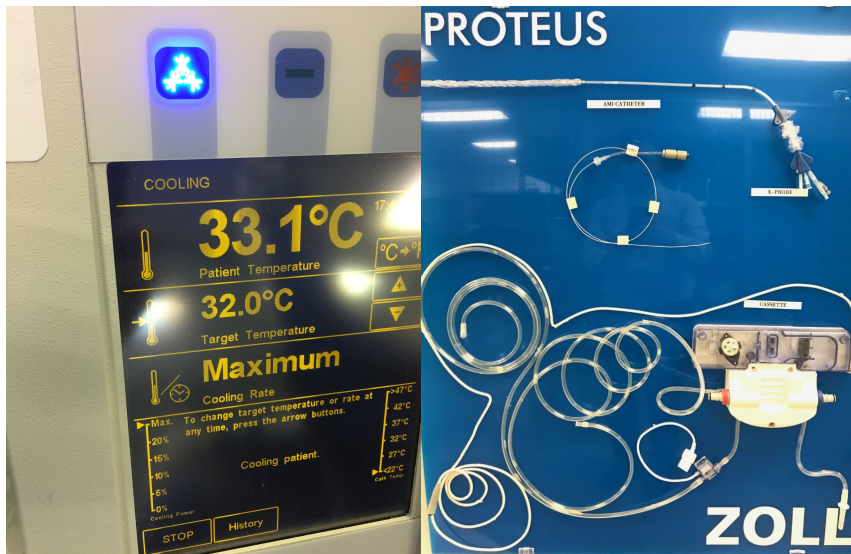


**Figura 6.** Console Proteus®

#### **4.11.4- Cateter (“Probe”) de temperatura endovascular Proteus®**

O Sistema Proteus® mede a temperatura central do paciente através de um “probe” (cateter) endovascular com saída dupla revestido por heparina, que é avançado através do lúmen do fio-guia após o cateter Proteus® ter sido implantado – Figura 7.





**Figura 7.** Tela do console Proteus® (esquerda) com respectiva temperatura central medida através do cateter de temperatura (“probe”) endovascular Proteus® (direita).

#### 4.12 Análise estatística

Este foi um estudo clínico randomizado, com dois grupos, para avaliar a segurança e a viabilidade da hipotermia terapêutica em comparação com uma estratégia convencional de ICP. Pelo caráter exploratório desse estudo, um número amostral de 50 pacientes foi arbitrariamente selecionado e múltiplos cenários com resultados hipotéticos foram projetados para avaliar o potencial dessa população para fornecer resultados significativos. Não foi realizado cálculo formal de tamanho de amostra.

A randomização foi realizada através de um sistema eletrônico instantâneo *Sealed Envelope*.<sup>58</sup> Os dados coletados foram armazenados e gerenciados por meio do sistema *Clindex*, uma segura base de dados em nuvem *on-line*.

Neste estudo, a avaliação da significância foi calculada com número e proporção com intervalo de confiança exato de 95%. Para todas as características clínicas, angiográficas, peri-procedimentos e resultados de segurança, foram calculados média, desvio padrão, mediana, faixa ou frequência e proporção. As variáveis categóricas foram descritivamente apresentadas em tabelas contendo frequências absolutas (n) e relativas (%). A associação entre elas foi avaliada com o teste qui-quadrado, da razão de verossimilhança ou teste exato de Fisher. Para variáveis contínuas, incluindo a relação entre tamanho do infarto / massa VE e a FEVE, o teste t-Student (paramétrico) ou o teste de Mann-Whitney (não paramétrico) foram utilizados para comparar os dois grupos de tratamento, conforme apropriado. Para comparações entre três ou mais grupos, foi realizada Análise de Variância (ANOVA) paramétrica. Nenhuma imputação foi realizada para dados faltantes. Todos os testes foram duplos. Um valor de probabilidade inferior a 0,05 ( $p < 0,05$ ) foi considerado significativo. Foi utilizado o sistema IBM SPSS Statistics versão 17.

Os grupos foram comparados e analisados de acordo com o princípio de intenção de tratamento (*Intention-To-Treat analysis* – ITT) e de acordo com o princípio de análise da real alocação dos indivíduos “Conforme Foram Tratados” (*As-Treated analysis* – ATT). Inicialmente, programamos análises com base em ambos os princípios ITT e ATT. Nossos resultados (ver capítulo a seguir) demonstraram uma taxa relativamente alta (14,6%) de pacientes randomizados para o grupo hipotermia e que finalmente não receberam tal terapia, por diversos e diferentes motivos. No contexto exploratório do presente estudo, e com vistas a investigar achados geradores de hipóteses, optamos por concentrar nossas análises seguindo o método ATT, que avalia os pacientes de acordo com o tratamento de fato recebido.

## **5 Resultados**

---

## 5.1 Fase Piloto

De janeiro de 2016 a julho de 2016, entre 103 pacientes triados com IAMCSST anteriores e inferiores, 10 pacientes (9.7%) foram incluídos e randomizados para o subgrupo com infusão de solução salina resfriada a 1-4°C (grupo SSR, n=5) ou para o grupo que não recebeu solução salina concomitante à HT (grupo NSSR, n=5). Não foram observadas diferenças estatisticamente significativas entre os grupos, e as características clínicas, angiográficas e peri-procedimento de cada um deles podem ser observadas na Tabela 2.

**Tabela 2.** Características clínicas, angiográficas e peri-procedimento da Fase Piloto.

	<b>Grupo Solução Salina Resfriada (SSR)</b>	<b>Grupo Não Solução Salina Resfriada (NSSR)</b>	<b>Total (p = ns)</b>
Número de pacientes	5 (50%)	5 (50%)	10 (100%)
Idade média (anos)	64.2 (± 11,1)	63 (± 10,7)	63,6 (± 10,2)
Sexo masculino	4 (80%)	4 (80%)	8 (80%)
Diabetes Tipo 2	5 (100%)	4 (80%)	9 (90%)
Hipertensão	5 (100%)	3 (60%)	8 (80%)
Dislipidemia	4 (80%)	5 (100%)	9 (90%)
Tabagismo	0	2 (40%)	2 (20%)
Peso (Kg)	75 (± 9)	80 (± 14)	77,4 (± 10)
IMC	25.6 (± 0,7)	28.5 (± 4,8)	27,1 (± 3,5)
Escore de risco GRACE	124.2 (± 22,5)	138.4 (± 25,3)	131,3 (± 23,8)
Escore de risco TIMI	3.8 (± 2,1)	5.4 (± 2,4)	4,6 (± 2,3)
Escore de risco ROXANA	18,2 (± 7,7)	17,1 (± 6,9)	17,6 (± 6,9)
TPB	81,2 (± 18,4)	74,1 (± 25,1)	77,2 (± 28,9)
TPB < 90 min	4 (80%)	5 (100%)	9 (90%)
IAM Parede Anterior	3 (60%)	4 (80%)	7 (70%)
IAM Parede Inferior	2 (40%)	1 (20%)	3 (30%)
Artéria Culpada			
Artéria DA	3 (60%)	4 (80%)	7 (70%)
Artéria CD	2 (40%)	1 (20%)	3 (30%)
Fluxo inicial TIMI 0	5 (100%)	4 (80%)	9 (90%)
Fluxo inicial TIMI 3	5 (100%)	5 (100%)	10 (100%)

Fração de Ejeção do Ventrículo Esquerdo (FEVE %)	45% ( $\pm 14,1$ )	37% ( $\pm 6,7$ )	41% ( $\pm 11,2$ )
--	--------------------	-------------------	--------------------

IMC: Índice Massa Corpórea; TPB: Tempo Porta-Balão; IAM: Infarto Agudo do Miocárdio; DA: Artéria Descendente Anterior; CD: Artéria Coronária Direita; FEVE: Fração de Ejeção do Ventrículo Esquerdo

As temperaturas centrais basais e após 18 minutos de HT podem ser observadas na Tabela 4 e as variações entre os grupos são mostradas na Tabela 3. Não houve diferenças entre as temperaturas centrais médias basal entre o grupo SSR ( $36^{\circ}\text{C} \pm 0,6^{\circ}\text{C}$ ) versus grupo NSSR ( $36,3^{\circ}\text{C} \pm 0,5^{\circ}\text{C}$ ,  $p = 0,27$ ). A temperatura média atingida após 18min de HT foi de  $33 \pm 0,6^{\circ}\text{C}$  no grupo SSR em comparação com  $33,3 \pm 0,8^{\circ}\text{C}$  no grupo NCCS ( $p = 0,59$ ).

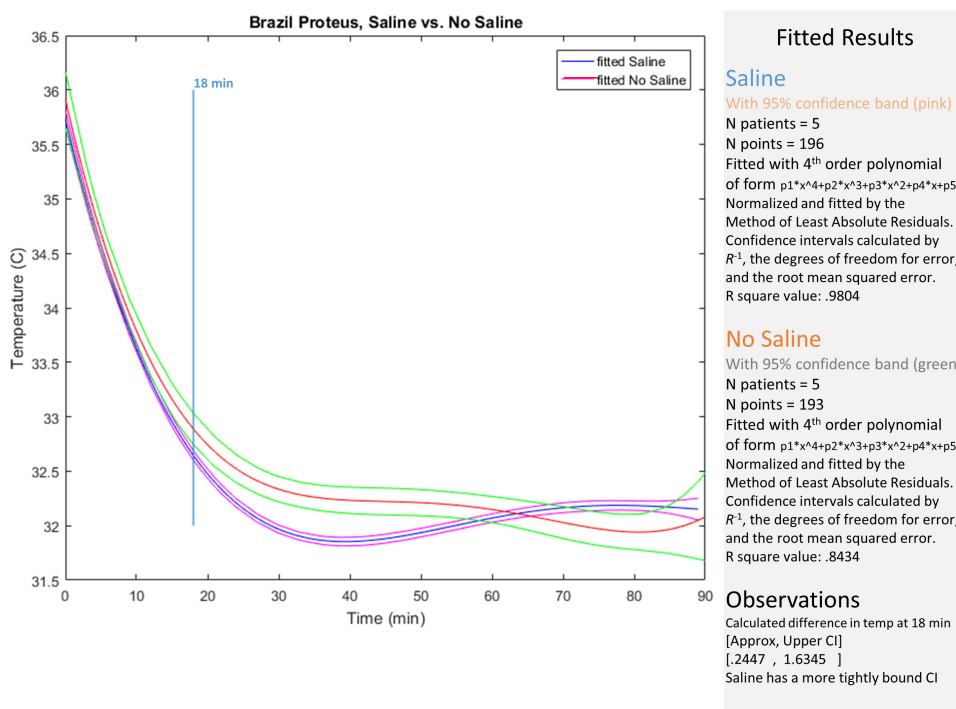
**Tabela 3.** Descrição das temperaturas centrais e após 18 minutos de hipotermia entre os pacientes que receberam (SSR) ou não (NSSR) solução salina resfriada a  $1-4^{\circ}\text{C}$ .

Paciente	Peso (Kg)	Temperatura inicial ( $^{\circ}\text{C}$ )	Temperatura 18 min ( $^{\circ}\text{C}$ )	Grupo
1	65	36,63	33,25	SSR
2	100	36,76	34,26	NSSR
3	70	35,98	32,55	NSSR
4	70	36,16	32,6	NSSR
5	90	36,31	32,96	SSR
6	75	35,91	32,41	SSR
7	72	35,09	32,59	SSR
8	73	35,97	33,91	SSR
9	75	36,31	33,08	NSSR
10	84	36,3	33,8	NSSR
Média	77,4 ( $\pm 10,7$ )	36,1 ( $\pm 0,46$ )	33,1 ( $\pm 0,65$ )	

A variação de temperatura média foi equivalente entre os dois grupos ( $3^{\circ}\text{C}$ ,  $p = 0,63$ ), conforme demonstrado na Tabela 4 e no Gráfico 2. Em ambos os grupos, nenhum paciente apresentou edema agudo pulmonar ou sangramentos ( $p=1$ ).

**Tabela 4.** Comparação das variações de temperatura entre os grupos que receberam (SSR) ou não (NSSR) solução salina resfriada a 1-4°C.

	Grupo SSR	Grupo NSSR	Valor p
Temperatura média basal	36 (±0,6)	36,3 (±0,5)	0,27
Temperatura média após 18 min	33,0 (±0,6)	33,3 (±0,8)	0,59
Varição média de temperatura	3,0 (±0,6)	3,0 (±0,5)	0,63
Temperatura < 35°C após 18 min	5 (100%)	5 (100%)	1
Temperatura 33°C±1°C após 18 min	5 (100%)	4 (80%)	0,8



**Gráfico 2.** Comparação de variações de temperatura entre os grupos SSR e NSSR utilizando curva normalizada e ajustado pelo método dos resíduos mínimos absolutos

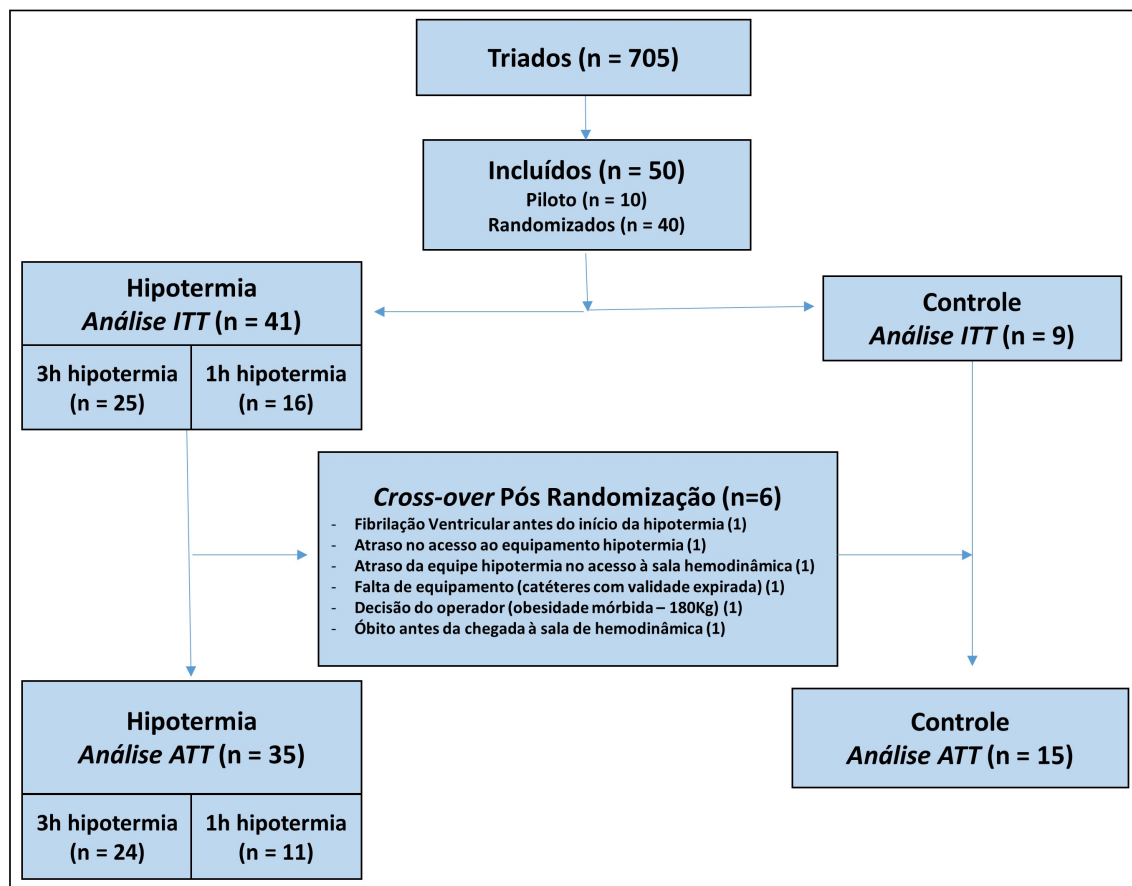
## 5.2 Fase de Randomização

### 5.2.1 Fluxograma do Estudo

De Janeiro de 2016 a Agosto de 2018, entre 705 pacientes avaliados com IAMCSST anterior e inferior, um total de 50 pacientes foram incluídos no estudo; do total, 10 pacientes foram incluídos na fase piloto e 40 pacientes foram randomizados, totalizando 9 pacientes incluídos no grupo controle e 41 pacientes incluídos no grupo hipotermia. Dentre os pacientes do grupo hipotermia, 25 pacientes (61%) foram incluídos no grupo 3h hipotermia e 16 pacientes (39%) foram incluídos no grupo 1h hipotermia, de acordo com a sua randomização inicial, na análise ITT.

Seis indivíduos randomizados para o grupo hipotermia (14,6%) não receberam o procedimento de resfriamento, portanto foram realocados (*cross-over*) para o grupo controle, pelas seguintes circunstâncias: fibrilação ventricular antes do início da hipotermia, atraso no acesso ao equipamento de hipotermia; atraso da equipe de hipotermia no acesso à sala hemodinâmica; falta de equipamento de hipotermia (catéteres com validade expirada); decisão do operador de não realizar hipotermia terapêutica pois o paciente apresentava obesidade mórbida (180Kg); e ocorrência de óbito antes da chegada do paciente à sala de hemodinâmica, portanto sem realização de cinecoronariografia ou de hipotermia terapêutica.

Por esse motivo, foi realizada uma outra análise ATT, de acordo com a real alocação dos pacientes, incluindo 15 pacientes (30%) no grupo controle e 35 pacientes (70%) no grupo hipotermia. Dentre os pacientes do grupo hipotermia, 24 pacientes (68,6%) foram submetidos a 3h hipotermia e 11 pacientes (31,4%) foram submetidos a 1h hipotermia (Figura 8).



**Figura 8.** Fluxograma final do estudo. *ITT* = Análise “*Intention-to-treat*”; *ATT* = Análise “*As-Treated*”.

## 5.2.2 Características Demográficas

Dentre os 50 pacientes incluídos no estudo e randomizados para o grupo hipotermia e para o grupo controle, não houve diferenças estatisticamente significativas nas características clínicas e angiográficas, que foram comparáveis em termos de idade, sexo, índice de massa corporal, fatores de risco e doença arterial coronária (DAC), conforme demonstrado através da análise ATT na Tabela 5. Um exemplo de curva de resfriamento pode ser observado no Apêndice C.



Os pacientes de ambos os grupos hipotermia e controle apresentaram médias elevadas de escores de risco GRACE ( $121 \pm 27$  vs  $119 \pm 34$ , respectivamente;  $p=1$ ), TIMI ( $3,7\% \pm 2\%$  vs  $3,4\% \pm 2,2\%$  respectivamente;  $p=1$ ), e ROXANA ( $14,8 \pm 6$  vs  $15,7 \pm 6,4$ , respectivamente;  $p=1$ ). Também observou-se predominantemente comprometimento da parede inferior ( $54,3\%$  vs  $80\%$  respectivamente;  $p=0,327$ ), e a artéria coronária DA foi o vaso culpado predominante ( $48,5\%$  vs  $20\%$  respectivamente;  $p=0,478$ ), seguido pela CD ( $37,1\%$  vs  $40\%$  respectivamente;  $p=1$ ) e pela artéria Cx ( $17,5\%$  vs  $33,4\%$  respectivamente;  $p=0,341$ ).

A análise ITT demonstrou-se consistente e não evidenciou diferenças estatisticamente significativas nas características clínicas e angiográficas entre ambos os grupos. Os dados da análise ITT podem ser observados no Apêndice D.

**Tabela 5.** Características clínicas e angiográficas nos grupos hipotermia e controle pela análise ATT.

Características	Grupo Hipotermia n=35	Grupo Controle n=15	Valores de p
Idade média (anos)	$59 \pm 9,3$	$55,5 \pm 11,2$	0,262
Sexo masculino	28 (80%)	11 (73,3%)	0,713
Peso (Kg)	$80,3 \pm 13,7$	$81,3 \pm 22$	0,844
IMC	$28,1 \pm 5$	$28,8 \pm 6,5$	0,706
Hipertensão	25 (71,4%)	9 (60%)	0,486
Diabetes Tipo 2	17 (48,6%)	6 (40%)	0,341
Dislipidemia	18 (51,4%)	5 (33,3%)	0,341
História de DAC prévia	29 (82,8%)	10 (66,6%)	0,147
Tabagismo	12 (34,3%)	6 (40%)	0,749
Temperatura basal (°C)	$36,5 \pm 0,5$	$36,5 \pm 0,5$	0,985
Escore de risco GRACE	$121 \pm 27$	$119 \pm 34$	1
Escore de risco TIMI	$3,7 (\pm 2)$	$3,4 (\pm 2,2)$	1
Escore de risco ROXANA	$14,8 (\pm 6)$	$15,7 (\pm 6,4)$	1
IAM Parede Anterior	16 (45,7%)	3 (33,3%)	0,327
IAM Parede Inferior	19 (54,3%)	12 (80%)	0,327
Artéria Culpada			
Artéria DA	17 (48,5%)	3 (20%)	0,478
Artéria CD	13 (37,1%)	6 (40%)	1
Artéria Cx	7 (17,5%)	5 (33,4%)	0,341

Fluxo inicial TIMI 0-1	32 (91,4%)	13 (86,7%)	0,587
Fluxo inicial TIMI 2-3	34 (97,1%)	14 (93,3%)	1
Padrão de obstrução coronário			
Padrão uniarterial	15 (42,9%)	4 (26,7%)	0,215
Padrão biarterial	12 (37,1%)	6 (40%)	0,858
Padrão triarterial	7 (20%)	2 (20%)	1
Necessidade de revascularização cirúrgica	3 (8,6%)	3 (20%)	0,172

IMC: Índice Massa Corpórea; DAC: Doença Aterosclerótica Coronária; IAM: Infarto Agudo do Miocárdio; DA: Artéria Descendente Anterior; CD: Artéria Coronária Direita; FEVE: Fração de Ejeção do Ventrículo Esquerdo

### 5.2.3 Características Peri-Procedimento

O resfriamento foi concluído com sucesso de acordo com o protocolo em todos os 35 pacientes submetidos a hipotermia (100%), e 34 deles (97,1%) sobreviveram ao trigésimo dia após a intervenção. As medicações anti-tremores administradas antes e durante o resfriamento incluíram morfina, buspirona e meperidina e, através da adesão estrita ao protocolo (Apêndice B), todos os pacientes permaneceram conscientes, confortáveis e sob respiração espontânea durante a ICP em todas as fases da HT e reaquecimento na Unidade de Terapia Intensiva (UTI), com BSAS  $\leq 1$  em 97,1%, com apenas um paciente (2,9%) apresentando tremor intenso (BSAS=2) e necessidade de medicações anti-tremores adicionais. Ressalta-se que 22 (53,7%) pacientes do grupo hipotermia e quatro (44,4%) pacientes do grupo controle receberam ticagrelor a partir do segundo dia de internação, com manutenção até o trigésimo dia. As características peri-procedimento de acordo com a análise ATT podem ser observadas na Tabela 6 e a análise ITT pode ser observada no Apêndice D, Tabela 2.

Em ambas as análises ATTe ITT, houve resfriamento adequado dos pacientes (temperatura-alvo  $32^{\circ}\text{C} \pm 1,0^{\circ}\text{C}$ ), conforme pode ser observado no Gráfico 5. O intervalo médio entre a ativação do sistema Proteus e o tempo “balão” coronário foi de  $21 \pm 5$  minutos, variando de 10-35 minutos. Nesse momento, a temperatura endovascular média atingida na análise ATT foi  $33,1^{\circ}\text{C} \pm 0,9^{\circ}\text{C}$  e na análise ITT foi de  $33,6^{\circ}\text{C} \pm 1^{\circ}\text{C}$ . Quanto ao grupo controle, a temperatura média permaneceu estável até o momento em que o fio-guia cruzou a lesão em ambas as análises ( $36,5^{\circ}\text{C} \pm 0,5^{\circ}\text{C}$ ).

De acordo com a análise ATT, a duração média da manutenção do resfriamento a  $32^{\circ}\text{C}$  foi de 142,9 min ( $\pm 116$  min) no subgrupo 1h hipotermia e 182,5 min ( $\pm 63,2$  min) no subgrupo 3h hipotermia, sem diferença estatisticamente significativa entre os subgrupos ( $p=0,135$ ). Também não houve diferenças estatisticamente significativas entre o tempo de permanência do cateter em ambos os subgrupos ( $348,8\text{min} \pm 78,2\text{min}$  versus  $425,2\text{min} \pm 66,7\text{min}$ , respectivamente;  $p=0,287$ ).

**Tabela 6.** Características peri-procedimento no grupo hipotermia terapêutica na análise ATT.

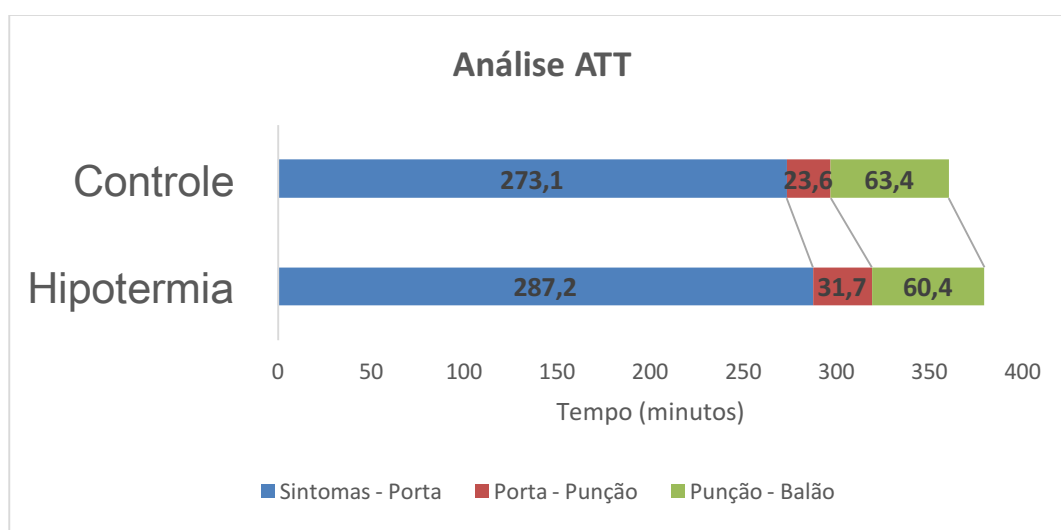
	<b>Grupo 1 Hora Hipotermia n=12</b>	<b>Grupo 3 Horas Hipotermia n=23</b>	<b>Grupo Total Hipotermia n=35</b>	<b>Grupo Controle n=15</b>	<b>Valores de p (Total vs Controle)</b>	<b>Valores de p (1h vs 3h vs Controle)</b>
<b>Pacientes submetidos a hipotermia</b>	12 (100%)	23 (100%)	35 (100%)	0	.	
<b>Tempo Sintomas-Porta (min)</b>	272,5 ( $\pm 92,5$ )	294,9 ( $\pm 79,4$ )	287,2 ( $\pm 83,5$ )	273,1 ( $\pm 86,7$ )	0,592	0,66
<b>Tempo Porta-Balão (min)</b>	97,6 ( $\pm 20,9$ )	87,8 ( $\pm 20$ )	92,1 ( $\pm 20,5$ )	87 ( $\pm 24,4$ )	0,509	0,466
<b>Tempo de Isquemia (min)</b>	349,3 ( $\pm 87,9$ )	394,8 ( $\pm 88,8$ )	375 ( $\pm 89,4$ )	359,5 ( $\pm 99,4$ )	0,635	0,46

<b>Ticagrelor</b>	9 (75%)	10 (43,5%)	19 (54,3%)	7 (46,7%)	0,621	0,184
<b>Protocolo anti-tremores</b>						
<b>Buspirona 60mg</b>	12 (100%)	23 (100%)	35 (100%)	2 (13,3%)	<0,001	<0,001
<b>Meperidina Solução salina resfriada</b>	12 (100%)	17 (73,9%)	29 (82,9%)	1 (6,7%)	<0,001	<0,001
<b>Manta térmica</b>	12 (100%)	23 (100%)	35 (100%)	0	<0,001	<0,001
<b>Escala de Tremores</b>						
<b>BSAS 0</b>	9 (75%)	17 (73,9%)	26 (74,3%)	5 (33,3%)	.	.
<b>BSAS 1</b>	3 (25%)	5 (21,7%)	8 (22,9%)	0	.	.
<b>BSAS 2</b>	0	1 (4,3%)	1 (2,9%)	0	.	.
<b>BSAS 3</b>	0	0	0	0	.	.
<b>Temperatura basal média (°C)</b>	36,7 (± 0,5)	36,4 (± 0,4)	36,5 (± 0,5)	36,5 (± 0,5)	0,955	0,263
<b>Temperatura média no tempo "balão" (°C)</b>	33,1 (± 1,1)	33,1 (± 0,9)	33,1 (± 1)	36,5 (± 0,5)	<0,001	<0,001
<b>Variação média de temperatura</b>	3,6 (± 0,6)	3,3 (± 0,5)	3,4 (± 0,5)	0	<0,001	<0,001
<b>Tempo médio de punção arterial até o balão (min)</b>	27,6 (± 11)	31,9 (± 9,3)	31,7 (± 10,6)	23,6 (± 5,7)	0,245	0,214
<b>Tempo médio de início de hipotermia ao balão (min)</b>	21 ± 5,3	20 ± 5	21 ± 5	N/A	.	.
<b>Temperatura &lt; 35°C no tempo "balão"</b>	11 (91,7%)	22 (95,7%)	33 (94,3%)	0	<0,001	<0,001
<b>Temperatura &lt; 33°C no tempo "balão"</b>	5 (41,7%)	11 (47,8%)	16 (45,7%)	0	<0,001	<0,001
<b>Temperatura 32°C ±1.0°C na fase manutenção</b>	11 (91,7%)	21 (91,3%)	35 (100%)	0	<0,001	<0,001
<b>Duração da hipotermia (min)</b>	142,9 (± 116)	182,5 (± 63,2)	169,7 (± 84,2)	0	0,135	0,135
<b>Duração do reaquecimento (min)</b>	165,3 (± 111)	224,6 (± 63,5)	206,1 (± 84,1)	0	0,604	0,604
<b>Manutenção da hipotermia (min)</b>	100,9 (± 132)	112,2 (± 70,4)	109 (± 89,8)	0	0,261	0,261
<b>Tempo de permanência do cateter (min)</b>	348,8 (± 78,2)	425,2 (± 66,7)	399 (± 78,8)	0	0,287	0,287

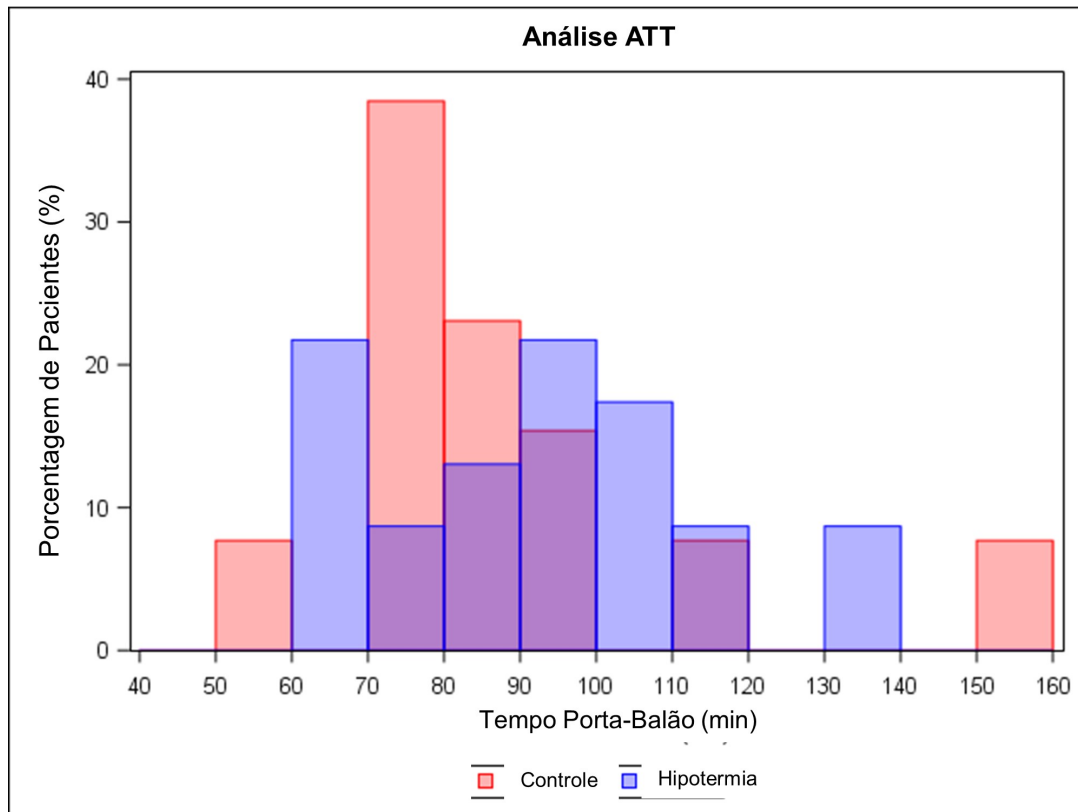
BSAS: escala de avaliação de tremores à beira leito.

### 5.2.4 Desfechos Primários

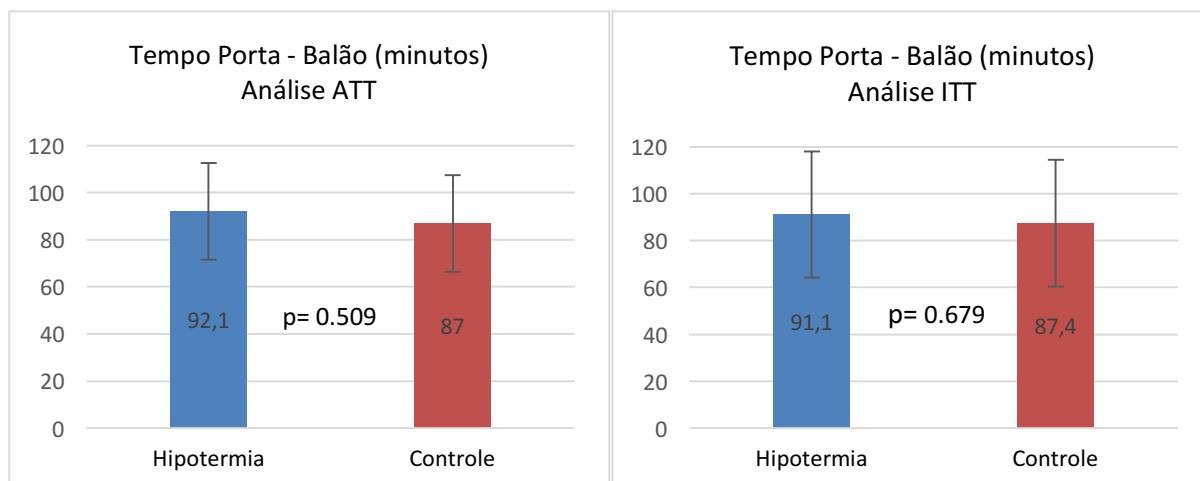
De acordo com a análise ATT, o intervalo médio desde o início dos sintomas até a reperfusão coronária foi de 375 min ( $\pm 89,4$  min) no grupo hipotermia e 359,5 min ( $\pm 99,4$  min) no grupo controle, sem diferença estatisticamente significativa ( $p = 0,635$ ), conforme demonstrado na Tabela 6, Gráfico 3 e Gráfico 4. O tempo de isquemia total em ambos os grupos foi causado predominantemente pelo tempo desde o início dos sintomas até a entrada no DE (287,2 min  $\pm 83,5$  min versus 273,1 min  $\pm 86,7$  min, respectivamente;  $p = 0,592$ ), e não pelo atraso do tempo porta-balão (92,1 min  $\pm 20,5$  min versus 87 min  $\pm 24,4$  min;  $p = 0,509$ ). A diferença de 5,1 minutos de atraso no TPB relacionado ao resfriamento não foi estatisticamente significativa, conforme observado no Gráfico 4. Na análise ITT, também não se observaram diferenças estatisticamente significativas entre o tempo porta-balão nos grupos hipotermia e controle (91,1 min  $\pm 18,8$  min versus 87,4 min  $\pm 31,6$  min, respectivamente;  $p=0,679$ ) (Apêndice D, Tabela D2).



**Gráfico 3.** Comparação dos diferentes intervalos de tempo desde o início dos sintomas até a reperfusão coronária entre o grupo hipotermia e o grupo controle de acordo com a análise ATT

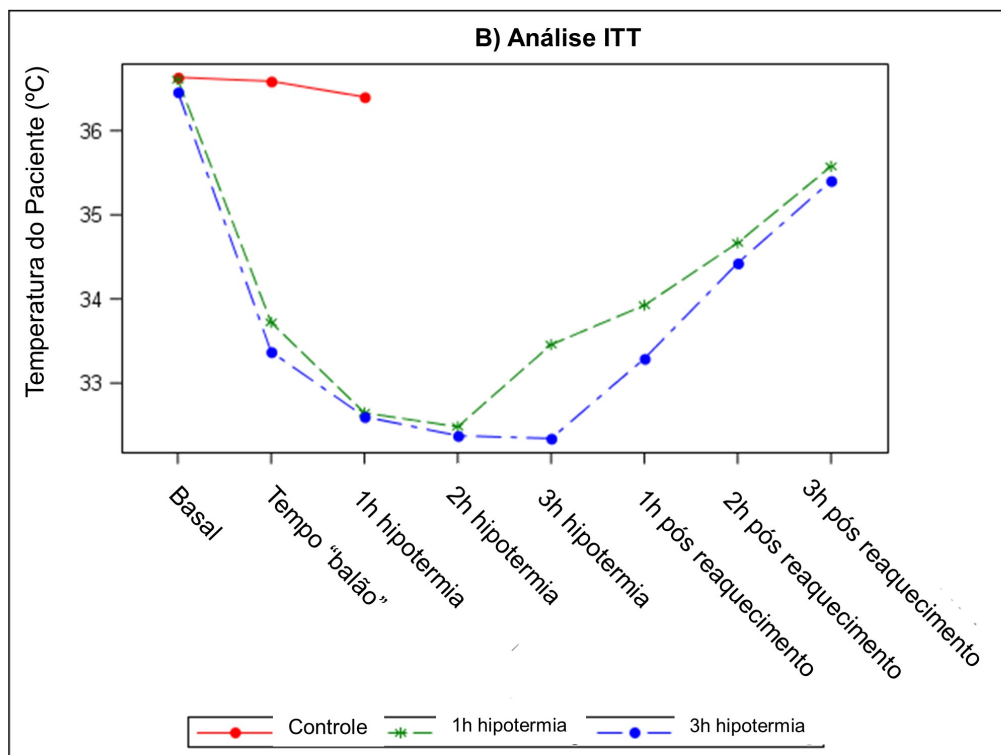
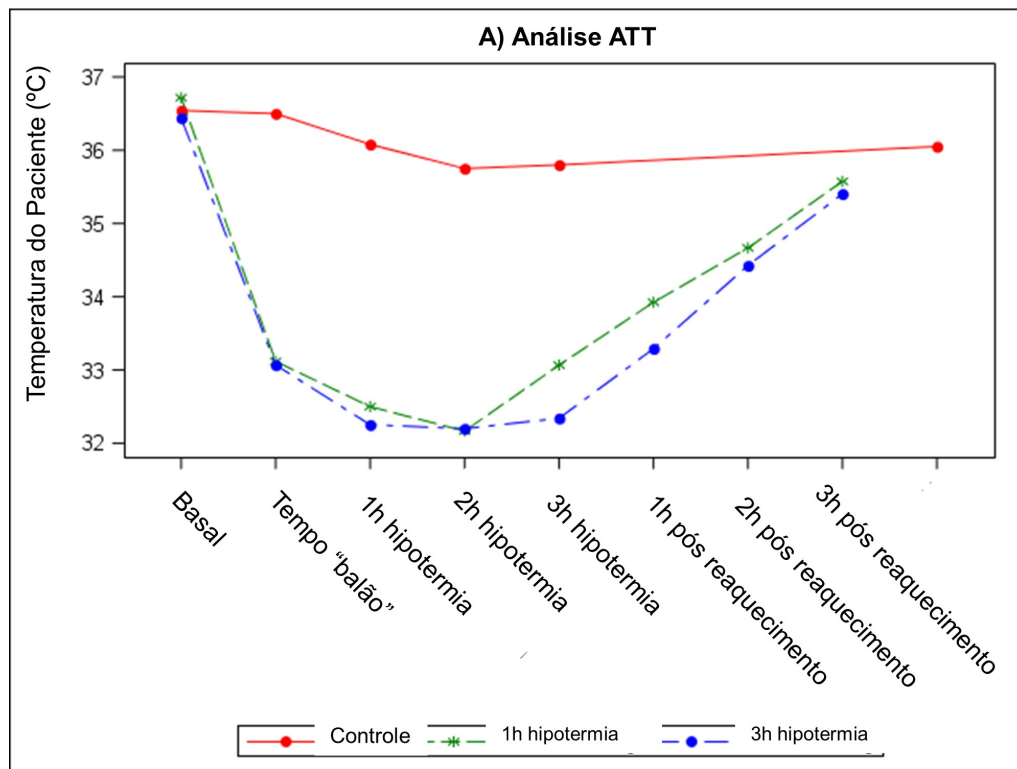


**Gráfico 4.** Distribuição dos diferentes tempos porta-balão entre os pacientes do grupo hipotermia e do grupo controle de acordo com a análise ATT.



**Gráfico 5.** Comparação do tempo porta-balão entre o grupo hipotermia e o grupo controle na (A) análise ATT e (B) análise ITT.

Medicamentos anti-tremores administrados antes e durante o resfriamento incluíram morfina, buspirona e meperidina, de acordo com o protocolo anti-tremores previamente estabelecido (Apêndice B). O intervalo médio de tempo entre a ativação do sistema Proteus e a passagem do fio-guia durante a ICP primária foi de 21 min  $\pm$  5 min. Neste momento, a temperatura endovascular média atingiu 33,1°C  $\pm$  1°C. Apenas um paciente (2.8%) apresentou tremores descontrolados (escore BSAS  $\geq$  2) dentre os pacientes submetidos a HT. A fase de resfriamento de uma ou três horas foi seguida de reaquecimento gradual, que elevou a temperatura novamente à normotermia (Gráfico 6).



**Gráfico 6.** Variação de temperatura nos grupos hipotermia e controle. A) Análise ATT; B) Análise ITT.



A RMc foi realizada em 40 dos 50 pacientes (80%) em 4-6 dias de acompanhamento e em 38 pacientes (76%) no acompanhamento do 30 dias após a inclusão. Os principais motivos para a não realização da RMc foram: recusa de quatro pacientes (8%), claustrofobia em três pacientes (6%), insuficiência renal aguda impossibilitando o exame pelo risco de nefroesclerose sistêmica em dois pacientes (4%), um paciente submetido a revascularização do miocárdio antes da RMc (2%) e óbito em dois pacientes (4%). Os dados das imagens de RMc de acordo com a análise ATT podem ser observados na Tabela 7, e de acordo com a análise ITT no Apêndice D, Tabela D3.

**Tabela 7.** Dados de Ressonância Magnética Cardíaca de acordo com a análise ATT.

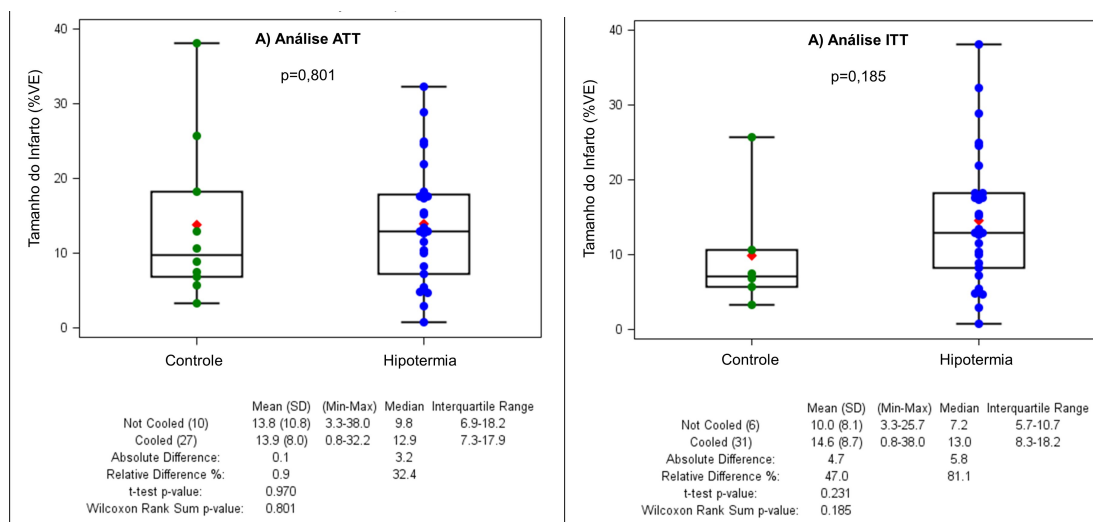
	<b>Grupo 1 hora Hipotermia, n=12</b>	<b>Grupo 3 horas Hipotermia, n=23</b>	<b>Grupo Total Hipotermia, n=35</b>	<b>Grupo Controle, n=15</b>	<b>Valores p (Total vs Controle)</b>	<b>Valores de p (1h vs 3h vs Controle)</b>
<b>RMc aos 5 dias</b>						
Número de RMc realizadas aos 5 dias	10 (83,3%)	20 (87%)	30 (85,7%)	11 (31,4%)	.	.
FEVE aos 5 dias (%)	36,8 (± 10,6)	39 (± 10,4)	38,2 (± 10,3)	42,9 (± 10,5)	0,204	0,399
Tamanho do Infarto (TI) aos 5 dias (%)	13,9 (± 9)	19,4 (± 9,8)	17,5 (± 9,8)	18,5 (± 13,3)	0,835	0,305
Miocárdio em Risco (MeR) aos 5 dias (%)	34 (± 8,6)	36 (± 12,6)	35 (± 11)	34 (± 8,4)	0,835	0,305
TI / MeR aos 5 dias (%)	38 (± 20,8)	49 (± 13,3)	46 (± 17,3)	53 (± 25,4)	0,835	0,305
ISM aos 5 dias (%)	62 (± 20,8)	51 (± 13,3)	54 (± 17,3)	47 (± 25,4)	0,835	0,305
<b>RMc aos 30 dias</b>						
Número de RMc realizadas aos 30 dias	10 (83,3%)	18 (78,2%)	28 (80%)	10 (66,7%)	.	.
FEVE aos 30 dias (%)	40,9 (± 11,7)	44,6 (± 11)	43,3 (± 11,2)	48,3 (± 10,9)	0,194	0,229
Diferença FEVE entre 5-30 dias (%)	4,1 (± 4,4)	6 (± 7,3)	5,35 (± 6,4)	5,5 (± 5)	0,931	0,784
Tamanho do Infarto (TI) aos 30 dias (%)	10,9 (± 7,6)	15,7 (± 7,8)	13,9 (± 8)	13,8 (± 10,8)	0,801	0,245

Diferença TI entre 5-30 dias (%)	(-) 3 ( $\pm$ 3,7)	(-) 5 ( $\pm$ 4,4)	(-) 4,3 ( $\pm$ 4,2)	(-) 5,3 ( $\pm$ 6,3)	0,774	0,289
<b>Subgrupo Pacientes IAM Parede Anterior</b>	5 (41,7%)	14 (60,9%)	19 (54,3%)	6 (40%)	.	.
Número de RMc realizadas aos 5 dias	4 (80%)	11 (78,6%)	17 (89,5%)	5 (83,3%)	.	.
FEVE aos 5 dias (%)	39,3 $\pm$ 10,1	45,5 $\pm$ 12,7	37,8 ( $\pm$ 10,1)	43,5 ( $\pm$ 10)	0,283	0,318
Tamanho do Infarto (TI) aos 5 dias (%)	18,2 ( $\pm$ 11,9)	21,3 ( $\pm$ 10,6)	20,5 ( $\pm$ 10,6)	15 ( $\pm$ 11,5)	0,24	0,449
Número de RMc realizadas aos 30 dias	5 (83,3%)	10 (71,4%)	15 (78,9%)	5 (83,3%)	.	.
FEVE aos 30 dias (%)	40,1 ( $\pm$ 11,7)	44,6 ( $\pm$ 11)	43,8 ( $\pm$ 12)	48,3 ( $\pm$ 10,8)	0,395	0,229
Tamanho do Infarto (TI) aos 30 dias (%)	15 ( $\pm$ 10,7)	18,3 ( $\pm$ 7,2)	17,3 ( $\pm$ 8,1)	10,9 ( $\pm$ 9)	0,156	0,263
<b>Subgrupo Pacientes IAM Parede Não Anterior</b>	2 (16,7%)	5 (21,7%)	7 (20%)	4 (26,7%)	.	.
Número de RMc realizadas aos 5 dias	1 (50%)	5 (100%)	6/7 (85,7%)	3 (75%)	.	.
FEVE aos 5 dias (%)	42,9	46,4 ( $\pm$ 5,7)	45,8 ( $\pm$ 5,3)	37,7 ( $\pm$ 12,6)	0,381	0,47
Tamanho do Infarto (TI) aos 5 dias (%)	6	9,5 ( $\pm$ 5,4)	8,9 ( $\pm$ 5,1)	29 ( $\pm$ 13,7)	0,048	0,095
Número de RMc realizadas aos 30 dias	1 (50%)	4 (80%)	5 (71,4%)	3 (75%)	.	.
FEVE aos 30 dias (%)	40	47,8 ( $\pm$ 4,5)	48,3 ( $\pm$ 4,1)	43,6 ( $\pm$ 15,1)	0,571	0,757
Tamanho do Infarto (TI) aos 30 dias (%)	28	35 ( $\pm$ 3,2)	6,9 ( $\pm$ 2,9)	18,2 ( $\pm$ 7,5)	0,07	0,152

RMc: Ressonância Magnética Cardíaca; IAM: Infarto Agudo do Miocárdio; FEVE: Fração de ejeção do Ventrículo Esquerdo; TI: Tamanho do Infarto; MeR: Miocárdio em Risco; ISM: Índice de Salvamento Miocárdico.

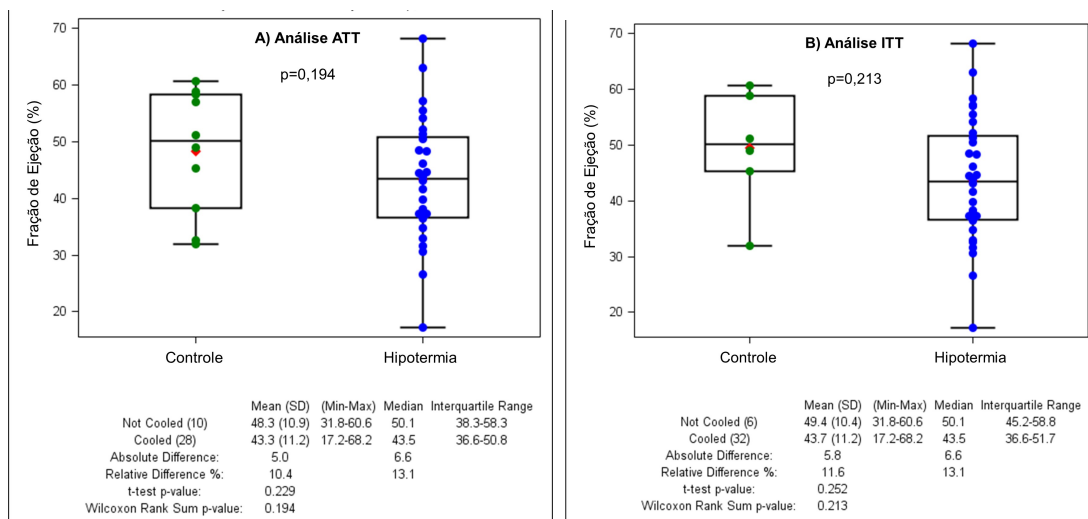
Na análise ATT, não se observou diferença estatisticamente significativa entre o tamanho médio do infarto entre os grupos hipotermia versus controle ( $13,9\% \pm 8\%$  vs  $13,8\% \pm 10,8\%$ , respectivamente,  $p=0,801$ ), conforme demonstrado no Gráfico 7. Na análise ITT, também não houve diferença estatisticamente significativa entre ambos os grupos ( $14,6\% \pm 8,7$  vs  $9,9\% \pm 8,1\%$ , respectivamente,  $p=0,185$ ). Em ambas as análises ATT e ITT não foram observadas diferenças estatisticamente significativas em relação à Área de Miocárdio em Risco e ao Índice de Salvamento Miocárdico. Também não foram observadas diferenças estatisticamente significativas em ambos os grupos entre a variação média do tamanho do infarto entre o quinto e o trigésimo

dia de seguimento dos pacientes ( $-4,3\% \pm 4,2\%$  versus  $-5,3\% \pm 6,3\%$ , respectivamente;  $p = 0,289$ ).



**Gráfico 7.** Tamanho do infarto medido através de imagem de ressonância magnética cardíaca aos 30 dias. A) Análise ATT; B) Análise ITT.

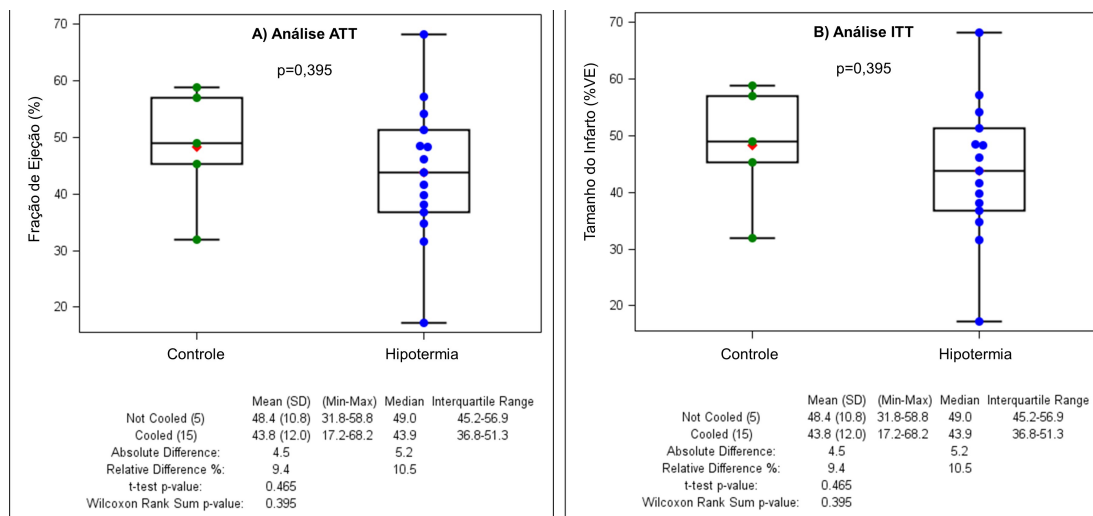
Não se observou diferença entre a média da FEVE final em 30 dias entre os grupos hipotermia versus controle tanto na análise ATT, sendo  $43,3\% \pm 11,2\%$  no grupo hipotermia versus  $48,3 \pm 10,9\%$  no grupo controle ( $p=0,194$ ) tanto na análise ATT quanto na análise ITT ( $43,7\% \pm 11,2\%$  versus  $49,5\% \pm 10,4\%$  respectivamente,  $p=0,213$ ), conforme demonstrado no Gráfico 8. Também não foram observadas diferenças estatisticamente significativas em ambos os grupos entre as variações médias da FEVE entre o quinto e o trigésimo dia de seguimento dos pacientes ( $5,35\% \pm 6,4\%$  versus  $5,5\% \pm 5\%$ , respectivamente;  $p = 0,784$ ).



**Gráfico 8.** Fração de ejeção do ventrículo esquerdo (FEVE) média através de imagem de ressonância magnética cardíaca aos 30 dias. A) Análise ATT; B) Análise ITT.

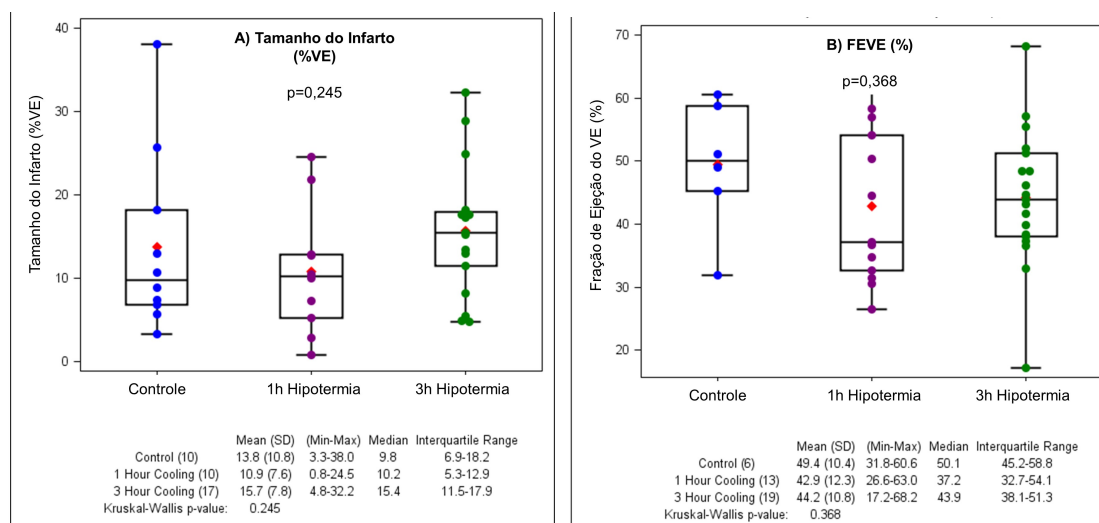
### 5.2.5 Desfechos Secundários

Em relação ao subgrupo dos pacientes com infarto exclusivamente de parede anterior, de acordo com a análise ATT, não foram observadas diferenças estatisticamente significativas entre o tamanho médio do infarto entre os grupos hipotermia versus controle ( $13,9\% \pm 8\%$  vs  $13,8\% \pm 10,8\%$ , respectivamente,  $p=0,801$ ), conforme demonstrado no Gráfico 9. Na análise ITT, também não houve diferenças estatisticamente significativas entre ambos os grupos ( $14,6\% \pm 8,7$  vs  $9,9\% \pm 8,1\%$ , respectivamente,  $p=0,185$ ). Já na subanálise de pacientes com infarto nas outras paredes diferentes da parede anterior (parede “não-anterior”), de acordo com a análise ATT, observou-se diferença estatisticamente significativa entre o tamanho médio do infarto entre os grupos hipotermia versus controle ( $8,9 \pm 5,1$  vs  $29 \pm 13,7$  respectivamente,  $p=0,048$ ).



**Gráfico 9.** Tamanho do infarto no subgrupo de pacientes com infarto de parede anterior medido através de imagem de ressonância magnética cardíaca aos 30 dias. A) Análise ATT; B) Análise ITT.

Na análise dos subgrupos de pacientes submetidos a 1 hora ou 3 horas de hipotermia, de acordo com a análise ATT, não foram observadas diferenças estatisticamente significativas em relação ao tamanho médio do infarto aos 30 dias (10,9% ± 7,6 vs 15,7% ± 7,8%, respectivamente; p=0,801) e FEVE média final (40,9% ± 11,7% vs 44,6% ± 11, respectivamente; p=0,194), conforme observado no Gráfico 10.



**Gráfico 10.** Comparação entre subgrupos de pacientes submetidos a 1h ou 3h de hipotermia aos 30 dias através da análise ATT. A) Tamanho do infarto; B) Fração de ejeção.

### 5.2.6 Eventos adversos

Os eventos adversos das análises ATT e ITT podem ser observados respectivamente na Tabela 8 e no Apêndice D (Tabela 4). Em relação aos desfechos primários de segurança, não foram observadas diferenças estatisticamente significativas nas taxas de MACE (óbito, infarto do miocárdio recorrente e revascularização do vaso-alvo) na análise ATT, observando-se cinco (21%) pacientes do grupo hipotermia que apresentaram MACE em comparação a três pacientes (20%) do grupo controle ( $p=1$ ). Já a análise ITT demonstrou 19,5% pacientes com MACE no grupo hipotermia versus nenhum paciente no grupo controle porém sem diferença estatisticamente significativa entre os grupos ( $p=1$ ).

**Tabela 8.** Eventos adversos na análise ATT.

Evento adverso	1h Hipotermia (N=12)	3h Hipotermia (N=23)	Hipotermia Total (N=35)	Controle (N=15)	Valores p (Total vs Controle)	Valores de p (1h vs 3h vs Controle)
<b>MACE</b>	0	5 (14,3%)	5 (21,7%)	3 (20%)	1	0,237
Óbito	0	1 (4,3%)	1 (2,9%)	1 (6,67%)	0,514	1
Novo infarto do miocárdio	0	2 (8,70%)	2 (5,7%)	1 (6,67%)	1	0,789
Revascularização do vaso alvo	0	2 (8,70%)	2 (5,7%)	1 (6,67%)	1	0,789
Acidente vascular cerebral	0	0	0	0		
Choque cardiogênico	1 (8,3%)	3 (13%)	4 (11,4%)	0	0,302	0,347
Embolia pulmonar	0	0	0	0	.	
Fibrilação ventricular	2 (16,7%)	5 (21,7%)	7 (20%)	1 (6,67%)	0,407	0,541
Complicações vasculares cirúrgicas	2 (16,7%)	1 (4,3%)	3 (8,6%)	1 (6,67%)	1	0,446
Sangramentos	0	1 (4,3%)	1 (2,9%)	0	1	1
<b>Qualquer um dos eventos acima</b>	5 (41,67%)	8 (34,8%)	13 (37,1%)	3 (20%)	0,234	0,452
Insuficiência Renal Aguda	2 (16,7%)	0 (0%)	2 (5,7%)	0 (0%)	1	0,054
Evento adverso relacionado medicação	1 (8,3%)	1 (4,3%)	2 (5,7%)	0 (0%)	1	0,718
Agitação psicomotora	1 (8,3%)	2 (8,70%)	3 (8,6%)	1 (6,7%)	1	1
Anemia	1 (8,3%)	1 (4,3%)	2 (5,7%)	0 (0%)	1	0,718
Fibrilação Atrial Paroxística	6 (50%)	12 (52,2%)	18 (51,4%)	2 (13,3%)	0,014	0,041
Infecção hospitalar	3 (25%)	6 (26,1%)	9 (25,7%)	0 (0%)	0,043	0,082
Trombocitopenia	0 (0%)	1 (4,3%)	1 (2,9%)	0 (0%)		
Trombose de stent						
Trombose aguda (0- 24h)	0	0	0	0		
Trombose subaguda (24h-30d)	0	2 (8%)	2 (5,7%)	1 (6,7%)	1	1

MACE: Eventos Adversos Cardíacos Maiores.

Em relação aos desfechos secundários de segurança, a análise ATT não demonstrou diferenças estatisticamente significativas em relação à composição MACE, acidente vascular cerebral, choque cardiogênico, edema pulmonar, fibrilação ventricular, complicações vasculares cirúrgicas ou sangramentos com necessidade de transfusão sanguínea, que ocorreram respectivamente em 13 pacientes (37,14%) do grupo hipotermia e 3 pacientes (20%) do grupo controle ( $p=0,234$ ). Entretanto, a

análise ITT evidenciou diferença estatisticamente significativa entre a composição desses eventos adversos, que ocorreram em 16 (39%) pacientes do grupo hipotermia e nenhum paciente do grupo controle ( $p=0,023$ ). Não foram observadas diferenças estatisticamente significativas de eventos adversos entre os pacientes dos subgrupos 1h hipotermia, 3h hipotermia e grupo controle em ambas as análises ATT e ITT.

Em relação aos outros eventos adversos, não foram observadas diferenças estatisticamente significativas entre os grupos hipotermia e controle em ambas as análises ATT e ITT, exceto pelas maiores taxas de fibrilação atrial (FA) paroxística auto-limitada e de infecções hospitalares no grupo hipotermia, conforme pode ser observado nos Gráfico 13 e 14, respectivamente. Na análise ATT, a FA paroxística foi documentada em 18 (51,4%) dos pacientes submetidos a HT e em 2 (13,3%) pacientes no grupo controle ( $p = 0,014$ ). Entretanto, fibrilação atrial reverteu espontaneamente para o ritmo sinusal em todos os pacientes (100%) durante a fase de reaquecimento.

Também de acordo com a análise ATT, houve maiores taxas de infecções aos 30 dias no grupo hipotermia, observadas em 9 pacientes (25,7%) em comparação a nenhum caso no grupo controle ( $p=0,043$ ). As infecções descritas foram: pneumonia, infecção do trato urinário, infecção cutânea, conjuntivite, febre de origem indeterminada, colecistite aguda e sepse.

Em relação à trombose de stents de acordo com a análise ATT, não foram observadas diferenças estatisticamente significativas entre ambos os grupos, sendo dois casos (5,7%) no grupo hipotermia e um caso (6,7%) no grupo controle ( $p=1$ ), e todas foram trombozes subagudas (4º e 10º dia no grupo HT e 5º dia no grupo



controle). Não houve diferenças em complicações vasculares, sangramento significativo ou infecção relacionada ao local de acesso.

## **6 Discussão**

---

O desenvolvimento de novas tecnologias possibilitou a busca pela melhoria nos resultados do tratamento agudo do IAMCSST. Desde a “Era da Reperusão”<sup>59</sup> e sobretudo após o estabelecimento da redução de mortalidade associada à ICP primária<sup>2</sup>, houve uma estagnação da mortalidade e dos eventos adversos associados à isquemia. Portanto, vêm sendo procuradas estratégias cardioprotetoras que reduzam as LRI, conseqüentemente minimizando os danos miocárdicos e prolongando a vida dos pacientes.

As últimas diretrizes publicadas pelas sociedades americana, europeia e brasileira de cardiologia ainda não reconhecem a HT como uma terapia adjuvante ao tratamento percutâneo do IAMCSST.<sup>2,4,5,6</sup> A hipotermia terapêutica nunca havia sido aplicada aos casos graves e com necessidade de tratamento de emergência no cenário do IAMCSST pelo fato de a indução da hipotermia demorar muito, dessa forma impossibilitando o resfriamento adequado em um tempo hábil razoável e que não provocasse atraso no tempo porta-balão. Somente com o advento de equipamentos mais potentes, capazes de resfriar os pacientes rapidamente e de forma mais segura é que foi possível o início de uma linha de pesquisa de HT no IAM.

Outra importante contribuição para o sucesso da HT em pacientes acordados, sem o desconforto inerente ao resfriamento e sem a necessidade de sedação e intubação orotraqueal, foi o desenvolvimento de protocolos com administração de medicamentos capazes de suprimir tremores e possibilitar uma hipotermia confortável e segura (Apêndice B). Embora os tremores não pareçam ser um problema significativo, observamos um paciente (2,8%) com tremores descontrolados, indicando espaço para otimização do protocolo e para outras melhorias nas medicações anti-tremores para proporcionar maior conforto.

Por se tratar de um estudo exploratório com pequena quantidade de pacientes e pelo *cross-over* elevado observado do grupo hipotermia para o grupo controle (14,6%), optamos pela discussão dos resultados através da análise ATT. Esse tipo de análise é mais consistente em relação à ITT, uma vez que os pacientes são alocados nos grupos de procedimentos aos quais realmente foram submetidos. Entretanto, todas as tabelas da análise ITT estão disponíveis no Apêndice D.

## 6.1 Fase Piloto

Até onde sabemos, este é o primeiro estudo que avaliou o papel desempenhado pela solução salina fria no procedimento de resfriamento endovascular. Os protocolos atuais de HT advogam que 1 litro de solução salina com geadas de 1 a 4°C deve ser infundido no paciente adjuvante ao procedimento de resfriamento endovascular, mas nenhum estudo foi realizado anteriormente demonstrando a importância dessa infusão salina fria adicional. O objetivo é tornar o procedimento de resfriamento mais rápido e fácil, para que temperaturas abaixo de 35°C, idealmente abaixo de 33°C, possam ser alcançadas em menos de 18 minutos, sobretudo quando são utilizados equipamentos menos potentes.<sup>35,54</sup>

Nossos dados da fase piloto demonstraram que a HT é viável e que baixas temperaturas-alvo puderam ser atingidas em 18 minutos com o Sistema Proteus™. Aos 18 minutos de HT, todos os 10 pacientes (100%) apresentaram temperatura central < 35°C, e 90% deles dentro da temperatura-alvo pré-especificada de 33°C ± 1°C. No grupo SSR, todos os cinco pacientes (100%) atingiram a temperatura alvo, em comparação a quatro pacientes (80%) no grupo NSSR. A redução adicional de 30% proporcionada pela solução salina fria pode ter tido alguma influência nesse

resultado, mas o número total de pacientes foi pequeno para estabelecer conclusões definitivas.

Os algoritmos de HT atuais são baseados nos dados do estudo COOL-MI<sup>44</sup>, que foram realizados utilizando-se equipamentos de resfriamento menos potentes. Embora uma diminuição incremental de 0,3°C no momento da reperfusão não pareça importante, ela representa uma redução adicional de 30% em comparação com a redução de ensaios anteriores de 1°C.<sup>44</sup> Portanto, essa redução adicional de 30% é realmente importante em relação à temperatura alvo de 33 °C ± 1°C, que deve ser alcançada rapidamente dentro de 18 minutos da HT.

Essas inéditas temperaturas-alvo iniciais foram atingidas devido à tecnologia endovascular do Sistema Proteus™, mais potente do que os atuais dispositivos de resfriamento disponíveis comercialmente.<sup>54</sup> A redução adicional de 30% com a infusão de solução salina fria pode representar uma grande vantagem em relação aos dispositivos de resfriamento disponíveis em centros terciários do mundo real.

## **6.2 Fase Randomização**

Nesse estudo prospectivo, randomizado e unicêntrico, fomos capazes de demonstrar que a utilização de um protocolo de HT endovascular é factível, seguro e capaz de reduzir a temperatura corpórea central para 33,1°C no momento da reperfusão coronária através de ICP primária sem atrasos no tempo porta-balão. Entretanto, não foi observada redução do tamanho do infarto avaliado por RMc aos 30 dias.

Fomos capazes de resfriar pacientes conscientes a 33,1°C antes da ICP primária usando HT endovascular através do Sistema Endovascular Proteus™, e da

infusão concomitante de 1L de solução salina fria. Essa redução na temperatura central, alcançada aproximadamente 21 minutos após a ativação do cateter endovascular foi pelo menos 1,6°C inferior em relação à temperatura documentada em recentes estudos, incluindo o RAPID-MI ICE<sup>43</sup>, CHILL MI<sup>46</sup> e VELOCITY<sup>47</sup>, e 0,5°C inferior em relação ao estudo COOL AMI EU Pilot Trial<sup>54</sup>. Demonstramos, portanto, que no momento da reperfusão coronária, é factível atingir uma temperatura central média bem abaixo do limiar de 35°C preconizado nos estudos prévios que seria condizente com benefícios relacionados à HT no IAMCSST, embora a temperatura-alvo ideal ainda seja controversa.<sup>60</sup>

De forma inédita e pioneira, demonstramos ausência de atraso no TPB, uma vez que a diferença de 5,1 min entre o grupo hipotermia (92,1 min) e o grupo controle (87 min) não foi estatisticamente significativa. A realização de HT sem atrasos adicionais e próxima à recomendação das diretrizes nacionais e internacionais de TPB em até 90 minutos (DTB) foi possível por diversos fatores.<sup>5-9</sup> Inicialmente, a hipotermia foi induzida no laboratório de cateterismo concomitantemente à realização de cinecoronariografia e ICP primária, com uma equipe dedicada exclusivamente à realização do resfriamento.<sup>37</sup> Em segundo lugar, utilizou-se um sistema potente de indução de hipotermia via endovascular, em que o cateter de resfriamento é inserido através de uma punção simples da veia femoral em poucos minutos, associado à infusão adjunta de solução salina resfriada.

Em terceiro lugar, realizou-se um trabalho exaustivo com ciclos de simulação e treinamento previamente ao início do protocolo de estudo, bem como promoção de educação continuada com *debriefing* com a equipe multidisciplinar após cada um dos procedimentos de HT. Dessa forma, concentrando-se na otimização da logística do departamento de emergência para o laboratório de cateterismo, e deste para a

Unidade Coronária, não houve atrasos desnecessários no TPB, tornando a nossa instituição um centro de qualidade em procedimentos de HT em comparação aos outros estudos semelhantes, que falharam em não demonstrar atrasos no TPB.<sup>45-50</sup> No estudo COOL AMI EU Pilot Trial<sup>54</sup>, o TPB médio foi de 105 minutos e houve um atraso de 17 minutos do TPB associado ao procedimento de HT.

Nosso protocolo de hipotermia com medicamentos anti-tremores e aquecimento da pele demonstrou-se seguro, embora o número de pacientes no estudo seja muito pequeno para se tirar qualquer conclusão definitiva. A incidência de fibrilação ventricular, apesar da ausência de diferença estatisticamente significativa, foi três vezes superior (21%) em relação aos pacientes do grupo controle (6,7%), portanto não pode ser negligenciada. Entretanto, com monitorização contínua e suporte adequado em UTI, as chances de óbito mesmo nesses casos extremos foram pequenas conforme demonstramos.

É importante ressaltar que o procedimento de HT não é isento de complicações,<sup>34</sup> portanto a preocupação com eventos adversos nunca deve ser menosprezada. Apesar dos seus possíveis benefícios, as alterações fisiológicas nos sistemas circulatório e metabólico causadas pela HT podem ser prejudiciais.<sup>61</sup> Mesmo a HT leve provoca tremores, que são desconfortáveis para pacientes acordados sem sedação e promovem o aumento do consumo sistêmico de oxigênio que, involuntariamente, podem perpetuar o ciclo de isquemia.<sup>47</sup> Esses efeitos adversos devem ser levados em consideração quando se cogita a indução de HT.

Nosso estudo demonstrou elevada incidência de eventos adversos, incluindo morte, fibrilação atrial paroxística, fibrilação ventricular, insuficiência renal aguda, trombose de stent, infecção e sangramento. Estudos anteriores já haviam demonstrado a ocorrência de eventos adversos associados à HT no IAMCSST.<sup>47,54</sup>

Nos estudos clínicos randomizados COOL MI,<sup>44</sup> ICE-IT,<sup>33</sup> CHILL MI<sup>46</sup> e COOL AMI EU Pilot Trial,<sup>54</sup> o resfriamento endovascular foi descrito como seguro e bem tolerado. Em nossa casuística, os pacientes apresentaram arritmias frequentes durante o resfriamento, muitas vezes desaparecendo durante a fase de reaquecimento, especialmente fibrilação atrial paroxística, e dessa forma a preocupação com eventos adversos deve ser constante durante todas as fases da HT.

Observamos taxas significativamente mais elevadas de FA paroxística no grupo hipotermia (51,4%), sendo o triplo em relação ao grupo controle (13,3%). Entretanto, todos os episódios (100%) foram revertidos ao ritmo sinusal espontaneamente com o reaquecimento do paciente, demonstrando se tratar de um fenômeno de curta duração e auto-limitado, que não requer nenhum tratamento adicional diferente do já programado reaquecimento do paciente.

Nosso estudo foi pioneiro na demonstração dessa arritmia benigna e facilmente controlável na hipotermia terapêutica no IAMCSST. Taxas elevadas de FA não haviam sido relatadas em nenhum dos estudos anteriores de resfriamento,<sup>55</sup> apesar de Noc et al.<sup>54</sup> haviam descrito uma tendência a esse aumento, porém sem significância estatística. A FA pode estar relacionada a um resfriamento mais rápido e profundo proporcionado pela HT endovascular com equipamentos mais potentes. São necessários novos estudos para que se determine se essas arritmias estão associadas à maior velocidade de indução de hipotermia, à temperatura-alvo mais reduzida, ou mesmo se nos deparamos com um fenômeno inerente a qualquer procedimento de HT leve (32-34°C), para que sejam readequados os novos protocolos visando à redução dessas arritmias.

Observaram-se também taxas mais elevadas de infecções intra-hospitalares nos pacientes do grupo hipotermia (25,7%) quando comparados ao grupo controle,



que não apresentou nenhum caso ( $p=0,043$ ). Esse dado não é inédito, pois estudos prévios<sup>47</sup> já haviam demonstrado maiores taxas de infecções associadas a procedimentos de HT. Portanto, futuros estudos devem avaliar se existe relação entre a temperatura-alvo inferior ou entre o tempo de duração da hipotermia e a maior incidência de infecções intra-hospitalares, bem como se a utilização profilática de antibióticos pode ajudar a preveni-las.

As estratégias cardioprotetoras na HT podem estar diretamente relacionadas ao tempo de isquemia total,<sup>54,55</sup> sobretudo ao tempo sintomas-porta, ou seja, o tempo entre o início dos sintomas até a chegada ao DE. O intervalo médio do tempo de isquemia total, ou seja, de atraso desde o início dos sintomas até a insuflação do catéter-balão foi de 375 minutos no grupo hipotermia e de 359,5 minutos no grupo controle. Esse tempo de isquemia total prolongado foi causado predominantemente pelo tempo sintomas-porta (287,2 minutos versus 273,1 minutos, respectivamente) e não pelo atraso do tempo porta-balão (92,1 minutos versus 87 minutos, respectivamente;  $p = 0,509$ ).

Devido às características inerentes à realidade brasileira, que apresenta escassez de hospitais capazes de realizar ICP primária, associada à dificuldade extrema de acesso da população diretamente a esses centros, esse tempo de isquemia total de 375 minutos do grupo hipotermia foi significativamente superior em relação a todos os estudos randomizados de hipotermia realizados até hoje. Como comparação, os estudos CHILL MI<sup>46</sup> (132 minutos), VELOCITY<sup>47</sup> (172 minutos), RAPID MI ICE<sup>43</sup> (174 minutos), COOL MI<sup>44</sup> (205 minutos) e COOL AMI EU Pilot Trial<sup>54</sup> (260 minutos) apresentaram tempos de isquemia total muito inferiores, quase metade do tempo observado em nosso estudo, o que pode ter comprometido todos os benefícios que seriam proporcionados pela HT em um cenário de apresentação mais

precoce. Em uma análise conjunta dos estudos CHILL MI e RAPID MI ICE, Erlinge et al.<sup>35</sup> demonstraram que a HT antes da reperfusão tem uma eficácia significativamente melhor nos pacientes com chegada mais precoce ao DE, idealmente com tempo sintomas-balão inferior a quatro horas e tempo de isquemia total inferior a 6 horas.

Uma outra análise *post hoc* de pacientes com apresentação dentro de 60 minutos após o início dos sintomas e submetidos a HT pré-hospitalar mostraram um tamanho do infarto significativamente menor no grupo hipotermia, tanto na parede anterior quanto na parede inferior.<sup>34</sup> Esses achados indicam que a LRI é um fenômeno dependente do tempo, diretamente relacionado com um efeito declinante da reperfusão e um efeito crescente da isquemia direta. Portanto, quando se almeja a redução da LRI, a HT precoce desempenha um papel crucial.

Uma tentativa inédita de redução do tempo de HT foi proposta em nosso estudo. Todos os protocolos de hipotermia atualmente têm embasamento em estudos prévios realizados em animais de acordo com as características inerentes a esse tipo de experimento. Portanto a justificativa para a preconização do intervalo de tempo de três horas de duração da hipotermia em humanos é escasso.<sup>62,63</sup> Entretanto é prudente o pensamento de que uma duração mais curta de hipotermia pudesse reduzir as taxas de eventos adversos, sobretudo relacionadas a arritmias e infecções, mantendo-se o mesmo grau de proteção miocárdica contra as LRI.<sup>62,63</sup>

No nosso estudo, não se observaram diferenças estatisticamente significativas nos desfechos primários e secundários nos grupos 1h e 3h de hipotermia. Entretanto, isso não significa que não haja redução de eventos adversos em procedimentos com duração mais curta de resfriamento, ou que exista proteção miocárdica equivalente contra as LRI. Existem dois fatores principais que podem ter contribuído para a igualdade dos resultados.

O primeiro fator é que o número de pacientes foi pequeno em ambos os grupos, portanto com maiores chances de erros. Em segundo lugar, a duração média da manutenção do resfriamento a 32°C foi equivalente entre os grupos 1h e 3h hipotermia (142,9 min versus 182,5 min, respectivamente;  $p=0,135$ ), sobretudo pelo atraso no início do reaquecimento dos pacientes no grupo 1h hipotermia. Isso ocorreu principalmente porque preconiza-se o início do reaquecimento dos pacientes somente após o fim do procedimento de ICP, e muitas vezes os procedimentos ainda não haviam terminado após 1 hora do início da HT, prolongando assim a necessidade de manutenção do resfriamento.

Dessa forma, com a equivalência e semelhança entre os grupos 1h e 3h hipotermia, não foram observadas diferenças estatisticamente significativas entre os desfechos comparados entre eles, incluindo duração do resfriamento, tamanho do infarto e eventos adversos. Persiste a dúvida se um equilíbrio entre a duração mais curta do resfriamento poderia reduzir as complicações do procedimento sem comprometer a eficácia da cardioproteção da HT.

No nosso estudo, observou-se equivalência entre o tamanho do infarto em ambos os grupos hipotermia (14,6%) e controle (9,9%), bem como entre os subgrupos submetidos a 1 hora (13%) ou 3 horas (15,8%) de hipotermia. Mesmo no subgrupo de pacientes com IAM na parede anterior, não se observou diferença entre os grupos hipotermia (17%) e controle (10,4%). O número limitado de pacientes do estudo obviamente não permite que se determine de forma definitiva se existe redução do tamanho do infarto. Entretanto, os resultados são consistentes com os grandes estudos clínicos randomizados, uma vez que nenhum deles até hoje demonstrou redução do tamanho do infarto.<sup>34</sup>

Os estudos clínicos randomizados COOL MI<sup>44</sup>, ICE-IT<sup>33</sup> e CHILL MI<sup>46</sup> não mostraram uma redução significativa no tamanho do infarto, apesar do resfriamento endovascular ter sido seguro e bem tolerado. Apesar dos resultados neutros em geral, Villablanca et al,<sup>55</sup> em uma metanálise, demonstraram uma possível redução do tamanho do infarto no subgrupo de pacientes com IAM na parede anterior. Além disso, as análises *post hoc* não publicadas de sub-grupos subsequentes do COOL MI<sup>44</sup> e ICE-IT<sup>33</sup> e a análise combinada<sup>35</sup> dos estudos RAPID MI-ICE e CHILL MI mostraram uma redução significativa no tamanho do infarto no subgrupo de IAMCSST de parede anterior, resfriados a temperaturas inferiores a 35°C antes da reperfusão.

Dessa forma, especula-se que os benefícios da HT podem ser alcançados realizando-se um resfriamento rápido para diminuir a temperatura central abaixo de 35°C antes da reperfusão coronária.<sup>35</sup> Em nosso estudo, apenas dois (4%) pacientes foram submetidos a ventilação mecânica devido a choque cardiogênico, e todos os outros pacientes (95%) tiveram um procedimento de HT bem tolerado, com pacientes conscientes e confortáveis durante toda a ICP primária.

Já Schömig et al.<sup>64</sup> demonstraram também que uma redução absoluta de 5,1% no tamanho do infarto é geralmente preditora de desfechos clínicos significativos para estudos de cardioproteção. Além disso, Stone et al.<sup>65</sup> demonstraram que o tamanho do infarto > 29,8% demonstrou correlação significativa com aumento da mortalidade ou hospitalização por insuficiência cardíaca em um ano. Portanto, são necessários novos estudos randomizados com maior quantidade de pacientes para que possam ser feitas conclusões definitivas.<sup>54</sup>

Também há discussão sobre qual a melhor forma de se interpretar as imagens de RMc para avaliação de estratégias cardioprotetoras.<sup>66,67,68</sup> A tomografia computadorizada de emissão de fóton único (SPECT) costumava ser o padrão

adotado, mas nos últimos anos foi substituída pela RMc, e diferentes modalidades de avaliação do infarto vêm sendo estudadas. A avaliação da área de miocárdio em risco ponderada em T2 para detecção de edema e o realce tardio por gadolínio para detecção de cicatriz ou necrose são as técnicas mais amplamente utilizadas para calcular o Índice de Salvamento do Miocárdio.<sup>69</sup> A análise do tamanho do infarto pode ser limitada pela observação de que o pós-condicionamento reduz a área de risco propriamente dita,<sup>70</sup> portanto esse método pode subestimar a área de recuperação do miocárdio. No entanto, sugere-se que a área de miocárdio em risco não seja afetada pela hipotermia terapêutica.<sup>71</sup>

No nosso estudo, optou-se pela mensuração do tamanho do infarto, pois ele está associado a desfechos clínicos.<sup>34,71</sup> Outros estudos utilizaram a área de salvamento miocárdico como o desfecho principal. No entanto, são necessários estudos que indiquem qual é a forma ideal de avaliação do território do infarto agudo que apresente maior correlação com desfechos clínicos, bem como qual é o intervalo ideal de seguimento para a realização da RMc.<sup>69,70,71</sup>

Já a subanálise de pacientes com infarto nas outras paredes diferentes da anterior demonstrou diferença estatisticamente significativa entre o tamanho médio do infarto entre os grupos hipotermia versus controle ( $8,9 \pm 5,1$  vs  $29 \pm 13,7$  respectivamente,  $p=0,048$ ). Entretanto, o número de pacientes dessa análise (7 versus 4) foi pequeno e a amostra heterogênea, compreendendo por exemplo pacientes com infartos de parede inferior e parede lateral, para que qualquer tipo de conclusão pudesse ser feita.

No presente estudo, não houve diferença estatisticamente significativa nas taxas de sangramento entre o grupo hipotermia e o grupo controle. Somente um paciente do grupo hipotermia apresentou sangramento no local de inserção do cateter

de hipotermia, que foi rapidamente controlado com a retirada do cateter e compressão manual, sem nenhuma complicação ou necessidade de transfusão sanguínea. Também não foi observado nenhum caso de acidente vascular hemorrágico, tamponamento cardíaco ou necessidade de transfusão sanguínea nos pacientes em ambos os grupos.

Os dados na literatura são conflitantes em relação ao aumento das taxas de sangramentos durante a HT.<sup>34,55,72</sup> Noc et al.<sup>54</sup> descreveram um aumento das taxas de sangramento nos pacientes submetidos a HT em relação ao grupo controle. Já Villablanca et al,<sup>55</sup> em uma metanálise de 6 grandes estudos comparando HT ao grupo controle, não observaram aumento das taxas de sangramentos relacionados à HT.

Outra preocupação da HT adjuvante ao IAMCSST é em relação à ocorrência de trombose de stent, considerando que a hipotermia terapêutica reduz o efeito inibitório plaquetário dos antagonistas do P2Y<sub>12</sub> e, portanto, pode aumentar a taxa de trombose de stents.<sup>73,74,75</sup> Além disso, a reabsorção e o metabolismo do clopidogrel, que em nosso estudo foi administrado na dose de ataque de 600mg em todos os 50 pacientes (100%), são mais lentos em pacientes resfriados e sedados<sup>76</sup>.

Em nosso estudo, não se observaram diferenças estatisticamente significativas nas taxas de trombose de stents entre o grupo hipotermia (2 pacientes, 13,3%) e o grupo controle (1 paciente, 6,7%; p=1). Os três casos documentados de trombose subaguda de stent (2 no grupo hipotermia e 1 no grupo controle) ocorreram em pacientes em vigência de clopidogrel, mas infelizmente não foram realizados estudos de resistência a esse medicamento nesses casos. A partir da metade do nosso estudo, o ticagrelor passou a ser disponível para todos os pacientes, e passou a substituir o clopidogrel a partir do segundo dia pós IAM. Nenhum paciente em vigência de ticagrelor em ambos os grupos apresentou trombose do stent.

A previsão da eficácia do medicamento antiplaquetário na HT continua sendo um desafio, principalmente devido à heterogeneidade da classe de medicamentos e às diversas propriedades farmacocinéticas de cada agente, bem como devido a diferentes métodos utilizados para avaliar a função plaquetária que não são específicos ou não são validados em pacientes com hipotermia.<sup>72</sup> Por outro lado, outros estudos demonstraram uma inibição plaquetária satisfatória com a utilização do prasugrel, mesmo em pacientes sob hipotermia.<sup>77,78</sup>

É importante ressaltar que nunca foi relatado excesso de trombose de stent em estudos anteriores de resfriamento endovascular<sup>55</sup>. No estudo VELOCITY,<sup>47</sup> houve uma tendência ao aumento da taxa de trombose de stents. Entretanto, a temperatura central em nosso estudo foi  $\geq 1,6^{\circ}\text{C}$  mais baixa em relação aos estudos anteriores, e isso pode estar associado ao aumento da agregação plaquetária.<sup>79,80</sup> Além disso, a reabsorção e o metabolismo do clopidogrel, usado na dose de ataque em todos os pacientes de ambos os grupos do nosso estudo, são mais lentos em pacientes resfriados e sedados.<sup>76</sup> Os casos de trombose podem, portanto, apontar para possíveis condições pró-trombóticas se a temperatura endovascular for reduzida de forma rápida e profunda.

Também enfatiza-se a importância da utilização dos stents farmacológicos contemporâneos, menos trombogênicos, implantação e utilização ideais de novos inibidores de P2Y<sub>12</sub> em vez de clopidogrel nos pacientes em vigência de hipotermia.<sup>81</sup> Nosso estudo utilizou stents convencionais em praticamente todos os pacientes. Entretanto, após a dose de ataque de clopidogrel no departamento de emergência, preconizava-se a sua substituição por um inibidor de P2Y<sub>12</sub> (ticagrelor) no dia seguinte, para que se evitasse a ocorrência de mais casos de trombose de stent.

Em relação a agentes específicos, a HT diminui o início da ação, bem como a inibição máxima das plaquetas do clopidogrel. Embora o início da ação de potentes bloqueadores P2Y<sub>12</sub> Prasugrel e Ticagrelor seja prolongado sob HT, sua potência inibitória permanece satisfatória após 24 horas. Portanto, agentes inibitórios endovenosos como o Cangrelor podem ser a droga de escolha para inibição rápida e potente de plaquetas no cenário da HT adjuvante à ICP em pacientes com IAMCSST.<sup>76</sup>

A redução do metabolismo da droga, a absorção e o esvaziamento gástrico lento devido à hipotermia impactam potencialmente a função plaquetária em pacientes em terapia antiplaquetária.<sup>76</sup> Esta é a razão pela qual os pesquisadores tentaram melhorar a absorção dos agentes antiplaquetários orais, como por exemplo através da administração de ticagrelor triturado através de uma sonda nasogástrica. Entretanto, a biodisponibilidade do clopidogrel e conseqüentemente a inibição plaquetária foram reduzidas em comparação com pacientes estáveis. Portanto, autores sugerem que outros medicamentos, preferencialmente administrados por via intravenosa, como cangrelor, devam ser considerados na HT.<sup>82,83</sup>

Estudos adicionais com coortes maiores devem ser realizados para avaliar as diferenças nos resultados clínicos entre os pacientes tratados com vários regimes de antiagregantes plaquetários e avaliar os possíveis riscos da implementação da HT, particularmente no contexto da trombose de stent. Levando em consideração a proteção que a HT oferece, é necessária uma otimização adicional de seu uso e tratamento farmacológico adequado em pacientes agudos para alcançar os resultados clínicos desejados.



### 6.3 Perspectivas

Nosso trabalho é o início, fase exploratória, de um projeto maior e multicêntrico, que pretende incluir centenas de pacientes de diversos países e tentar responder de forma definitiva à questão do real papel da cardioproteção da HT no cenário do IAMCSST. Futuros estudos devem investigar a efetividade da hipotermia no subgrupo de pacientes com comprometimento da parede anterior e com tempo de isquemia mais curto. Sabe-se que pacientes com infarto do miocárdio da parede anterior demonstram uma fração de ejeção do ventrículo esquerdo mais reduzida em comparação com pacientes com infarto inferior. Esses pacientes têm uma incidência mais alta de insuficiência cardíaca congestiva, choque cardiogênico e mortalidade cardíaca cumulativa.<sup>69,70</sup>

Os estudos que estão por vir também devem se concentrar na qualidade, tempo e duração do resfriamento para atingir a temperatura-alvo. Até o presente momento, o método ideal de resfriamento ainda não foi determinado.<sup>85,86,87</sup> No entanto, Deye N et al.<sup>84</sup> demonstraram que o resfriamento endovascular mantém a temperatura alvo mais estável quando comparada aos métodos convencionais de resfriamento superficial nos pacientes com parada cardiorrespiratória, com menor flutuação da temperatura e menores taxas de complicações.

Villablanca et al.<sup>55</sup> sugerem que uma combinação de métodos, como a associação de resfriamento pré-hospitalar, solução salina fria e dispositivos de resfriamento mais potentes, permitirão uma redução mais rápida da temperatura central antes mesmo da reperfusão, otimizando o tempo de resfriamento. Com um resfriamento rápido aprimorado, a HT pode ter um impacto mais pronunciado como terapia adjuvante ao IAMCSST na redução tanto do tamanho do infarto quanto da

incidência de eventos adversos. Entretanto, em caso de sucesso, eventualmente uma análise de custo-efetividade desse excesso de recursos deverá ser avaliada.<sup>88</sup>

Outro método inovador é a hipotermia coronária seletiva,<sup>61</sup> utilizando infusão de solução salina fria diretamente na coronária através de um cateter-balão distal à lesão culpada pelo infarto. Apesar desse ser um método promissor, os estudos ainda estão nas fases iniciais, portanto ainda faltam dados sobre os resultados clínicos de segurança e efetividade desse novo método.

As próximas investigações científicas devem avaliar diferentes regimes de antiagregantes plaquetários e analisar os possíveis riscos e benefícios da implementação da HT, particularmente no contexto do equilíbrio entre o sangramento e a trombose de stent, principalmente nos casos agudos de IAMCSST, para que sejam alcançados os resultados clínicos desejados.<sup>72</sup>

Finalmente, os futuros estudos devem determinar se a velocidade de indução de hipotermia ou se o tempo de duração da HT estão relacionados à ocorrência de eventos adversos como fibrilação atrial paroxística e infecções. Com novas tecnologias e equipamentos cada vez mais modernos, capazes de induzir hipotermia de forma mais veloz e mais profunda, deve-se determinar qual é a taxa de resfriamento ideal, qual é a temperatura-alvo mais segura para o equilíbrio otimizado entre proteção miocárdica e eventos adversos e, finalmente, se existe necessidade de realização de antibioticoprofilaxia peri-resfriamento.

## **7 Limitações do Estudo**

Nosso estudo, entretanto, deve ser interpretado à luz de diversas limitações. Inicialmente, o caráter exploratório do estudo, unicêntrico e com pequeno número amostral de pacientes, não nos fornece precisão na análise dos dados. Isso contribui expressivamente para a ausência de diferença estatisticamente significativa entre os procedimentos avaliados e pode estar associado a um risco considerável de erro estatístico do tipo II. Entretanto, os 35 casos de hipotermia realizados em nossa instituição configuram-se como a maior casuística individual do mundo utilizando-se o sistema endovascular ZOLL™ Proteus.

Nosso estudo não foi capaz de detectar diferença significativa do tamanho do infarto. Com base nos resultados de estudos prévios, assumindo um desvio padrão de 12%, um teste t bicaudal de diferença entre as médias e uma distribuição normal, além de perdas de seguimento, o tamanho da amostra necessário seria de 468 pacientes (234 em cada braço) para um poder de 80% e nível de significância de 5% para detectar uma redução relativa do tamanho do infarto de 20%.<sup>54</sup>

Em segundo lugar, a falta de experiência da equipe com um novo método de tratamento em um cenário de urgência e sua inerente curva de aprendizado, incluindo dificuldade inicial na logística de integração de todos os departamentos e profissionais envolvidos, também se configura como uma limitação do método. Entretanto, demonstramos que um intenso ciclo de simulação e treinamento previamente ao início do estudo pode auxiliar na minimização desses fatores. No nosso caso, isso culminou na ausência de atraso no TPB.

Em terceiro lugar, devido à natureza de nossa intervenção, obviamente não foi possível realizar o cegamento dos pacientes ou dos profissionais envolvidos no atendimento dos pacientes. No entanto, nossos desfechos primários e secundários de

efetividade foram avaliados por um radiologista independente, cego para alocação dos grupo. Também há discussão sobre qual a melhor forma de se interpretar as imagens de RMc para avaliação de estratégias cardioprotetoras.<sup>69,70,71</sup>

Em quarto lugar, na tentativa de se estudar um novo protocolo de hipotermia terapêutica visando apenas uma hora de resfriamento ao invés das tradicionais três horas, nossa análise inédita demonstrou que o grupo 1h hipotermia precisou manter o resfriamento por um intervalo médio superior a duas horas antes do início do reaquecimento. Isso ocorreu porque preconiza-se que o reaquecimento só seja iniciado após o encerramento da ICP primária. Portanto, de acordo com os nossos achados, futuros estudos que investiguem uma eventual redução da duração da HT deverão estabelecer protocolos que envolvam metas entre uma e três horas.

Em quinto lugar, é necessário um médico exclusivamente responsável pelo resfriamento do paciente concomitantemente ao cardiologista intervencionista que realiza a ICP primária. Portanto, se houver apenas um médico disponível para executar todo o procedimento, incluindo ICP associada a HT, pode ocorrer um atraso no TPB.

Por fim, houve um elevado número de pacientes com *cross-over* do grupo hipotermia para o grupo controle (14,6%). No entanto, a análise ATT não demonstrou diferença estatística significativa entre os grupos hipotermia e controle, sendo consistente com a análise ITT.

## **8 Conclusões**

---

A análise do estudo demonstrou que a hipotermia como terapia adjuvante à ICP primária no IAMCSST é factível e pode ser implementada sem atraso no tempo até a reperfusão coronária.

A hipotermia mostrou-se segura em relação à incidência de eventos cardíacos adversos maiores (MACE) em 30 dias. Entretanto, houve maior incidência de arritmia e de infecção intra-hospitalar no grupo hipotermia, sem aumento de mortalidade.

Em relação à eficácia, não se observou diferença no tamanho do infarto ou na FEVE aos 30 dias que sugira proteção miocárdica adicional com a HT.

## **9 Referências Bibliográficas**



1. DATASUS 2018. Disponível em: [www.datasus.gov.br](http://www.datasus.gov.br) Site consultado em 29/07/2019.
2. Piegas LS, Timerman A, Feitosa GS, Nicolau JC, Mattos LAP, Andrade MD, Avezum A, Feldman A, De Carvalho ACC, Sousa ACS, Mansur AP, Bozza AEZ, Falcão BAA, Markman Filho B, Polanczyk CA, Gun C, Serrano Junior CV, Oliveira CC, Moreira D, Précoma DB, Magnoni D, Albuquerque DC, Romano ER, Stefanini E, Santos ES, God EMG, Ribeiro EE, Brito Júnior FS, Feitosa-Filho GS, Arruda GDS, Oliveira GBF, Oliveira GBF, Lima GG, Dohmann HFR, Liguori IM, Costa JR, Saraiva JFK, Maia LN, Moreira LFP, Arrais M, Canesin MF, Coutinho MSSA, Moretti MA, Ghorayeb N, Vieira NW, Dutra OP, Coelho OR, Leães PE, Rossi PRF, Andrade PB, Lemos PA, Pavanello R, Vivacqua Costa RC, Bassan R, Esporcatte R, Miranda R, Giraldez RRCV, Ramos RF, Martins SK, Esteves VBC, Mathias Junior W. V Diretriz da Sociedade Brasileira de Cardiologia sobre Tratamento do Infarto Agudo do Miocárdio com Supradesnível do Segmento ST. *Arq Bras Cardiol.* 2015; 105(2):1-105
3. Burns RJ, Gibbons RJ, Yi Q, Roberts JS, Miller TD, Schaer GL, Anderson JL, Yusuf S; CORE study investigators. The relationships of left ventricular ejection fraction, end systolic volume index and infarct size to six-month mortality after hospital discharge following myocardial infarction treated by thrombolysis. *J Am Coll Cardiol.* 2002;39:30-6.

4. Ibanez B, James S, Agewall S, et al. 2017 ESC Guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation: The Task Force for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J*. 2018;39:119-177.
5. O’Gara PT, Kushner FG, Ascheim DD, et al. 2013 ACCF/AHA guideline for the management of ST-elevation myocardial infarction: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol*. 2013;61:e78–140.
6. Levine GN, O’Gara PT, Bates ER, et al. 2015 ACC/AHA/SCAI Focused Update on Primary Percutaneous Coronary Intervention for Patients With ST-Elevation Myocardial Infarction: an Update of the 2011 ACCF/AHA/SCAI Guideline for Percutaneous Coronary Intervention and the 2013 ACCF/AHA Guideline for the Management of ST-Elevation Myocardial Infarction: a Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines and the Society for Cardiovascular Angiography and Interventions. *J Am Coll Cardiol*. 2015. doi:10.1016/j.jacc.2015.10.005.
7. Yellon DM, Hausenloy DJ. Myocardial reperfusion injury. *N Engl J Med*. 2007; 357(11):1121-1135.
8. Negovsky VA. Postresuscitation disease. *Crit Care Med*. 1988; 16:942-946.
9. Hausenloy DJ, Yellon DM. Myocardial ischemia-reperfusion injury: a neglected therapeutic target. *J Clin Invest* 2013;123:92-101.

10. Bolli R. Does Lethal Myocardial Reperfusion Injury Exist? A Controversy that is Unlikely to Be Settled in our Lifetime. *J Thromb Thrombolysis*. 1997; 4(1):109-110.
11. Hausenloy DJ. Conditioning the heart to prevent myocardial reperfusion injury during PPCI. *Eur Heart J Acute Cardiovasc Care*. 2012;1:13–32.
12. Götberg M, van der Pals J, Olivecrona GK, et al. Mild hypothermia reduces acute mortality and improves hemodynamic outcome in a cardiogenic shock pig model. *Resuscitation*. 2010;81:1190–6.
13. Polderman KH. Application of therapeutic hypothermia in the intensive care unit. Opportunities and pitfalls of a promising treatment modality—Part 2: Practical aspects and side effects. *Intensive Care Med*. 2004;30:757–69.
14. Colbourne F, Sutherland G, Corbett D. Post-ischemic hypothermia. A critical appraisal with implications for clinical treatment. *Mol Neurobiol*. 1997; 14(3):171-201.
15. Bernoche C, Timerman S, Polastri TF, Giannetti NS, Siqueira AWS, Piscopo A, Dallan LA et al. Atualização da Diretriz de Ressuscitação Cardiopulmonar e Cuidados de Emergência da Sociedade Brasileira de Cardiologia – 2019. *Arq Bras Cardiol*. 2019; 113(3):449-663.
16. Neumar RW, Nolan JP, Adrie C, Aibiki M, Berg RA, Bottiger BW, et al. Post-cardiac arrest syndrome: epidemiology, pathophysiology, treatment, and prognostication. A consensus statement from the International Liaison Committee on Resuscitation (American Heart Association, Australian and New Zealand Council on Resuscitation, European Resuscitation Council, Heart and

Stroke Foundation of Canada, InterAmerican Heart Foundation, Resuscitation Council of Asia, and the Resuscitation Council of Southern Africa); the American Heart Association Emergency Cardiovascular Care Committee; the Council on Cardiovascular Surgery and Anesthesia; the Council on Cardiopulmonary, Perioperative, and Critical Care; the Council on Clinical Cardiology; and the Stroke Council. *Circulation*. 2008;118(23):2452-83.

17. Neumar RW, Shuster M, Callaway CW, et al. Part 1: executive summary: 2015 American Heart Association Guidelines Update for Cardiopulmonary Resuscitation and Emergency Cardiovascular Care. *Circulation*. 2015;132(suppl 2):S315–S367.
18. Koenraad G. Monsieurs, Jerry P. Nolan, et al. European Resuscitation Council Guidelines for Resuscitation 2015. *Resuscitation*. 95 (2015) 1–80.
19. Hazinski MF, Nolan JP, Aicken R, et al. Part 1: executive summary: 2015 International Consensus on Cardiopulmonary Resuscitation and Emergency Cardiovascular Care Science With Treatment Recommendations. *Circulation*. 2015;132 (16) (suppl 1).
20. Kolh P, Windecker S, Alfonso F, et al. 2014 ESC/EACTS Guidelines on myocardial revascularization: the Task Force on Myocardial Revascularization of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS). Developed with the special contribution of the European Association of Percutaneous Cardiovascular Interventions (EAPCI). *Eur J Cardiothorac Surg*. 2014;46:517–92.

21. Nolan JP, Hazinski MF, Aicken R, Bhanji F, Billi JE, Callaway CW, Castren M, de Caen AR, Ferrer JME, Finn JC, Gent LM, Griffin RE, Iverson S, Lang E, Lim SH, Maconochie IK, Montgomery WH, Morley PT, Nadkarni VM, Neumar RW, Nikolaou NI, Perkins GD, Perlman JM, Singletary EM, Soar J, Travers AH, Welsford M, Wyllie J, Zideman DA. Part 1: executive summary: 2015 International Consensus on Cardiopulmonary Resuscitation and Emergency Cardiovascular Care Science With Treatment Recommendations. *Resuscitation*. 2015;95:e1–e32.
22. Nolan JP, Soar J, Cariou A, et al. European Resuscitation Council and European Society of Intensive Care Medicine Guidelines for Post-resuscitation Care 2015: Section 5 of the European Resuscitation Council Guidelines for Resuscitation 2015. *Resuscitation*. 2015;95:202–22.
23. Bernard SA, Gray TW, Buist MD, et al. Treatment of comatose survivors of out-of-hospital cardiac arrest with induced hypothermia. *N Engl J Med*. 2002;346:557–63.
24. Hypothermia after Cardiac Arrest Study G. Mild therapeutic hypothermia to improve the neurologic outcome after cardiac arrest. *N Engl J Med*. 2002;346:549–56.
25. Nielsen N, Wetterslev J, Cronberg T, et al. Targeted temperature management at 33 degrees C versus 36 degrees C after cardiac arrest. *N Engl J Med*. 2013;369:2197–206.

26. Parham W, Edelstein K, Unger B, et al. Therapeutic hypothermia for acute myocardial infarction: past, present, and future. *Crit Care Med*. 2009;37(7 Suppl): S234–7.
27. Mottillo S, Sharma K, Eisenberg MJ. Therapeutic hypothermia in acute myocardial infarction: a systematic review. *Can J Cardiol*. 2011;27:555–61.
28. Herring MJ, Hale SL, Dai W, et al. Hypothermia in the setting of experimental acute myocardial infarction: a comprehensive review. *Ther Hypothermia Temp Manag*. 2014;4:159–67.
29. Murtha LA, McLeod DD, Pepperall D, et al. Intracranial pressure elevation after ischemic stroke in rats: cerebral edema is not the only cause, and short-duration mild hypothermia is a highly effective preventive therapy. *J Cereb Blood Flow Metab*. 2015;35:2109.
30. Gotberg M, van der Pals J, Gotberg M, et al. Optimal timing of hypothermia in relation to myocardial reperfusion. *Basic Res Cardiol*. 2011;106:697–708.
31. Testori C, Sterz F, Delle-Karth G, et al. Strategic target temperature management in myocardial infarction—a feasibility trial. *Heart*. 2013;99:1663–7.
32. Arrich J, Holzer M, Havel C, et al. Hypothermia for neuroprotection in adults after cardiopulmonary resuscitation. *Cochrane Database Syst Rev*. 2016;2:CD004128.
33. Grines C. Intravascular cooling adjunctive to percutaneous coronary intervention for acute myocardial infarction; The ICE-IT trial. Presented at: *16th Annual*

*Transcatheter Cardiovascular Therapeutics*. 27 October 2004; Washington DC, USA.

34. Testori C, Beitzke D, Mangold A, Sterz F, Loewe C, Weiser C, et al. Out-of-hospital initiation of hypothermia in ST-segment elevation myocardial infarction: a randomised trial. *Heart*. 2019;105(7):531-7.
35. Erlinge D, Götberg M, Noc M, Lang I, Holzer M, Clemmensen P, Jensen U, Metzler B, James S, Botker HE, Omerovic E, Koul S, Engblom H, Carlsson M, Arheden H, Östlund O, Wallentin L, Klos B, Harnek J, Olivecrona GK. Therapeutic hypothermia for the treatment of acute myocardial infarction-combined analysis of the RAPID MI-ICE and the CHILL-MI trials. *Ther Hypothermia Temp Manag*. 2015;5:77-84.
36. Duncker DJ, Klassen CL, Ishibashi Y, Herrlinger SH, Pavek TJ, Bache RJ. Effect of temperature on myocardial infarction in swine. *Am J Physiol*. 1996;270:H1189-99.
37. Hale SL, Dave RH, Kloner RA. Regional hypothermia reduces myocardial necrosis even when instituted after the onset of ischemia. *Basic Res Cardiol*. 1997;92:351-7.
38. Hale SL, Kloner RA. Ischemic preconditioning and myocardial hypothermia in rabbits with prolonged coronary artery occlusion. *Am J Physiol*. 1999;276:H2029-34.
39. Götberg M, Olivecrona GK, Engblom H, Ugander M, van der Pals J, Heinberg E, Arheden H, Erlinge D. Rapid short-duration hypothermia with cold saline and

- endovascular cooling before reperfusion reduces microvascular obstruction and myocardial infarct size. *BMC Cardiovasc Disord.* 2008;8:7.
40. Dae MW, Gao DW, Sessler DI, Chair K, Stillson CA. Effect of endovascular cooling on myocardial temperature, infarct size, and cardiac output in human-sized pigs. *Am J Physiol Heart Circ Physiol.* 2002;282:H1584-91.
  41. Erlinge D. A Review of Mild Hypothermia as an Adjunctive Treatment for ST-Elevation Myocardial Infarction. *Ther Hypothermia Temp Manag.* 2011;1:129-41.
  42. Miller TD, Christian TF, Hopfenspirger MR, Hodge DO, Gersh BJ, Gibbons RJ. Infarct size after acute myocardial infarction measured by quantitative tomographic <sup>99m</sup>Tc sestamibi imaging predicts subsequent mortality. *Circulation.* 1995;92:334-41.
  43. Götberg M, Olivecrona GK, Koul S, Carlsson M, Engblom H, Ugander M, van der Pals J, Algotsson L, Hakan A, Erlinge D. A pilot study of rapid cooling by cold saline and endovascular cooling before reperfusion in patients with ST-elevation myocardial infarction. *Circ Cardiovasc Interv.* 2010;3:400-7.
  44. O'Neill W. A prospective randomized trial of mild systemic hypothermia during PCI treatment of ST elevation MI; the COOL MI trial. Presented at: 15th Annual Transcatheter Cardiovascular Therapeutics; 16 September 2003; Washington DC, USA.
  45. O'Neill WW, Dixon SR, Grines CL. The year in interventional cardiology. *J Am Coll Cardiol.* 2005;45:1117-34.



46. Erlinge D, Götberg M, Lang I, Holzer M, Noc M, Clemmensen P, Jensen U, Metzler B, James S, Bötter HE, Omerovic E, Engblom H, Carlsson M, Arheden H, Ostlund O, Wallentin L, Harnek J, Olivecrona GK. Rapid endovascular catheter core cooling combined with cold saline as an adjunct to percutaneous coronary intervention for the treatment of acute myocardial infarction. The CHILL-MI trial: a randomized controlled study of the use of central venous catheter core cooling combined with cold saline as an adjunct to percutaneous coronary intervention for the treatment of acute myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol*. 2014;63:1857-65.
47. Nichol G, Strickland W, Shavelle D, Maehara A, Ben-Yehuda O, Genereux P, Dressler O, Parvataneni R, Nichols M, McPherson J, Barbeau G, Laddu A, Elrod JA, Tully GW, Ivanhoe R, Stone GW; VELOCITY Investigators. Prospective, multicenter, randomized controlled pilot trial of peritoneal hypothermia in patients with ST-segment-elevation myocardial infarction. *Circ Cardiovasc Interv*. 2015;8:e001965.
48. Bulluck H, Yellon DM, Hausenloy DJ. Reducing myocardial infarct size: challenges and future opportunities. *Heart*. 2016;102:341–8.
49. Miki T, Liu GS, Cohen MV, Downey JM. Mild hypothermia reduces infarct size in the beating rabbit heart: a practical intervention for acute myocardial infarction? *Basic Res Cardiol* 1998; 93(5):372-383.
50. Dae MW, Gao DW, Ursell PC, Stillson CA, Sessler DI. Safety and efficacy of endovascular cooling and rewarming for induction and reversal of hypothermia in human-sized pigs. *Stroke*. 2003; 34(3):734-738.

51. Hale SL, Dae MW, Kloner RA. Hypothermia during reperfusion limits 'no-reflow' injury in a rabbit model of acute myocardial infarction. *Cardiovasc Res.* 2003; 59(3):715-722.
52. Liu Y, Wang P, Wen C, Zheng H, Tang X, Ling Q, et al. Endovascular hypothermia improves post-resuscitation myocardial dysfunction by increasing mitochondrial biogenesis in a pig model of cardiac arrest. *Cryobiology.* 2019;89:6-13.
53. Dixon SR, Whitbourn RJ, Dae MW, Grube E, Sherman W, Schaer GL, Jenkins JS, Baim DS, Gibbons RJ, Kuntz RE, Pompa JJ, Nguyen TT, O'Neill WW. Induction of mild systemic hypothermia with endovascular cooling during primary percutaneous coronary intervention for acute myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol.* 2002;40:1928-34.
54. Noc M, Erlinge D, Neskovic A, Kafedzic S, Merkely B, Zima E, Fister M, Petrovic M, Cankovic M, Veress G, Laanmets P, Pern T, Vukcevic V, Dedovic V, Sredniawa B, Swiatkowski A, Keeble TR, Davies JR, Warenits AM, Olivecroma G, Peruga JZ, Ciszewski M, Horvath I, Edes I, Nagy GG, Aradi D, Holzer M. COOL AMI EU Pilot Trial: a multicentre, prospective, randomized controlled trial to assess cooling as an adjunctive therapy to percutaneous intervention in patients with acute myocardial infarction. *Eurointervention.* 2017;13:1-9.
55. Villablanca PA, Rao G, Briceno DF, Lombardo M, Ramakrishna H, Bortnick A, García M, Menegus M, Sims D, Makkiya M, Mookadam F. Therapeutic hypothermia in ST elevation myocardial infarction: a systematic review and meta-analysis of randomised control trials. *Heart.* 2016;0:1-8.

56. Eitel I, de Waha S, Wohrle J, et al. Comprehensive prognosis assessment by CMR imaging after ST-segment elevation myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol.* 2014;64:1217–26.
57. Eitel I, Desch S, Fuernau G, et al. Prognostic significance and determinants of myocardial salvage assessed by cardiovascular magnetic resonance in acute reperfused myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol.* 2010;55:2470–9.
58. Site de randomização eletrônica Sealed Envelope. Disponível em: <http://www.sealedenvelope.com>
59. Dallan LAP, Gonzalez M, Timerman S. *A era da Reperusão*. In: Timerman S, Dallan LAP, Geovanini GR. Síndromes Coronárias Agudas e Emergências Cardiovasculares. São Paulo: Atheneu, 2010.
60. Kohlhauer M, Berdeaux A, Ghaleh B, et al. Therapeutic hypothermia to protect the heart against acute myocardial infarction. *Arch Cardiovasc Dis.* 2016;109:716–22.
61. Otterspoor LC, Van 't Veer M, Van Nunen LX, et al. Safety and feasibility of selective intracoronary hypothermia in acute myocardial infarction. *EuroIntervention.* 2017;13:e1475–82.
62. Bates ER. Revisiting reperfusion therapy in inferior myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol.* 1997;30:334–42.
63. van den Doel MA, Gho BC, Duval SY, et al. Hypothermia extends the cardioprotection by ischaemic preconditioning to coronary artery occlusions of longer duration. *Cardiovasc Res.* 1998;37:76–81.

64. Schömig A, Kastrati A, Dirschinger J, Mehilli J, Schricke U, Pache J, Martinoff S, Neumann FJ, Schwaiger M. Coronary stenting plus platelet glycoprotein IIb/IIIa blockade compared with tissue plasminogen activator in acute myocardial infarction. Stent versus Thrombolysis for Occluded Coronary Arteries in Patients with Acute Myocardial Infarction Study Investigators. *N Engl J Med.* 2000;343:385-91.
65. Stone GW, Selker HP, Thiele H, Patel MR, Udelson JE, Ohman EM, Maehara A, Eitel I, Granger CB, Jenkins PL, Nichols M, Ben-Yehuda O. Relationship Between Infarct Size and Outcomes Following Primary PCI: Patient-Level Analysis From 10 Randomized Trials. *J Am Coll Cardiol.* 2016;67:1674-83.
66. Engblom H, Tufvesson J, Jablonsowski R, Carlsson M, Aletras A, Hoffmann P, Jacquier A, Kober F, Metzler B, Erlinge D, Atar D, Arheden H, Heiberg E. A new automatic algorithm for quantification of myocardial infarction by late gadolinium enhancement cardiovascular magnetic resonance: experimental validation and comparison to expert delineations in multi-center, multi-vendor patient data. *J Cardiovasc Magn Reson.* 2016;18:27.
67. Eitel I, de Waha S, Wohrle J, et al. Comprehensive prognosis assessment by CMR imaging after ST-segment elevation myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol.* 2014;64:1217–26.
68. Eitel I, Desch S, Fuernau G, et al. Prognostic significance and determinants of myocardial salvage assessed by cardiovascular magnetic resonance in acute reperfused myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol.* 2010;55:2470–9.

- 
69. McAlindon E, Pufulete M, Lawton C, et al. Quantification of infarct size and myocardium at risk: evaluation of different techniques and its implications. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging*. 2015;16:738–46.
  70. Thuny F, Lairez O, Roubille F, et al. Post-conditioning reduces infarct size and edema in patients with ST-segment elevation myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol*. 2012;59:2175–81.
  71. Nordlund D, Klug G, Heiberg E, et al. Multi-vendor, multicentre comparison of contrast-enhanced SSFP and T2-STIR CMR for determining myocardium at risk in ST-elevation myocardial infarction. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging*. 2016;17:744–53.
  72. Eyileten, C., Soplinska, A., Pordzik, J., Siller-Matula, J. M. and Postuła, M. Effectiveness of Antiplatelet Drugs Under Therapeutic Hypothermia: A Comprehensive Review. *Clin. Pharmacol. Ther.* 2019. 106: 993-1005.
  73. Ibrahim K, Christoph M, Schmeinck S, et al. High rates of prasugrel and ticagrelor non-responder in patients treated with therapeutic hypothermia after cardiac arrest. *Resuscitation*. 2014;85:649–56.
  74. Scharbert G, Kalb ML, Essmeister R, Kozek-Langenecker SA. Mild and moderate hypothermia increases platelet aggregation induced by various agonists: a whole blood in vitro study. *Platelets*. 2010;21:44-8.
  75. Högberg C, Erlinge D, Braun OO. Mild hypothermia does not attenuate platelet aggregation and may even increase ADP-stimulated platelet aggregation after clopidogrel treatment. *Thromb J*. 2009;7:2.

76. Steblovník K, Blinc A, Miljovski M, Fister M, Mikuz U, Noc M. Ticagrelor Versus Clopidogrel in Comatose Survivors of Out-of-Hospital Cardiac Arrest Undergoing Percutaneous Coronary Intervention and Hypothermia: A Randomized Study. *Circulation*. 2016;134:2128-2130.
77. Bednar F, Kroupa J, Ondrakova M, et al. Antiplatelet efficacy of P2Y12 inhibitors (prasugrel, ticagrelor, clopidogrel) in patients treated with mild therapeutic hypothermia after cardiac arrest due to acute myocardial infarction. *J Thromb Thrombolysis*. 2016;41:549–55.
78. Flierl U, Rontgen P, Zauner F, et al. Platelet inhibition with prasugrel in patients with acute myocardial infarction undergoing therapeutic hypothermia after cardiopulmonary resuscitation. *Thromb Haemost*. 2016;115:960–8.
79. Scharbert G, Kalb ML, Essmeister R, Kozek-Langenecker SA. Mild and moderate hypothermia increases platelet aggregation induced by various agonists: a whole blood in vitro study. *Platelets*. 2010;21:44-8.
80. Högberg C, Erlinge D, Braun OO. Mild hypothermia does not attenuate platelet aggregation and may even increase ADP-stimulated platelet aggregation after clopidogrel treatment. *Thromb J*. 2009;7:2.
81. Winter, M.P., Kozinski, M., Kubica, J., Aradi, D. & Siller-Matula, J.M. Personalized antiplatelet therapy with p2y12 receptor inhibitors: benefits and pitfalls. *Postepy Kardiol. Interwencyjnej. Adv Int Cardiol*. 2015. 11:259–280.
82. Tilemann, L.M. et al. Efficacy of enteral ticagrelor in hypothermic patients after out-of-hospital cardiac arrest. *Clin. Res. Cardiol*. 2015.105:332–340.

83. Součková, L. et al. Impaired bioavailability and antiplatelet effect of high-dose clopidogrel in patients after cardiopulmonary resuscitation (CPR). *Eur. J. Clin. Pharmacol.* 2013. 69:309–317.
84. Deye N, Cariou A, Girardie P, et al. Endovascular versus external targeted temperature management for patients with out-of-hospital cardiac arrest: a randomized, controlled study. *Circulation.* 2015;132:182–93.
85. Testori C, Beitzke D, Mangold A, Sterz F, Loewe C, Weiser C, et al. Out-of-hospital initiation of hypothermia in ST-segment elevation myocardial infarction: a randomised trial. *Heart.* 2019;105(7):531-7.
86. Stone PH, Raabe DS, Jaffe AS, et al. Prognostic significance of location and type of myocardial infarction: independent adverse outcome associated with anterior location. *J Am Coll Cardiol.* 1988;11:453–63.
87. Welty FK, Mittleman MA, Lewis SM, et al. Significance of location (anterior versus inferior) and type (Q-wave versus non-Q-wave) of acute myocardial infarction in patients undergoing percutaneous transluminal coronary angioplasty for postinfarction ischemia. *Am J Cardiol.* 1995;76:431–5.
88. Merchant RM, Becker LB, Abella BS, et al. Cost-effectiveness of therapeutic hypothermia after cardiac arrest. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes.* 2009;2:421-8.

## **10 Apêndices**

---



## Apêndice A - TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

### HOSPITAL DAS CLÍNICAS DA FACULDADE DE MEDICINA DA UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO – HCFMUSP

#### I - DADOS DE IDENTIFICAÇÃO DO SUJEITO DO ESTUDO OU RESPONSÁVEL LEGAL

1. NOME:.....

DOCUMENTO DE IDENTIDADE Nº: ..... SEXO: M  F

DATA DE 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 DE NASCIMENTO: ...../...../.....

ENDEREÇO: ..... Nº ..... APTO: .....

BAIRRO: ..... CIDADE: .....

CEP: ..... TELEFONE: DDD (.....).....

#### II - DADOS SOBRE O ESTUDO

1. TÍTULO DO PROTOCOLO DE ESTUDO: **“Hipotermia como uma terapia adjuvante à intervenção coronária percutânea nos pacientes com infarto agudo do miocárdio – “COOL-MI InCor”**

PESQUISADOR: Prof. Dr. Sérgio Timerman

CARGO/FUNÇÃO: Diretor do Laboratório de Treinamento e Simulação de Emergências do InCor-HCFMUSP

INSCRIÇÃO NO CONSELHO REGIONAL Nº 44.351

UNIDADE DO HCFMUSP: InCor – Instituto do Coração

EMPRESA PATROCINADORA DO ESTUDO: ZOLL Circulation Inc.

2. DURAÇÃO DO ESTUDO: Aproximadamente 48 meses

Você está sendo convidado a participar e um estudo que envolverá cerca de 70 (setenta) pacientes do InCor (Instituto do Coração). De acordo com alguns estudos já existentes, o resfriamento do corpo durante o tratamento do infarto do coração pode diminuir a área de cicatriz desse infarto, e com isso, melhorar o funcionamento do coração depois do infarto. É importante que você leia e entenda os princípios gerais que se aplicam a todos os participantes desse estudo:

a) A sua participação é inteiramente voluntária

b) Você poderá ou não obter benefícios pessoais de sua participação no estudo, mas com certeza serão obtidos conhecimentos que beneficiarão a todos

c) Você poderá sair do estudo a qualquer momento, sem nenhum prejuízo ou perda de qualquer benefício a que tenha direito.

A natureza do estudo, os benefícios, os desconfortos e outras informações importantes serão discutidos abaixo. Você tem a liberdade de discutir qualquer questão sobre este estudo com seu médico, que explicará a você tudo o que for necessário.

A doença coronária (obstrução dos vasos sanguíneos do coração) é uma das principais causas de morte e incapacitação no Brasil e no mundo. A angioplastia coronária (na maioria das vezes com colocação de *stent*) foi desenvolvida para desobstruir os vasos sanguíneos do coração. O estudo foi desenhado para avaliar a segurança e a eficácia desse dispositivo e determinar que efeito ele pode ter sobre a redução dos danos ao coração durante um infarto agudo do miocárdio (ataque cardíaco).

Os participantes deste estudo devem ser portadores de infarto agudo do miocárdio com indicação de angioplastia coronária. A angioplastia consiste na dilatação da obstrução coronária através de um balão e da colocação de *stent* (na maioria das vezes) no local da obstrução. Após a angioplastia, todos os pacientes permanecem internados e monitorados até a alta hospitalar.

Em um estudo anterior, o Sistema Proteus foi usado com segurança no resfriamento de mais de 200 pacientes durante um ataque cardíaco. Esse estudo não conseguiu demonstrar que o dano ao coração foi reduzido significativamente com o resfriamento em todos os pacientes. No entanto, os pacientes que tiveram o mesmo tipo de ataque cardíaco que você apresentaram tendência de ter menos danos no músculo do coração se fossem suficientemente resfriados no momento da angioplastia.

## **NÓS, PESQUISADORES, LHE GARANTIMOS QUE:**

- 1- A qualquer tempo, você pode ter acesso às informações sobre procedimentos, riscos e benefícios relacionados ao estudo, inclusive para esclarecer quaisquer dúvidas.
- 2- Você tem liberdade de retirar seu consentimento a qualquer momento e de deixar de participar do estudo, sem que isso traga prejuízo à continuidade de seu tratamento na instituição.
- 3- Nós lhe asseguramos a confidencialidade, sigilo e privacidade dos seus dados. As informações obtidas no estudo só serão analisadas com as de todos os pacientes em conjunto. Nunca será divulgada a identificação de qualquer paciente. Portanto, seus dados serão confidenciais.
- 4- Você terá disponibilidade de assistência no HCFMUSP para tratamento de eventuais danos à saúde, decorrentes do estudo.
- 5- Temos o compromisso de utilizar os dados e o material coletado somente para este estudo. Você tem o direito de ser mantido atualizado sobre os resultados parciais deste estudo ou dos resultados finais ou outros que sejam do nosso conhecimento.
- 6- Não há despesas pessoais para você, nem para o SUS, nem para seguros ou planos privados de Assistência Médica em qualquer fase deste estudo, incluindo exames e consultas. Você também não receberá pagamento em compensação relacionada à sua participação. Se existir alguma despesa adicional, ela será absorvida pelo orçamento do estudo.

Se você optar por participar, você será sorteado para receber a angioplastia mais resfriamento com o dispositivo experimental (grupo de teste) ou somente a angioplastia (grupo de controle), mas você não saberá qual tratamento irá receber antes de concordar em participar. Todos os pacientes em ambos os grupos terão coletas constantes de amostras de sangue durante toda a internação, para que sejam analisados diversos parâmetros no sangue e comparados entre os dois grupos. Metade dos pacientes será incluída no grupo de teste e a outra metade dos pacientes será incluída no grupo de controle. No entanto, se você estiver entre os primeiros 10 pacientes do estudo, você não será sorteado, você será incluído em um grupo inicial e resfriado com o dispositivo experimental e receberá os mesmos procedimentos descritos abaixo para o grupo hipotermia. Seu médico lhe dirá se você está neste grupo, antes de você concordar em participar. Se você estiver nesse grupo inicial, você poderá ser sorteado para um grupo A ou grupo B. O grupo A receberá soro gelado pela veia durante o procedimento de hipotermia, e o grupo B não receberá esse soro gelado. Isso é para determinar se o soro gelado traz benefícios ao processo de resfriamento.

Se você for incluído no grupo principal do estudo, você será sorteado para um grupo de teste ou grupo controle. Você será informado pelo seu médico na hora do procedimento em que grupo ficará, mas não anteriormente. Se você for incluído no grupo de teste, seu médico irá inserir o cateter Proteus, que está sendo estudado, em uma veia da virilha, e usará o Sistema Proteus para baixar a temperatura do seu corpo antes, durante, e após a angioplastia. Seu médico lhe dará medicamentos (meperidina e buspirona) para ajudar a reduzir a sua ansiedade, para que se sinta confortável e para reduzir o estresse que pode ser causado em seu corpo pelo abaixamento de sua temperatura. Esses medicamentos são comuns, mas sua utilização em conjunto com a redução da temperatura corporal do paciente é também parte do estudo. Se você estiver no grupo de teste, cerca de três horas após a angioplastia, sua temperatura corporal será aumentada gradualmente até o "normal" (cerca de 36-37°C). Quando a temperatura do corpo retornar ao normal, o Sistema Proteus será interrompido e o cateter

Proteus será removido de sua virilha. Você será monitorado até a sua alta do hospital, independentemente do grupo em que você for incluído.

Todos os pacientes incluídos neste estudo clínico deverão voltar um mês depois de sua angioplastia. Você vai voltar para que o médico possa fazer um exame físico, rever os medicamentos que você tenha recebido, e realizar um eletrocardiograma (ECG).

Além disso, durante essa consulta, você será submetido a um exame de Ressonância Magnética (RM) com contraste gadolínico. Cada procedimento de imagem inclui a injeção de um medicamento. Os resultados dos exames de RM ajudarão seu médico a detectar a quantidade de músculo cardíaco que foi afetada pelo ataque cardíaco. A RM também irá auxiliar o seu médico a determinar se houve e quanto foi o benefício ao diminuir a sua temperatura corporal durante o procedimento de angioplastia.

Após a alta, todos os pacientes seguirão o acompanhamento médico de acordo com o preconizado pelo seu médico. Este estudo avaliará a sua evolução por pelo menos 12 meses por meio da ficha clínica do ambulatório ou de contato telefônico.

Embora nenhuma promessa ou garantia possa ser feita, se antevê que o tratamento seja benéfico. A maioria das áreas do músculo do coração que foram afetadas pelo ataque cardíaco e tratadas com angioplastia devem receber fluxo sanguíneo adequado após o tratamento. O dispositivo experimental, no entanto, pode minimizar o dano que foi causado durante o ataque cardíaco. Se o dano ao seu coração for diminuído, isso poderá ajudar a reduzir a sua dor no peito, melhorar o funcionamento do seu coração e possivelmente melhorar sua qualidade de vida.

A angioplastia está associada a um pequeno risco de infarto do miocárdio, necessidade de cirurgia cardíaca de urgência e/ou morte. Deve-se ressaltar que esse procedimento será realizado independentemente da sua participação neste estudo, uma vez que todos os participantes vão realizá-lo por indicação do médico responsável pelo caso.

Os riscos que poderiam estar associados ao cateter Proteus e ao cateter de temperatura são os mesmos da inserção de cateteres de angioplastia: danos às veias ou tecidos da virilha; lesão de nervos; sangramento interno; danos à veia cava; sangramento excessivo; hematoma/contusão; coágulos de sangue nos pulmões ou nas pernas; infecção na virilha ou sangue; danos ao tecido do seu coração; e perturbação no ritmo dos batimentos do coração. Após o procedimento, você poderá sentir algum desconforto enquanto a ferida operatória em sua virilha estiver cicatrizando. Seu médico irá aconselhá-lo sobre os remédios para dor que você pode tomar durante esse período.

Os riscos associados ao resfriamento ou reaquecimento do seu corpo durante um ataque cardíaco não são completamente conhecidos, mas os seguintes riscos são possíveis: desconforto e/ou tremores devido à temperatura do corpo; falta de suprimento de sangue ao coração; problemas de coagulação; sangramento excessivo (possivelmente requerendo uma transfusão de sangue); perturbação no ritmo dos batimentos do coração; pressão baixa; acúmulo de líquido nos pulmões; e atraso na angioplastia.

Como mencionado anteriormente, antes ou durante o procedimento você poderá tomar alguns medicamentos para ajudar a reduzir sua ansiedade e ajudá-lo a se sentir confortável. Seu médico discutirá com você sobre todos os riscos conhecidos associados a essas medicações antes de administrá-las. Você deve informar o seu médico imediatamente se sentir qualquer dor durante o procedimento. As possíveis reações a esses medicamentos podem incluir: interação com certos antidepressivos; depressão do nível de consciência; pressão arterial muito baixa; respiração lenta; e parada cardíaca. Outras reações comuns são: tonturas, náuseas, dor de cabeça, nervosismo, vertigens, agitação, seditação, vômitos, e sudorese.

Se você é uma mulher em idade fértil, por favor considere as seguintes informações cuidadosamente antes de assinar este formulário de consentimento do paciente. Você não pode se inscrever neste estudo se estiver grávida. Você também não pode se inscrever neste estudo se existir a possibilidade de estar grávida ou se você pretende ficar grávida durante o mês de acompanhamento. Isto é muito importante porque o efeito de reduções significativas na temperatura corporal sobre o feto ainda não foi estudado e, portanto, existe a possibilidade de lesar ou prejudicar o feto.

Você será contatado periodicamente, diretamente no ambulatório ou por telefone, para dar informações sobre seu estado de saúde. Quando houver uma internação, as informações da nova hospitalização também serão coletadas.

## **INFORMAÇÕES DE NOMES, ENDEREÇOS E TELEFONES DOS RESPONSÁVEIS PELO ACOMPANHAMENTO DO ESTUDO, ESCLARECIMENTO DE DÚVIDAS E PARA CONTATO EM CASO DE INTERCORRÊNCIAS CLÍNICAS E REAÇÕES ADVERSAS, CHAME:**

Pesquisador Principal: Prof. Dr. Sérgio Timerman

Pesquisador Colaborador: Dr. Luís Augusto Palma Dallan

Telefone de contato: (11) 2661-5596.

(11) 2661-5000 (24 horas).

Endereço: Av. Dr. Enéas de Carvalho Aguiar, 44 – Cerqueira César – São Paulo - SP.

Em caso de emergência, procure o Pronto Socorro do InCor e identifique-se como paciente do estudo clínico cujos médicos responsáveis são o Prof. Dr. Sérgio Timerman e o Dr. Luis Augusto Palma Dallan. A equipe de plantão tomará as providências necessárias e nos chamará.

Se tiver qualquer dúvida sobre a ética do estudo ou sobre seus direitos como sujeito de estudo ou qualquer queixa referente a este estudo, você deverá entrar em contato com a Comissão de Ética (CAPPesq) do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo – Rua Ovídio Pires de Campos, 225 – 5º andar – telefone: (11) 2661-6442, ramais 16, 17, 18. ou 20, FAX: 2661-6442, ramal 26 – E-mail: [cappesq@hcnet.usp.br](mailto:cappesq@hcnet.usp.br).

## CONSENTIMENTO PÓS-ESCLARECIDO

Acredito ter sido suficientemente informado a respeito das informações que li ou que foram lidas para mim, descrevendo o estudo "Hipotermia como uma terapia adjuvante à intervenção coronária percutânea nos pacientes com infarto agudo do miocárdio – COOL-MI INCOR".

Eu discuti com o médico pesquisador sobre a minha decisão de participar nesse estudo. Ficaram claros para mim quais são os propósitos do estudo, os procedimentos a serem realizados, seus desconfortos e riscos, e as garantias de confidencialidade e de esclarecimentos permanentes. Também ficou claro que minha participação é isenta de despesas e que tenho garantia de acesso aos tratamentos quando necessário. Concordo voluntariamente em participar deste estudo e poderei retirar o meu consentimento em qualquer momento, antes ou durante o estudo, sem penalidades ou prejuízo ou perda de qualquer benefício, ou de meu atendimento neste Serviço.

Declaro que, após ter sido adequadamente esclarecido pelo pesquisador e ter entendido o que me foi explicado, consinto em participar do presente protocolo de estudo.

São Paulo, \_\_\_\_ de \_\_\_\_\_ de 201\_\_ .

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

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

(para casos de pacientes menores de 18 anos, analfabetos, semianalfabetos, ou portadores de deficiência auditiva ou visual).

Declaro que obtive, de forma apropriada e voluntária, o Consentimento Livre e Esclarecido deste paciente (ou representante legal) para a participação neste estudo, e lhe garanto, em conjunto com a empresa patrocinadora do estudo, os direitos descritos neste documento.

-----  
-----  
Nome do Pesquisador      Assinatura      Data \_\_\_\_ / \_\_\_\_ / \_\_\_\_

## Apêndice B. Diretrizes para Supressão de Tremores

As seguintes diretrizes foram recomendadas por:

**Daniel I. Sessler, M.D.**

Associate Dean for Research

Director OUTCOMES RESEARCH™ Institute

Weakley Distinguished University Professor

Acting-Chair, Department of Anesthesiology

University of Louisville

Tel: 502-852-2553

Abell Administration Center 217  
323 East Chestnut Street

Fax: 502-852-2552  
sessler@louisville.edu

Louisville, KY 40202-3866

www.or.org

## Diretrizes de Supressão de Tremores – Estudo COOL-MI INCOR

Administrar Buspirone 60mg VO/SNG x 1 o mais rapidamente possível assim que o paciente for randomizado para o grupo hipotermia.



Colocar a manta térmica no peito do paciente; colocar a potência máxima (“high”); a manta térmica deve estar em contato direto com a pele. Colocar um cobertor sobre a manta térmica.



Próximo ao implante do produto, deve-se administrar Meperidina 1mg/Kg IV x 1 (dose máxima 100mg)

\*\*\* Morfina e/ou outras drogas sedativas geralmente são administradas na vigência do IAM. Morfina e Meperidina (Dolantina) são também narcóticos opiáceos e, se possível, a Morfina não deve ser administrada para que a combinação não cause sedação excessiva.



15 minutos após a dose inicial de Meperidina, uma dose de até 0,5mg/Kg IV deve ser administrada (dose máxima 50mg)

\*\*\* Nesse momento, a avaliação do nível de consciência é importante. A dosagem máxima deve ser administrada se o paciente apresentar frequência respiratória  $\geq 10$  insuflações/minuto.



15 minutos após a segunda dose de Meperidina, uma infusão de Meperidina de 25mg/h IV para pacientes até 80Kg, ou de 35mg/h para pacientes  $\geq 80$ Kg, deve ser iniciada e mantida durante todo o período em que o dispositivo Proteus® estiver em ação.

### **Determinação dos tremores:**

Os tremores foram avaliados continuamente pela escala de avaliação do tremores à beira leito (BSAS) usando as seguintes categorias:

- 0 – Ausência de tremores na palpação do masseter, do pescoço ou da parede torácica.
- 1 - Tremores localizados apenas no pescoço e / ou tórax.
- 2 - Tremores com movimento grosseiro do pescoço, tórax e extremidades superiores.
- 3 - Tremores envolvendo movimentos grosseiros do tronco e extremidades superiores e inferiores.

### **Controle dos tremores:**

As seguintes medidas podem ser tomadas para que se verifique se o protocolo de supressão de tremores está sendo efetivo:

- Perguntar ao paciente se ele está sentindo frio (subjetivamente).
- Procurar por espasmos musculares no ECG. (fará com que a linha de base fique tremida).
- Procurar por contrações musculares visíveis, especialmente na região do pescoço
- Procurar por pilo-ereção (pelos arrepiados)

### **O que fazer caso o paciente permaneça apresentando tremores:**

Inicialmente, tentar reposicionar a manta térmica ou modificar as especificações da manta para que aumente o calor transmitido à superfície corporal do paciente.

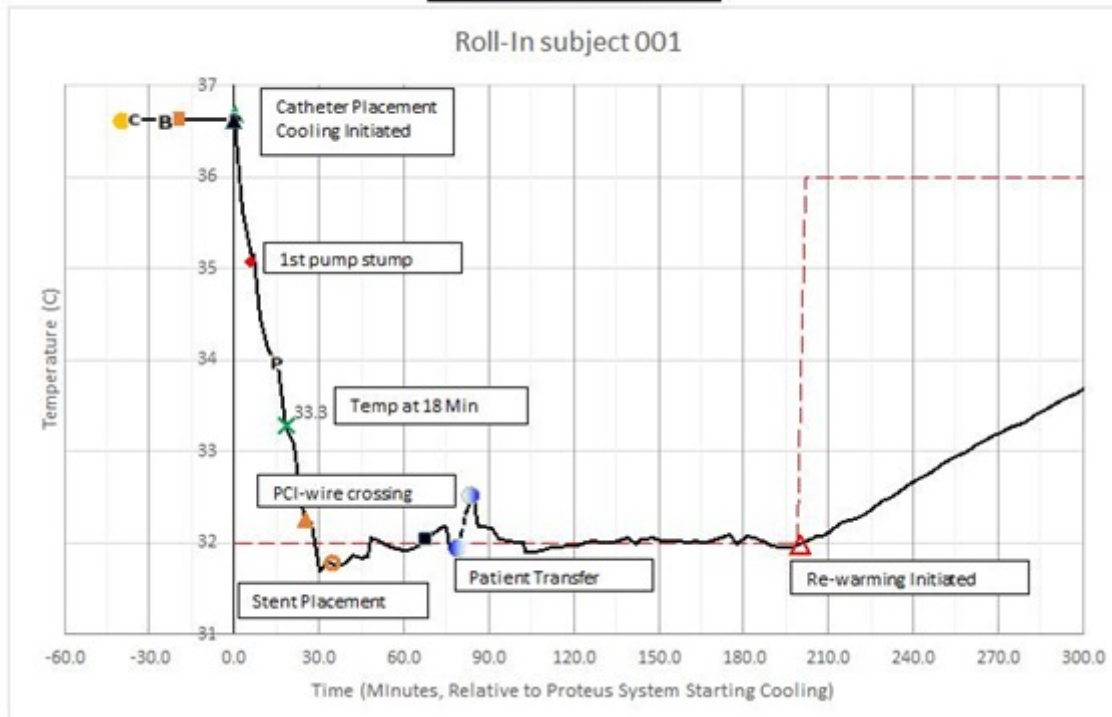
Posteriormente, considerar o aumento da dose de Meperidina. Antes de dar doses suplementares de Meperidina, procurar por sinais de depressão respiratória (ou seja, diminuição da frequência respiratória, diminuição da saturação de oxigênio na oximetria). Se for decidido que o paciente pode tolerar doses adicionais de Meperidina, pode-se tentar:

1. Uma dose de 0,5mg/Kg IV x 1 pode ser administrada
2. A velocidade de infusão pode ser ajustada para um máximo de 35mg/h

Se o tremor persistir após as medidas acima, considere o aumento da temperatura alvo no Console Proteus® em 0,5°C (isto é, de uma temperatura alvo de 32°C para uma temperatura de 32,5°C). Se isso não funcionar depois de 5-10 minutos com o estabelecimento de uma nova temperatura alvo, este processo pode ser repetido até que a determinação de uma temperatura alvo em que não se observem mais tremores.

**Apêndice C – Exemplo de Curva de Hipotermia Terapêutica**

**Cooling Curve**



**Apêndice D – Tabelas da análise estatística por “Intenção de Tratamento” (Intention-to-treat analysis – ITT).**

**Tabela D1.** Características clínicas e angiográficas de acordo com a análise ITT.

<b>Características</b>	<b>Grupo Hipotermia n=41</b>	<b>Grupo Controle n=9</b>	<b>Valores de p</b>
Idade média (anos)	58,3 ± 9,6	56,3 ± 11,7	0,592
Sexo masculino	33 (80,5%)	6 (66,7%)	0,392
Peso (Kg)	82,3 ± 17,1	72,7 ± 9,5	0,111
IMC	28,8 ± 5,8	26,3 ± 2,9	0,227
Hipertensão	30 (73,2%)	4 (44,4%)	0,191
Diabetes Tipo 2	20 (48,8%)	3 (33,3%)	0,701
Dislipidemia	21 (51,2%)	2 (22,2%)	0,245
História de DAC prévia	34 (82,9%)	5 (55,6%)	0,093
Tabagismo	15 (36,6%)	3 (33,3%)	1
Temperatura basal (°C)	36,5 ± 0,5	36,6 ± 0,4	0,505
Escore de risco GRACE	121 ± 28,7	118 ± 32	1
Escore de risco TIMI	3,7 (± 2)	3,2 (± 1,6)	0,327
Escore de risco ROXANA	15,2 (± 6,4)	16 (± 6,1)	1
IAM Parede Anterior	16 (40%)	3 (33,3%)	0,327
IAM Parede Inferior	24 (60%)	6 (77,7%)	0,327
Artéria Culpada			
Artéria DA	17 (42,5%)	3 (33,3%)	0,478
Artéria CD	16 (40%)	3 (33,3%)	0,427
Artéria Cx	7 (17,5%)	2 (22,2%)	0,283
Fluxo inicial TIMI 0-1	37 (92,5%)	8 (88,9%)	0,587
Fluxo inicial TIMI 2-3	39 (95,1%)	9 (100%)	1
Padrão de obstrução coronário			
Padrão uniarterial	16 (39%)	2 (22,2%)	0,243
Padrão biarterial	15 (36,6%)	4 (44,4%)	0,458
Padrão triarterial	9 (21,9%)	1 (11,1%)	0,217
Necessidade de revascularização cirúrgica	5 (12,2%)	1 (11,1%)	1

IMC: Índice Massa Corpórea; DAC: Doença Aterosclerótica Coronária; IAM: Infarto Agudo do Miocárdio; DA: Artéria Descendente Anterior; CD: Artéria Coronária Direita; FEVE: Fração de Ejeção do Ventrículo Esquerdo.



**Tabela D2.** Características peri-procedimento de acordo com a análise ITT.

	<b>Grupo 1 Hora Hipotermia n=16</b>	<b>Grupo 3 Horas Hipotermia n=25</b>	<b>Grupo Total Hipotermia n=41</b>	<b>Grupo Controle n=9</b>	<b>Valores de p</b>	<b>Valores de p (1h vs 3h vs Controle)</b>
<b>Pacientes submetidos a hipotermia</b>	12 (75%)	23 (92%)	35 (85,4%)	0	< 0,001	< 0,001
<b>Tempo Sintomas-Porta (min)</b>	253,1 (± 99,6)	295,2 (76,1)	278,8 (± 87,3)	302,2 (± 66,1)	0,452	0,223
<b>Tempo Porta-Balão (min)</b>	87,4 (± 31,6)	96 (± 18,4)	91,1 (± 18,8)	87,4 (± 31,6)	0,679	0,505
<b>Tempo de Isquemia (min)</b>	325,8 (± 98,6)	392,1 (± 82,6)	361,4 (± 94,8)	397,6 (± 81,2)	0,333	0,099
<b>Substituição de Clopidogrel por Ticagrelor</b>	11 (68,8%)	11 (44%)	22 (53,7%)	4 (44,4%)	0,616	0,266
<b>Protocolo anti-tremores</b>						
<b>Buspirona 60mg</b>	14 (87,5%)	23 (92%)	37 (90,2%)	0	< 0,001	< 0,001
<b>Meperidina</b>	14 (87,5%)	23 (92%)	37 (90,2%)	0	< 0,001	< 0,001
<b>Solução salina resfriada</b>	13 (81,2%)	17 (68%)	30 (73,2%)	0	< 0,001	< 0,001
<b>Manta térmica</b>	12 (75%)	23 (92%)	35 (85,4%)	0	< 0,001	< 0,001
<b>Escala de Tremores</b>						
<b>BSAS 0</b>	12 (75%)	17 (68%)	29 (70,7%)	2 (22,2%)	.	.
<b>BSAS 1</b>	3 (18,8%)	5 (20%)	8 (19,5%)	0	.	.
<b>BSAS 2</b>	0	1 (4%)	1 (2,4%)	0	.	.
<b>BSAS 3</b>	0	0	0	0	.	.
<b>Temperatura basal média (°C)</b>	36,6 (± 1)	36,5 (± 0,9)	36,5 (± 0,5)	36,6 (± 0,4)	0,505	0,495
<b>Temperatura média no tempo "balão" (°C)</b>	33,8 (± 2)	33,4 (± 1,6)	33,5 (± 1,4)	36,6 (± 0,4)	< 0,001	< 0,001
<b>Variação média de temperatura</b>	2,8 (± 1)	3,1 (± 0,7)	3 (± 0,9)	0	< 0,001	< 0,001
<b>Tempo médio de punção arterial até o balão (min)</b>	29,2 (± 10,3)	31,8 (± 9)	31 (± 10,2)	21,3 (± 5)	0,125	0,104
<b>Tempo médio de início de hipotermia ao balão (min)</b>	21 ± 5,3	20 ± 5	21 ± 5	N/A	.	.
<b>Temperatura &lt; 35°C no tempo "balão"</b>	11 (68,7%)	22 (88%)	33 (80,5%)	0	< 0,001	< 0,001
<b>Temperatura &lt; 33°C no tempo "balão"</b>	5 (31,2%)	11 (44%)	16 (39%)	0	< 0,001	< 0,001
<b>Temperatura 32°C ±1.0°C na fase manutenção</b>	11 (68,7%)	21 (84%)	35 (85,4%)	0	< 0,001	< 0,001

<b>Duração da hipotermia (min)</b>	142,9 (± 116)	182,5 (± 63,2)	169,7 (± 84,2)	0	0,135	0,135
<b>Duração do reaquecimento (min)</b>	165,3 (± 111)	224,6 (± 63,5)	206,1 (±84,1)	0	0,604	0,604
<b>Manutenção da hipotermia (min)</b>	100,9 (± 132)	112,2 (± 70,4)	109 (±89,8)	0	0,261	0,261
<b>Tempo de permanência do cateter (min)</b>	348,8 (± 78,2)	425,2 (± 66,7)	399 (±78,8)	0	0,287	0,287

BSAS: escala de avaliação de tremores à beira leito.

**Tabela D3.** Resultados da Ressonância Nuclear Magnética Cardíaca de acordo com a análise ITT.

	<b>Grupo 1 hora Hipotermia, n=16</b>	<b>Grupo 3 horas Hipotermia, n=25</b>	<b>Grupo Total Hipotermia, n=41</b>	<b>Grupo Controle, n=9</b>	<b>Valores p (Total vs Controle)</b>	<b>Valores de p (1h vs 3h vs Controle)</b>
<b>RMc aos 5 dias</b>						
Número de RMc realizadas aos 5 dias	13 (81,3%)	22 (88%)	35 (85,4%)	6 (66,7%)	.	.
FEVE aos 5 dias (%)	38,7 (12)	39 (± 10,1)	38,9 (± 10,7)	42,9 (± 9,3)	0,356	0,631
Tamanho do Infarto (TI) aos 5 dias (%)	16 (± 11,2)	20 (± 10,3)	17,5 (± 9,8)	18,5 (± 13,3)	0,835	0,149
Miocárdio em Risco (MeR) aos 5 dias (%)	34 (± 7,3)	33 (± 12,1)	35 (± 11)	34 (± 8)	0,835	0,149
TI / MeR aos 5 dias (%)	46 (± 20,8)	59 (± 13,6)	48 (± 19)	54 (± 24,9)	0,835	0,149
ISM aos 5 dias (%)	54 (± 20,8)	41 (± 13,6)	52 (± 19)	46 (± 24,9)	0,835	0,149
<b>RMc aos 30 dias</b>						
Número de RMc realizadas aos 30 dias	13 (81,3%)	19 (73,1%)	32 (78%)	6 (66,7%)	.	.
FEVE aos 30 dias (%)	42,9% (± 12,3)	44,2 (± 10,8)	43,7 (± 11,2)	49,5 (± 10,4)	0,213	0,368
Diferença FEVE entre 5-30 dias (%)	4,2 (± 4)	6 (± 7,2)	5,3 (± 6,1)	6,24 (± 6,7)	0,56	0,61
Tamanho do Infarto (TI) aos 30 dias (%)	13 (± 10,1)	15,8 (± 7,6)	14,6 (± 8,7)	9,9 (± 8,1)	0,185	0,147
Diferença TI entre 5-30 dias (%)	(-) 3 (± 3,2)	(-) 5,9 (± 5,6)	(-) 4,7 (± 4,9)	(-) 3,7 (± 3,5)	0,859	0,215

<b>Subgrupo Pacientes IAM Parede Anterior</b>	n=6	n=14	n=20	n=5	.	.
Número de RMc realizadas aos 5 dias	5 (83,3%)	11 (78,6%)	18 (90%)	4 (80%)	.	.
FEVE aos 5 dias (%)	39,3 (± 9,8)	38,2 (± 10,8)	38,5 (± 10,3)	41,6 (± 10,4)	0,652	0,864
Tamanho do Infarto (TI) aos 5 dias (%)	17,4 (± 10,5)	21,3 (± 10,6)	20,5 (± 10,6)	15 (± 11,5)	0,24	0,502
Número de RMc realizadas aos 30 dias	5 (83,3%)	11 (78,6%)	16 (80%)	4 (80%)	.	.
FEVE aos 30 dias (%)	42,8 (±11,8)	45,5 (±12,7%)	44,6 (± 12,1)	46,2 (± 11,1)	0,750	0,748
Tamanho do Infarto (TI) aos 30 dias (%)	14,6 (± 9,3)	18,3 (± 7,2)	17 (± 7,8)	10,4 (± 10,3)	0,185	0,263
<b>Subgrupo Pacientes IAM Parede Não Anterior</b>	n=2	n=6	n=8	n=3	.	.
Número de RMc realizadas aos 5 dias	1 (50%)	5 (83,3%)	7 (87,5%)	2 (66,7%)	.	.
FEVE aos 5 dias (%)	42,88	44,1 (±7,6)	43,9 (± 6,9)	40,1 (± 16,8)	0,889	0,866
Tamanho do Infarto (TI) aos 5 dias (%)	6	14,4 (± 12,9)	8,9 (± 5,1)	46,2 (± 20,3)	0,975	0,318
Número de RMc realizadas aos 30 dias	1 (50%)	5 (83,3%)	5 (71,4%)	3 (100%)	.	.
FEVE aos 30 dias (%)	50,4	45,9 (5,8)	46,7 (± 5,5)	46,2 (± 20,3)	1	0,975
Tamanho do Infarto (TI) aos 30 dias (%)	5,3	9,5 (± 5,6)	8,8 (± 5,3)	18,2 (± 10,6)	0,286	0,384

RMc: Ressonância Magnética Cardíaca; IAM: Infarto Agudo do Miocárdio; FEVE: Fração de ejeção do Ventrículo Esquerdo; TI: Tamanho do Infarto; MeR: Miocárdio em Risco; ISM: Índice de Salvamento Miocárdico.

**Tabela D4.** Eventos adversos de acordo com a análise ITT.

Evento adverso	1h Hipotermia (N=16)	3h Hipotermia (N=25)	Hipotermia Total (N=41)	Controle (N=9)	Valores p (Total vs Controle)	Valores de p (1h vs 3h vs Controle)
<b>MACE</b>	3 (18,8%)	5 (20%)	8 (19,5%)	0	1	0,237
Óbito	1 (6,3%)	1 (4%)	2 (4,9%)	0	1	1
Novo infarto do miocárdio	1 (6,3%)	2 (8%)	3 (7,3%)	0	1	1
Revascularização do vaso alvo	1 (6,3%)	2 (8%)	3 (7,3%)	0	1	1

Acidente vascular cerebral	0	0	0	0		
Choque cardiogênico	1 (6,3%)	3 (12%)	4 (9,8%)	0	1	0,812
Embolia pulmonar	0	0	0	0		
Fibrilação ventricular	3 (18,8%)	5 (20%)	8 (19,5%)	0	0,322	0,459
Complicações vasculares cirúrgicas	2 (12,5%)	2 (8%)	4 (9,8%)	0	1	0,653
Sangramentos	0	1 (4%)	1 (2,4%)	0	1	1
<b>Qualquer um dos eventos acima</b>	7 (43,75%)	9 (36%)	16 (39%)	0	0,023	0,066
Insuficiência Renal Aguda	2 (12,50%)	0	2 (4,9%)	0	1	0,127
Evento adverso relacionado medicação	1 (6,3%)	1 (4%)	2 (4,9%)	0	1	1
Agitação psicomotora	1 (6,3%)	2 (8%)	3 (8,6%)	1 (11,1%)	0,56	1
Anemia	1 (6,3%)	1 (4%)	2 (4,9%)	0	1	1
Fibrilação Atrial Paroxística	7 (43,7%)	13 (52%)	20 (48,7%)	1 (11,1%)	0,067	0,116
Infecção hospitalar	3 (18,8%)	6 (24%)	9 (21,9%)	0	0,183	0,346
Trombocitopenia	0 (0%)	1 (4%)	1 (2,4%)	0		
Trombose de stent						
Trombose aguda (0-24h)	0	0	0	0		
Trombose subaguda (24h-30d)	1 (6,3%)	2 (8%)	3 (7,3%)	0	1	1

MACE: Eventos Adversos Cardíacos Maiores.