**Estudo clínico da otimização do manejo cardiovascular perioperatório para melhorar resultados cirúrgicos II (OPTIMISE II)**

Estudo clínico aberto, controlado, multicêntrico, randomizado de fluidoterapia guiada por débito cardíaco com infusão de inotrópico em dose baixa comparada ao tratamento habitual com cuidados padrão em pacientes submetidos a uma cirurgia eletiva gastrointestinal de grande porte.

**Título abreviado** *Estudo* *OPTIMISE II*

**Patrocinador** *Queen Mary University of London*

**Contato do patrocinador** *Dra. Sally Burtles*

 *Diretora de Serviços de Pesquisa e Desenvolvimento de Negócios*

 *Joint Research Management Office*

 *5 Walden Street*

 *Londres*

 *E1 2EF*

*Telefone: 00 44 207 882 7260*

*E-mail:* *sponsorsrep@bartshealth.nhs.uk*

**Referência IRAS** *209688*

**Investigador**-**chefe** *Prof Rupert Pearse*

**Investigador** **associado** *Dr Mark Edwards*

**Centro coordenador**

**no Reino Unido** *Pragmatic Clinical Trials Unit*

 *Queen Mary University of London*

 *4 Newark Street*

*Londres*

*E1 2AT*

*Reino Unido*

**Conteúdo**

1. GLOSSÁRIO DE ABREVIATURAS E DEFINIÇÃO DE TERMOS 4

2. ASSINATURAS 6

3. RESUMO 7

4. INTRODUÇÃO 9

5. OBJETIVOS DO ESTUDO 12

6. METODOLOGIA DO ESTUDO 14

7. PROCEDIMENTOS DO ESTUDO 15

8. CONSIDERAÇÕES ESTATÍSTICAS 25

9. ÉTICA DA PESQUISA 28

10. MANUSEIO DE DADOS E MANUTENÇÃO DE REGISTROS 29

11. PRODUTOS, DISPOSITIVOS E TÉCNICAS 31

12. RELATÓRIO DE SEGURANÇA 31

13. MONITORAMENTO E AUDITORIA 33

14. GERENCIAMENTO E COMITÊS DO ESTUDO CLÍNICO 34

15. FINANÇAS E FINANCIAMENTO 35

16. PATROCÍNIO E RESPONSABILIDADE 35

17. PUBLICAÇÃO 35

18. REFERÊNCIAS 36

ANEXO 1: Definições 38

1. Complicações pós-operatórias (24) 38

1. Tratamento imunossupressor pré-operatório 45

2. Nível de cuidados após a cirurgia 45

# 1. GLOSSÁRIO DE ABREVIATURAS E DEFINIÇÃO DE TERMOS

EA Evento adverso

ASA *American Society of Anesthesiologists* (Sociedade Americana de Anestesistas)

CEAC *Cost-Effectiveness Acceptability Curve* (Curva de aceitabilidade da relação de custo-efetividade)

IC Investigador-chefe

CRF *Case Report Form* (Ficha clínica)

TC Tomografia computadorizada

CEMD Comitê de Ética e Monitoramento de Dados

EQ-5D Escala de qualidade de vida EuroQol-5 EQ-5D-3L

BPC Boas Práticas Clínicas

HES *Hospital Episode Statistics* (Banco de dados de estatísticas de episódios hospitalares do HSS)

ICER *Incremental Cost-Effectiveness Ratio* (Razão incremental de custo-efetividade)

UTI Unidade de terapia intensiva

IV Via intravenosa

JRMO *Joint Research Management Office* (Gabinete de gestão conjunta da investigação)

NHS REC *National Health Service Reserch Ethics Committee* (Comitê de Ética em Pesquisa do Sistema Nacional de Saúde do Reino Unido)

NHS R&D *National Health Service Research & Development* (Pesquisa e Desenvolvimento do Sistema Nacional de Saúde do Reino Unido)

NICE *National Institute for Health and Care Excellence* (Instituto Nacional de Saúde e Excelência Clínica)

ONS *Office of National Statistics* (Instituto Nacional de Estatística)

OR *Odds Ratio* (Razão de chances)

Participante Um indivíduo que participa de um estudo clínico

PCTU *Pragmatic Clinical Trials Unit* (Grupo de estudos clínicos pragmáticos)

IP Investigador principal

FIP Folheto informativo para o participante

QA *Quality Assurance* (Garantia de qualidade)

QALY *Quality Adjusted Life Years* (Anos de vida ajustados por qualidade de vida)

QC *Quality Control* (Controle de qualidade)

ERC Estudo randomizado controlado

CEP Comitê de Ética em Pesquisa

EAG Evento adverso grave

SDV *Source Data Verification* (Verificação dos dados de origem)

SOP *Standard Operating Procedure* (Procedimento operacional padrão)

ISC Infecção do sítio cirúrgico

AEC Avaliação específica do centro do estudo

GGE Grupo de gerenciamento do estudo clínico

COE Comitê de orientação do estudo clínico

# 2. ASSINATURAS

**Contrato do investigador-chefe**

O estudo clínico detalhado neste protocolo de pesquisa (versão 1.0,11/03/2016), ou qualquer alteração subsequente, será realizado em conformidade com o *Research Governance Framework for Health & Social Care* (2005), a Declaração de Helsinque da Associação Médica Mundial (1996) e os requisitos regulatórios vigentes e aplicáveis e qualquer modificação posterior dos regulamentos pertinentes.

**Nome do investigador-chefe:** Prof. Rupert Pearse

**Afiliação do investigador-chefe:** Queen Mary University of London

**Assinatura e data: [*handwritten*]** 2de novembro de 2016

**Contrato do estatístico**

O estudo clínico detalhado neste protocolo de pesquisa (versão 1.0,11/03/2016), ou qualquer alteração subsequente, será realizado em conformidade com o *Research Governance Framework for Health & Social Care* (2005), a Declaração de Helsinque da Associação Médica Mundial (1996), os Princípios de Boas Práticas Clínicas do Conselho Internacional de Harmonização (BPC/ICH) e os requisitos regulatórios vigentes e aplicáveis.

**Nome do estatístico:** Sr. Brennan Kahan

**Afiliação do estatístico:** Queen Mary University of London

**Assinatura e data: [*handwritten*]** 2de novembro de 2016

**Contrato do investigador principal**

O estudo clínico detalhado neste protocolo de pesquisa (versão 1.0,11/03/2016), ou qualquer alteração subsequente, será realizado em conformidade com o *Research Governance Framework for Health & Social Care* (2005), a Declaração de Helsinque da Associação Médica Mundial (1996) e os requisitos regulatórios vigentes e aplicáveis e qualquer modificação posterior dos regulamentos pertinentes.

**Nome do investigador principal:**

**Afiliação do investigador principal:**

**Assinatura e data:**

# 3. RESUMO

|  |  |
| --- | --- |
| **Título abreviado** | Estudo OPTIMISE II |
| **Metodologia** | Estudo internacional, aberto, controlado, multicêntrico, randomizado |
| **Centros da pesquisa** | Serviços cirúrgicos, nos países participantes, em hospitais que realizam cirurgias eletivas de grande porte que envolvam o trato gastrointestinal. |
| **Objetivos** | Determinar se o uso de monitoramento do débito cardíaco minimamente invasivo, para guiar a administração protocolizada de fluido intravenoso com uma infusão de inotrópico em dose baixa em pacientes submetidos a uma cirurgia eletiva de grande porte envolvendo o trato gastrointestinal, reduz a incidência de uma infecção pós-operatória dentro de um período de 30 dias após a randomização. |
| **Número de pacientes** |  2.502 pacientes (1.251 por braço) |
| **Critérios de inclusão no estudo** | Pacientes com 65 anos ou mais, que serão submetidos a uma cirurgia eletiva de grande porte, envolvendo o trato gastrointestinal, com duração superior a 90 minutos. |
| **Critérios de exclusão do estudo** | Recusa do paciente, recusa do médico, pontuação de 1 (um) na escala da *American Society of Anesthesiologists*, expectativa de óbito dos pacientes dentro de 30 dias, isquemia miocárdica aguda nos últimos 30 dias, edema pulmonar agudo nos últimos 30 dias, qualquer contraindicação de medicamento inotrópico em dose baixa, gravidez, inscrição anterior no estudo clínico OPTIMISE II, participação atual em outro estudo clínico com tratamento com mecanismo biológico ou medida do resultado primário similar. |
| **Análise estatística** | As análises serão realizadas seguindo o princípio da "intenção de tratar", incluindo todos os pacientes com um resultado registrado. Um resumo estatístico para cada grupo, efeitos do tratamento, intervalos de confiança de 95% e valores-*p* serão apresentados para os resultados primários e secundários, e as medidas de processo. O resultado primário de uma infecção pós-operatória, que ocorre dentro de 30 dias após a randomização, será analisado usando um modelo de regressão logística de efeito misto ajustado para covariáveis pré-especificadas com interceptação aleatória por país. |
| **Data de início proposta** | Outubro de 2016 |
| **Data de encerramento proposta** | Outubro de 2020 |
| **Duração do estudo** | 48 meses |

# 4. INTRODUÇÃO

As estimativas sugerem que mais de 300 milhões de pacientes em todo o mundo são submetidos anualmente a uma cirurgia, com uma mortalidade entre 1 e 4% ([1](#_ENREF_1), [2](#_ENREF_2)). Complicações e óbitos são mais frequentes entre os pacientes de alto risco: pacientes idosos ou com doença comórbida submetidos a uma cirurgia gastrointestinal ou vascular de grande porte. É importante destacar que os pacientes que desenvolvem complicações, mas que sobrevivem e recebem alta hospitalar, sofrem uma redução da sobrevida de longo prazo ([3](#_ENREF_3), [4](#_ENREF_4)).

É geralmente aceito que os fluidos intravenosos e os medicamentos inotrópicos possuem um efeito importante nos resultados dos pacientes, especialmente após uma cirurgia gastrointestinal de grande porte. No entanto, eles são comumente prescritos com base em critérios subjetivos, causando grande variação na prática clínica. Uma solução possível é o uso do monitoramento do débito cardíaco para guiar o fluido intravenoso e os medicamentos inotrópicos como parte de um algoritmo de terapia hemodinâmica. Esta abordagem foi estudada por muitos anos e demonstrou modificar vias inflamatórias e melhorar a perfusão e a oxigenação dos tecidos ([5](#_ENREF_5), [6](#_ENREF_6)). O uso de algoritmos de terapia hemodinâmica foi recomendado em um relatório encomendado pelo *Centers for Medicare and Medicaid Services* nos EUA e pelo *National Institute for Health and Care Excellence* (NICE) no Reino Unido. Contudo, uma revisão Cochrane recente sugeriu que os benefícios do tratamento podem ser mais marginais do que se acreditava anteriormente ([7](#_ENREF_7)). As evidências atuais foram obtidas principalmente em estudos pequenos e são insuficientes para solucionar as controvérsias relacionadas ao dano potencial associado ao excesso de fluido, à lesão miocárdica e às formas invasivas de monitoramento. Como resultado, este tratamento não foi amplamente adotado na prática clínica. O *Hospital Episode Statistics* sugere que cerca de 50 mil pacientes do NHS (Sistema Nacional de Saúde do Reino Unido) podem beneficiar-se deste tratamento, mas os dados de um grande estudo prospectivo demonstraram que este tratamento é utilizado somente em menos de um terço desses casos ([2](#_ENREF_2), [8](#_ENREF_8)).

Mais recentemente foi completado o maior estudo clínico já realizado, o estudo clínico multicêntrico OPTIMISE, ([9](#_ENREF_9)). O algoritmo da intervenção consistia em fluidoterapia guiada por volume sistólico e medicamento inotrópico em dose baixa (dopexamina) durante e por 6 horas após a cirurgia. O resultado primário (complicações pós-operatórias moderadas ou graves aos 30 dias) foi alcançado em 37% (134 de 366) dos pacientes no grupo de intervenção e em 43% (158 de 364) dos pacientes no grupo de tratamento habitual com cuidados padrão (risco relativo [RR] de 0,84 [0,71-1,01]; p=0,07). Foram registradas complicações infecciosas pós‑operatórias que incluem infecção de ferida, de órgão/cavidade, pulmonar, urinária ou da corrente sanguínea em 24% dos pacientes no grupo de intervenção *versus* 30% dos pacientes no grupo controle (RR de 0,80 [0,63-1,02]; p=0,08). As análises econômicas aplicadas à saúde sugerem que é provável que a intervenção seja econômica ([10](#_ENREF_10)). As descobertas deste estudo clínico não confirmam nem contradizem o possível benefício dessa abordagem terapêutica, possivelmente porque o estudo clínico teve baixo poder estatístico.

A revisão sistemática Cochrane anterior foi atualizada com as descobertas do estudo OPTIMISE e de outros estudos clínicos publicados ([9](#_ENREF_9)). A ocorrência de complicações foi menos frequente entre os pacientes tratados segundo um algoritmo de terapia hemodinâmica (grupo de intervenção 488/1.548 [31,5%] *versus* grupo controle 614/1.476 [41,6%]; RR de 0,77 [0,71-0,83]). A intervenção foi associada com uma redução na incidência de uma infecção pós-operatória (grupo de intervenção 182/836 pacientes [21,8%] *versus* grupo controle 201/790 pacientes [25,4%]; RR de 0,81 [0,69-0,95]) e uma redução na internação hospitalar (redução média: 0,79 dias [0,62-0,96]). Houve uma redução não significativa da mortalidade no maior período de seguimento (grupo de intervenção 267/3.215 óbitos [8,3%] *versus* grupo controle 327/3.160 óbitos [10,3%]; RR de 0,86 [0,74-1,00]). Contudo, existe um risco de viés devido ao grande número de pequenos estudos na revisão sistemática. Mais da metade dos estudos incluídos foram publicados há mais de 10 anos e é possível que não sejam representativos da prática atual.

|  |
| --- |
|  |
| **Meta-análise do número de pacientes que desenvolveram complicações após a cirurgia (10).** |

Esses dados destacam a incerteza sobre os possíveis benefícios dos algoritmos da terapia hemodinâmica perioperatória e a necessidade de um estudo clínico multicêntrico grande e definitivo para solucionar este problema. O objetivo deste estudo clínico é avaliar os efeitos da terapia hemodinâmica perioperatória guiada pelo débito cardíaco no número de pacientes que desenvolvem uma infecção pós-operatória após uma cirurgia gastrointestinal de grande porte.

# 5. OBJETIVOS DO ESTUDO

## 5.1 Objetivo primário

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

## 5.2 Medidas dos resultados primários

O resultado primário é uma infecção pós-operatória dentro de 30 dias após a randomização. Isso é definido como sendo uma ou mais das infecções relacionadas a seguir, com grau II ou superior na escala de complicações cirúrgicas de Clavien‑Dindo. Uma lista completa das definições está disponível no Anexo 1:

Infecção superficial no sítio cirúrgico;

Infecção profunda no sítio cirúrgico;

Infecção de órgão/cavidade no sítio cirúrgico;

Pneumonia;

Infecção das vias urinárias;

Infecção da corrente sanguínea confirmada por análise laboratorial;

Infecção, origem incerta; definida como podendo ser mais de uma das infecções supracitadas (ou seja, i-vi), mas não estando claro qual delas.

## 5.3 Objetivos secundários

Determinar se a terapia hemodinâmica perioperatória guiada pelo débito cardíaco reduz a mortalidade e outras formas de morbidade pós-operatória, melhora a qualidade de vida e é econômica.

## 5.4 Medidas dos resultados secundários

* Mortalidade dentro de 180 dias após a randomização
* Lesão renal aguda, com grau II ou superior na escala de complicações cirúrgicas de Clavien-Dindo dentro de 30 dias após a randomização
* Evento cardíaco agudo, com grau II ou superior na escala de complicações cirúrgicas de Clavien-Dindo, dentro de 24 horas após a randomização (resultado de segurança)
* Evento cardíaco agudo, com grau II ou superior na escala de complicações cirúrgicas de Clavien-Dindo, dentro de 30 dias após a randomização (resultado de segurança)

## 5.5 Medidas de processo

* Duração da internação hospitalar (número de dias da randomização até a alta hospitalar)
* Número de dias sem cuidados intensivos até 30 dias desde a randomização (um dia sem cuidados intensivos é definido como sendo um dia no qual o paciente está vivo e não se encontra em um leito de cuidados intensivos de nível 2 ou 3)

## 5.6 Resultados de economia em saúde (somente Reino Unido)

* Custo médio a partir da perspectiva do NHS a 180 dias pós-randomização
* Anos de vida ajustados por qualidade de vida (QALY) a 180 dias pós‑randomização
* Razão incremental de custo-efetividade

## 5.7 Avaliação dos resultados primários e secundários

Uma avaliação inicial do resultado primário (pós-operatório com grau II ou superior na escala de complicações cirúrgicas de Clavien-Dindo, dentro de 30 dias após a randomização) será feita por um investigador associado, tipicamente um enfermeiro da pesquisa, mas poderá envolver médicos e cirurgiões. O investigador encarregado da avaliação não deve estar envolvido na prestação de cuidados ao paciente e deve desconhecer o grupo de tratamento atribuído ao mesmo. Essa avaliação inicial por parte do investigador associado irá basear-se nas informações clínicas, incluindo as informações dos prontuários dos pacientes, incluindo (mas não limitada a) os resultados das análises de microbiologia, os resultados dos exames de sangue, os prontuários de prescrição de medicamentos, as análises de radiologia, etc. Os pacientes que receberem alta hospitalar antes do dia 30 serão contatados pouco depois deste dia para estabelecer se receberam algum tratamento novo desde a alta hospitalar, se foram readmitidos no hospital ou se passaram por uma nova consulta médica desde a alta. No caso dos pacientes que receberam tratamento adicional ou que consultaram um profissional de saúde desde a alta hospitalar, serão coletados mais detalhes diretamente com o hospital/médico ou através dos prontuários clínicos do paciente para utilização na avaliação do investigador associado.

Se a avaliação inicial feita pelo investigador associado for "nenhuma infecção", então o resultado do paciente será classificado como sendo "nenhuma infecção". Se a avaliação inicial for "infecção", esta decisão deverá ser confirmada pelo investigador principal (IP) do centro do estudo, que irá avaliar as informações usadas pelo investigador associado em sua avaliação inicial. A decisão do IP é final. Ela poderá confirmar a avaliação inicial de "infecção" do investigador associado (neste caso, o resultado do paciente será classificado como "infecção") ou poderá rejeitar a avaliação (neste caso, o resultado do paciente será classificado como "nenhuma infecção"). O IP somente deverá fazer esta avaliação se desconhecer a qual grupo de tratamento o paciente pertence. Se o IP estiver ciente da designação de tratamento do paciente, deverá delegar a avaliação a um suplente que desconheça essa designação. O suplente deverá ser um médico sênior. Os resultados clínicos secundários (lesão renal aguda, evento cardíaco agudo) serão avaliados usando uma abordagem similar à utilizada para o resultado primário.

# 6. METODOLOGIA DO ESTUDO

## 6.1 Desenho do estudo

Estudo internacional, aberto, controlado, multicêntrico, randomizado.

##

## 6.2 Critérios de inclusão

Pacientes com 65 anos ou mais, que serão submetidos a uma cirurgia eletiva de grande porte, envolvendo o trato gastrointestinal, com duração superior a 90 minutos.

## 6.3 Critérios de exclusão

* Impossibilidade ou recusa de fornecimento do termo de consentimento livre e esclarecido do paciente
* Recusa do médico (incluindo a intenção de monitorar o débito cardíaco a partir do início da cirurgia independentemente da designação do grupo do estudo)
* Pontuação de 1 (um) na escala da *American Society of Anesthesiologists* (ASA)
* Expectativa de óbito dentro de 30 dias
* Isquemia miocárdica aguda dentro de 30 dias antes da randomização
* Edema pulmonar agudo dentro de 30 dias antes da randomização
* Contraindicação de medicamento inotrópico em dose baixa
* Gravidez no momento da inscrição
* Inscrição anterior no estudo clínico OPTIMISE II
* Participação atual em outro estudo clínico com tratamento com mecanismo biológico ou medida de resultado primário similar

# 7. PROCEDIMENTOS DO ESTUDO

## 7.1 Recrutamento e triagem

Os participantes em potencial passarão por uma triagem com a equipe de pesquisa no centro do estudo após terem sido localizados em listas de pré-admissão clínica, listas do centro cirúrgico e através da comunicação com as equipes médica e de enfermagem relevantes. Antes da cirurgia, os participantes em potencial serão identificados e abordados por um membro da equipe de pesquisa que participe da equipe de atendimento direto. Sempre que possível, o paciente deverá ser abordado, no mínimo, 24 horas antes da cirurgia para que tenha tempo de esclarecer suas dúvidas. Contudo, devido à natureza dos critérios de inclusão deste estudo, vários pacientes chegarão ao hospital na manhã da cirurgia. Sempre que tenham sido realizados todos os esforços razoáveis para identificar um participante em potencial 24 horas antes da cirurgia, estes sujeitos ainda serão elegíveis para inclusão no estudo dentro de um prazo mais curto, caso não tenha sido possível atender ao critério de 24 horas de antecedência. Deve-se obter o consentimento livre e esclarecido por escrito antes da cirurgia.

## 7.2 Termo de consentimento livre e esclarecido

O investigador principal (IP) em cada centro do estudo ou as pessoas delegadas pelo IP são responsáveis pela obtenção do consentimento livre e esclarecido por escrito antes da participação do sujeito no estudo clínico. Este processo inclui a entrega de um folheto informativo para o paciente, acompanhado do termo de consentimento livre e esclarecido relevante e de uma explicação dos objetivos, métodos, benefícios antecipados e riscos potenciais do estudo clínico. O IP ou uma pessoa designada deverá explicar a todos os participantes potenciais sobre a sua liberdade de recusar a inclusão no estudo clínico ou de poder sair do estudo clínico a qualquer momento e por qualquer motivo. Se novas informações resultarem em mudanças significativas na avaliação de risco/benefício, o folheto informativo para o paciente e o termo de consentimento livre e esclarecido serão revisados e atualizados, caso necessário. Contudo, levando em consideração a curta duração do período de intervenção, é pouco provável que surjam novas informações durante o período de intervenção de um paciente individual. Não serão recrutados pacientes incapazes de dar ou de recusar seu consentimento livre e esclarecido. Os pacientes que não forem incluídos neste estudo clínico deverão ser incluídos (incluindo o motivo da não inclusão) no registro de triagem de pacientes no arquivo do investigador do centro do estudo OPTIMISE II.

## 7.3 Randomização

A randomização será feita depois que o participante entregar o termo de consentimento livre e esclarecido e pouco antes do início do procedimento cirúrgico. Os participantes serão centralmente designados aos grupos de estudo em uma proporção de 1:1 mediante a minimização com um componente aleatório. As variáveis de minimização serão país, procedimento cirúrgico, categoria e grau da ASA. As categorias de procedimento cirúrgico são: ressecção de cólon, reto ou intestino delgado; ressecção de pâncreas e intestino; ressecção do estômago (cirurgia não relacionada à obesidade); ressecção do esôfago (cirurgia não relacionada à obesidade); cirurgia de obesidade; outra cirurgia envolvendo ressecção intestinal. Os graus da ASA são: II, III e IV. Cada participante será alocado com 80% de probabilidade para o grupo que minimiza as diferenças intragrupais entre estes fatores entre todos os participantes recrutados para o estudo clínico até o momento, e com 20% de probabilidade para o grupo alternativo. Para registrar um paciente no estudo clínico OPTIMISE II, a equipe de pesquisa no centro do estudo irá conectar-se a uma plataforma segura de randomização e de entrada de dados baseada na Web, hospedada pela Queen Mary University of London, e inserir os dados do paciente para obter um número de identificação exclusivo e a designação a um grupo de tratamento. A designação do grupo de tratamento do paciente somente será revelada à pessoa que realiza a randomização.

## 7.4 Intervenção do estudo clínico

O período de intervenção do estudo clínico começará no **início da anestesia geral** e continuará até completar **quatro horas após a finalização da cirurgia** (duração total máxima: 24 horas).

##

## Manejo perioperatório para todos os pacientes

Os cuidados para todos os pacientes foram vagamente definidos para evitar os extremos da prática clínica e também para evitar desajustes da prática. ([11](#_ENREF_11)). A todos os pacientes serão aplicadas medidas padrão para manter oxigenação (SpO2 ≥94%), hemoglobina (>8 g/dl), temperatura corporal (37 °C) e frequência cardíaca (<100 bpm). Um fluído selecionado no procedimento operacional padrão (SOP) para a intervenção do estudo clínico será administrado a 1 ml/kg/hr para satisfazer às exigências de fluído de manutenção. Fluídos adicionais poderão ser administrados a critério do médico, segundo a frequência cardíaca, pressão arterial, produção de urina, gradiente entre a temperatura central e periférica, nível sérico de lactato e excesso de base. A pressão arterial média será mantida entre 60 e 100 mmHg usando um agonista adrenérgico alfa ou um vasodilatador, conforme necessário. As intervenções do estudo clínico começarão com a indução da anestesia e continuarão até terem sido completadas 4 horas após o final da cirurgia. A analgesia pós-operatória será administrada a critério do médico por infusão epidural (bupivacaina e fentanila), opioides intratecais (fentanila, morfina, diamorfina), infusão via cateter na ferida (bupivacaina), sistema de analgesia controlado pelo paciente (morfina, fentanila, oxicodona), analgésicos via oral (incluindo morfina ou oxicodona) ou infusão intravenosa (morfina ou fentanila). Se necessário, será administrada sedação pós-operatória com propofol ou midazolam. O período de intervenção durará, no máximo, 24 horas (embora a duração na maioria dos casos deva ser muito inferior a isso).

### Grupo intervenção

A intervenção começará a partir da indução da anestesia geral e continuará por 4 horas após a finalização da cirurgia. O débito cardíaco e o volume sistólico serão medidos pelo monitor de débito cardíaco. Os investigadores somente poderão usar os monitores de débito cardíaco disponíveis comercialmente oferecidos pela Edwards Lifesciences para este estudo clínico. Os detalhes específicos da intervenção estão disponíveis no SOP da intervenção do estudo clínico. Os fabricantes dos monitores de débito cardíaco irão fornecer a tecnologia como empréstimo aos centros do estudo clínico. Um volume não superior a 500 ml de fluido intravenoso será administrado antes de começar o monitoramento do débito cardíaco. Além do fluido de manutenção e dos hemoderivados descritos anteriormente, os pacientes receberão uma hidratação intravenosa de 250 ml com uma solução recomendada, conforme necessário, para obter um valor máximo de volume sistólico. A ausência de resposta ao fluido será definida como sendo a ausência de uma elevação continuada do volume sistólico de, no mínimo, 10% durante 20 minutos ou mais. Além disso, os pacientes receberão uma infusão de inotrópico em dose baixa com uma taxa fixa que começará a ser administrada após o início da reposição de fluidos. A escolha do inotrópico será feita a critério do investigador local, segundo a preferência e a disponibilidade no local do estudo clínico. As opções são uma dose/taxa de 2,5 µg/kg/min de dobutamina ou dopexamina a uma dose/taxa equipotente de 0,5 µg/kg/min. A taxa de infusão será reduzida e/ou suspensa se o paciente desenvolver taquicardia (frequência cardíaca superior a 100 bpm) por mais de 30 minutos apesar da anestesia e analgesia adequadas. A coleta de dados e o seguimento destes pacientes será realizado normalmente. Todas as outras decisões de manejo serão tomadas pela equipe clínica.

### Grupo de tratamento habitual com cuidados padrão

Os pacientes do grupo controle receberão cuidados da equipe clínica segundo a prática habitual. Isto incluirá uma hidratação intravenosa de 250 ml com um fluido intravenoso recomendado (consulte o SOP para obter detalhes sobre o manejo dos pacientes no grupo controle) que será administrada a critério do médico, com base na frequência cardíaca, pressão arterial, produção de urina, gradiente entre a temperatura central e periférica, nível sérico de lactato e excesso de base. No caso da necessidade de se usar um desfecho hemodinâmico específico para a hidratação com fluido, geralmente, o mais adequado é usar a elevação continuada da pressão venosa central de, no mínimo, 2 mmHg, durante 20 minutos ou mais. **Os pacientes não devem ser randomizados se o médico pretende usar o monitoramento do débito cardíaco, independentemente da atribuição a um grupo do estudo**; isto será considerado como "recusa do médico" e este é um critério específico de exclusão. Contudo, a equipe clínica tem a liberdade de solicitar o monitoramento do débito cardíaco se este for necessário no tratamento de um paciente que ficar gravemente enfermo (por ex.: devido a uma hemorragia grave) durante o período de intervenção do estudo clínico. Nesta situação será preenchido um formulário de notificação de desvios de protocolo.

## 7.5 Algoritmo da intervenção

**Medidas hemodinâmicas gerais**

1. **Fluido de manutenção de 1 ml/kg/hr**
2. **Transfusão sanguínea para manter a hemoglobina >80 g/l**
3. **Fica a critério do médico ajustar a terapia se estiver preocupado com riscos de hipovolemia ou de sobrecarga de fluidos**
4. **Pressão arterial média de 60-100 mmHg; Sp02 ≥94%; temperatura de 37°C; frequência cardíaca <100 bpm**

**Administração de fluido para atingir um resultado em volume sistólico**

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

**Infusão de inotrópico em dose baixa**

1. **Iniciar a infusão da dose fixa de dobutamina (2,5 µg/kg/min) ou de dopexamina (0,5 µg/kg/min) após a primeira hidratação venosa vigorosa.**
2. **Reduzir a dose pela metade se a frequência cardíaca aumenta além de 100 bpm durante mais de 30 minutos.**
3. **Suspender a infusão se a taquicardia persistir.**

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

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

## 7.6 Mascaramento e procedimentos para minimizar o viés

O OPTIMISE II é um estudo clínico pragmático de um algoritmo de tratamento. Em estudos clínicos deste tipo não é possível ocultar a designação de tratamento de toda a equipe. Portanto, este estudo clínico será aberto e sem mascaramento para os pacientes e a equipe realizando a intervenção. Porém, serão estabelecidos procedimentos para minimizar a possibilidade de geração de viés causado pelo fato da equipe de pesquisa conhecer a designação aos grupos de tratamento. As pessoas encarregadas da avaliação dos resultados clínicos (investigadores associados e investigadores principais) não deverão estar envolvidos na administração de cuidados ao paciente e deverão desconhecer a designação ao grupo de tratamento. As pessoas que estarão em contato com o paciente durante o período de seguimento (por ex., no dia 30) também deverão desconhecer a designação ao grupo de tratamento. O investigador associado realizando o seguimento do paciente fará uma autoavaliação do seu grau de mascaramento após a consulta.

As designações anteriores não estarão necessariamente mascaradas para a equipe de pesquisa registrando os pacientes, mas o método de randomização utilizado não é previsível, de modo que o risco de viés de seleção é pequeno ([12](#_ENREF_12)). O grupo de gerenciamento do estudo clínico e o comitê de orientação do estudo clínico não verão os resultados discriminados por braço de tratamento durante o estudo clínico. As análises finais serão feitas quando todos os dados de seguimento forem coletados, o plano de análise estatística final for finalizado e a limpeza de dados realizada. O comitê independente de monitoramento de dados verá os resultados por grupo de tratamento, mas os dados serão manuseados por um estatístico independente sem nenhum envolvimento com o estudo clínico.

## 7.7 Coleta de dados

Os seguintes dados serão coletados de todos os pacientes:

### Dados da randomização

* Lista de verificação para garantir que o paciente está em conformidade com os critérios de elegibilidade
* Categoria do procedimento cirúrgico
* Grau da ASA
* Nível de cuidados planejados para a primeira noite após a cirurgia (Anexo 1)
* Identificador do paciente no estudo clínico (gerado automaticamente no momento da randomização)
* Sexo
* Idade

### Dados iniciais

* Diagnóstico de doença pulmonar crônica (DPOC, asma, doença pulmonar intersticial)
* Diagnóstico de doença isquêmica cardíaca
* Diagnóstico de diabetes melito
* Diagnóstico de insuficiência cardíaca
* Diagnóstico de cirrose hepática
* Diagnóstico de câncer ativo (indicação para cirurgia S/N)
* Diagnóstico de derrame anterior ou ataque isquêmico transitório
* Fumante atual (fumou nos últimos 14 dias)
* Terapia imunossupressora pré-operatória nos últimos 30 dias antes da cirurgia
* Etnicidade (para calcular a taxa de filtração glomerular estimada)
* Hemoglobina pré-operatória
* Creatinina pré-operatória
* Altura
* Peso
* Número no NHS, data de nascimento e nome completo para vinculação no registro (somente no Reino Unido)
* Código postal residencial para vinculação no registro (somente no Reino Unido)
* Qualidade de vida segundo o EQ-5D-3L (somente no Reino Unido)

*Dados coletados durante o período de intervenção do estudo clínico*

**Cirurgia e anestesia**

* Horários de início e fim da anestesia
* Procedimento cirúrgico realizado
* Procedimento aberto ou laparoscopia
* Técnica anestésica
* Tubo endotraqueal removido no final da cirurgia
* Uso de monitor de débito cardíaco
* Horas passadas na unidade de tratamento pós-anestésica (sala de recuperação)
* Nível real dos cuidados planejados na primeira noite após a cirurgia

**Fluidos**

* Volume e tipo de solução coloide intravenosa durante a cirurgia
* Volume e tipo de solução coloide intravenosa durante 4 horas após a cirurgia
* Volume e tipo de solução cristaloide intravenosa durante a cirurgia
* Volume e tipo de solução cristaloide intravenosa durante 4 horas após a cirurgia
* Volume de concentrado de hemácias e hemoderivados durante a cirurgia

**Medicamentos**

* Uso e tipo de inotrópico (incluindo data/hora de início e data/hora final)
* Taxa do inotrópico, local da infusão
* Outros medicamentos

**Equipe de pesquisa**

* Equipe adicional presente para a intervenção durante a cirurgia
* Equipe adicional presente para a intervenção durante 4 horas após a cirurgia

*Dados de seguimento*

* Infeção pós-operatória no dia 30 (≥Clavien-Dindo - grau II: consulte o Anexo 1)
* Eventos cardíacos adversos com 24 horas e no dia 30 (≥Clavien-Dindo – grau II)
* Lesão renal aguda no dia 30 (≥Clavien-Dindo - grau II)
* Outras complicações pós-operatórias no dia 30 (≥Clavien-Dindo - grau II)
* Transfusão de hemácias dentro de 30 dias após a randomização
* Nutrição parenteral dentro de 30 dias após a randomização
* Intervenção endoscópica ou radiológica dentro de 30 dias após a randomização
* Nova cirurgia dentro de 30 dias após a randomização (com indicação)
* Ingresso não planejado na unidade de tratamento intensivo para o tratamento de complicações dentro de 30 dias após a randomização
* Ingresso planejado na unidade de tratamento intensivo prolongado devido ao tratamento de complicações dentro de 30 dias após a randomização
* Ventilação mecânica invasiva após sair da sala de cirurgia, dentro de 30 dias após a randomização
* Data do óbito (quando aplicável)
* Duração da internação hospitalar
* Número de dias de cuidados intensivos de nível 2 e nível 3, dentro de 30 dias após a randomização
* Qualidade de vida segundo a escala do estado de saúde EQ-5D-3L (30 dias)
* Qualidade de vida segundo a escala do estado de saúde EQ-5D-3L (180 dias)

## 7.8 Desvios ao protocolo predefinidos

* Falha no uso do monitoramento do débito cardíaco em um paciente do grupo intervenção
* Falha na administração do inotrópico em um paciente do grupo intervenção
* Administração da dose incorreta do inotrópico em um paciente do grupo intervenção
* Uso do monitoramento do débito cardíaco em um paciente do grupo controle

## 7.9 Procedimentos do seguimento

Para minimizar o viés, os dados de seguimento serão coletados por um investigador que desconhece a designação do grupo do estudo. Os investigadores irão rever os registros médicos do participante e entrar em contato por telefone para realizar entrevistas rápidas 30 e 180 dias após a cirurgia. Para coletar dados sobre os resultados secundários e facilitar a análise econômica aplicada à saúde, iremos solicitar as estatísticas de episódios hospitalares e dados de mortalidade para os participantes na Inglaterra ao *NHS Digital* (anteriormente designado HSCIC) ou a uma base de dados nacionais equivalente. Iremos solicitar um consentimento futuro ao ONS/HES (ou a uma base de dados nacional equivalente) para a vinculação dos dados antes das inscrições no estudo clínico.

## 7.10 Saída dos participantes

Todos os participantes são livres para saírem do estudo a qualquer momento. Todos os pacientes randomizados com um resultado registrado serão incluídos na análise final por intenção de tratar, a menos que um participante solicite especificamente que seus dados não sejam incluídos.

## 7.11 Autoavaliação do mascaramento pela equipe de pesquisa

A equipe de pesquisa que coletará os dados de resultados fará uma autoavaliação que nos permitirá avaliar a efetividade dos procedimentos de mascaramento durante o estudo clínico. Esses membros da equipe classificarão a si próprios usando uma das seguintes opções:

* Mascaramento adequado
* Conhecimento da atribuição ao grupo do estudo
* Conhecimento definitivo da atribuição ao grupo do estudo

## 7.12 Definição de encerramento do estudo

O encerramento do estudo é definido como sendo o ponto no qual o último paciente completou o processo de seguimento aos 180 dias. O Comitê de Ética e Monitoramento de Dados (CEMD) irá monitorar os dados de segurança durante todo o estudo clínico e irá reunir-se rotineiramente para avaliar as análises de segurança. Com base nestes resultados, o encerramento do estudo clínico poderá ser recomendado por motivos de segurança. Qualquer objeção será notificada ao Comitê de Orientação do Estudo Clínico (COE), que irá informar ao patrocinador e tomar as medidas adequadas, que poderão incluir a interrupção do estudo clínico para que as questões sobre a segurança dos participantes sejam abordadas. O Comitê de Ética em Pesquisa será informado por escrito caso o estudo clínico seja suspenso ou encerrado prematuramente.

## 7.13 Cronograma de avaliações

|  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| **Evento/Consulta** | **Triagem** | **Antes da cirurgia** | **24 horas após a cirurgia** | **Alta hospitalar** | **30 dias após a cirurgia** | **180 dias após a cirurgia** |
| Critérios de inclusão/exclusão | x |  |  |  |  |  |
| Termo de consentimento livre e esclarecido | x |  |  |  |  |  |
| Informações demográficas |  | x |  |  |  |  |
| Histórico médico |  | x |  |  |  |  |
| Altura e peso |  | x |  |  |  |  |
| EQ-5D-3L (Somente Reino Unido) |  | x |  |  | x | x |
| Randomização |  | x |  |  |  |  |
| Informações intraoperativas |  |  | x |  |  |  |
| Fluidoterapia e terapia associada a inotrópicos |  |  | x |  |  |  |
| Revisão do prontuário do paciente |  |  | x | x | x |  |
| Dias na UTI e de internação hospitalar |  |  |  | x |  |  |
| Número de telefone para contato |  |  |  |  | x | x |
| EA/EAG |  |  | x | x | x | x |
| Formulário de encerramento do estudo clínico |  |  |  |  |  | x |

# 8. CONSIDERAÇÕES ESTATÍSTICAS

## 8.1 Cálculo do tamanho da amostra

Para detectar uma redução absoluta de 5% (de 30% para 25%) no resultado primário de infecções pós-operatórias com até 30 dias (uma razão de risco de 0,83), com 80% de poder estatístico e uma taxa global de erro tipo I de 5%, necessitamos 2.502 pacientes (1.251 por braço). Este tamanho de amostra também nos permitirá detectar uma redução absoluta no resultado primário de 6% (de 30% para 24%) com 92% de poder estatístico.

## 8.2 Análise estatística

As análises serão realizadas segundo o princípio de "intenção de tratar"; todos os pacientes com um resultado registrado serão incluídos na análise e analisados segundo o tratamento que receberam aleatoriamente ([13](#_ENREF_13)). Um resumo estatístico por grupo, efeitos do tratamento, intervalos de confiança de 95% e valores-*p* serão apresentados para os resultados primários e secundários, e as determinações do processo. Os dados iniciais e todos os demais dados de seguimento para os 2 grupos serão resumidos por grupo de tratamento, mas não serão sujeitos a testes estatísticos.

O resultado primário de uma infecção pós-operatória dentro de 30 dias após a randomização será analisado usando um modelo de regressão logística de efeitos mistos com interceptação aleatória por país ([14](#_ENREF_14)). O modelo será ajustado por categoria de procedimento cirúrgico, idade, sexo, grau da ASA e valor basal de hemoglobina e creatinina. O grau da ASA e a categoria de procedimento serão incluídos como variáveis categóricas. As categorias dos graus da ASA são II, III e IV. As categorias de procedimento cirúrgico são: (a) ressecção de cólon, reto ou intestino delgado; (b) ressecção de pâncreas e intestino; (c) ressecção do estômago (cirurgia não relacionada à obesidade); (d) ressecção do esôfago (cirurgia não relacionada à obesidade); (e) cirurgia de obesidade; (f) outra cirurgia envolvendo ressecção intestinal. A idade e os valores basais de hemoglobina e creatinina serão ajustados usando splines cúbicos restritos com três nós e locais de nós baseados nas recomendações de Harrell ([15](#_ENREF_15), [16](#_ENREF_16)). A falta de dados iniciais será computada usando imputação média ([17](#_ENREF_17)). Valores-*p* inferiores a 0,05 serão considerados estatisticamente significativos. Um plano de análise estatística será redigido antes que a análise de dados seja feita e que qualquer membro da equipe do estudo clínico tenha acesso aos dados sem mascaramento.

## 8.3 Análises econômicas aplicadas à saúde

A análise econômica aplicada à saúde irá comparar o custo incremental por anos de vida ajustados por qualidade de vida (QALY) da terapia hemodinâmica perioperatória guiada pelo débito cardíaco usada na prevenção da morbidade pós-operatória quando comparada com a prática usual. O custo da intervenção por paciente nos braços de intervenção e de tratamento habitual com cuidados padrão será avaliado segundo a perspectiva do NHS. Os custos e resultados serão avaliados ao longo do horizonte temporal de 180 dias do estudo clínico e nenhum desconto será aplicado por causa da curta duração do período de seguimento. A análise irá incluir o custo da intervenção além do custo dos recursos de saúde utilizados pelos pacientes durante o período de 180 dias. O custo do monitoramento de débito cardíaco no braço de intervenção será obtido nos centros do estudo clínico. Os dados sobre o tempo de permanência da internação inicial serão usados para estimar o custo do episódio inicial de internamento. O custo de reinternações hospitalares subsequentes durante o período de 180 dias será estimado usando os registros eletrônicos de saúde obtidos no banco de dados *NHS Digital* (*Hospital Episode Statistics* - HES) ([18](#_ENREF_18)). Os dados obtidos nos centros do estudo clínico e no HES, incluindo os códigos de casuística clínica (HRG e OPCS-4) e o tempo de permanência, serão combinados com a tabela de custos de referência do NHS do Reino Unido (*NHS Reference Costs*) para hospitalizações, a fim de estimar o custo por episódio ([19](#_ENREF_19)). Os internamentos na UTI serão estimados com base no nível de cuidados recebidos usando a tabela de custos de referência do NHS do Reino Unido (*NHS Reference Costs*) para os cuidados intensivos ministrados a adultos. Os resultados obtidos na análise de custo-efetividade serão avaliados com base nos ganhos QALY usando a pontuação autorreferida na Escala de qualidade de vida EuroQol-5 (EQ-5D-3L) computada na coleta dos dados iniciais, aos 30 e aos 180 dias, em combinação com os valores de utilidade da população do Reino Unido ([20](#_ENREF_20)). Os ganhos QALYs serão calculados usando a abordagem área sob a curva (AUC), levando em consideração a duração do tempo de sobrevivência durante o período de seguimento calculado usando os dados de mortalidade vinculados do ONS. Uma avaliação dos dados ausentes será realizada com os dados de custo original e resultado. A abordagem para a manipulação dos dados ausentes dependerá se os dados estão ausentes por causa de um seguimento incompleto ou por censura das informações. Serão aplicadas técnicas estatísticas adequadas para completar os campos ausentes onde se supõe que os dados estejam ausentes por perdas ao acaso (*missing at random* - MAR). A estratégia para manipulação dos dados ausentes na análise econômica será pré-especificada no plano da análise econômica aplicada à saúde antes da obtenção do conjunto de dados.

A análise avaliará o custo adicional por QALY ganho no braço de intervenção comparado ao tratamento habitual com cuidados padrão usando a razão incremental de custo-efetividade (ICER). Apesar da atribuição aleatória ao grupo de tratamento ter sido desenhada para eliminar as diferenças sistemáticas nas características dos pacientes entre os grupos, as diferenças de probabilidade nas covariáveis iniciais podem ter um impacto nos desfechos da análise econômica. O ajuste da covariável inicial será realizado ajustando os modelos de regressão para o custo médio e os QALYs obtidos por paciente ([21](#_ENREF_21)). Será usado um modelo linear generalizado com uma ligação logarítmica e uma distribuição gama para controlar o viés positivo na estimativa do custo médio, e será usada a regressão multivariada linear para estimar os QALYs médios obtidos aos 180 dias de seguimento. O custo e os ganhos QALY serão modelados como uma função da atribuição do tratamento (como uma variável fictícia), idade, sexo, custo básico inicial de cuidados secundários baseados em episódios de hospitalização nos 3 meses anteriores à intervenção obtidos a partir do HES, da pontuação EQ-5D-3L inicial, do grau da ASA e das medidas iniciais de hemoglobina e creatinina. O custo incremental e os resultados ajustados para as diferenças iniciais nas covariáveis entre os braços do estudo clínico correspondem ao coeficiente da variável fictícia do tratamento nos modelos de regressão.

A estimativa de um intervalo de confiança para a estatística ICER pode ser problemática pelos seguintes motivos: i) as diferenças no QALY entre os braços de tratamento tendem a ser muito pequenas, o que significa que o denominador na razão pode ser zero ou muito próximo de zero, levando o ICER para um valor indefinido; ii) altos níveis de viés devido a uma tendência de valores atípicos e zero nos dados de custos ao nível do paciente; iii) não é possível supor que os custos e os resultados não estejam correlacionados. A reamostragem (*bootstrapping*) não paramétrica com substituição baseada nos dados observados é um método aceito para estimar os intervalos de confiança para o ICER ([22](#_ENREF_22)). O processo de reamostragem será realizado com 5.000 iterações baseadas nos dados originais dos custos e resultados utilizando o Stata/IC para alcançar estabilidade nas estimativas de intervalos. Os modelos de regressão serão ajustados para os desequilíbrios de covariantes em cada reamostragem. Em seguida, serão utilizadas as estimativas ajustadas dos custos incrementais e dos resultados para calcular a média e o intervalo de confiança de 95% para o ICER. A distribuição das estimativas incrementais será traçada em um plano de custo-efetividade. Uma curva de aceitabilidade da relação de custo-efetividade (CEAC) irá traçar a probabilidade de custo-efetividade da intervenção como uma função dos valores da disposição de pagar (*willingness-to-pay*) por QALY adicional obtido para situar a intervenção no contexto dos níveis aceitáveis atuais da disposição de pagar por novas tecnologias de saúde segundo o *National Institute for Health and Care Excellence* (NICE). ([23](#_ENREF_23)).

## 8.4 Estudos secundários

Os dados do estudo clínico OPTIMISE II serão utilizados em estudos secundários diretamente relacionados ao objetivo central do estudo clínico, incluindo a análise econômica aplicada à saúde. Um plano de análise estatística prospectiva será preparado para cada estudo secundário antes da análise dos dados.

# 9. ÉTICA DA PESQUISA

O IP irá garantir que este estudo clínico será realizado em conformidade com os Princípios da Declaração de Helsinque e suas alterações estabelecidas em Tóquio (1975), Veneza (1983), Hong Kong (1989), África do Sul (1996), Edimburgo (2000), Washington DC (2002), Tóquio (2004), Seul (2008) e Fortaleza (2013) conforme descrito no seguinte website: http://www.wma.net/en/30publications/10policies/b3/index.html. O estudo clínico estará em total conformidade com os princípios descritos nas diretrizes de Boas Práticas Clínicas (GCP) e nas diretrizes ICH Tripartite (Janeiro de 1997). O estudo será realizado em conformidade com o *Research Governance Framework for Health and Social Care* (2a edição/2005) e suas subsequentes alterações, conforme aplicável, e os requisitos legais e regulatórios aplicáveis. Todo o material de seguimento entregue a um participante potencial em um dos centros do estudo terá passado por uma revisão do Comitê de Ética em Pesquisa independente do país. Será obtida a aprovação total do Comitê de Ética em Pesquisa antes de se iniciar o estudo clínico e a documentação completa será enviada por carta ao investigador-chefe, nomeando o centro de estudo do estudo clínico, o IP local (que também pode ser o investigador-chefe) e a data na qual o comitê de ética permitiu a realização do estudo clínico naquele local. Todos os membros do comitê de orientação do estudo clínico irão declarar se existem conflitos de interesse antes de ingressar na comissão do estudo. Esses conflitos serão mencionados em toda publicação originada do estudo clínico.

# 10. MANUSEIO DE DADOS E MANUTENÇÃO DE REGISTROS

## 10.1 Confidencialidade

As informações relacionadas aos participantes serão mantidas confidenciais e sua gestão será feita em conformidade com a Lei de Proteção de Dados (Reino Unido), o *NHS Caldecott Principles* (Reino Unido), o *The Research Governance Framework for Health and Social Care* (Reino Unido) e as condições estabelecidas para aprovação pelo Comitê de Ética em Pesquisa, a legislação correspondente ou as aprovações para um particular país ou centro da pesquisa. Serão coletados nome completo, data de nascimento, número hospitalar e número no NHS (Reino Unido) do paciente para permitir o rastreamento nos registros nacionais. Os dados pessoais registrados em todos os documentos serão considerados confidenciais. Todos os documentos do paciente relacionados ao estudo clínico são confidenciais e devem ser arquivados de modo seguro em cada hospital (por ex., os termos de consentimento livre e esclarecido assinados pelos pacientes). O IP deve garantir que a confidencialidade do paciente será mantida o tempo todo. O patrocinador irá garantir que todas as organizações associadas participantes manterão a confidencialidade de todos os dados pessoais dos pacientes e não irá reproduzir ou divulgar nenhuma informação que permita identificar os sujeitos, exceto quando da notificação de eventos adversos graves. Os representantes da equipe de gestão do estudo clínico irão solicitar o acesso ao prontuário dos pacientes por questões de garantia de qualidade e para verificar os dados de origem, mas a confidencialidade dos pacientes será respeitada o tempo todo. No caso de problemas especiais e/ou consultas feitas pelas autoridades competentes, também poderá ser necessário acessar os registros completos do estudo clínico, desde que se mantenha protegida a confidencialidade dos pacientes.

## 10.2 Armazenagem de dados

Os dados serão transcritos para uma ficha clínica (CRF) antes de serem inseridos no portal Web seguro de entrada de dados do OPTIMISE II. Os usuários autorizados da comissão do estudo irão revisar a integridade e a coerência dos dados apresentados. Os dados enviados serão arquivados de forma segura, protegidos contra manipulações não autorizadas e perdas acidentais. Somente terão acesso os usuários autorizados no centro do estudo ou na Queen Mary University of London (patrocinador e responsável pelo portal de entrada de dados). A segurança da área de trabalho será mantida através de nomes de usuário e senhas. Serão adotados procedimentos de cópias de segurança (*backup*) de dados. A armazenagem e manuseio dos dados e documentos confidenciais do estudo clínico serão feitos em conformidade com a Lei de Proteção de Dados de 1998 (Reino Unido).

## 10.3 Arquivamento

Toda a documentação e dados do estudo clínico serão centralmente arquivados pelo Patrocinador em uma instalação de arquivo projetada especificamente para armazenar os dados durante 20 anos, em conformidade com os requisitos regulatórios. O acesso a estes arquivos ficará restrito ao pessoal autorizado. Os conjuntos de dados eletrônicos serão arquivados indefinidamente.

***10.4 Dados identificáveis do paciente***

Serão registrados uma ID exclusiva de participante e as iniciais do paciente para cada sujeito.

*Somente no Reino Unido:* Para facilitar a vinculação com as bases de dados nacionais do Reino Unido para a coleta dos dados de seguimento, os dados identificáveis dos pacientes serão reunidos e inseridos no portal Web seguro de entrada de dados. Os dados serão arquivados e processados em conformidade com a Lei de Proteção de Dados de 1998 (Reino Unido). Caso seja necessário transferir dados identificáveis do paciente entre os usuários autorizados, isto será feito por um e-mail da conta @nhs.net para um e-mail da conta @nhs.net no Reino Unido ou por uma transferência por e-mail seguro equivalente em outros países.

*Fora do Reino Unido*

Não são exigidos dados identificáveis para a análise de pacientes fora do Reino Unido. Os dados serão arquivados e processados em conformidade com a legislação de proteção de dados de cada país ou centro do estudo.

# 11. PRODUTOS, DISPOSITIVOS E TÉCNICAS

## 11.1 Terapia hemodinâmica guiada pelo débito cardíaco

Os monitores de débito cardíaco são utilizados rotineiramente nos cuidados secundários. Para este estudo, todos os centros somente usarão o equipamento de monitoramento de débito cardíaco fornecido pela Edwards Lifesciences. O dispositivo possui: EV1000 (monitor), ClearSight (sensor não invasivo) e FloTrac (sensor invasivo), e os médicos poderão escolher qual dos dois sensores serão usados em função de cada paciente. Consulte o SOP da gestão do grupo intervenção para obter detalhes específicos da intervenção.

# 12. RELATÓRIO DE SEGURANÇA

## 12.1 Eventos adversos (EA)

Um EA é qualquer ocorrência médica desfavorável em um sujeito que tenha recebido uma intervenção, incluindo as ocorrências que não são necessariamente causadas por ou relacionadas com essa intervenção. Portanto, um EA pode ser qualquer sinal, sintoma ou enfermidade desfavorável e involuntário associado temporariamente com as atividades do estudo. Todavia, o OPTIMISE II não é um estudo clínico de um medicamento investigacional e todas as intervenções do estudo clínico já existem na rotina clínica dos pacientes submetidos a uma cirurgia gastrointestinal de grande porte. A segurança da intervenção será monitorada através do registro de eventos cardíacos agudos durante 24 horas e 30 dias depois da randomização como um resultado do estudo clínico. Estes eventos serão monitorados em intervalos pelo Comitê de Ética e Monitoramento de Dados e não serão registrados separadamente como um EA na ficha clínica do paciente.

## 12.2 Evento adverso grave (EAG)

Um evento adverso grave (EAG) é uma ocorrência adversa que:

(a) resulta em óbito;

(b) é potencialmente fatal;

(c) necessita hospitalização ou prolongamento de uma hospitalização já existente significativamente superior à permanência normal de internamento para a cirurgia em questão;

(d) resulta em deficiência persistente ou significativa, ou incapacidade;

A ocorrência de um EAG em um participante da pesquisa deve ser notificada ao patrocinador quando, na opinião do investigador-chefe, o evento for:

• Relacionado – um evento que seja resultado da administração de qualquer um dos procedimentos da pesquisa, e

• Inesperado – um tipo de evento que não esteja listado no protocolo como uma ocorrência esperada.

O estudo clínico OPTIMISE II é uma investigação de uma intervenção perioperatória. É esperado que os pacientes submetidos a uma cirurgia abdominal de grande porte sofram complicações médicas, com consequências que podem incluir óbito. Somente devem ser registradas como EAGs as complicações consideradas pelo investigador-chefe como sendo *relacionadas ao uso dos procedimentos do estudo* e não as complicações típicas de uma cirurgia abdominal.

## 12.3 Notificação e relato de eventos adversos graves

Os eventos adversos graves (EAGs) que são considerados "relacionados" e "inesperados" devem ser notificados ao patrocinador e ao representante do patrocinador do país onde o estudo clínico se realiza, dentro de 72 horas após o conhecimento do evento.

## 12.4 Notificação de um evento adverso grave

Cada centro do estudo individualmente notificará a existência de um EAG por e-mail, enviando uma cópia digitalizada do Formulário de Notificação de Evento Adverso Grave suplementar ao coordenador nacional de seu país. Os EAGs deverão ser notificados em um prazo de 72 horas e encaminhados ao patrocinador através do centro de coordenação do Reino Unido.

## 12.5 Medidas de segurança urgentes

O IC pode adotar medidas de segurança urgentes para garantir a segurança e a proteção dos participantes do estudo clínico contra qualquer perigo imediato a sua saúde e segurança. As medidas devem ser adotadas imediatamente. Neste caso, não é necessária a aprovação do CEP antes da aplicação dessas medidas de segurança. Todavia, o IC tem a responsabilidade de informar o evento ao patrocinador e ao Comitê de Ética em Pesquisa em um prazo de três dias. O patrocinador deve receber uma cópia da correspondência referente a este assunto.

## 12.6 Relatório de segurança anual

O IC irá enviar o relatório anual de progresso ao CEP e ao patrocinador no Reino Unido. Os centros do estudo fora do Reino Unido irão enviar seus relatórios conforme as exigências de seus respectivos coordenadores nacionais com o suporte do grupo de gerenciamento do estudo.

## 12.7 Visão geral das responsabilidades do relatório de segurança

O IC é quem tem a responsabilidade geral de supervisão. O IC irá garantir que o monitoramento de segurança e a apresentação de relatórios sejam conduzidos em conformidade com as exigências do patrocinador.

# 13. MONITORAMENTO E AUDITORIA

O patrocinador será o supervisor da realização do estudo clínico em cada centro do estudo. A equipe do estudo clínico assumirá as responsabilidades diárias de garantir o cumprimento das exigências das BPC no tocante ao controle de qualidade e a garantia de qualidade dos dados coletados bem como a apresentação de relatórios de segurança. O grupo de gerenciamento do estudo clínico OPTIMISE II irá se comunicar estreitamente com os centros do estudo individuais e com os representantes do patrocinador para assegurar que esses processos sejam efetivos. Será criado um Comitê de Ética e Monitoramento de Dados (CEMD) (consulte a seção 14.3). O gerente de garantia de qualidade do PCTU fará um estudo de avaliação de risco em colaboração com o IC. Com base na avaliação de risco, será feito um plano de auditoria e monitoramento do estudo em conformidade com os SOPs do PCTU. Qualquer alteração no plano de monitoramento deverá ser decidida e aprovada pelo gerente de garantia de qualidade do PCTU e pelo IC.

## 13.1 Monitorando a segurança e o bem-estar dos participantes do estudo clínico

Os departamentos de Pesquisa e Desenvolvimento em cada centro do estudo clínico deverão realizar auditorias da prática da pesquisa regularmente. Existem sistemas implementados para assegurar que todos os IPs e seus designados sejam capazes de demonstrar que estão qualificados por grau de ensino, treinamento ou experiência para cumprir suas funções e que existem procedimentos que garantirão a qualidade de cada aspecto do estudo clínico. Na maioria dos casos, a intervenção durará menos de 12 horas, de modo que é extremamente improvável que surjam novas informações de segurança durante o período de intervenção. No entanto, caso isso ocorra, os participantes serão informados e questionados se desejam interromper a intervenção. Se os sujeitos desejarem continuar participando do estudo clínico, serão solicitados formalmente a assinar um folheto informativo para o paciente e um termo de consentimento livre e esclarecido revisados e aprovados. Um encerramento antecipado do estudo clínico por motivos de segurança será realizado através do CEMD. A responsabilidade da gestão diária e o monitoramento dos centros do estudo individuais será do grupo de gerenciamento do estudo clínico, composto pelo investigador-chefe e sua equipe de apoio. Eles se reunirão regularmente para discutir os problemas do estudo clínico.

## 13.2 Monitoramento da segurança dos investigadores

Cada centro do estudo possui políticas de segurança e saúde para os seus funcionários. Todos os funcionários deverão assegurar-se de seguir as normas de segurança e saúde referentes à sua área de trabalho. O IP irá garantir que todos os funcionários foram adequadamente treinados para a realização de suas tarefas específicas. Antes de ingressar no estudo, a equipe do estudo clínico terá completado um treinamento sobre BPC e consentimento.

# 14. GERENCIAMENTO E COMITÊS DO ESTUDO CLÍNICO

## 14.1 Grupo de gerenciamento do estudo clínico

A administração diária do estudo clínico será coordenada por um grupo de gerenciamento do estudo clínico formado pelo investigador-chefe, sua equipe de apoio e membros do PCTU.

## Comitê de orientação do estudo clínico

O comitê de orientação do estudo clínico irá supervisionar o estudo clínico e será formado por vários médicos e participantes de estudos clínicos independentes, representantes leigos, coinvestigadores e um presidente independente.

Serão feitas reuniões em intervalos regulares, determinadas por necessidade, mas nunca menos do que uma reunião por ano. O comitê de orientação do estudo clínico tem a responsabilidade de:

* aprovar o protocolo final do estudo clínico;
* tomar as decisões principais como a necessidade de modificar o protocolo por algum motivo;
* monitorar e supervisionar o progresso do estudo clínico;
* revisar as informações relevantes vindas de outras fontes;
* considerar as recomendações do Comitê de Ética e Monitoramento de Dados (CEMD) e
* informar e aconselhar sobre todos os aspectos do estudo clínico

## 14.3 Comitê de Ética e Monitoramento de Dados

O Comitê de Ética e Monitoramento de Dados (CEMD) é independente da equipe do estudo clínico e é formado por dois médicos com experiência na realização de estudos clínicos e um estatístico. O comitê irá estabelecer a conduta e o escopo do estudo clínico, incluindo o processo de encerramento antecipado. Durante o período de recrutamento do estudo clínico, o CEMD irá monitorar os dados de segurança e reunir-se rotineiramente para avaliar as análises de segurança. O estudo clínico será encerrado antecipadamente se existirem evidências de danos no grupo de intervenção ou se o recrutamento for em vão. O CEMD atua primariamente como um verificador da segurança revisando os eventos adversos.

# 15. FINANÇAS E FINANCIAMENTO

O estudo clínico OPTIMISE II será financiado pela Edwards Lifesciences e pelo *National Institute for Health Research* (Reino Unido).

#

# 16. PATROCÍNIO E RESPONSABILIDADE

A Queen Mary University of Londonserá o patrocinador do estudo clínico e irá oferecer o seguro de responsabilidade civil.

# 17. PUBLICAÇÃO

Os dados derivados desta pesquisa serão colocados à disposição da comunidade científica de maneira oportuna e responsável. Um relatório científico detalhado será submetido a uma revista científica amplamente acessível em nome do grupo do estudo clínico OPTIMISE II. O COE irá decidir a composição de um comitê de redação que irá assumir a responsabilidade principal da análise dos dados finais e da redação do relatório científico. Todos os membros do comitê de redação estarão em conformidade com os requisitos de autoria acordados internacionalmente e aprovarão o manuscrito final antes de sua apresentação. Consulte o regulamento para a publicação do estudo clínico OPTIMISE II para obter mais detalhes.

# 18. REFERÊNCIAS

1. Weiser TG, Haynes AB, Molina G, Lipsitz SR, Esquivel M, Uribe-Leitz T, et al. Estimate of the global volume of surgery in 2012: An assessment supporting improved health outcomes. Lancet. 2015;385(S11).

2. Pearse RM, Moreno RP, Bauer P, Pelosi P, Metnitz P, Spies C, et al. Mortality after surgery in Europe: a 7 day cohort study. Lancet. 2012;380(9847):1059-65.

3. Head J, Ferrie JE, Alexanderson K, Westerlund H, Vahtera J, Kivimaki M, et al. Diagnosis-specific sickness absence as a predictor of mortality: the Whitehall II prospective cohort study. BMJ. 2008;337:a1469.

4. Khuri SF, Henderson WG, DePalma RG, Mosca C, Healey NA, Kumbhani DJ, et al. Determinants of long-term survival after major surgery and the adverse effect of postoperative complications. Annals of surgery. 2005;242(3):326-41.

5. Bangash MN, Patel NS, Benetti E, Collino M, Hinds CJ, Thiemermann C, et al. Dopexamine can attenuate the inflammatory response and protect against organ injury in the absence of significant effects on hemodynamics or regional microvascular flow. Critical care. 2013;17(2):R57.

6. Jhanji S, Vivian-Smith A, Lucena-Amaro S, Watson D, Hinds CJ, Pearse RM. Haemodynamic optimisation improves tissue microvascular flow and oxygenation after major surgery: a randomised controlled trial. Critical care. 2010;14(4):R151.

7. Grocott MP, Dushianthan A, Hamilton MA, Mythen MG, Harrison D, Rowan K, et al. Perioperative increase in global blood flow to explicit defined goals and outcomes following surgery. The Cochrane database of systematic reviews. 2012;11:CD004082.

8. Ahmad T, Beilstein CM, Aldecoa C, Moreno RP, Molnar Z, Novak-Jankovic V, et al. Variation in haemodynamic monitoring for major surgery in European nations: secondary analysis of the EuSOS dataset. Perioper Med (Lond). 2015;4:8.

9. Pearse RM, Harrison DA, MacDonald N, Gillies MA, Blunt M, Ackland G, et al. Effect of a perioperative, cardiac output-guided hemodynamic therapy algorithm on outcomes following major gastrointestinal surgery: a randomized clinical trial and systematic review. JAMA : the journal of the American Medical Association. 2014;311(21):2181-90.

10. Sadique Z, Harrison DA, Grieve R, Rowan KM, Pearse RM, group Os. Cost-effectiveness of a cardiac output-guided haemodynamic therapy algorithm in high-risk patients undergoing major gastrointestinal surgery. Perioper Med (Lond). 2015;4:13.

11. Deans KJ, Minneci PC, Danner RL, Eichacker PQ, Natanson C. Practice misalignments in randomized controlled trials: Identification, impact, and potential solutions. Anesth Analg. 2010;111(2):444-50.

12. Kahan BC, Rehal S, Cro S. Risk of selection bias in randomised trials. Trials. 2015;16:405.

13. White IR, Horton NJ, Carpenter J, Pocock SJ. Strategy for intention to treat analysis in randomised trials with missing outcome data. Bmj. 2011;342:d40.

14. Kahan BC. Accounting for centre-effects in multicentre trials with a binary outcome - when, why, and how? BMC Med Res Methodol. 2014;14:20.

15. Kahan BC, Rushton H, Morris TP, Daniel RM. A comparison of methods to adjust for continuous covariates in the analysis of randomised trials. BMC Med Res Methodol. 2016;16:42.

16. Harrell FE. Regression Modeling Strategies: With Applications to Linear Models, Logistic Regression, and Survival Analysis. New York: Springer; 2001.

17. White IR, Thompson SG. Adjusting for partially missing baseline measurements in randomized trials. Stat Med. 2005;24(7):993-1007.

18. NHS Digital. Hospital Episode Statistics [Available from: <http://digital.nhs.uk/hes>.

19. Department of Health. NHS reference costs 2014 to 2015 2015 [Available from: <https://www.gov.uk/government/publications/nhs-reference-costs-2014-to-2015>.

20. Dolan P. Modeling valuations for EuroQol health states. Med Care. 1997;35(11):1095-108.

21. Willan AR. Statistical analysis of cost-effectiveness data from randomized clinical trials. Expert Rev Pharmacoecon Outcomes Res. 2006;6(3):337-46.

22. Briggs AH, Gray AM. Handling uncertainty when performing economic evaluation of healthcare interventions. Health Technol Assess. 1999;3(2):1-134.

23. McCabe C, Claxton K, Culyer AJ. The NICE cost-effectiveness threshold: what it is and what that means. Pharmacoeconomics. 2008;26(9):733-44.

24. Jammer I, Wickboldt N, Sander M, Smith A, Schultz MJ, Pelosi P, et al. Standards for definitions and use of outcome measures for clinical effectiveness research in perioperative medicine: European Perioperative Clinical Outcome (EPCO) definitions: a statement from the ESA-ESICM joint taskforce on perioperative outcome measures. European Journal of Anaesthesiology. 2015;32(2):88-105.

25. American College of Surgeons National Surgical Quality Improvement Program. User Guide for the 2014 ACS NSQIP Participant Use Data File [Internet]. American College of Surgeons; 2015. Disponível em: <https://www.facs.org/~/media/files/quality%20programs/nsqip/nsqip_puf_userguide_2014.ashx>

# ANEXO 1: Definições

# 1. Complicações pós-operatórias ([24](#_ENREF_24))

O resultado primário é uma infecção pós-operatória com grau II ou superior na escala de complicações cirúrgicas de Clavien-Dindo dentro de 30 dias após a randomização. Isto é definido pela ocorrência de uma ou mais das seguintes infecções:

Infecção superficial no sítio cirúrgico;

Infecção profunda no sítio cirúrgico;

Infecção de órgão/cavidade no sítio cirúrgico;

Pneumonia;

Infecção das vias urinárias;

Infecção da corrente sanguínea confirmada por análise laboratorial;

Infecção, origem incerta; definida como podendo ser mais de uma das supracitadas (ou seja, i-vi), mas não estando claro qual delas.

Os pacientes que falecerem antes do dia 30 sem terem tido uma infecção serão computados como "nenhuma infecção". Isto se deve ao fato de que um óbito causado por um tipo diferente de complicação estará relacionado a um mecanismo biológico diferente. Os pacientes que falecerem antes do dia 30 tendo tido uma infecção serão computados como tendo uma infecção. A data da infecção é definida como sendo a data em que um paciente recebeu tratamento pela primeira vez para essa infecção. Nos casos com mais de uma infecção, somente será registrada a data da primeira infecção. A infecção deverá alcançar um grau II ou superior na escala de Clavien-Dindo conforme descrito a seguir:

*Graduação na escala de Clavien-Dindo:*

1. Qualquer desvio do curso pós-operatório ideal sem necessidade de tratamento farmacológico ou de intervenções cirúrgicas, endoscópicas e radiológicas. Drogas antieméticas, antipiréticos, diuréticos, eletrólitos ou fisioterapia não são considerados um desvio do curso pós-operatório normal.
2. Requer tratamento farmacológico com fármacos diferentes daqueles excluídos para complicações de grau I (incluindo transfusão sanguínea ou nutrição parenteral total).
3. Exige intervenção cirúrgica, endoscópica ou radiológica.
4. Complicação potencialmente fatal exigindo admissão na UTI.

V. Óbito.

***Definições de infecções***

*Infecção do sítio cirúrgico (incisional superficial)*

Uma infecção no local da incisão cirúrgica que corresponda aos seguintes critérios:

* + Envolve apenas a pele e o tecido subcutâneo da incisão e
	+ O paciente apresenta pelo menos um dos seguintes critérios:
* drenagem purulenta da incisão superficial;
* organismos isolados a partir de uma cultura positiva de secreção ou tecido da incisão superficial, obtido assepticamente
* pelo menos um dos seguintes sintomas ou sinais de infecção: dor ou sensibilidade, edema local, hiperemia ou calor, e a incisão superficial é deliberadamente aberta pelo cirurgião e apresenta cultura positiva (ou não foi feita cultura). Um resultado de cultura negativa não se aplica a este critério
* diagnóstico de infecção incisional do sítio cirúrgico pelo cirurgião ou médico assistente

*Infecção do sítio cirúrgico (incisional profunda)*

Uma infecção no local da incisão cirúrgica que corresponda aos seguintes critérios:

* Envolve tecidos moles profundos à incisão (ex.: fáscia e/ou músculos) e
* O paciente apresenta pelo menos um dos seguintes critérios:
* drenagem purulenta da incisão profunda, mas não de órgão/cavidade
* deiscência espontânea da incisão profunda ou abertura deliberada da ferida pelo cirurgião, cultura positiva ou sem cultura quando o paciente apresentar pelo menos um dos seguintes sinais ou sintomas: febre (acima de 38ºC), dor localizada ou sensibilidade. Um resultado de cultura negativa não se aplica a este critério
* presença de abscesso ou outra evidência que a infecção envolva os planos profundos da ferida, identificada em exame direto, durante cirurgia, ou através de exame histocitopatológico ou de imagem
* diagnóstico de infecção incisional do sítio cirúrgico pelo cirurgião ou médico assistente

*Infecção do sítio cirúrgico (órgão/cavidade)*

Uma infecção no local da incisão cirúrgica, excluindo fáscia ou músculos, que parece estar relacionada ao procedimento cirúrgico e envolvendo qualquer parte do corpo, excluindo incisão na pele, fáscia ou músculos que tenha sido aberto ou manipulado durante a cirurgia, e o paciente apresentando pelo menos um dos seguintes critérios:

* secreção purulenta através de um dreno colocado na incisão do órgão/cavidade
* organismos isolados a partir de uma cultura positiva de secreção ou tecido do órgão/cavidade, obtido assepticamente
* presença de abscesso ou outra evidência de infecção envolvendo o órgão/cavidade, identificada em exame direto, durante nova cirurgia, ou através de exame histocitopatológico ou de imagem
* diagnóstico de infecção do sítio cirúrgico do órgão/cavidade pelo cirurgião ou médico assistente

*Pneumonia*

Definida com duas ou mais radiografias torácicas seriadas com, no mínimo, um dos seguintes achados (uma radiografia é suficiente para os pacientes sem doença pulmonar ou cardíaca subjacente):

* 1. infiltrado persistente novo ou progressivo
	2. consolidação
	3. cavitação

E, pelo menos um dos seguintes critérios:

1. febre (temperatura acima de 38 ºC), sem outra causa reconhecida
2. leucopenia (abaixo de 4.000 cel/mm3) ou leucocitose (acima de 12.000 cel/mm3)
3. alteração do nível de consciência, sem outra causa reconhecida, em pacientes com mais de 70 anos de idade

E, pelo menos dois dos seguintes critérios:

1. novo surgimento de secreção purulenta, mudança das características da secreção, aumento da secreção respiratória ou aumento da necessidade de aspiração
2. novo surgimento ou piora da tosse, dispnéia ou taquipnéia
3. ausculta com roncos ou estertores
4. piora da troca gasosa (hipoxia, aumento da necessidade de oxigênio ou aumento dos parâmetros ventilatórios)

*Infecção das vias urinárias*

Uma cultura de urina positiva com ≥105 unidades formadoras de colônias por ml de urina, com não mais que duas espécies de micro-organismos e com, pelo menos, um dos seguintes sintomas ou sinais: febre (acima de 38 ºC), urgência, frequência, disúria, sensibilidade suprapúbica, dor ou sensibilidade no ângulo costovertebral sem outras causas reconhecidas, identificadas em um período de 24 horas.

Alternativamente, o paciente tem um abscesso ou outra evidência de infecção vista em exame direto durante a cirurgia ou em exame histopatológico com um dos seguintes critérios:

1. drenagem purulenta do sítio acometido;
2. evidência radiográfica de infecção;
3. diagnóstico médico de infecção do rim, ureter, bexiga, uretra ou tecidos em torno do espaço retroperitoneal ou perinefrético;
4. terapia apropriada para infecção do rim, ureter, bexiga, uretra ou tecidos em torno do espaço retroperitoneal ou perinefrético instituída pelo médico.

*Infecção da corrente sanguínea confirmada por análise laboratorial*

Uma infecção que atende a, pelo menos, um dos critérios a seguir, mas que não está relacionada com uma infecção em outro local:

* O paciente tem um patógeno reconhecido, cultivado em uma ou mais hemoculturas, e o patógeno não está relacionado com uma infecção em outro local
* O paciente apresenta pelo menos um dos seguintes sinais ou sintomas: febre (acima de 38 °C), tremores ou hipotensão e, pelo menos, um dos seguintes:

a) contaminante comum de pele cultivado em duas ou mais hemoculturas coletadas em diferentes punções em ocasiões separadas

b) contaminante comum de pele cultivado em, pelo menos uma hemocultura coletada através de dispositivos intravenosos, e o médico institui terapia antimicrobiana

c) teste de antígenos positivo no sangue

*Infecção, origem incerta*

Uma infecção cuja diferenciação não é possível porque as informações clínicas sugerem mais de um local possível, mas que se considera provável que seja uma das seguintes: infecção superficial no sítio cirúrgico, infecção profunda no sítio cirúrgico, infecção de órgão/cavidade no sítio cirúrgico, pneumonia, infecção das vias urinárias ou infecção da corrente sanguínea confirmada por análise laboratorial. Deve haver uma forte suspeita clínica de infecção que se enquadre em dois ou mais dos seguintes critérios:

* + - 1. Temperatura corporal abaixo de 36 °C ou acima de 38 °C
			2. Contagem de glóbulos brancos >12 x 109/l ou <4 x 109/l
			3. Frequência respiratória >20 respirações/min ou PaCO2 <35 mmHg
			4. Frequência cardíaca >90 batimentos por minuto

**2. Eventos cardíacos agudos**

Os eventos cardíacos agudos incluem os seguintes eventos definidos a seguir:

* Arritmia
* Infarto do miocárdio
* Lesão miocárdica após cirurgia não cardíaca (MINS)
* Parada cardíaca sem ressuscitação bem-sucedida
* Edema pulmonar cardiogênico

*Arritmia*

Arritmia é definida como sendo a evidência de uma perturbação no ritmo cardíaco por eletrocardiograma (ECG).

*Infarto do miocárdio*

Aumento dos valores séricos dos biomarcadores cardíacos (preferivelmente troponinas cardíacas) com pelo menos um valor acima do percentil 99 e, pelo menos, um dos seguintes critérios:

* Sintomas de isquemia
* Novas (ou presumivelmente novas) alterações significativas do segmento ST/onda T (ST-T) ou novo bloqueio completo do ramo esquerdo (BCRE)
* Desenvolvimento de ondas Q patológicas no ECG
* Evidência de nova perda de miocárdio viável ou novas alterações da motilidade segmentar por exame radiológico ou ecocardiográfico
* Identificação de um trombo intracoronário por angiografia ou autópsia

*Lesão miocárdica após cirurgia não cardíaca (MINS)*

Pico de troponina T de 0,03 ng/ml ou superior, sem evidência de etiologia não isquêmica (por ex., sepse). Este critério não exige a presença de uma característica isquêmica.

*Parada cardíaca com ressuscitação bem-sucedida*

Diagnóstico clínico de parada cardíaca seguido do retorno da circulação espontânea por, pelo menos, uma hora.

*Edema pulmonar cardiogênico*

O edema pulmonar cardiogênico é definido como sendo um acúmulo anormal de líquido no pulmão causado por função cardíaca deficiente.

**3. Lesão renal aguda**

Uma lesão renal aguda é definida como sendo um aumento de duas vezes na quantidade de creatinina sérica ou oligúria <0,5 ml kg-1 hora-1 por doze horas.

**4. Outras complicações a serem notificadas, mas não analisadas como medidas do resultado**

*Psicose aguda*

Um episódio agudo de confusão ou alteração de personalidade grave que pode resultar em alucinações ou crenças delirantes, na ausência de um diagnóstico preexistente que pudesse ser responsável pelos sintomas e sinais clínicos.

*Síndrome do desconforto respiratório agudo*

Desenvolvida dentro de uma semana depois da cirurgia; e radiografia ou tomografia computadorizada do tórax demonstrando opacidades bilaterais não completamente explicadas por derrames pleurais, colapso pulmonar/lobar ou nódulos; insuficiência respiratória não completamente explicada por insuficiência cardíaca ou sobrecarga de fluidos, e a oxigenação correspondendo a um dos seguintes critérios (obs.: a gravidade ainda é avaliada segundo o sistema de Clavien-Dindo):

* 1. Leve: PaO2:FiO2 entre 200 e 300 mmHg com PEEP ou CPAP ≥5 cmH2Oc
	2. Moderado: PaO2:FiO2 entre 100 e 200 mmHg com PEEP ≥5 cmH2O
	3. Grave: PaO2:FiO2 ≤100 mmHg com PEEP ≥5 cmH2O

*Anafilaxia*

Reação de hipersensibilidade generalizada ou sistêmica grave, potencialmente fatal.

*Ruptura anastomótica*

Fuga do conteúdo luminal de uma conexão cirúrgica entre duas vísceras ocas. O conteúdo luminal pode emergir através da ferida ou do sítio de drenagem, ou pode acumular-se perto da anastomose, causando febre, abscesso, septicemia, alteração metabólica e/ou falência de múltiplos órgãos. A fuga do conteúdo luminal do sítio da anastomose a uma zona localizada adjacente, detectada por imagens, na ausência de sintomas e sinais clínicos, deve ser registrada como uma fuga subclínica.

*Infarto intestinal*

Diagnóstico clínico demonstrado em laparotomia.

*Hemorragia digestiva*

A hemorragia digestiva é definida como sendo uma evidência clínica ou endoscópica inequívoca de sangue no trato gastrointestinal. A hemorragia digestiva alta é a que ocorre na parte superior do trato gastrointestinal, proximal ao ligamento de Treitz (esôfago, estômago e duodeno). A hemorragia digestiva baixa é a que ocorre na parte inferior do trato gastrointestinal (intestino delgado e cólon).

*Síndrome da disfunção de múltiplos órgãos*

Transtorno fisiológico potencialmente fatal, mas que pode ser reversível, envolvendo a falha na função de dois ou vários órgãos não envolvidos no processo primário da doença subjacente.

*Íleo paralítico*

Intolerância a alimentos sólidos ou ausência de movimento peristáltico durante três ou mais dias após a cirurgia.

*Víscera perfurada*

Diagnóstico clínico demonstrado em laparotomia ou confirmado por radiografia de contraste ou tomografia computadorizada. Por exemplo: perfuração do intestino, vesícula biliar, etc.

*Outro tipo de hemorragia pós-operatória (hemorragia não gastrointestinal)*

Perda de sangue dentro de 72 horas após o início da cirurgia que normalmente iria resultar em uma transfusão sanguínea.

*Embolismo pulmonar*

Um novo coágulo sanguíneo ou trombo no sistema arterial pulmonar. Os testes de diagnóstico adequados incluem cintilografia e angiografia por tomografia computadorizada. Não se recomenda a detecção de dímero-D em plasma como um teste de diagnóstico nas três primeiras semanas após a cirurgia.

*Acidente vascular cerebral*

Evento cerebral embólico, trombótico ou hemorrágico com disfunção motora, sensorial ou cognitiva residual persistente (por ex., hemiplegia, hemiparesia, afasia, déficit sensorial, perda de memória).

**Outras definições**

# 1. Tratamento imunossupressor pré-operatório

*Corticoides pré-operatórios:* Administração regular de um medicamento corticosteroide por via oral ou parenteral (por ex., prednisona, decadron) que termina dentro dos 30 dias anteriores à cirurgia para uma condição médica crônica (por ex., DPOC, asma, artrite reumatoide, doença inflamatória intestinal). Não se incluem os corticosteroides tópicos aplicados via cutânea, tampouco os corticosteroides administrados via retal ou por inalação. Isto não inclui os esteroides de curta duração administrados por 10 dias ou menos.

*Quimioterapia pré-operatória para malignidades:* Qualquer tratamento quimioterápico para câncer finalizado dentro de 30 dias antes da cirurgia. A quimioterapia inclui, mas não se limita ao tratamento via oral e parenteral com agentes quimioterápicos para malignidades tais como tumores sólidos de cólon, mama, pulmões e gastrointestinais, bem como tumores malignos linfáticos e hematopoéticos tais como linfomas, leucemia e mieloma múltiplo. Isto não inclui tratamento constituído unicamente por terapia hormonal (25).

*Outro tratamento imunossupressor:* qualquer outro tratamento imunossupressor administrado por via oral ou parenteral durante 10 dias ou mais, terminando dentro dos 30 dias anteriores à cirurgia, para condições inflamatórias crônicas ou autoimunes, ou transplante. Isto pode incluir citostáticos (por ex., ciclofosfamida, metotrexato, azatioprina), anticorpos monoclonais ou policlonais, inibidores de calcineurina (por ex., ciclosporina, tacrolimo, sirolimo) ou outros (por ex., micofenolato, proteínas de ligação ao TNF). Isto não inclui medicamentos administrados por via tópica, respiratória ou retal.

# 2. Nível de cuidados após a cirurgia

O nível de cuidados deverá ser definido em conformidade com os cuidados recebidos pelo paciente ao invés da localidade. Por exemplo, um paciente recebendo cuidados de nível 2 em uma área de nível 3 deverá ser registrado como um paciente recebendo cuidados de nível 2.

1. Cuidados intensivos - nível 3: incluem suporte avançado de vida, por ex., ventilação invasiva, terapia de substituição renal.
2. Cuidados intensivos - nível 2: podem incluir monitoramento cardiorrespiratório avançado (por ex., monitoramento invasivo da pressão arterial/pressão venosa central) e suporte básico de vida (por ex., ventilação não invasiva, administração de medicamento inotrópico/vasoativo).
3. Unidade de tratamento pós-anestésica: cuidados administrados em uma área designada para os pacientes em recuperação imediata da anestesia. Pode administrar cuidados dos níveis 1 a 3.
4. Enfermaria cirúrgica (nível 0/1): enfermaria de cuidados normais sem capacidade de atendimento nível 2 ou 3.