PEDRO BERALDO DE ANDRADE

Comparação entre a técnica femoral com dispositivo de hemostasia e a técnica radial em pacientes submetidos à estratégia invasiva precoce

Tese apresentada ao Instituto Dante Pazzanese de Cardiologia, Entidade Associada à Universidade de São Paulo, para a obtenção do título de Doutor em Ciências.

Programa de Medicina/Tecnologia e Intervenção em Cardiologia

Orientador: Prof. Dr. Luiz Alberto Piva e Mattos

São Paulo
2015

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação (CIP)
Preparada pela Biblioteca do Instituto Dante Pazzanese de Cardiologia

©reprodução autorizada pelo autor

Andrade, Pedro Beraldo de

Comparação entre a técnica femoral com dispositivo de hemostasia e a técnica radial em pacientes submetidos à estratégia invasiva precoce / Pedro Beraldo de Andrade. -- São Paulo, 2015.

Tese(doutorado)--Instituto Dante Pazzanese de Cardiologia Universidade de São Paulo
Área de Concentração: Medicina, Tecnologia e Intervenção em Cardiologia
Orientador: Prof. Dr. Luiz Alberto Piva e Mattos

Descritores: 1. Artéria Radial. 2. Artéria Femoral. 3. Dispositivos de Oclusão Vascular. 4. Angioplastia. 5. Síndrome Coronariana Aguda. 6. Lesões do Sistema Vascular.

USP/IDPC/Biblioteca/054/15

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

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

À minha amada esposa Mônica, pela cumplicidade, pela dedicação, pelo apoio e pela compreensão, e aos principais frutos desse amor e união: Leonardo e Rafael, essências de nossas vidas.

AGRADECIMENTOS

Ao Prof. Dr. Luiz Alberto Piva e Mattos, orientador exemplar, de inteligência e capacidade únicas, presente em todas as etapas de meu crescimento acadêmico e profissional, meu especial e verdadeiro amigo.

Aos Profs. Drs. Amanda Guerra de Moraes Rego Sousa e José Eduardo Moraes Rego Sousa, cujas trajetórias foram fundamentais à edificação do Instituto Dante Pazzanese de Cardiologia, minha casa.

Aos meus pais, Olavo (*in memoriam*) e Irma, exemplos de vida e retidão de conduta, meu muito obrigado pela dedicação e esforços depreendidos na formação de meu caráter.

Aos meus sogros, Waldir (*in memoriam*) e Dilma, pelo acolhimento e carinho durante o cumprimento dos créditos da tese.

Aos meus irmãos, Juliano, Aloisio e Cristina, que, mesmo a distância, jamais deixaram de representar e justificar a essência de uma família.

Aos Drs. Fábio Salerno Rinaldi, Igor Ribeiro de Castro Bienert, Marden André Tebet e André Labrunie, médicos do Serviço de Cardiologia Invasiva da Santa Casa de Marília, meus agradecimentos pela ajuda e pelo incentivo à realização desta tese.

Ao corpo de enfermagem e às secretárias do Serviço de Cardiologia Invasiva da Santa Casa de Marília, incansáveis no atender e no atender bem.

Ao Sr. Elton Luis Turola e à Direção da Santa Casa de Marília, pelo apoio logístico irrestrito para a efetivação deste projeto.

Aos Profs. Drs. Rui Fernando Ramos, Roberto Vieira Botelho e José Ribamar Costa Jr, membros da banca de qualificação, pelas valiosas contribuições na elaboração desta tese.

Aos estatísticos Ângela Tavares Paes, Mitti Koyama e Luis Fernando Lisboa, pelo auxílio na análise e elaboração dos resultados.

Às Sras. Valquíria Cristina dos Santos Dias e Janeide Alves dos Santos, pelo auxílio na concretização deste projeto em todas as suas etapas.

A todos os pacientes e familiares que consentiram a participação nesta tese, meu agradecimento pela confiança depositada em nosso trabalho.

A todos que direta ou indiretamente tornaram possível a conclusão desta pesquisa.

SUMÁRIO

LISTA DE ABREVIATURAS, SÍMBOLOS E SIGLAS

LISTA DE TABELAS

LISTA DE FIGURAS

RESUMO

ABSTRACT

1 INTRODUÇÃO 2

1.1 Sangramento em síndromes coronarianas agudas sem supradesnível do segmento ST 2

1.2 Sangramento e complicações vasculares relacionados à via de acesso arterial 3

1.3 Estratégias para prevenção de sangramento e complicações vasculares 4

1.3.1 Técnica radial 4

1.3.2 Dispositivos de oclusão vascular 5

1.4 Contextualização das evidências 6

2 OBJETIVOS 9

2.1 Objetivo primário 9

2.2 Objetivos secundários 9

3 MÉTODOS 11

3.1 Hipótese 11

3.2 População do estudo 11

3.2.1 Critérios de inclusão 11

3.2.2 Critérios de exclusão 12

3.3 Definições 13

3.4 Delineamento do estudo 17

3.5 Procedimentos do estudo 17

3.5.1 Processo de randomização 18

3.5.2 Coronariografia 18

3.5.3 Intervenção coronária percutânea 18

3.6 Hemostasia arterial 19
3.6.1 Técnica radial 19
3.6.2 Técnica femoral 20
3.7 Deambulação 21
3.8 Farmacoterapia antitrombótica adjunta 22
3.9 Procedimentos clínicos e laboratoriais 23
3.9.1 Pré-procedimento 23
3.9.2 Pós-procedimento 23
3.10 Acompanhamento pós-procedimento 24
3.11 Análise estatística 24
4 RESULTADOS 27
4.1 Fluxograma de inclusão e randomização de pacientes 27
4.2 Características demográficas e clínicas dos pacientes 27
4.3 Características da internação e dados dos procedimentos 28
4.4 Complicações – objetivo primário e secundário 33
5 DISCUSSÃO 39
5.1 Considerações gerais 39
5.2 Considerações relacionadas ao protocolo de estudo 40
5.2.1 Racional para a utilização do acesso radial 40
5.2.2 Racional para a utilização de dispositivos de oclusão vascular 41
5.2.3 Racional para a escolha do Angio-Seal 42
5.3 Considerações relacionadas aos resultados 43
5.4 Limitações 45
5.5 Implicações clínicas 46
6 CONCLUSÃO 48
7 REFERÊNCIAS 50
8 APÊNDICES
8.1 APÊNDICE A - Publicação do racional da tese
8.2 APÊNDICE B - Registro no banco de dados *Clinical Trials*
8.3 APÊNDICE C - Termo de Consentimento Livre e Esclarecido

LISTA DE ABREVIATURAS, SÍMBOLOS E SIGLAS

%	Porcentagem
≥	Maior ou igual a
≤	Menor ou igual a
>	Maior que
<	Menor que
ACUITY	*Acute catheterization and urgent intervention triage strategy*
AVE	Acidente vascular encefálico
cm	Centímetro
DAC	Doença aterosclerótica coronária
DHRFP	Dispositivos de hemostasia e reparo femoral percutâneo
g/dL	Grama por decilitro
GRACE	*Global registry of acute coronary events*
HNF	Heparina não fracionada
IAM	Infarto agudo do miocárdio
ICP	Intervenção coronária percutânea
IGP	Inibidor do receptor de glicoproteína
IV	Intravenosa
kg	Quilograma
mcg/kg	Micrograma por quilo
mg/kg	Miligrama por quilo
min	Minuto
ml	Mililitro
mm	Milímetro
mm^3	Milímetro cúbico
SC	Subcutâneo
SCA	Síndrome coronária aguda
TIMI	*Thrombolysis in myocardial infarction*
UI	Unidades internacionais
VO	Via oral

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 Meta-análises comparativas entre dispositivos de oclusão vascular e compressão manual após procedimentos coronários invasivos pela técnica femoral 7

Tabela 2 Farmacologia adjunta antiplaquetária e anticoagulante em pacientes submetidos à estratégia invasiva precoce 23

Tabela 3 Características demográficas e clínicas dos pacientes.....28

Tabela 4 Características observadas na admissão – dados em frequências absolutas e relativas (%) 29

Tabela 5 Características dos procedimentos coronários invasivos 30

Tabela 6 Farmacoterapia adjunta, dados em frequência absoluta e relativa (%).....31

Tabela 7 Grau de coronariopatia e análise da função ventricular esquerda, dados em frequência absoluta e relativa (%) 31

Tabela 8 Características da intervenção coronária percutânea.....32

Tabela 9 Resultados do procedimento coronário invasivo 33

Tabela 10 Complicações do procedimento coronário invasivo e eventos cardiovasculares adversos até a alta hospitalar.....34

Tabela 11 Complicações do procedimento coronário invasivo e eventos cardiovasculares adversos aos 30 dias de seguimento 34

Tabela 12 Porcentagem total de eventos adversos na via de acesso arterial aos 30 dias 35

Tabela 13 Porcentagem total de eventos adversos na via de acesso arterial aos 30 dias 36

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 Diferença nas proporções (Dif.%) e IC 95% para os desfechos primário e secundário. 20

Figura 2 Componentes do dispositivo de hemostasia Angio-Seal e mecanismo de ação 21

Figura 3 Fluxograma de inclusão e randomização de pacientes no estudo 27

Figura 4 Diferença nas proporções e intervalo de confiança de 95% para o desfecho primário – complicações no acesso vascular aos 30 dias de seguimento 35

Figura 5 Funções de sobrevivência estimadas via modelo final de Cox para eventos cardiovasculares adversos isquêmicos por acesso vascular 37

Figura 6 Funções de sobrevivência estimadas via modelo final de Cox para eventos cardiovasculares adversos isquêmicos e hemorrágicos por acesso vascular 37

RESUMO

Andrade PB. *Comparação entre a técnica femoral com dispositivo de hemostasia e a técnica radial em pacientes submetidos à estratégia invasiva precoce* [Tese]. São Paulo: Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo; 2015.

A via de acesso arterial é um importante sítio de complicações após a realização de procedimentos coronários invasivos. Dentre as estratégias para a redução de complicações vasculares, encontra-se estabelecida a eficácia da técnica radial. Os dispositivos de oclusão vascular propiciam maior conforto ao paciente, reduzindo o tempo de hemostasia e repouso no leito. Entretanto, a inconsistência de dados comprovando sua segurança limita sua adoção rotineira como estratégia para redução de complicações vasculares, requerendo evidências de estudos randomizados com metodologia adequada. O objetivo deste estudo foi comparar a incidência de complicações no sítio de punção arterial entre a técnica radial e a técnica femoral com utilização de Angio-Seal em pacientes com síndrome coronariana aguda sem supradesnível do segmento ST submetidos à estratégia invasiva precoce. Trata-se de um ensaio clínico unicêntrico, de não inferioridade, no qual duzentos e quarenta pacientes foram randomizados para a técnica radial ou técnica femoral com utilização de Angio-Seal. O objetivo primário foi a ocorrência de complicações no sítio de punção arterial até 30 dias após o procedimento, incluindo sangramento grave, hematoma ≥ 5 cm, hematoma retroperitoneal, síndrome compartimental, pseudoaneurisma, fístula arteriovenosa, infecção, isquemia de membro, oclusão arterial, lesão de nervo adjacente ou necessidade de reparo vascular cirúrgico. Em relação às características demográficas e clínicas, houve diferença apenas quanto ao gênero, com presença maior de pacientes do sexo feminino no grupo radial (33,3% *versus* 20,0%, p=0,020). Não se observaram diferenças entre os grupos quanto ao diagnóstico de admissão, alterações isquêmicas presentes no eletrocardiograma, elevação de marcadores de necrose miocárdica ou escores de risco, bem como quanto à farmacoterapia antitrombótica adjunta e características da intervenção coronária percutânea. A hemostasia foi obtida na totalidade dos procedimentos do grupo radial com a utilização da pulseira compressora seletiva TR Band e em 95% dos procedimentos realizados pela técnica femoral com o Angio-Seal (p=0,029). Exceto pela maior incidência de oclusão arterial no grupo radial comparado ao femoral, não houve diferenças entre os demais desfechos analisados. Segundo o teste de não inferioridade para complicações na via de acesso arterial aos 30 dias, verificou-se que a utilização do Angio-Seal não produziu resultados inferiores ao acesso radial, considerando-se a margem de 15% (12,5% *versus* 13,3%, diferença -0,83%, IC 95% -9,31 – 7,65, p para não inferioridade <0,001). Os resultados

principais deste estudo demonstram que, em uma população de pacientes com diagnóstico de síndrome coronariana aguda sem supradesnível do segmento ST, submetida à estratificação de risco invasiva, a utilização do dispositivo de oclusão vascular Angio-Seal confere ao procedimento efetivado pelo acesso femoral não inferioridade na incidência de complicações no sítio de punção arterial aos 30 dias quando comparado ao acesso radial.

Descritores: Artéria radial; Artéria femoral; Dispositivos de oclusão vascular; Angioplastia; Síndrome coronariana aguda; Lesões do sistema vascular.

ABSTRACT

Andrade PB. *Comparison between the femoral approach with hemostasis device and the radial approach in patients undergoing early invasive strategy* [Thesis]. Sao Paulo: Faculty of Medicine, University of Sao Paulo; 2015.

Arterial access is a major site of complications after invasive coronary procedures. Among strategies to decrease vascular complications, the radial approach is an established one. Vascular closure devices provide more comfort to patients decreasing hemostasis and need for bed rest. However, the inconsistency of data proving their safety limits their routine adoption as a strategy to prevent vascular complications, requiring evidence through adequately designed randomized trials. The aim of this study is to compare the radial *versus* femoral approach using Angio-Seal for the incidence of arterial puncture site complications among non-ST-segment elevation acute coronary syndrome patients submitted to an early invasive strategy. This study is a unicentric, non-inferiority clinical trial where two hundred and forty patients with non-ST-segment elevation acute coronary syndrome were randomized to either radial or femoral access using Angio-Seal. The primary outcome was the occurrence of complications at the arterial puncture site until 30 days after the procedure, including major bleeding, hematoma ≥ 5 cm, retroperitoneal hematoma, compartment syndrome, pseudoaneurysm, arteriovenous fistula, infection, limb ischemia, arterial occlusion, adjacent nerve injury or the need for vascular surgery repair. With respect to demographic and clinical characteristics, there were differences only in terms of gender, with greater presence of female patients in the radial group (33.3% *versus* 20.0%, p = 0.020). There were no differences between the groups regarding the diagnosis of admission, ischemic changes present in the electrocardiogram, elevation of myocardial necrosis markers or risk scores, as well as the adjunct antithrombotic pharmacotherapy and features of the percutaneous coronary intervention. Hemostasis was achieved in the entire radial group with the use of selective radial compressor TR Band and in 95% of the procedures performed by femoral technique with Angio-Seal (p = 0.029). Except for a higher incidence of arterial occlusion in the radial group compared to the femoral, there were no differences among the other outcomes analyzed. According to the non-inferiority test for arterial access site complications in 30 days, it was found that the use of Angio-Seal not produced results inferior to the radial approach, considering the margin of 15% (12.5% vs. 13.3%, difference -0.83%, 95% CI -9.31 - 7.65, p for noninferiority <0.001). The main results of this study demonstrated that in a population of patients diagnosed with non-ST segment elevation acute coronary syndrome, who underwent invasive risk stratification, the use of the Angio-Seal vascular closure device confers to the femoral approach

noninferiority in the incidence of arterial puncture site complications at 30 days when compared to the radial approach.

Descriptors: Radial artery; Femoral artery; Vascular closure devices; Angioplasty; Acute coronary syndrome; Vascular system injuries.

1 INTRODUÇÃO

1 INTRODUÇÃO

1.1 Sangramento em síndromes coronarianas agudas sem supradesnível do segmento ST

A farmacoterapia antitrombótica e os procedimentos de revascularização miocárdica, percutânea ou cirúrgica, quando indicados, constituem-se nos fundamentos do tratamento hospitalar de pacientes admitidos com síndrome coronariana aguda sem supradesnível do segmento ST (SCASST).[1,2] Todavia, a almejada redução na recorrência de eventos isquêmicos exibe como complicação um incremento na ocorrência de episódios de sangramento.[3,4] Inicialmente tolerado como um evento inerente ao tratamento anti-isquêmico, o sangramento grave apresenta-se hoje como um importante preditor de mortalidade e desfechos isquêmicos adversos precoces e tardios.[5] De fato, pacientes com síndrome coronariana aguda (SCA) que desenvolvem um quadro de sangramento grave exibem um aumento de 2-10 vezes na taxa de mortalidade hospitalar e após um ano de evolução.[6,7] No estudo *Acute Catheterization and Urgent Intervention Triage Strategy* (ACUITY),[8] que envolveu 13.819 pacientes com SCASST submetidos à estratégia invasiva precoce, randomizados para um regime antitrombótico constituído por heparina não fracionada (HNF) e inibidor do receptor de glicoproteína (IGP) IIb-IIIa, bivalirudina e IGP IIb-IIIa, ou bivalirudina isolada, o impacto prognóstico da ocorrência de um episódio de sangramento grave foi comparável ao de um infarto agudo do miocárdio (IAM) na taxa de mortalidade subsequente (11,7% *versus* 9,1%, respectivamente).[9]

Ensaios clínicos randomizados envolvendo pacientes com SCASST apontam taxas de sangramento grave variando entre 2% até 5%,[5,8] aproximando-se, assim, da prevalência de isquemia refratária, IAM ou morte observada nessas casuísticas. Publicação do *National Cardiovascular Data Registry Acute Coronary Treatment and Intervention Outcomes Network*

Registry Get with the Guidelines (NCDR ACTION Registry-GWTG),[10] registro representativo de um cenário de mundo real, avaliou 72.699 pacientes não selecionados com diagnóstico de SCASST e 48.943 pacientes com IAM com supradesnível de segmento ST, atendidos em 360 hospitais norte-americanos entre janeiro de 2007 e junho de 2009. Os autores reportaram uma taxa de sangramento grave de, aproximadamente, 9% entre pacientes com SCASST e de 12% entre aqueles com IAM com supradesnível do segmento ST, influenciada sobremaneira pela presença de comorbidades, bem como, pela utilização de estratégias invasivas. Assim, dentre os principais preditores de ocorrência de sangramento grave, destacam-se a idade avançada, o sexo feminino, portadores de insuficiência renal, a utilização de IGP IIb-IIIa e a realização de intervenção coronária percutânea (ICP).[9,11]

1.2 Sangramento e complicações vasculares relacionados à via de acesso arterial

Uma vez que a punção arterial seguida da inserção de um introdutor, utilizando-se a técnica de Seldinger modificada,[12] se consagrou como método padrão por meio do qual os procedimentos cardiovasculares invasivos são realizados, complicações relacionadas ao acesso vascular tornaram-se um importante sítio de ocorrência de sangramento.[13] No registro *Global Registry of Acute Coronary Events* (GRACE), os sangramentos mais frequentes foram os de origem gastrointestinal (31,5%) e aqueles relacionados à via de acesso vascular (23,8%), sendo estes os mais prevalentes entre pacientes submetidos à estratégia invasiva.[11] Em análise conjunta de 17.393 pacientes com SCA submetidos à ICP incluídos nos estudos *Randomized Evaluation in PCI Linking Angiomax to Reduced Clinical Events* (REPLACE) – 2, ACUITY, e *Harmonizing Outcomes with Revascularization and Stents in Acute Myocardial Infarction* (HORIZONS-AMI), a prevalência de sangramento adotando-se os critérios de

Thrombolysis in Myocardial Infarction (TIMI) foi de 5,3%, dos quais 2,1% (38,6%) relacionados à via de acesso vascular.[14]

1.3 Estratégias para prevenção de sangramento e complicações vasculares

1.3.1 Técnica radial

Dentre as estratégias empregadas na redução de complicações vasculares após a realização de procedimentos coronários invasivos, destaca-se a utilização da técnica radial em substituição à técnica femoral.[15,16] Embora sua adoção se restrinja a um menor número de centros, perfazendo de 15 a 30% dos procedimentos realizados no Brasil,[17,18] sabidamente proporciona maior conforto ao paciente, possibilita deambulação precoce, redução do tempo de hospitalização e menores taxas de complicações vasculares relacionadas ao sítio de punção.[19] Em estudo randomizado comparativo entre as duas técnicas, envolvendo 7.021 pacientes admitidos com SCA e submetidos à estratégia invasiva, ambas mostraram-se seguras e eficazes para a realização de ICP, exibindo similar incidência do desfecho primário composto por morte, IAM, acidente vascular encefálico (AVE) e sangramento grave aos 30 dias (3,7% *versus* 4,0%, p=0,50).[20] Entretanto, a técnica radial promoveu redução significativa de complicações vasculares, incluindo pseudoaneurisma, grande hematoma, fístula arteriovenosa e isquemia de membro requerendo intervenção cirúrgica (1,4% *versus* 3,7%, p<0,0001).

Diante da relativa escassez de programas de treinamento acerca da técnica radial voltados a intervencionistas em atividade e em formação, incertezas quanto à curva de aprendizagem, que, por sua vez, estaria associada à maior taxa de falência da técnica e maior exposição radiológica, carência de estudos em larga escala, multicêntricos, capazes de reproduzir os excelentes resultados obtidos em centros dotados de grande experiência

com a via, a técnica femoral permanece hoje a mais adotada para a efetivação de procedimentos coronários invasivos.[17,18,21]

1.3.2 Dispositivos de oclusão vascular

Embora o real significado prognóstico da prevenção de complicações no acesso vascular e de sangramentos de menor intensidade não esteja estabelecido, sua ocorrência associa-se a menor aderência à terapia antiplaquetária pelo paciente após a alta hospitalar, sendo este um importante e reconhecido preditor de recorrência de complicações isquêmicas.[22] Assim, abordagens voltadas à redução de complicações vasculares diante do uso do acesso femoral vêm sendo frequentemente avaliadas e implementadas, tais como redução do diâmetro dos dispositivos endovasculares, remoção precoce do introdutor arterial, punção femoral guiada por fluoroscopia ou ultrassom e opção por agentes antitrombóticos com melhor perfil de segurança.[23-26]

A partir de 1995, os dispositivos de oclusão vascular (DOV) foram introduzidos com o propósito de reduzir as complicações vasculares, o tempo de hemostasia e o tempo para deambulação entre pacientes submetidos a procedimentos invasivos pelo acesso femoral. Rapidamente incorporados à prática intervencionista, tais dispositivos exibem, até o momento, resultados conflitantes acerca de sua segurança e eficácia, motivando uma recomendação classe III como estratégia de redução de complicações vasculares em posicionamento da *American Heart Association*.[27]

Três meta-análises comparativas entre DOV e compressão manual, datadas de 2004, reportaram resultados antagônicos quanto à segurança de sua utilização (Tabela 1). Koreny e cols.[28] agruparam os dados de 30 ensaios randomizados, envolvendo 4.000 pacientes, e demonstraram redução de 17 minutos no tempo para obtenção de hemostasia, favorável aos dispositivos, à custa de aumento não significativo de hematomas,

sangramentos, fístulas arteriovenosas e pseudoaneurismas. Nikolsky e cols.[29] identificaram 30 estudos, entre randomizados e observacionais, que, em conjunto, somaram 37.066 pacientes, nos quais o uso de DOV associou-se a um incremento de complicações vasculares quando comparado à compressão manual, particularmente devido ao emprego do dispositivo VasoSeal (*Datascope Corp*., Montvale, New Jersey, US). Contrariamente, Vaitkus e cols.[30] descreveram, em meta-análise englobando 16 ensaios randomizados e 5.084 pacientes, uma redução de complicações vasculares favorável à tecnologia, especialmente por meio do uso dos dispositivos Angio-Seal (*St. Jude Medical, St. Paul*, Minnesota, US) e Perclose (Abbott Vascular, Abbott Park, Illinois, US), constatação esta validada pelos resultados de grandes registros multicêntricos observacionais publicados posteriormente.[31,32]

Análise contemporânea englobando 85.048 ICPs realizadas entre 2007 a 2009, das quais 28.528 utilizaram um DOV, demonstrou que, comparado à compressão manual, aqueles promoveram redução de complicações vasculares (RR 0,78, IC95% 0,67 – 0,90) e necessidade de transfusão (RR 0,85, IC95% 0,74 – 0,96).[33]

Em resumo, os diferentes DOV, a despeito de não exibirem efeito de classe, comprovadamente, propiciam maior conforto aos pacientes, reduzindo os tempos de hemostasia e repouso no leito. Porém, a inconsistência de dados que atestem sua segurança limita sua adoção rotineira como estratégia para a prevenção de complicações vasculares, requerendo comprovação por meio de estudos randomizados adequadamente desenhados para esse fim.

1.4 Contextualização das evidências

Mediante a constatação de que a técnica femoral ainda prepondera como via de acesso para a realização de coronariografia e ICP, faz-se premente a adoção de medidas capazes de conferir maior segurança ao

procedimento quando da sua adoção. Os DOV, notadamente aqueles cujos resultados comparativos com a compressão manual mostram-se favoráveis aos primeiros, necessitam de maior comprovação científica atestando sua eficácia e segurança, para posterior recomendação e maior incorporação à prática clínica.

Adotando-se a técnica radial como estratégia padrão-ouro para prevenção de complicações relacionadas à via de acesso arterial, uma comparação randomizada entre esta e um dispositivo de oclusão amplamente utilizado no contexto atual, com menor custo e simplicidade de manuseio, características estas atendidas pelo Angio-Seal, representa uma oportunidade de pesquisa cujos resultados contribuirão para a redação de normativas futuras.

Tabela 1 - Meta-análises comparativas entre dispositivos de oclusão vascular e compressão manual após procedimentos coronários invasivos pela técnica femoral

Autores	Número de Pacientes	Tipos de Dispositivos	Objetivos Primários	Principais Resultados
Koreny e cols.[28]	4.000	Angio-Seal, VasoSeal, Duett, Perclose, Techstar, Prostar	Eficácia e complicações vasculares	Redução do tempo de hemostasia associado a aumento não significativo de complicações vasculares com o uso dos dispositivos.
Nikolsky e cols.[29]	37.066	AngioSeal, VasoSeal, Perclose	Complicações Vasculares	Aumento de complicações vasculares com o VasoSeal
Vaitkus e cols.[30]	5.045	AngioSeal, VasoSeal, Duett, Perclose,	Complicações Vasculares	Redução de complicações vasculares favorável aos dispositivos

2 OBJETIVOS

2 OBJETIVOS

2.1 Objetivo primário

Comparar a técnica radial e a técnica femoral com a utilização do DOV Angio-Seal, em pacientes com SCASST submetidos a procedimentos coronários invasivos, quanto à incidência de complicações no sítio de punção arterial em 30 dias. Os desfechos de interesse incluíram sangramento grave, hemorragia retroperitoneal, síndrome compartimental, hematoma ≥ 5 cm, pseudoaneurisma, fístula arteriovenosa, infecção, isquemia de membro, oclusão arterial assintomática, lesão de nervo adjacente ou necessidade de cirurgia vascular reparadora.

2.2 Objetivos secundários

- Comparar a taxa de sucesso do procedimento, sucesso do dispositivo e necessidade de cruzamento entre as técnicas;
- Avaliar a incidência aos 30 dias de hematoma < 5 cm, morte cardiovascular, IAM, AVE, sangramento grave não relacionado ao sítio de punção;
- Avaliar a incidência de morte cardiovascular, IAM, ou AVE aos 12 meses de evolução.

3 MÉTODOS

3 MÉTODOS

3.1 Hipótese

A hipótese desta investigação foi a de que, entre pacientes com SCASST submetidos à estratégia invasiva precoce, randomizados para a técnica femoral ou radial, a utilização do DOV Angio-Seal em procedimentos efetivados pelo acesso femoral reduz a prevalência de complicações no sítio de punção arterial, atingindo critério de não inferioridade quando comparado ao acesso radial.

3.2 População do estudo

3.2.1 Critérios de inclusão

- Pacientes com diagnóstico de SCASST [sintomas isquêmicos suspeitos de SCASST (angina instável ou IAM sem supradesnível do segmento ST) definidos como quadro clínico compatível com uma nova manifestação ou um padrão de piora de dor torácica sugestiva de isquemia, ocorrendo em repouso ou com esforço mínimo, com duração superior a 10 minutos, e, ao menos, um dos itens a seguir: (a) alterações no eletrocardiograma (ECG) compatíveis com nova isquemia (depressão do segmento ST de, pelo menos, 1 mm, ou elevação transitória do segmento ST, ou elevação do segmento ST ≤ 1 mm, ou inversão da onda T > 3 mm em, pelo menos, 2 derivações contíguas); (b) marcadores de necrose miocárdica (CK-MB ou troponina T) elevados acima do limite superior da faixa de normalidade; (c) pacientes > 60 anos, sem alterações eletrocardiográficas ou de marcadores de necrose

miocárdica, mas com documentação prévia de doença aterosclerótica coronária (DAC), confirmada por hospitalização pregressa por IAM, procedimento anterior de revascularização miocárdica percutânea ou cirúrgica, DAC significativa atestada em coronariografia, ou prova funcional positiva para isquemia miocárdica];

- Intenção de submeter o paciente à estratégia invasiva precoce, consistindo na realização de coronariografia imediatamente seguida de ICP, quando aplicável, nas primeiras 72 horas após a admissão;
- Paciente ter sido informado da natureza do estudo e concordar com seus termos gerais e ter assinado o termo de consentimento esclarecido, conforme aprovação pelo Comitê de Ética em Pesquisa do respectivo centro;
- Paciente adequado para realização de coronariografia e ICP tanto pelo acesso radial quanto pelo femoral, sendo pré-requisitos: (a) familiaridade do operador com a utilização da técnica radial (> 250 ICPs efetivadas pelo acesso radial) e da técnica femoral com o emprego do DOV Angio-Seal (ao menos, 20 hemostasias femorais obtidas com a utilização de Angio-Seal nos últimos 3 meses), (b) concordância do operador em utilizar a via de acesso designada pelo processo de randomização.

3.2.2 Critérios de exclusão

- Idade inferior a 18 anos;
- Gravidez;
- Uso crônico de antagonistas da vitamina K, ou inibidores diretos da trombina, ou antagonistas do fator Xa, de administração oral;
- Hipersensibilidade a antiplaquetários e/ou anticoagulantes;

- Sangramento ativo ou risco elevado de sangramento (insuficiência hepática grave, úlcera péptica ativa, contagem de plaquetas < 100.000 mm^3);
- Hipertensão arterial sistêmica não controlada;
- Choque cardiogênico;
- Cirurgia de revascularização miocárdica prévia com emprego de ≥ 1 enxerto de artéria mamária interna ou artéria radial;
- Insuficiência arterial periférica crônica documentada, impossibilitando a utilização da técnica femoral;
- Doença concomitante grave, com expectativa de vida inferior a 12 meses;
- Participação em estudo clínico investigativo de fármacos ou dispositivos nos últimos 30 dias;
- Indicação de ICP, a ser realizada de forma eletiva, em momento outro que não imediatamente após a coronariografia;
- Condições médicas, geográficas, ou sociais que inviabilizem a participação no estudo, ou incapacidade de compreender e assinar o termo de consentimento esclarecido.

3.3 Definições

- Sangramento grave: serão classificados como graves os sangramentos do tipo 3 [(3a) sangramento com queda de hemoglobina ≥ 3 e < 5 g/dL, ou transfusão de concentrado de hemácias; (3b) sangramento com queda de hemoglobina ≥ 5 g/dL, ou tamponamento cardíaco, ou sangramento que requeira intervenção cirúrgica, ou sangramento que requeira uso de drogas vasoativas intravenosas; (3c) hemorragia intracraniana, ou subcategorias confirmadas por autópsia, exame de imagem, ou punção lombar, ou sangramento intraocular com comprometimento da visão] ou do tipo 5 [(5a) sangramento fatal provável, (5b)

sangramento fatal definitivo], de acordo com a definição do *Bleeding Academic Research Consortium*;[34]

- Hematoma retroperitoneal: definido como o acúmulo de sangue no espaço retroperitoneal, comumente em decorrência de punção da artéria femoral comum acima do ligamento inguinal, não se logrando uma hemostasia adequada, com consequente instalação do hematoma. Manifestado clinicamente por dor em região dorsal, flanco ou inguinal, hipotensão e/ou queda de hematócrito. Seu diagnóstico deverá ser confirmado por ultrassom de abdome e/ou tomografia computadorizada;
- Síndrome compartimental: definida como a elevação anômala da pressão tecidual no interior de um compartimento osteofascial (considerando-se, nesta análise, o envolvimento de membros superiores ou inferiores após punção arterial), com comprometimento da irrigação de estruturas nervosas e musculares, caracterizada por parestesia, dor contínua, hipoestesia, edema e enrijecimento da região acometida, culminando com necrose de tecidos e/ou lesão funcional permanente na ausência de tratamento apropriado;
- Hematoma: definido como uma coleção localizada de sangue extravascular, adjacente ao vaso, situada na topografia da artéria puncionada para a efetivação do procedimento;
- Pseudoaneurisma: definido como uma neocavidade delimitada pelos tecidos adjacentes ao vaso lesionado, alimentada por fluxo contínuo de entrada e saída de sangue proveniente da luz verdadeira por meio de um colo que comunica esta ao interior da cavidade. O diagnóstico será determinado pela presença de abaulamento pulsátil próximo ao orifício de punção, e confirmado pela realização de duplex-scan;
- Fístula arteriovenosa: definida como uma comunicação anômala e adquirida entre a superfície arterial e a venosa, em decorrência de punção inadvertida de uma veia adjacente à artéria femoral ou

radial. O diagnóstico será determinado pela presença de sopro e/ou frêmito contínuo no sítio de punção, e confirmado pela realização de duplex-scan;

- Infecção: definida como a introdução e/ou colonização de micro-organismos nas estruturas adjacentes ao sítio de punção e/ou corrente sanguínea, predisposta por dificuldades na obtenção do acesso, punções repetidas, longa permanência dos introdutores, múltiplos cateteres, duração prolongada do procedimento. Manifestada por dor, hiperemia, edema local, adenomegalia, febre e/ou leucocitose com desvio à esquerda ao hemograma;
- Isquemia de membro: definida como a ocorrência de sinais e/ou sintomas, como dor local, parestesia, paresia, palidez cutânea, cianose, ausência de pulso, extremidades frias, e/ou empastamento muscular, decorrentes de oclusão arterial aguda ou subaguda, e confirmada pela realização de duplex-scan e/ou arteriografia;
- Oclusão arterial assintomática: definida pelo bloqueio ao fluxo sanguíneo arterial, sem manifestações de perturbação ao metabolismo celular ou insuficiência sanguínea tissular, por não envolver segmento arterial terminal (exemplo: oclusão de artéria radial);
- Lesão de nervo adjacente: definida pela ocorrência de distúrbios sensitivos e/ou motores no membro por meio do qual o procedimento coronário invasivo foi realizado, com persistência dos sinais e/ou sintomas por período ≥ 24 horas, como consequência de lesão direta por punção inadvertida do nervo, compressão excessiva, ou compressão extrínseca por hematoma e/ou pseudoaneurisma;
- Necessidade de cirurgia vascular reparadora: definida pela ocorrência de complicações no sítio de punção arterial que requeiram intervenção cirúrgica imediata ou tardia (primeiros 30

dias) visando à prevenção e/ou minimização de sequelas ao membro afetado;

- Morte cardiovascular: definida como qualquer morte por uma causa cardiovascular imediata (choque cardiogênico, insuficiência cardíaca, arritmia, IAM, ruptura cardíaca, AVE, embolia pulmonar, dissecção de aorta, outros eventos arteriais ou venosos trombóticos), morte súbita não testemunhada, morte por causa desconhecida, ou todas as mortes relacionadas ao procedimento, bem como, ao tratamento adjuvante;
- Infarto agudo do miocárdio: o diagnóstico de um IAM espontâneo requer a elevação de marcadores de necrose miocárdica (CK-MB ou troponina T) acima do limite superior da faixa de normalidade, acompanhada de sintomas de isquemia, ou de alterações eletrocardiográficas isquêmicas (supradesnível ou infradesnível do segmento ST ou inversão da onda T > 3 mm), ou de nova zona inativa ao ECG em ≥ 2 derivações contíguas;
- Infarto agudo do miocárdio periprocedimento: o diagnóstico de IAM após ICP ou cirurgia de revascularização miocárdica requer uma elevação dos marcadores de necrose miocárdica ≥ 5 vezes ou ≥ 10 vezes o limite superior da faixa de normalidade, respectivamente;
- Acidente vascular encefálico: definido como a presença de um novo déficit neurológico focal, de etiologia vascular e de início súbito, com sinais e sintomas persistindo por > 24 horas (recomendável que o diagnóstico seja confirmado por um exame de imagem, como tomografia computadorizada ou ressonância nuclear magnética);
- Sucesso do procedimento: definido como a realização de ICP com redução da estenose-alvo para um diâmetro < 20%, com manutenção ou restabelecimento de fluxo anterógrado normal (TIMI grau 3) e ausência de complicações clínicas graves (morte, IAM, ou cirurgia de revascularização miocárdica);

- Sucesso do dispositivo: definido como a obtenção de hemostasia adequada ao término do procedimento com o DOV Angio-Seal ou com o dispositivo de compressão radial TR Band (*Terumo Corporation*, Tókio, JP), sem necessidade de aplicação de outros métodos de compressão;
- Cruzamento entre as técnicas: necessidade de mudança da via de acesso inicialmente determinada pelo método randômico para a efetivação do procedimento proposto.

3.4 Delineamento do estudo

Ensaio clínico prospectivo, randomizado, unicêntrico, comparativo de não inferioridade entre a técnica radial e a técnica femoral com a utilização do DOV Angio-Seal, na redução de complicações relacionadas ao sítio de punção arterial entre pacientes com diagnóstico de SCASST, submetidos à estratégia invasiva precoce. O desfecho primário foi avaliado a partir da randomização até 30 dias após o procedimento coronário invasivo. Os desfechos secundários foram avaliados a partir da randomização até os 30 dias, com conferência tardia, aos 12 meses, da ocorrência de morte cardiovascular, IAM, ou AVE.

3.5 Procedimentos do estudo

Pacientes admitidos com diagnóstico de SCASST, em que estivesse prevista a estratificação invasiva nas primeiras 72 horas após a internação, por meio da realização de coronariografia seguida de ICP, quando aplicável, foram avaliados quanto à factibilidade de realização do procedimento tanto pelo acesso radial quanto pelo acesso femoral. Após essa avaliação, preenchendo o paciente todos os critérios de inclusão, e, na ausência de

critérios de exclusão, este foi incluído no estudo após a obtenção do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido.

3.5.1 Processo de randomização

Os pacientes foram randomizados para realização de coronariografia, seguida de ICP, quando indicada, pela técnica radial ou técnica femoral com utilização do DOV Angio-Seal, empregando-se uma sequência aleatória, obtida por meio de algoritmos computacionais, e mantida em envelopes individuais, não translúcidos e fechados, permitindo o ocultamento do processo de alocação.

3.5.2 Coronariografia

A coronariografia, tanto pelo acesso radial quanto pelo acesso femoral, foi efetivada pela técnica de Judkins, com utilização de introdutores arteriais com diâmetro 6 French e cateteres pré-moldados para canulação seletiva das artérias coronárias esquerda e direita, sendo a totalidade dos procedimentos realizada pelo mesmo operador.

3.5.3 Intervenção coronária percutânea

A ICP foi indicada quando da identificação de uma lesão presumivelmente culpada pelo evento clínico, com gravidade de diâmetro de estenose ≥ 70%, exibindo alta probabilidade de sucesso angiográfico, sendo realizada imediatamente após o término da coronariografia e ventriculografia esquerda. Pacientes portadores de coronariopatia multiarterial foram submetidos à ICP após concordância da indicação entre cardiologista clínico, cardiologista intervencionista e cirurgião cardíaco. Os procedimentos

foram realizados conforme recomendações e preceitos estipulados pelas diretrizes vigentes.

3.6 Hemostasia arterial

3.6.1 Técnica radial

Para obtenção da hemostasia, foi aplicado o dispositivo de compressão radial TR Band, conforme protocolo previamente validado.[35,36] Imediatamente após o término do procedimento, o introdutor é, inicialmente, tracionado cerca de 2 cm. O dispositivo é aplicado no paciente com o marcador verde (localizado no centro do balão maior) posicionado exatamente no orifício da punção, facilitando a localização, a visualização e o controle de possível sangramento (Figura 1). Insufla-se o balão com seringa própria injetando 15 ml de ar, com retirada simultânea e total do introdutor, observando, ao final, a ausência de sangramento ativo. Comprimindo-se a artéria ulnar ipsilateral, monitora-se a presença de curva pletismográfica por meio de oxímetro de pulso posicionado no dedo indicador do paciente. Na ausência de curva, procede-se ao esvaziamento lento e gradativo do balão da pulseira até o restabelecimento do traçado, indicando fluxo anterógrado patente, sendo o fator limitante a ocorrência de sangramento. A partir da quarta hora, e a cada hora subsequente (quinta e sexta horas), esvaziam-se 5 ml de ar lentamente, mantendo o balão conectado à seringa e o controle do êmbolo com o polegar. Em caso de sangramento durante qualquer etapa da retirada do dispositivo, injeta-se, novamente, o volume de ar necessário para manutenção da hemostasia, repetindo o processo após 60 minutos. Em caso de falha do dispositivo, a hemostasia seria obtida com curativo compressivo por meio de bandagem elástica adesiva porosa.

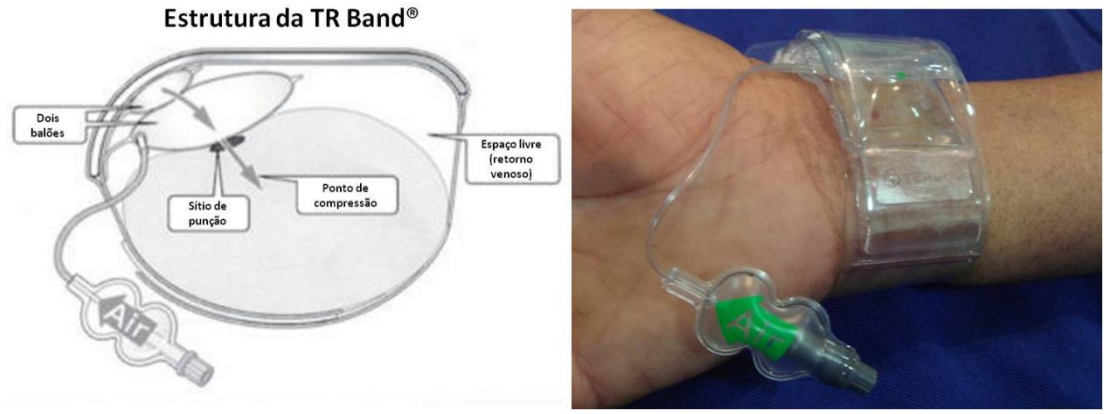

Figura 1 - Diferença nas proporções (Dif.%) e IC 95% para os desfechos primário e secundário.

3.6.2 Técnica femoral

Para obtenção da hemostasia, foi utilizado o DOV Angio-Seal, composto por uma esponja de colágeno absorvível e uma âncora de polímero absorvível, contendo ácido polilático e ácido poliglicólico, conectada por uma sutura de autoajuste absorvível (Figura 2). O dispositivo veda o orifício da arteriotomia entre os seus dois componentes principais, a âncora e a esponja de colágeno. A hemostasia é alcançada, primariamente, por método mecânico, sendo suplementada pelas propriedades indutoras de agregação plaquetária do colágeno.

A técnica de liberação do dispositivo seguiu as recomendações do fabricante, e consiste, primeiramente, no posicionamento de um introdutor de inserção em conjunto com um localizador do orifício da arteriotomia na artéria femoral, por meio de um fio guia 0,035 polegadas. Uma vez constatado o refluxo de sangue pela extremidade distal do conjunto, o fio guia e o introdutor de inserção são removidos, mantendo-se em posição o localizador da arteriotomia. A seguir, o dispositivo de reparo e hemostasia é inserido através do localizador, expondo a âncora no espaço intraluminal. O recuo desse segundo conjunto apõe a âncora contra o orifício interno da punção. Mantendo-se o recuo, a esponja de colágeno é, então, liberada no orifício externo da punção, ao mesmo tempo em que mantém a sustentação

da âncora, resultando em uma hemostasia eficaz e segura, por prevenir a liberação intra-arterial do colágeno. A remoção total do conjunto é finalizada pela exposição de um fio de sutura absorvível envolto por um tubo plástico, usado para compactar manualmente a esponja de colágeno contra a parede arterial. Após o aparecimento de uma marca opaca no fio de sutura, esse é seccionado, o tubo compactador que exercia a compressão pode ser removido e o restante do fio cortado rente à pele. Em caso de falha do dispositivo, a hemostasia foi obtida por meio de compressão manual.

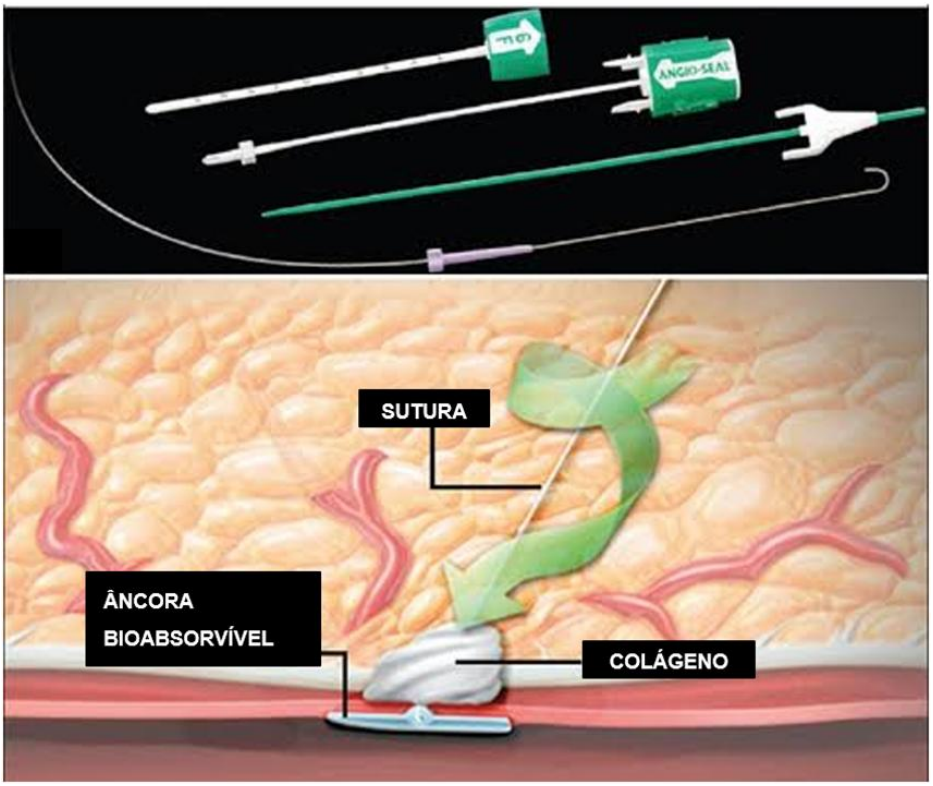

Figura 2 – Componentes do dispositivo de hemostasia Angio-Seal e mecanismo de ação

3.7 Deambulação

A deambulação do paciente foi imediata após procedimentos realizados pela técnica radial, e, após 1 hora de repouso no leito em decúbito dorsal nos procedimentos realizados pela técnica femoral com o DOV Angio-Seal.

3.8 Farmacoterapia antitrombótica adjunta

O tratamento antitrombótico, explicitado na Tabela 2, incluiu terapia antiplaquetária dupla, representada pelo ácido acetilsalicílico (dose diária de 100 mg, mantida indefinidamente) acrescido de um agente tienopiridínico (clopidogrel 300-600 mg de ataque seguido por 75 mg de manutenção idealmente por 1 ano ou por um período mínimo de 30 dias), ou um antagonista direto do receptor plaquetário da adenosina difosfato (ticagrelor 180 mg de ataque seguido por 90 mg 2x ao dia de manutenção idealmente por 1 ano ou por um período mínimo de 30 dias). Concomitantemente, o paciente foi anticoagulado com fondaparinux 2,5 mg subcutâneo (SC) a cada 24 horas, ou enoxaparina 1 mg/kg SC a cada 12 horas (correção da dose para 0,75 mg/kg SC a cada 12 horas em pacientes com mais de 75 anos e 1 mg/kg SC a cada 24 horas em pacientes com depuração plasmática de creatinina situada entre 15 mL/min e 30 mL/min).

Pacientes com indicação de ICP que estivessem previamente tratados com fondaparinux receberam suplementação de HNF no momento do procedimento, na dose de 85 U/kg intravenosa (IV) ou de 60 U/kg IV caso se programasse utilizar um IGP IIb-IIIa. Aqueles previamente tratados com enoxaparina, com menos de 8 horas da última dose, não receberam dose suplementar; entre 8-12 horas receberam suplementação de enoxaparina na dose de 0,3 mg/kg IV; e, com mais de 12 horas, receberam HNF na dose de 100U/kg IV.

Após o término da ICP, logrado sucesso, a terapia anticoagulante era suspensa, mantendo-se dose profilática. Fármacos como inibidores da enzima conversora de angiotensina ou bloqueadores do receptor de angiotensina, betabloqueadores, estatinas e antagonistas da aldosterona foram prescritos conforme indicações previstas nas diretrizes vigentes de prevenção secundária.

Tabela 2 - Farmacologia adjunta antiplaquetária e anticoagulante em pacientes submetidos à estratégia invasiva precoce

Droga \ Local	Unidade de Emergência	Sala de Cateterismo Cardíaco	Unidade Coronária e/ou Enfermaria	Uso Domiciliar Duração
Aspirina	300 mg/VO	NÃO	100 mg/dia/VO	100 mg/dia/VO, indefinidamente
Clopidogrel	300-600 mg/ VO	NÃO	75 mg/dia/VO	75mg/dia/VO, 12 meses
Ticagrelor	180 mg/VO	NÃO	90 mg/2xdia/VO	90 mg/2xdia/VO 12 meses
Enoxaparina	1 mg/kg/SC 12/12h	0,3 mg/kg/IV se última dose 8-12h HNF 100 UI/kg/IV se última dose >12h	40 mg/SC/dia	NÃO
Fondaparinux	2,5 mg/SC/dia	85 UI/kg/IV HNF ou 60UI/kg/IV HNF se programado IGP IIb/IIIa	2,5 mg/SC/dia	NÃO
Abciximabe	NÃO	dose de ataque intravenosa 0,25 mg/kg	0,125 mcg/kg/min por 12 h, IV, sem o uso de HNF	NÃO
Tirofibana	NÃO	dose de ataque intravenosa 25 mcg/kg	0,15mcg/kg/min por 12-18h, IV, sem uso de HNF	NÃO

HNF= heparina não fracionada; IGP= inibidor de glicoproteína; IV= intravenoso; SC= subcutâneo; VO= via oral.

3.9 Procedimentos clínicos e laboratoriais

3.9.1 Pré-procedimento

ECG, CK-MB e/ou troponina T, glicose, creatinina, sódio, potássio, hemograma e coagulograma foram obtidos anteriormente à randomização do paciente.

3.9.2 Pós-procedimento

Marcadores de necrose miocárdica (CK-MB e/ou troponina T) foram aferidos entre 12 e 24 horas após o procedimento. ECG foi realizado logo

após o procedimento e diariamente até a alta hospitalar, ou quando houvesse suspeita de um novo evento isquêmico. Dosagem de hemoglobina e hematócrito foi requerida sistematicamente entre 12 e 24 horas após o procedimento.

3.10 Acompanhamento pós-procedimento

Complicações relacionadas ao acesso vascular arterial foram avaliadas durante a hospitalização e em visita presencial de 30 dias após a realização do procedimento. Morte cardiovascular, IAM, ou AVE foram avaliados durante a hospitalização, aos 30 dias, 6 e 12 meses de seguimento, sendo as duas últimas visitas por contato telefônico, sendo os familiares solicitados a contatarem o centro mediante a ocorrência de um evento clínico.

3.11 Análise estatística

A análise primária do estudo é uma comparação de não inferioridade entre a técnica radial e a técnica femoral com emprego do DOV Angio-Seal, na redução de complicações no sítio de punção arterial aos 30 dias, em todos pacientes randomizados, baseado no princípio de intenção de tratar.

Estimando-se uma taxa de complicações, pré-especificadas no objetivo primário, ao redor de 3% com a utilização da técnica radial,[19,35] de 12% com a técnica femoral,[26-31] e determinando-se uma margem de não inferioridade de 15%, com um nível alfa de 0,05 e beta de 0,20, o tamanho mínimo amostral estimado por grupo foi fixado em 119 indivíduos. A não inferioridade da técnica femoral com DOV Angio-Seal será declarada se o limite inferior do intervalo de confiança (IC) de 95% da diferença obtida entre as técnicas não incluir o valor da margem de inferioridade especificada.

A margem de não inferioridade de 15% foi obtida pela aplicação da regra dos 50%, endossada pela agência *Food and Drug Administration*

(FDA), a qual prescreve que o valor de M deva ser menor (preferencialmente 50%) que o limite inferior do IC de 95% obtido de dados históricos que compararam o tratamento controle com o proposto. Neste caso, utilizamos como referência o estudo *Radial Versus Femoral Access for Coronary Angiography and Intervention in Patients with Acute Coronary Syndromes* (RIVAL),[20] em que a técnica radial promoveu redução de complicações vasculares graves quando comparada à técnica femoral [1,4% *versus* 3,7%; IC 95% 0,37 (0,27–0,52)]. Tomando-se o limite inferior do IC de 95% de 0,27, adotamos o valor de M de 0,15.

As variáveis quantitativas foram expressas em médias e desvios-padrão ou em medianas (percentil 25 - percentil 75), de acordo com a distribuição de cada variável. Para a comparação entre as técnicas femoral e radial, foi utilizado o teste t de Student para variáveis com distribuição normal ou teste de Mann-Whitney, quando necessário. As variáveis qualitativas foram resumidas em frequências absolutas e porcentagens. Para as comparações, foi aplicado o teste exato de Fisher, qui-quadrado ou o qui-quadrado de máxima verossimilhança, quando apropriado.

Na análise das complicações, foi calculado o intervalo de confiança para as proporções pelo método exato de Clopper-Pearson. Para verificar o critério de não inferioridade da técnica femoral em relação à radial, foi calculado o teste de Wald para a diferença entre as proporções. A hipótese nula para o teste de inferioridade é H_0 = proporção $_{Femoral}$ – proporção $_{Radial}$ ≤ - δ, e a hipótese alternativa é: H_A = proporção $_{Femoral}$ – proporção $_{Radial}$ > - δ, onde δ é a margem de não inferioridade, definida em 15%. A não inferioridade da técnica femoral será declarada quando o intervalo de confiança de 95% para proporção $_{Femoral}$ – proporção $_{Radial}$ não incluir o valor -15%.

Em todos os testes aplicados, os resultados foram considerados significativos quando o nível descritivo (p-valor) foi menor que 0,05. Todos os testes foram realizados com o auxílio do programa *SAS for Windows*, versão 9.2 (*SAS Institute Inc*., Cary, North Caroline, US).

4 RESULTADOS

4 RESULTADOS

4.1 Fluxograma de inclusão e randomização de pacientes

A Figura 3 ilustra a inclusão de pacientes no estudo e o fluxograma de randomização. De 305 pacientes selecionados para triagem, 240 (78,7%) foram randomizados e completaram os 30 dias de seguimento para análise do objetivo primário.

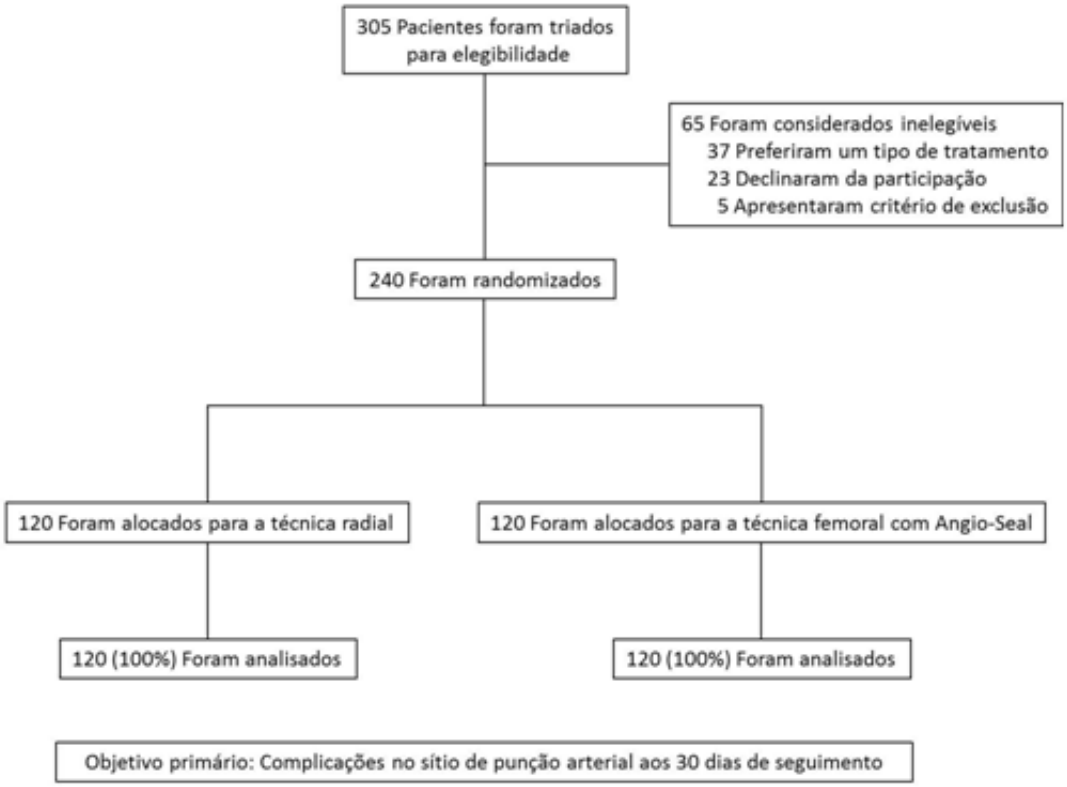

Figura 3 – Fluxograma de inclusão e randomização de pacientes no estudo

4.2 Características demográficas e clínicas dos pacientes

A Tabela 3 apresenta as comparações entre os grupos em relação a características demográficas e clínicas. Houve diferença apenas quanto ao

gênero, com presença maior de pacientes do sexo feminino no grupo radial (33,3% *versus* 20,0%, p=0,020).

Tabela 3 - Características demográficas e clínicas dos pacientes

Características clínicas	Técnica		p-valor
	Femoral (n=120)	Radial (n=120)	
Sexo, n (%)			
Masculino	96 (80,0)	80 (66,7)	0,020
Feminino, n (%)	24 (20,0)	40 (33,3)	
Idade (anos), média (dp)	63,6 (10,2)	62,5 (11,2)	0,438
IMC ≥ 30 (kg/m2), n (%)	34 (28,3)	35 (29,2)	0,887
Diabetes mellitus, n (%)	41 (34,2)	33 (27,5)	0,263
Diabetes mellitus insulinodependente, n (%)	8 (6,7)	9 (7,5)	0,801
Hipertensão arterial sistêmica, n (%)	93 (77,5)	86 (71,7)	0,299
Dislipidemia, n (%)	52 (43,3)	52 (43,3)	1,000
História familiar de insuficiência coronária, n (%)	35 (29,2)	37 (30,8)	0,778
Tabagismo, n (%)	18 (36,0)	19 (38,0)	0,970
Infarto agudo do miocárdio prévio, n (%)	5 (4,2)	8 (6,7)	0,392
Intervenção coronária percutânea prévia, n (%)	4 (3,3)	7 (5,8)	0,354
Revascularização miocárdica cirúrgica prévia, n (%)	1 (0,8)	1 (0,8)	1,000
Cateterismo cardíaco prévio, n (%)	6 (12,0)	4 (8,0)	0,741
Acidente vascular encefálico prévio, n (%)	11 (9,2)	5 (4,2)	0,121
Insuficiência renal crônica, n (%)	9 (7,5)	7 (5,8)	0,605
Clearance de creatinina < 60mL/min, n (%)	20 (16,7)	30 (25,0)	0,112
Insuficiência arterial periférica, n (%)	5 (4,2)	3 (2,5)	0,472

dp=desvio-padrão

4.3 Características da internação e dados dos procedimentos

Não se observaram diferenças entre os grupos quanto ao diagnóstico de admissão, alterações isquêmicas presentes no eletrocardiograma, elevação de marcadores de necrose miocárdica ou escores de risco (Tabela 4).

Tabela 4 - Características observadas na admissão – dados em frequências absolutas e relativas (%)

Características na admissão	Técnica		p-Valor
	Femoral (n=120)	Radial (n=120)	
Angina instável	14 (11,7)	14 (11,7)	1,000
Infarto agudo do miocárdio sem supradesnível de ST	106 (88,3)	106 (88,3)	1,000
Depressão do segmento ST no ECG de entrada	46 (38,3)	35 (29,2)	0,133
Inversão de onda T no ECG de entrada	99 (82,5)	99 (82,5)	1,000
Troponina positiva à admissão	102 (85,0)	100 (83,3)	0,724
CKMB positiva à admissão	63 (52,5)	70 (58,3)	0,363
Escore de risco TIMI alto, n (%)	34 (28,3)	29 (24,2)	0,622
Escore de risco GRACE ≥ 140	119 (49,6)	58 (48,3)	0,699
Escore de sangramento CRUSADE			0,548
Muito baixo risco	40 (33,3)	38 (31,7)	
Baixo risco	42 (35,0)	36 (30,0)	
Risco intermediário	21 (17,5)	25 (20,8)	
Risco alto	11 (9,2)	9 (7,5)	
Muito alto risco	6 (5,0)	12 (10,0)	

ECG=eletrocardiograma

O grupo submetido à técnica femoral apresentou maior duração do procedimento (Tabela 5). Em nenhum caso, houve necessidade de mudança da via de acesso inicialmente selecionada. Todos os pacientes utilizaram cateteres de diâmetro 6 French.

Tabela 5 - Características dos procedimentos coronários invasivos

Características dos procedimentos coronários invasivos	Técnica		p-valor
	Femoral (n=120)	Radial (n=120)	
Procedimento realizado durante a internação hospitalar, n (%)			0,255
Apenas coronariografia	13 (10,8)	19 (15,8)	
Coronariografia e intervenção coronária percutânea	107 (89,2)	101 (84,2)	
Teste de Allen normal, n (%)	105 (87,5)	109 (90,8)	0,406
Teste de oxímetro, n (%)			0,500
A	25 (20,8)	28 (23,3)	
B	73 (60,8)	77 (64,2)	
C	9 (7,5)	4 (3,3)	
D	13 (10,8)	11 (9,2)	
Volume de contraste utilizado (ml), média (dp)	168,1 (47,8)	159,1 (45,7)	0,140
Duração total do procedimento (min), média (dp)	34,3 (14,0)	30,9 (11,8)	0,040
Tempo de fluoroscopia (min), média (dp)	8,6 (6,0)	8,5 (4,9)	0,879

dp=desvio-padrão

Não foram observadas diferenças significativas em relação à farmacoterapia antitrombótica adjunta, número de territórios coronarianos envolvidos, função ventricular esquerda e características da ICP (Tabelas 6 a 9). ICP foi realizada em 208 casos, com utilização de stents em 203 e apenas balão em 5, sem diferenças entre os grupos. A hemostasia foi obtida na totalidade dos procedimentos do grupo radial com a utilização da pulseira compressora seletiva TR Band e em 95% dos procedimentos realizados pela técnica femoral com o Angio-Seal (p=0,029).

Tabela 6 - Farmacoterapia adjunta, dados em frequência absoluta e relativa (%)

Farmacoterapia adjunta	Técnica		p-valor
	Femoral (n=120)	Radial (n=120)	
Heparina não fracionada	118 (98,3)	117 (97,5)	1,000
Enoxaparina	53 (44,2)	61 (50,8)	0,301
Fondaparinux	63 (52,5)	54 (45,0)	0,245
Inibidor de glicoproteína IIb-IIIa	7 (5,8)	10 (8,3)	0,450
Aspirina	120 (100,0)	120 (100,0)	-
Clopidogrel	99 (82,5)	96 (80,0)	0,620
Ticagrelor	21 (17,5)	24 (20,0)	0,620

Tabela 7 - Grau de coronariopatia e análise da função ventricular esquerda, dados em frequência absoluta e relativa (%)

Características das lesões	Técnica		p-Valor
	Femoral (n=120)	Radial (n=120)	
Número de territórios coronários com doença aterosclerótica			0,316
0	9 (7,5)	17 (14,2)	
1	57 (47,5)	55 (45,8)	
2	39 (32,5)	31 (25,8)	
3	15 (12,5)	17 (14,2)	
Fração de ejeção do ventrículo esquerdo			0,433
Normal	79 (65,8)	78 (65,0)	
Disfunção discreta	17 (14,2)	25 (20,8)	
Disfunção moderada	15 (12,5)	11 (9,2)	
Disfunção grave	9 (7,5)	6 (5,0)	

Tabela 8 - Características da intervenção coronária percutânea

Características da intervenção coronária percutânea	Técnica		p-valor
	Femoral (n=107)	Radial (n=101)	
Artéria coronária culpada pelo evento clínico, n (%)			0,562
Descendente anterior	52 (48,6)	52 (51,5)	
Coronária direita	35 (32,7)	29 (28,7)	
Circunflexa	17 (15,9)	19 (18,8)	
Ramo intermédio	1 (0,9)	1 (1,0)	
Tronco de coronária esquerda	2 (1,9)	-	
Número de lesões tratadas, média (dp)	1,1 (0,3)	1,1 (0,3)	1,000
Pré-dilatação da lesão, n (%)	56 (52,3)	53 (52,5)	0,984
Pós-dilatação da lesão, n (%)	90 (84,1)	89 (88,1)	0,404
Fluxo TIMI pré-ICP, n (%)			0,530
0	18 (16,8)	25 (24,7)	
1	5 (4,7)	4 (4,0)	
2	21 (19,6)	16 (15,8)	
3	63 (58,9)	56 (55,4)	
Fluxo TIMI pós-ICP, n (%)			0,807
0	-	1 (0,9)	
1	-	-	
2	2 (1,9)	2 (2,0)	
3	105 (98,1)	98 (97,0)	
Utilização de stent, n (%)	105 (98,1%)	98 (97,0%)	0,676
Número de stents implantados, média (dp)	1,2 (0,4)	1,1 (0,4)	0,406
Tipo de stent utilizado, n (%)			1,000
Não farmacológico	103 (98,1)	97 (99,0)	
Farmacológico	2 (1,9)	1 (1,0)	
Comprimento do stent, média (dp)	23,4 (7,8)	23,4 (7,3)	0,948
Diâmetro do stent, média (dp)	3,1 (0,6)	3,1 (0,6)	0,724
Artéria coronária culpada pelo evento clínico, n (%)			0,562
Descendente anterior	52 (48,6)	52 (51,5)	
Coronária direita	35 (32,7)	29 (28,7)	
Circunflexa	17 (15,9)	19 (18,8)	

ICP= intervenção coronária percutânea

Tabela 9 - Resultados do procedimento coronário invasivo

Resultados do procedimento	Técnica		p-valor
	Femoral (n=50)	Radial (n=50)	
Sucesso do dispositivo (Angio-Seal ou pulseira compressora radial TR Band), n (%)	114 (95,0)	120 (100,0)	0,029
Sucesso angiográfico da ICP, n (%)	105 (98,1)	98 (97,0)	0,676
Sucesso clínico da ICP (sucesso angiográfico sem eventos adversos isquêmicos), n (%)	102 (95,3)	96 (95,0)	1,000
Sucesso do dispositivo (Angio-Seal ou pulseira compressora radial TR Band), n (%)	114 (95,0)	120 (100,0)	0,029

ICP= intervenção coronária percutânea
*Para a taxa de sucesso do dispositivo de hemostasia, contabilizou-se a totalidade de pacientes. No cálculo do sucesso angiográfico e clínico, considerou-se o número de pacientes submetidos à ICP, 107 no grupo femoral e 101 no grupo radial.

4.4 Complicações – objetivo primário e secundário

A Tabela 10 exibe as complicações na via de acesso e eventos cardiovasculares adversos observados após o procedimento coronário invasivo até o momento da alta hospitalar. O grupo radial apresentou maior ocorrência de espasmo e oclusão arterial assintomática. Não houve casos de fístula arteriovenosa, pseudoaneurisma, hematoma retroperitoneal, lesão de nervo, isquemia de membro, síndrome compartimental, infecção, necessidade de cirurgia vascular reparadora, IAM, trombose de stent ou cirurgia cardíaca de urgência.

Tabela 10 - Complicações do procedimento coronário invasivo e eventos cardiovasculares adversos até a alta hospitalar

Complicações observadas	Técnica		p-valor
	Femoral (n=120)	Radial (n=120)	
Espasmo arterial, n (%)	-	9 (7,5)	0,003
Reação vagal, n (%)	1 (0,8)	-	1,000
Hematoma < 5 cm, n (%)	1 (0,8)	-	1,000
Hematoma > 5 cm, n (%)	15 (12,5)	8 (6,7)	0,125
Sangramento grave, n (%)	2 (1,7)	1 (0,8)	1,000
Transfusão sanguínea, n (%)	1 (0,8)	-	1,000
Oclusão arterial, n (%)	-	7 (5,8)	0,014
Morte cardiovascular, n (%)	2 (1,7)	-	0,498
Morte por todas as causas, n (%)	2 (1,7)	1 (0,8)	1,000
Infarto periprocedimento, n (%)	4 (3,3)	2 (1,7)	0,684
Acidente vascular encefálico, n (%)	1 (0,8)	-	1,000

A ocorrência de complicações na via de acesso arterial após a alta hospitalar, conferida aos 30 dias, bem como, de novos eventos clínicos, está expressa na Tabela 11. Exceto pela maior incidência de oclusão arterial no grupo radial comparado ao femoral, não houve diferenças entre os demais desfechos analisados.

Tabela 11 - Complicações do procedimento coronário invasivo e eventos cardiovasculares adversos aos 30 dias de seguimento

Complicações observadas	Técnica		p-valor
	Femoral (n=120)	Radial (n=120)	
Sangramento grave, n (%)	-	1 (0,8)	1,000
Pseudoaneurisma, n (%)	-	1 (0,8)	1,000
Oclusão arterial, n (%)	-	7 (5,8)	0,014
Morte cardiovascular, n (%)	1 (0,8)	2 (1,7)	1,000
Morte por todas as causas, n (%)	2 (1,7)	2 (1,7)	1,000
Infarto agudo do miocárdio, n (%)	1 (0,8)	2 (1,7)	1,000
Trombose subaguda de stent, n (%)	-	1 (0,8)	1,000

Conforme a Tabela 12 e a Figura 4, segundo o teste de não inferioridade para complicações na via de acesso arterial aos 30 dias, verificou-se que a utilização do DOV Angio-Seal não produziu resultados inferiores ao acesso radial com pulseira compressora TR Band, considerando-se a margem de 15%.

Tabela 12 - Porcentagem total de eventos adversos na via de acesso arterial aos 30 dias

Acesso		Diferença	Intervalo de Confiança de 95% para diferença	p
Femoral	**Radial**			
12,50% (15/120)	13,33% (16/120)	-0,83%	(-9,31 ; 7,65)	<0,001

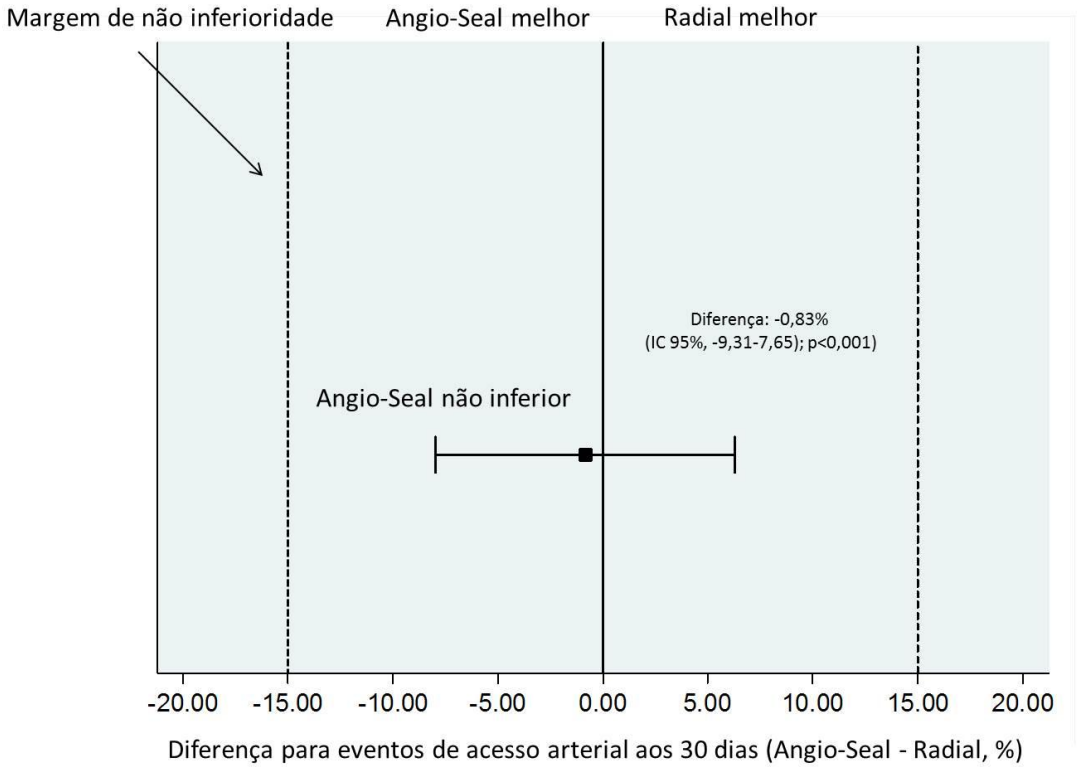

Figura 4 - Diferença nas proporções e intervalo de confiança de 95% para o desfecho primário – complicações no acesso vascular aos 30 dias de seguimento

Foram comparadas as funções de sobrevivência para eventos cardiovasculares adversos isquêmicos (ECAI) e para a associação entre eventos cardiovasculares adversos isquêmicos e hemorrágicos (ECAIH) por

via de acesso utilizada. Verificou-se pelo modelo de Kaplan Meier um tempo médio de sobrevida para ECAI de 29,20 dias (IC 95% = 28,65; 29,75) e estimativas de probabilidades de sobrevida até 1, 3 e 7 dias de, respectivamente, 99,58%, 98,75% e 97,50%. Para ECAIH, o tempo médio de sobrevida foi de 28,84 dias (IC 95% = 28,19; 29,50) e estimativas de probabilidades de sobrevida até 1, 3 e 7 dias de, respectivamente, 99,58%, 97,92% e 96,67%. De acordo com a Tabela 13 e Figuras 5 e 6, não se observaram funções de sobrevivência para ECAI (p=0472) e ECAIH (p=0,553) distintas por tipo de acesso vascular empregado.

Tabela 13 - Porcentagem total de eventos adversos na via de acesso arterial aos 30 dias

	% Acumulada de sobrevida			**p**
	1 dia	**3 dias**	**7 dias**	
ECAI - 30 dias				0,472
FEMORAL	99,17 ± 0,83	98,33 ± 1,17	97,50 ± 1,43	
RADIAL	100,00	99,17 ± 0,83	97,50 ± 1,43	
ECAIH - 30 dias				0,553
FEMORAL	99,17 ± 0,83	97,50 ± 1,43	96,67 ± 1,64	
RADIAL	100,00	98,33 ± 1,17	96,67 ± 1,64	

ECAI = eventos cardiovasculares adversos isquêmicos; ECAIH = eventos cardiovasculares adversos isquêmicos e hemorrágicos

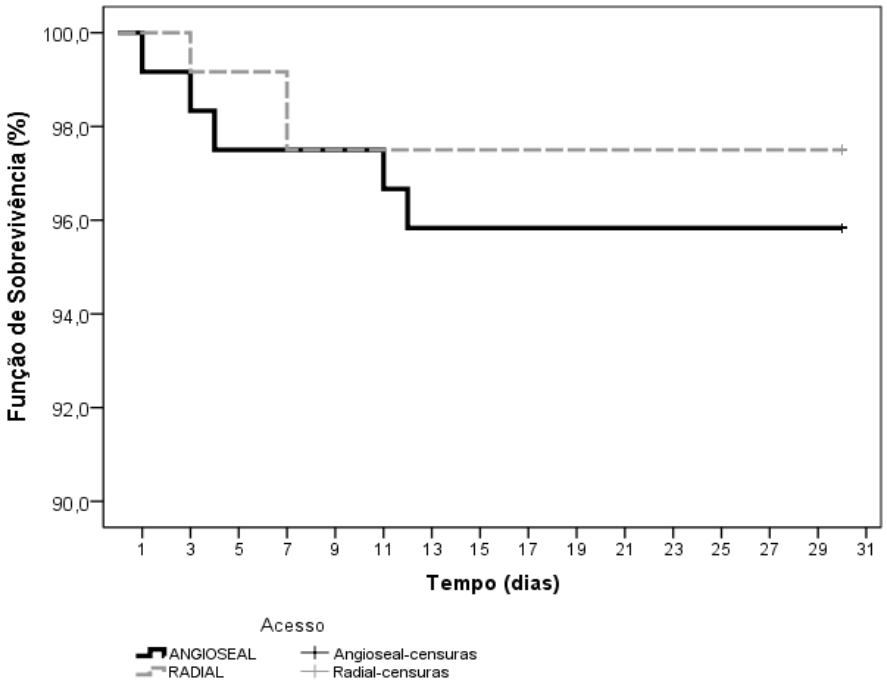

Figura 5 – Funções de sobrevivência estimadas via modelo final de Cox para eventos cardiovasculares adversos isquêmicos por acesso vascular

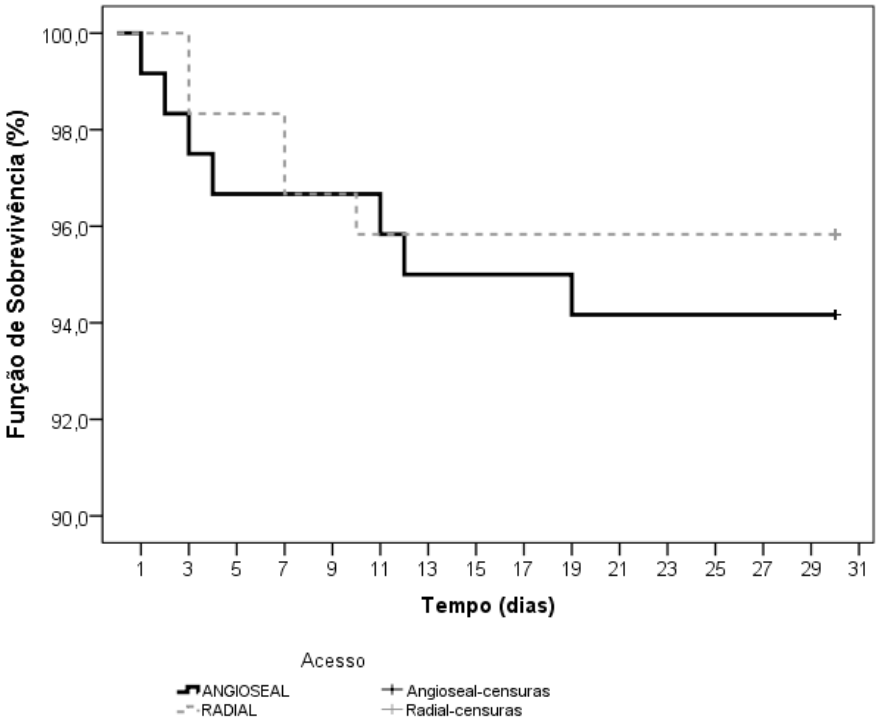

Figura 6 – Funções de sobrevivência estimadas via modelo final de Cox para eventos cardiovasculares adversos isquêmicos e hemorrágicos por acesso vascular

5 DISCUSSÃO

5 DISCUSSÃO

5.1 Considerações gerais

Os resultados deste estudo demonstraram que, em uma população de pacientes com diagnóstico de SCASST, submetida à estratificação de risco invasiva, a utilização do DOV Angio-Seal confere ao procedimento efetivado pelo acesso femoral não inferioridade na incidência de complicações no sítio de punção arterial aos 30 dias, quando comparado ao acesso radial.

Nos últimos anos, a utilização do acesso radial tem-se tornado mais frequente. Dados do *National Cardiovascular Data Registry* (NCDR) norte-americano apontam um crescimento de 2% dos procedimentos realizados por esta via em 2006 para cerca de 15% em 2012,[37,38] enquanto no Brasil esse número é próximo de 30%.[17,18] Entretanto, a técnica femoral ainda prepondera como via de acesso preferencial, e, mesmo em centros que iniciaram seu programa de implementação da técnica radial, essa é preterida no subgrupo de pacientes expostos a um maior risco de complicações, como aqueles acometidos por uma SCA. Dentre 122.728 ICPs cadastradas no banco de dados do *Blue Cross Blue Shield of Michigan Cardiovascular Consortium*, no período compreendido entre 2010 e 2013, 17.912 (14.6%) procedimentos foram efetivados pelo acesso radial.[39] Contabilizando-se apenas pacientes com IAM com supradesnível do segmento ST, o porcentual reduz para 8,3%, com um crescimento ao longo do período de observação significativamente inferior às indicações eletivas.

Uma possível justificativa a esses achados advém do conceito e da constatação de que o acesso radial, como toda técnica, exibe uma curva de aprendizagem.[40,41] Assim, quanto maior a proficiência do operador, maiores os benefícios alcançados com seu uso. Em nosso estudo, o tempo de fluoroscopia, volume de contraste e taxa de sucesso do procedimento foram similares, sem necessidade de cruzamento entre as vias, refletindo a

experiência do centro e do operador com ambas as técnicas. Em registro italiano englobando 10.676 procedimentos, a taxa absoluta de cruzamento da técnica radial para a técnica femoral foi de 4,9%.[42] Porém, operadores dedicados ao acesso radial exibiram porcentual de insucesso menor comparados aos demais (2,1% *versus* 6,6%, p<0,0001). Mesmo entre aqueles muito experientes, observou-se uma queda progressiva na falência do procedimento ao longo do período de avaliação (3,4% até 2006, 1,4% até 2008 e 1,0% até 2010; p<0,0001). O ganho de experiência traduz-se na realização de procedimentos mais complexos, em pacientes mais graves, com potencial impacto na morbimortalidade, como demonstrado em um registro londrino envolvendo 10.095 pacientes com diagnóstico de SACSST.[43] Dados relativos ao triênio 2005-2007, quando do início do programa radial, não evidenciaram a técnica como variável preditora de redução de mortalidade. A partir de 2008, transposta a curva de aprendizagem, a opção pelo acesso radial promoveu redução de 35% de mortalidade ao final de 12 meses (RR: 0,65, IC 95%: 0,46-0,92, p=0,015).

5.2 Considerações relacionadas ao protocolo de estudo

5.2.1 Racional para a utilização do acesso radial

Comparado ao acesso femoral, no acesso radial, associa-se a menor taxa de complicações no sítio de punção arterial, permite-se deambulação mais precoce, oferece-se maior conforto ao paciente após o procedimento e exibe-se custo-efetividade comprovado.[44,45] Ensaios contemporâneos apontam que a opção pela técnica radial confere benefício na redução de mortalidade durante a ICP primária e na taxa combinada de morte, IAM e AVE entre pacientes com SCA submetidos à estratificação invasiva em centros classificados como de alto volume no emprego da via.[20,46,47] Além disso, trata-se de estratégia eficaz na redução de sangramento grave e necessidade de transfusão após procedimentos coronários invasivos.[48,49]

Mesmo em estudos contemporâneos refletindo o uso de farmacoterapia antitrombótica com melhor relação entre eficácia e segurança, como o *Minimizing Adverse Haemorrhagic Events by TRansradial Access Site and Systemic Implementation of AngioX* (MATRIX Access), caracterizado por maior utilização de bivalirudina (40%) e menor uso de IGP IIb-IIIa (13%), o acesso radial promoveu uma redução significativa de 15% em ECAI e de 18% em ECAIH, à custa de menores taxas de sangramento grave e mortalidade por todas as causas.[50] Assim, diretrizes recentes dedicadas ao tema apontam a técnica radial como via de acesso preferencial no manejo de pacientes com SCA, uma vez suplantada a curva de aprendizagem, que, preferencialmente, deve ser escalonada e a transição iniciada por casos de menor complexidade clínica e anatômica.[51,52]

5.2.2 Racional para a utilização de dispositivos de oclusão vascular

Embora os sangramentos de localização intracraniana ou gastrointestinal estejam associados a um pior prognóstico, sangramentos relacionados à via de acesso arterial em procedimentos coronários invasivos aumentam em até 1,7 vezes o risco de mortalidade.[53] Portanto, estratégias capazes de minimizar o risco de complicações vasculares pelo acesso femoral podem impactar positivamente na evolução dos pacientes.

Os DOV podem ser categorizados em plugues vasculares, dispositivos de sutura ou clipes. As duas principais razões para seu uso recairiam sobre um potencial incremento na eficácia e na segurança dos procedimentos efetivados pelo acesso femoral, quando comparados às técnicas de compressão manual. A mensuração de maior eficácia dar-se-ia pela redução dos tempos de hemostasia, deambulação e alta hospitalar, além de maior satisfação por parte dos pacientes. Os dados hoje disponíveis favorecem os DOV nesse contexto.[54] Por sua vez, maior segurança traduzir-se-ia em redução de complicações vasculares no sítio de punção arterial, sendo o tema ainda controverso e o objetivo principal desta tese.

Publicações recentes têm ressaltado o papel dos DOV comparados à compressão manual nesse cenário. Em subanálise do estudo *The Harmonizing Outcomes with Revascularization and Stents in Acute Myocardial Infarction* (HORIZONS-AMI), DOVs reduziram em 39% a incidência de ECAIH aos 30 dias (6,7% *versus* 10,8%, RR: 0,61, IC 95%: 0,42–0,89, p=0,009), à custa de redução de sangramentos graves (5,0% *versus* 8,1%, RR: 0,61, IC 95%: 0,39–0,94, p=0,02).[55] No ensaio clínico randomizado *Instrumental Sealing of ARterial puncture site – CLOSURE device vs manual compression* (ISAR-CLOSURE), envolvendo 4.524 pacientes submetidos à coronariografia diagnóstica com introdutor calibre 6 French, dois DOV foram comparados à compressão manual quanto à redução de complicações vasculares no sítio de punção, atingindo critério de não inferioridade (6,9% *versus* 7,9%, diferença, −1,0%, IC 97,5%: 0,7%; p para não inferioridade <0,001).[56]

Uma análise crítica e contemporânea dos DOV mais utilizados permite-nos atestar que, comparados à compressão manual, consistem em ferramentas que agregam eficácia sem comprometer a segurança do procedimento coronário invasivo. Comprovadamente, não aumentam o risco de complicações, como hematomas, pseudoaneurismas, infecções ou embolias, havendo sugestão atual que possam inclusive reduzir sua prevalência, além de diminuir, significativamente, o tempo para obtenção da hemostasia.

5.2.3 Racional para a escolha do Angio-Seal

O Angio-Seal, ao lado do Perclose, constitui-se no DOV de maior longevidade comercial e aplicação clínica na prática intervencionista.[57] Aprimoramentos em sua estrutura e mecanismo de ação ao longo dos anos conferiram maior capacidade de redução de complicações vasculares dos atuais modelos quando comparados os dispositivos pioneiros, de primeira geração.[58]

Em registro belga, o uso de DOV entre 8.292 pacientes submetidos à ICP pelo acesso femoral, sendo o Angio-Seal 6 French utilizado em 81% dos casos, reduziu em 53% o risco de complicações vasculares e em 65% o tempo de hospitalização, demonstrando-se custo-efetivo.[59] Estudo englobando 85.048 ICPs realizadas em 32 hospitais participantes do *Blue Cross Blue Shield of Michigan Cardiovascular Consortium*, das quais 28.528 utilizaram um DOV, sendo o Angio-Seal empregado em 56,5% dos procedimentos, demonstrou que, comparado à compressão manual, o dispositivo promoveu redução de complicações vasculares e necessidade de transfusão.[33]

Dentre os DOV hoje disponíveis, o Angio-Seal é aquele que agrega maior volume de publicações e casuísticas a seu favor. Exibe uma relação custo-benefício vantajosa, além de praticidade de uso, motivando sua escolha na condução desta tese.

5.3 Considerações relacionadas aos resultados

A principal questão ainda em aberto é se os DOV apresentam a mesma eficácia da técnica radial na redução de complicações vasculares e sangramentos relacionados à via de acesso. Nosso estudo acrescenta dados a esse questionamento, uma vez tratar-se do primeiro ensaio clínico randomizado comparando as duas estratégias em uma população de pacientes com SCASST. Não detectamos diferenças entre as técnicas quanto à incidência de complicações vasculares aos 30 dias. A taxa de complicações para ambos os grupos foi percentualmente elevada, mas as principais complicações observadas foram hematoma > 5 cm e oclusão assintomática da artéria radial, cujo impacto prognóstico não está bem estabelecido. Em uma população predominantemente de baixo a moderado risco para sangramento, não foram observadas complicações, como pseudoaneurisma, fístula arteriovenosa, hematoma retroperitoneal ou infecção no grupo DOV.

Nossos achados diferem das poucas publicações comparando o acesso radial ao femoral com DOV. Em 1.492 pacientes submetidos à ICP, dos quais um terço eram portadores de SCASST, a técnica radial com o uso de TR BAND promoveu redução significativa de complicações vasculares quando comparada à técnica femoral, tanto com compressão manual quanto com o uso de Angio-Seal ou StarClose (Abbott Vascular, Abbott Park, Ill), além de maior conforto ao paciente.[60] Em estudo com 218 pacientes submetidos à ICP, o acesso radial exibiu menor custo e ausência de complicações no acesso vascular quando comparado ao Perclose.[61] A principal diferença entre essas casuísticas e nosso estudo é a natureza não randômica dos primeiros, sendo nossos achados consistentes com os dados atuais acerca dos benefícios dos DOV comparados à compressão manual.

Constatamos, ainda, que, a despeito de uma taxa de sucesso elevada, de 95%, com o emprego do Angio-Seal na obtenção de hemostasia, esta foi inferior à observada com a utilização da pulseira TR Band na hemostasia radial, de 100% (p=0,029). A falência do dispositivo estaria associada a fatores clínicos, inerentes ao paciente, e relacionados ao procedimento. Características como idade avançada, uso de IGP IIb-IIIa, múltiplas tentativas de punção, punção inadvertida da parede posterior da artéria, ou em referência anatômica diversa da artéria femoral comum, são variáveis preditoras de insucesso, embora a baixa prevalência de falha na hemostasia em nossa tese não nos possibilite empregar um modelo estatístico adequado para esse tipo de análise.

O acesso radial, por sua vez, associou-se a um aumento significativo na ocorrência de oclusão arterial assintomática (5,8% *versus* 0,0%, p=0,014). Na literatura, apesar da miniaturização dos dispositivos, elevando-se a relação entre o diâmetro da artéria e do introdutor, da utilização de materiais hidrofílicos, da heparinização sistemática dos casos e da infusão de coquetéis espasmolíticos, a taxa de oclusão da artéria radial avaliada por pletismografia permanece entre 7-12%.[62] Evidências atestam que a manutenção da patência da artéria radial durante a hemostasia, estratégia esta empregada em nossa tese com a utilização da pulseira compressora

seletiva, é o parâmetro mais importante para redução do risco de oclusão arterial. Em estudo randomizado envolvendo 400 procedimentos coronários diagnósticos, a incidência de oclusão radial precoce (7%) e tardia (5%) entre pacientes com fluxo anterógrado patente durante o processo de hemostasia mostrou-se independente até mesmo da utilização ou não de HNF no início do exame.[63] Em nossa casuística, os achados da avaliação da permeabilidade do arco palmar pré-procedimento pelo teste de Allen ou teste do oxímetro não configuraram contraindicação para realização do procedimento pela técnica radial, sendo que os casos que apresentaram oclusão arterial persistente aos 30 dias não exibiam teste de Allen alterado ou curva pletismográfica tipo D na triagem inicial.

5.4 Limitações

O estudo possui limitações, sendo a principal delas seu pequeno tamanho amostral. Além disso, os resultados refletem a experiência de um único operador, habituado com a utilização de ambas as técnicas, sendo que a generalização de seus achados requer sua consequente replicação em estudos multicêntricos envolvendo maior casuística. Ainda, em todos os procedimentos realizados pelo acesso femoral, o diâmetro dos dispositivos utilizados foi de 6 French, e não se pode estender estas informações para casos em que dispositivos de maior diâmetro sejam empregados, situação frequente com a técnica femoral. Uma vez que 84,2% da amostra avaliada foi classificada como de risco baixo ou intermediário para sangramento pelo escore de CRUSADE, os resultados também não podem ser extrapolados para uma população de maior risco para sangramento, sobretudo para pacientes com IAM com supradesnível do segmento ST submetidos à ICP primária. A análise de custo-efetividade do Angio-Seal, embora atestada em publicações prévias,[59,64] não foi escopo desta tese e requer a apreciação de diferentes variáveis, tais como processo de trabalho no laboratório de

cardiologia intervencionista, natureza do procedimento, perfil de risco do paciente e políticas de reembolso.

5.5 Implicações clínicas

Este estudo agrega informações importantes às atualmente disponíveis acerca de estratégias para prevenção de complicações vasculares em pacientes submetidos a procedimentos coronários invasivos, por ser o primeiro ensaio de natureza randômica a comparar um DOV amplamente utilizado na prática intervencionista contemporânea à técnica radial no cenário da SCASST. Dados os achados favoráveis ao Angio-Seal na população aqui representada, revisões futuras de normativas dedicadas ao tópico podem reclassificar a atual indicação classe III conferida aos DOV quando da efetivação de procedimentos pela técnica femoral.

6 CONCLUSÃO

6 CONCLUSÃO

Em pacientes com síndrome coronariana aguda sem supradesnível do segmento ST submetidos à estratégia invasiva precoce, os resultados deste estudo randomizado possibilitaram-nos chegar às seguintes conclusões:

1. O dispositivo de oclusão vascular Angio-Seal exibiu porcentual de sucesso na obtenção de hemostasia de 95%;
2. A despeito do emprego de técnica de hemostasia com fluxo anterógrado patente, a taxa de oclusão da artéria radial permaneceu elevada, em 5,8%;
3. Aos 30 dias de seguimento, a incidência de complicações relacionadas ao sítio de punção arterial foi de 12,5% no grupo femoral e 13,3% no grupo radial, à custa, principalmente, de hematomas > 5 cm de diâmetro;
4. A incidência de sangramento grave aos 30 dias foi baixa, de 1,7%, similar entre os grupos;
5. O uso do dispositivo de oclusão vascular Angio-Seal em procedimentos realizados pela técnica femoral mostrou-se não inferior à técnica radial quanto à incidência de complicações relacionadas ao sítio de punção arterial aos 30 dias de seguimento.

7 REFERÊNCIAS

7 REFERÊNCIAS

1. Hamm CW, Bassand JP, Agewall S, Bax J, Boersma E, Bueno H, et al. Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation: The Task Force for the management of acute coronary syndromes (ACS) in patients presenting without persistent ST-segment elevation of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J.* 2011;23:2999-3054.

2. Amsterdam EA, Wenger NK, Brindis RG, Casey DE Jr, Ganiats TG, Holmes DR Jr, et al. 2014 AHA/ACC guideline for the management of patients with non–ST-elevation acute coronary syndromes: a report of the American College of Cardiology/ American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol*. 2014;64:e139–228.

3. Yusuf S, Zhao F, Mehta SR, Chrolavicius S, Tognoni G, Fox KK. Clopidogrel in unstable angina to prevent recurrent events trial investigators. effects of clopidogrel in addition to aspirin in patients with acute coronary syndromes without ST-segment elevation. *N Engl J Med.* 2001;345:494-502.

4. Ferguson JJ, Califf RM, Antman EM, Cohen M, Grines CL, Goodman S, et al. SYNERGY Trial Investigators. Enoxaparin vs unfractionated heparin in high-risk patients with non–ST-segment elevation acute coronary syndromes managed with an intended early invasive strategy: primary results of the SYNERGY randomized trial. *JAMA.* 2004;292:45-54.

5. Eikelboom JW, Mehta SR, Anand SS, Xie C, Fox KA, Yusuf S. Adverse impact of bleeding on prognosis in patients with acute coronary syndromes. *Circulation.* 2006;114:774-82.

6. Ndrepepa G, Berger PB, Mehilli J, Seyfarth M, Neumann FJ, Schomig A, et al. Periprocedural bleeding and 1-year outcome after percutaneous coronary interventions. Appropriateness of including bleeding as a component of a quadruple endpoint. *J Am Coll Cardiol*. 2008;51:690-7.

7. Rao SV, O'Grady K, Pieper KS, Granger CB, Newby LK, Van de Werf F, et al. Impact of bleeding severity on clinical outcomes among patients with acute coronary syndromes. *Am J Cardiol.* 2005;96:1200-6.

8. Stone GW, McLaurin BT, Cox DA, Bertrand ME, Lincoff AM, Moses JW, et al. ACUITY Investigators. Bivalirudin for patients with acute coronary syndromes. *N Engl J Med.* 2006;355:2203-16.

9. Pocock SJ, Mehran R, Clayton TC, Nikolsky E, Parise H, Fahy M, et al. Prognostic modeling of individual patient risk and mortality impact of ischemic and hemorrhagic complications. Assessment from the Acute Catheterization and Urgent Intervention Triage Strategy Trial. *Circulation.* 2010;121:43-51.

10. Kadakia MB, Desai NR, Alexander KP, Chen AY, Foody JM, Cannon CP, et al. Use of anticoagulant agents and risk of bleeding among patients admitted with myocardial infarction: A report from the NCDR ACTION Registry-GWTG (National Cardiovascular Data Registry Acute Coronary Treatment and Intervention Outcomes Network Registry Get With the Guidelines). *J Am Coll Cardiol Interv.* 2010;3:1166-77.

11. Moscucci M, Fox KA, Cannon CP, Klein W, López-Sendón J, Montalescot G, et al. Predictors of major bleeding in acute coronary syndromes: the Global Registry of Acute Coronary Events (GRACE). *Eur Heart J.* 2003;24:1815-23.

12. Seldinger SI. Catheter replacement of the needle in percutaneous arteriography: a new technique. *Acta Radiol.* 1953;39:368-76.

13. Budaj A, Eikelboom JW, Mehta SR, Afzal R, Chrolavicius S, Bassand JP, et al. Improving clinical outcomes by reducing bleeding in patients with non-ST segment elevation acute coronary syndromes. *Eur Heart J.* 2009;30:655-61.

14. Verheugt FWA, Steinhubl SR, Hamon M, Darius H, Steg PG, Valgimigli M, et al. Incidence, prognostic impact, and influence of antithrombotic therapy on access and nonaccess site bleeding in percutaneous coronary intervention. *J Am Coll Cardiol Interv.* 2011;4:191-7.

15. Campeau L. Percutaneous radial artery approach for coronary angiography. *Cathet Cardiovasc Diagn.* 1989;16:3-7.

16. Kiemeneij F, Laarman GJ. Percutaneous transradial artery approach for coronary stent implantation. *Cathet Cardiovasc Diagn.* 1993;30:173-8.

17. Andrade PB, Tebet MA, Andrade MVA, Labrunie A, Mattos LAP. Acesso radial em intervenções coronarianas percutâneas: panorama atual brasileiro. *Arq Bras Cardiol.* 2011;96:312-6.

18. Rinaldi FS, Andrade PB, Andrade MVA, Mattos LA, Santucci EV, Cavalcante MA, et al. Farmacoterapia antitrombótica intra-hospitalar e aos seis meses após intervenção coronária percutânea primária: análise do Registro da Prática Clínica em Síndrome Coronária Aguda (ACCEPT). *Rev Bras Cardiol In*vasiva. 2013;21:30-5.

19. Agostoni P, Biondi-Zoccai GG, de Benedictis ML, Rigattieri S, Turri M, Anselmi M, et al. Radial *versus* femoral approach for percutaneous coronary diagnostic and interventional procedures; systematic overview and meta-analysis of randomized trials. *J Am Coll Cardiol.* 2004;44:349-56.

20. Jolly S, Yusuf S, Cairns J, Niemela K, Xavier D, Widimsky P, et al. Radial *versus* femoral access for coronary angiography and intervention in patients with acute coronary syndromes (RIVAL): a randomised, parallel group, multicentre trial. *Lancet.* 2011;377:1409-20.

21. Roe MT, Messenger JC, Weintraub WS, Cannon CP, Fonarow GC, Dai D, et al. Treatments, Trends, and Outcomes of Acute Myocardial Infarction and Percutaneous Coronary Intervention. *J Am Coll Cardiol.* 2010;56:254-63.

22. Roy P, Bonello L, Torguson R, de Labriolle A, Lemesle G, Slottow TL, et al. Impact of nuisance bleeding on clopidogrel compliance in patients undergoing intracoronary drug-eluting stent implantation. *Am J Cardiol.* 2008;102:1614-7.

23. Fitts J, Ver LP, Hofmaster P, Malenka D. Fluoroscopy-guided femoral artery puncture reduces the risk of PCI-related vascular complications. *J Interv Cardiol.* 2008;21:273-8.

24. Seto AH, Abu-Fadel MS, Sparling JM, Zacharias SJ, Daly TS, Harrison AT, et al. Real-time ultrasound guidance facilitates femoral arterial access and reduces vascular complications: FAUST (Femoral Arterial Access With Ultrasound Trial). *J Am Coll Cardiol Interv.* 2010;3:751-8.

25. Fifth Organization to Assess Strategies in Acute Ischemic Syndromes Investigators. Comparison of fondaparinux and enoxaparin in acute coronary syndromes. *N Engl J Med.* 2006;354:1464-76.

26. Stone GW, McLaurin BT, Cox DA, Bertrand ME, Lincoff AM, Moses JW, et al. ACUITY Investigators. Bivalirudin for patients with acute coronary syndromes. *N Engl J Med.* 2006;355:2203-16.

27. Patel MR, Jneid H, Derdeyn CP, Klein LW, Levine GN, Lookstein RA, et al. Arteriotomy closure devices for cardiovascular procedures: a scientific statement from the American Heart Association. *Circulation.* 2010;122:1882-93.

28. Koreny M, Riedmuller E, Nikfardjam M, Siostrzonek P, Mullner M. Arterial puncture closing devices compared with standard manual compression after cardiac catheterization: systematic review and meta-analysis. *JAMA.* 2004;291:350-7.

29. Nikolsky E, Mehran R, Halkin A, Aymong ED, Mintz GS, Lasic Z, et al. Vascular complications associated with arteriotomy closure devices in patients undergoing percutaneous coronary procedures: a meta-analysis. *J Am Coll Cardiol.* 2004;44:1200-9.

30. Vaitkus PT. A meta-analysis of percutaneous vascular closure devices after diagnostic catheterization and percutaneous coronary intervention. *J Invasive Cardiol.* 2004;16:243-6.

31. Arora N, Matheny ME, Sepke C, Resnic FS. A propensity analysis of the risk of vascular complications after cardiac catheterization procedures with the use of vascular closure devices. *Am Heart J.* 2007;153:606-11.

32. Sanborn TA, Ebrahimi R, Manoukian SV, McLaurin BT, Cox DA, Feit F, et al. Impact of femoral vascular closure devices and antithrombotic therapy on access site bleeding in acute coronary syndromes: the Acute Catheterization and Urgent Intervention Triage Strategy (ACUITY) trial. *Circ Cardiovasc Interv.* 2010;3:57-62.

33. Gurm HS, Hosman C, Share D, Moscucci M and Hansen BB. Comparative safety of vascular closure devices and manual closure among patients having percutaneous coronary intervention. *Ann Intern Med.* 2013;159:660-6.

34. Mehran R, Rao SV, Bhatt DL, Gibson CM, Caixeta A, Eikelboom J, et al. Standardized bleeding definitions for cardiovascular clinical trials: a consensus report from the Bleeding Academic Research Consortium. *Circulation.* 2011;123:2736-47.

35. Andrade MVA, Andrade PB, Barbosa RA, Tebet MA, Silva FSM, Labrunie A, et al. Validação de protocolo para obtenção de hemostasia com dispositivo de compressão radial TR Band™ após intervenção coronária percutânea. *Rev Bras Cardiol Invasiva.* 2011;19:184-8.

36. Rathore S, Stables RH, Pauriah M, Hakeem A, Mills JD, Palmer ND, et al. A randomized comparison of TR band and radistop hemostatic compression devices after transradial coronary intervention. *Catheter Cardiovasc Interv.* 2010;76:660-7.

37. Rao SV, Ou FS, Wang TY, Roe MT, Brindis R, Rumsfeld JS, et al. Trends in the prevalence and outcomes of radial and femoral approaches to percutaneous coronary intervention: a report from the National Cardiovascular Data Registry. *JACC Cardiovasc Interv*. 2008;1:379–86.

38. Feldman DN, Swaminathan RV, Kaltenbach LA, Baklanov DV, Kim LK, Wong SC, et al. Adoption of radial access and comparison of outcomes to femoral access in percutaneous coronary intervention: an updated report from the national cardiovascular data registry (2007-2012). *Circulation*. 2013;127:2295-306.

39. Howe MJ, Seth M, Riba A, Hanzel G, Zainea M, Gurm HS. Underutilization of Radial Access in Patients Undergoing Percutaneous Coronary Intervention for ST-Segment-Elevation Myocardial Infarction: Insights From the Blue Cross Blue Shield of Michigan Cardiovascular Consortium. *Circ Cardiovasc Interv.* 2015;8(5).pii:e002036.

40. Goldberg SL, Renslo R, Sinow R, French WJ. Learning curve in the use of the radial artery as vascular access in the performance of percutaneous transluminal coronary angioplasty. *Cathet Cardiovasc Diagn*. 1998;44:147-52.

41. Labrunie A, Tebet MA, Andrade PB, Andrade MVA, Conterno LO, Mattos LAP, et al. Coronariografia Via Transradial: Curva de Aprendizagem, Avaliada por Estudo Multicêntrico. *Rev Bras Cardiol Invasiva*. 2009;17:82-7.

42. Burzotta F, Trani C, Mazzari MA, Tommasino A, Niccoli G, Porto I, et al. Vascular complications and access crossover in 10,676 transradial percutaneous coronary procedures. *Am Heart J*. 2012;163:230-8.

43. Iqbal MB, Arujuna A, Ilsley C, Archbold A, Crake T, Firoozi S, et al. Radial *Versus* Femoral Access Is Associated With Reduced Complications and Mortality in Patients With Non–ST-Segment–Elevation Myocardial Infarction: An Observational Cohort Study of 10 095 Patients. *Circ Cardiovasc Interv*. 2014;7:456-64.

44. Agostoni P, Biondi-Zoccai GG, de Benedictis ML, Rigattieri S, Turri M, Anselmi M, et al. Radial *versus* femoral approach for percutaneous coronary diagnostic and interventional procedures; systematic overview and meta-analysis of randomized trials. *J Am Coll Cardiol*. 2004;44:349-56.

45. Amin AP, House JA, Safley DM, Chhatriwalla AK, Giersiefen H, Bremer A, et al. Costs of Transradial Percutaneous Coronary Intervention. *J Am Coll Cardiol Intv*. 2013;6:827-34.

46. Bernat I, Horak D, Stasek J, Mates M, Pesek J, Ostadal P, et al. ST-segment elevation myocardial infarction treated by radial or femoral approach in a multicenter randomized clinical trial: the STEMI-RADIAL trial. *J Am Coll Cardiol*. 2014;63:964–72.

47. Romagnoli E, Biondi-Zoccai G, Sciahbasi A, Politi L, Rigattieri S, Pendenza G, et al. Radial *versus* femoral randomized investigation in ST-segment elevation acute coronary syndrome: the RIFLE-STEACS Radial *Versus* Femoral Randomized Investigation in ST-Elevation Acute Coronary Syndrome) study. *J Am Coll Cardiol*. 2012;60:2481–89.

48. Bertrand OF, Bélisle P, Joyal D, Costerousse O, Rao SV, Jolly SS, et al. Comparison of transradial and femoral approaches for percutaneous coronary interventions: a systematic review and hierarchical Bayesian meta-analysis. *Am Heart J*. 2012;163:632-48.

49. Ratib K, Mamas MA, Andersos SG, Bhatia G, Routledge H, Belder MD, et al. Access site practice and procedural outcomes in relation to clinical presentation in 439,947 patients undergoing percutaneous coronary intervention in the United Kingdom. *J Am Coll Cardiol Intv*. 2015;8:20–9.

50. Valgimigli M, Gagnor A, Calabró P, Frigoli E, Leonardi S, Zaro T, et al. Radial *versus* femoral access in patients with acute coronary syndromes undergoing invasive management: a randomized multicentre trial. *Lancet*. 2015;385:2465-76.

51. Rao SV, Tremmel JA, Gilchrist IC, Shah PB, Gulati R, Shroff AR, et al. Best Practices for Transradial Angiography and Intervention: A Consensus Statement from the Society for Cardiovascular Angiography and Intervention's Transradial Working Group. *Catheter Cardiovasc Interv*. 2014;83:228-36.

52. Hamon M, Pristipino C, Mario CD, Nolan J, Ludwig J, Tubaro M, et al. Consensus document on the radial approach in percutaneous cardiovascular interventions: position paper by the European Association of Percutaneous Cardiovascular Interventions and Working Groups on Acute Cardiac Care and Thrombosis of the European Society of Cardiology. *EuroIntervention.* 2013;8:1242-51.

53. Kwok CS, Khan MA, Rao SV, Kinnaird T, Sperrin M, Buchan I, et al. Access and non-access site bleeding after percutaneous coronary intervention and risk of subsequent mortality and major adverse cardiovascular events: systematic review and meta-analysis. *Circ Cardiovasc Interv*. 2015;8(4).pii:e001645.

54. Biancari F, D'Andrea V, Di Marco C, Savino G, Tiozzo V, Catania A. Meta-analysis of randomized trials on the efficacy of vascular closure devices after diagnostic angiography and angioplasty. *Am Heart J*. 2010;159:518-31.

55. Sanborn TA, Tomey MI, Mehran R, Généreux P, Witzenbichler B, Brener SJ, et al. Femoral vascular closure device use, bivalirudin anticoagulation, and bleeding after primary angioplasty for STEMI: results from the HORIZONS_AMI trial. *Catheter Cardiovasc Interv*. 2015;85:371-9.

56. Schulz-Schupke S, Helde S, Gewalt S, Ibrahim T, Linhardt M, Haas K, et al. Comparison of vascular closure devices vs manual compression after femoral artery puncture: the ISAR-CLOSURE randomized clinical trial. *JAMA*. 2014;312:1981-87.

57. Dauerman HL, Applegate RJ, Cohen DL. Vascular closure devices: the second decade. *J Am Coll Cardiol*. 2007;50:1617-26.

58. Applegate RJ, Sacrinty M, Kutcher MA, Gandhi SK, Baki TT, Santos RM, et al. Vascular complications with newer generations of Angio-Seal vascular closure devices. *J Interv Cardiol*. 2006;19:67-74.

59. Kerré S, Kustermans L, Vandendriessche T, Bosmans J, Haine SE, Miljoen H, et al. Cost-effectiveness of contemporary vascular closure devices for the prevention of vascular complications after percutaneous coronary interventions in an all-comers PCI population. *EuroIntervention*. 2014;10:191-7.

60. Sciahbasi A, Fischetti D, Picciolo A, Patrizi R, Sperduti I, Colonna G, et al. Transradial access compared with femoral puncture closure devices in percutaneous coronary procedures. *Int J Cardiol*. 2009;137:199-205.

61. Mann T, Cowper PA, Peterson ED, Cubeddu G, Bowen J, Giron L, et al. Transradial coronary stenting: comparison with femoral access closed with an arterial suture device. *Catheter Cardiovasc Interv*. 2000;49:150-6.

62. Pancholy S, Coppola J, Patel T, Roke-Thomas M. Prevention of radial artery occlusion-patent hemostasis evaluation trial (PROPHET study): a randomized comparison of traditional *versus* patency documented hemostasis after transradial catheterization. *Catheter Cardiovasc Interv*. 2008;72:335-40.

63. Pancholy SB, Bertrand OF, Patel T. Comparison of a priori *versus* provisional heparin therapy on radial artery occlusion after transradial coronary angiography and patent hemostasis (from the PHARAOH Study). *Am J Cardiol*. 2012;110:173-6.

64. Resnic FS, Arora N, Matheny M, Reynolds MR. A cost-minimization analysis of the Angio-Seal vascular closure device following percutaneous coronary intervention. *Am J Cardiol*. 2007;99:766-70.

8 APÊNDICES

8 APÊNDICES

8.1 APÊNDICE A - Publicação do racional da tese

de Andrade *et al. Trials* 2013, **14**:435
http://www.trialsjournal.com/content/14/1/435

TRIALS

METHODOLOGY Open Access

Design and rationale of the AngioSeal versus the Radial approach In acute coronary SyndromE (ARISE) trial: a randomized comparison of a vascular closure device versus the radial approach to prevent vascular access site complications in non-ST-segment elevation acute coronary syndrome patients

Pedro Beraldo de Andrade[1,2*], Luiz Alberto Piva e Mattos[3,4], Marden André Tebet[5], Fábio Salerno Rinaldi[1], Vinícius Cardozo Esteves[5], Ederlon Ferreira Nogueira[6], João Ítalo Dias França[3], Mônica Vieira Athanazio de Andrade[1], Robson Alves Barbosa[1], André Labrunie[1,6], Alexandre Antônio Cunha Abizaid[3] and Amanda Guerra de Moraes Rego Sousa[3]

Abstract

Background: Arterial access is a major site of bleeding complications after invasive coronary procedures. Among strategies to decrease vascular complications, the radial approach is an established one. Vascular closure devices provide more comfort to patients and decrease hemostasis and need for bed rest. However, the inconsistency of data proving their safety limits their routine adoption as a strategy to prevent vascular complications, requiring evidence through adequately designed randomized trials. The aim of this study is to compare the radial versus femoral approach using a vascular closure device for the incidence of arterial puncture site vascular complications among non-ST-segment elevation acute coronary syndrome patients submitted to an early invasive strategy.

Methods: ARISE is a national, multicenter, non-inferiority randomized clinical trial. Two hundred patients with non-ST-segment elevation acute coronary syndrome will be randomized to either radial or femoral access using a vascular closure device. The primary outcome is the occurrence of vascular complications at an arterial puncture site 30 days after the procedure, including major bleeding, retroperitoneal hematoma, compartment syndrome, hematoma ≥ 5 cm, pseudoaneurysm, arterio-venous fistula, infection, limb ischemia, arterial occlusion, adjacent nerve injury or the need for vascular surgical repair.

Results: Enrollment was initiated in September 2012, and until October 2013 91 patients were included. The inclusion phase is expected to last until the second half of 2014.

(Continued on next page)

* Correspondence: pedroberaldo@gmail.com
[1]Invasive Cardiology, Santa Casa de Marília, Avenida Vicente Ferreira, 828 - Cascata, Marília, São Paulo 17515-900, Brazil
[2]Hospital das Clínicas da Faculdade Estadual de Medicina de Marília, Marília, São Paulo, Brazil
Full list of author information is available at the end of the article

BioMed Central

© 2013 de Andrade et al.; licensee BioMed Central Ltd. This is an open access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution License (http://creativecommons.org/licenses/by/2.0), which permits unrestricted use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited.

(Continued from previous page)

Conclusions: The ARISE trial will help define the role of a vascular closure device as a bleeding avoidance strategy in patients with NSTEACS.

Trial registration: ClinicalTrials.gov identifier: NCT01653587

Keywords: Radial approach, Femoral approach, Vascular closure device, Angioplasty, Acute coronary syndrome, Access site complication

Background

Antithrombotic therapy and percutaneous or surgical myocardial revascularization procedures represent the basis of hospital treatment for patients admitted with non-ST-segment elevation acute coronary syndrome (NSTEACS) [1,2]. However, the desired reduction of ischemic event recurrence is accompanied by an increased incidence of bleeding [3,4]. Initially tolerated as an inherent complication of anti-ischemic treatment, major bleeding is now recognized as a predictor of mortality and adverse ischemic outcomes [5]. In fact, NSTEACS patients who develop major bleeding have a two- to tenfold increase in mortality after a one-year follow-up [6,7]. In the Acute Catheterization and Urgent Intervention Triage Strategy (ACUITY) trial [8] involving 13,819 NSTEACS patients submitted to an early invasive strategy and randomized for antithrombotic treatment with unfractionated heparin (UFH) plus IIb-IIIa glycoprotein receptor inhibitor (GPI), bivalirudin plus GPI or bivalirudin alone, the prognostic impact of major bleeding was comparable to that of acute myocardial infarction (AMI) in subsequent mortality (11.7% versus 9.1%, respectively) [9]. Randomized clinical trials involving NSTEACS patients show major bleeding rates varying from 2% to 5% [5,8], approaching the prevalence of refractory ischemia, AMI or deaths observed in these studies. A publication of the National Cardiovascular Data Registry Acute Coronary Treatment and Intervention Outcomes Network Registry Get with the Guidelines (NCDR ACTION Registry-GWTG) [10], a representative registry of real world practice, has evaluated 72,699 unselected patients with NSTEACS and 48,943 patients with ST-segment-elevation AMI evaluated at 360 North American hospitals between January 2007 and June 2009. Authors have reported a major bleeding rate of approximately 9% among NSTEACS patients and 12% among those with ST-segment-elevation AMI, primarily influenced by the presence of comorbidities such as older age, female gender, chronic renal failure, as well as the use of invasive techniques [9,11].

Bleeding and vascular complications related to arterial access

Because arterial puncture followed by sheath insertion using the modified Seldinger technique [12] has become the standard method used to perform invasive cardiovascular procedures, vascular access has become a major site of bleeding complications [13]. According to the Global Registry of Acute Coronary Events (GRACE), the most frequent bleeding sites were gastrointestinal (31.5%) and those related to vascular access (23.8%), with the latter being more prevalent among patients submitted to invasive strategies [11]. In a joint analysis of 17,393 acute coronary syndrome (ACS) patients submitted to percutaneous coronary intervention (PCI) and included in the studies Randomized Evaluation in PCI Linking Angiomax to Reduced Clinical Events (REPLACE) - 2, ACUITY and Harmonizing Outcomes with RevascularIZatiON and Stents in Acute Myocardial Infarction (HORIZONS-AMI), the bleeding prevalence by Thrombosis in Myocardial Infarction (TIMI) criteria was 5.3%, of which 2.1% (38.6%) were related to vascular access [14].

Strategies to prevent bleeding and vascular complications

Radial technique

Among the strategies to decrease vascular complications after invasive coronary procedures, the radial approach is an established one [15,16]. Although it has been adopted by only a few centers, it provides more comfort to patients, allows early ambulation, decreases hospital stay and shows less vascular puncture site complications [17]. In a comparative randomized trial between radial and femoral techniques involving 7,021 ACS patients submitted to invasive techniques, both techniques were shown to be safe and effective for PCI, with similar incidences of death, AMI, stroke and major bleeding at 30 days (3.7% versus 4.0%; $P = 0.50$) [18]. However, the radial approach displayed significantly decreased vascular complications, including pseudoaneurysm, large hematomas, arterio-venous fistula and limb ischemia requiring surgical intervention (1.4% versus 3.7%; $P < 0.0001$).

Given the small number of training centers that use the radial technique, the uncertainties concerning the learning curve which would be associated with a higher failure rate and more radiological exposure, and the lack of large-scale multicenter studies that can reproduce the excellent results obtained by highly experienced centers, the femoral approach remains the most popular for invasive coronary procedures [19].

Percutaneous vascular closure devices

Although the real prognostic significance of preventing vascular access complications and minor bleedings has not yet been established, the occurrence of vascular access complications is associated with poor patient adherence to the antiplatelet therapy after hospital discharge and is a major and known predictor of ischemic complication recurrence [20]. Strategies to decrease femoral access vascular complications have been frequently evaluated and implemented, such as the use of smaller diameter endovascular devices, early arterial sheath removal, fluoroscopy or ultrasound-guided femoral puncture and the choice of antithrombotic agents with better safety profiles [8,21-23].

Since 1995, percutaneous femoral vascular closure devices (VCD) were introduced to decrease vascular complications, hemostasis and ambulation times of patients submitted to invasive procedures by femoral access. Although these devices have been rapidly incorporated into interventionist practice, they have shown conflicting results regarding their safety and efficacy, motivating a class III recommendation as a strategy to decrease vascular complications in a recent position taken by the American Heart Association [24].

Three meta-analyses that compared VCD and manual compression from 2004 have reported conflicting results regarding their safety. Koreny *et al.* [25] grouped data from 30 randomized trials involving 4,000 patients and showed a decrease of 17 minutes to obtain hemostasis with VCD, at the expense of a non-significant increase in hematomas, bleeding, arterio-venous fistulas and pseudoaneurysms. Nikolsky *et al.* [26] identified 30 randomized and observational studies in 37,066 patients where VCD were associated with increased vascular complications compared with manual compression, particularly using the VasoSeal (Datascope Corp., Montvale, NJ) device. Conversely, Vaitkus *et al.* [27] described in a meta-analysis involving 15 randomized trials and 5,084 patients a decrease in vascular complications favoring the new technology, particularly when using AngioSeal (St. Jude Medical, St. Paul, MN) and Perclose (Abbott Vascular, Redwood City, CA) devices, an observation that has been validated by results of large multicenter observational registries published subsequently [28,29].

In summary, different VCD, although not demonstrating a class effect, clearly provide more comfort to patients, decreasing hemostasis and bed rest time. However, the inconsistency of data proving their safety limits their routine adoption as a strategy to prevent vascular complications, requiring evidence through adequately designed randomized studies. The hypothesis of this investigation is that among NSTEACS patients submitted to an early invasive strategy and randomized to the femoral or radial approach, the percutaneous femoral vascular closure device would decrease the prevalence of vascular complications at the puncture site, thus fulfilling the non-inferiority criteria compared with radial access.

Methods

The ARISE study

Design

ARISE is a national, multicenter, non-inferiority randomized clinical trial comparing the radial versus femoral approach using VCD to decrease vascular complications related to an arterial puncture site among NSTEACS patients submitted to an early invasive strategy (Figure 1). The primary outcome will be evaluated from randomization until 30 days after the invasive coronary procedure.

Outcomes

Primary outcome Vascular complications at the arterial puncture site 30 days after the procedure (vascular complications at the arterial puncture site include major bleeding, retroperitoneal hematoma, compartment syndrome, hematoma ≥ 5 cm, pseudoaneurysm, arterio-venous fistula, infection, limb ischemia, arterial occlusion including asymptomatic occlusion, adjacent nerve injury or the need for vascular surgical repair).

Secondary outcomes Individual components of the primary outcome, hematoma < 5 cm, major bleeding unrelated to the puncture site or myocardial revascularization surgery, device success and crossover rate; cardiovascular death, AMI or stroke at 12 months of evolution.

Study outcome definitions are listed in Table 1. A committee of clinicians will adjudicate all primary outcomes.

Patient population

Patients with NSTEACS will be managed with an invasive approach if the following pre-requisites are met: (i) palpable radial artery with normal Allen or oximetry tests, (ii) familiarity of the operator with the radial (≥ 100 transradial coronary procedures per year with a femoral crossover rate ≤ 4%) and femoral techniques using VCD (≥ 50 transfemoral coronary procedures per year with AngioSeal) and (iii) agreement of the operator to use the access route determined by the randomization process (Table 2).

Procedures

Patients admitted with NSTEACS who are scheduled for early invasive stratification by coronary angiography followed by PCI, when applicable, will be evaluated in terms of feasibility of both radial and femoral access procedures. After the evaluation, with the patient meeting all inclusion criteria and in the absence of exclusion criteria, the patient may be included in the study after signing the free and informed consent term.

de Andrade *et al. Trials* 2013, **14**:435
http://www.trialsjournal.com/content/14/1/435

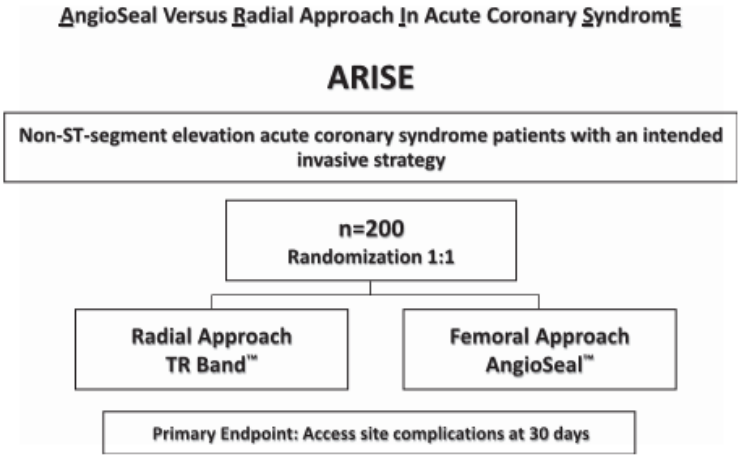

Figure 1 ARISE study design: a randomized trial of the radial versus femoral approach using AngioSeal in non-ST-segment elevation acute coronary syndrome (NSTEACS) patients.

Patients will be randomized for the radial or femoral technique with VCD using a randomized sequence obtained by computer algorithms and maintained in individual, opaque and closed envelopes to conceal the allocation process.

Both radial and femoral coronary angiography will be performed using the Judkins technique and 6-French diameter sheaths and pre-molded catheters for selective catheterization of the left and right coronary arteries, with the possibility to change the diameter of the devices at the operator's discretion. PCI will be indicated when a lesion presumably responsible for the adjacent clinical event is identified, with a stenosis diameter severity ≥ 70% and a high probability of angiographic success; PCI is ideally performed immediately after coronary angiography and left ventriculography. Patients with multiarterial coronary disease will be submitted to PCI after agreement among the clinical cardiologist, interventionist and heart surgeon. Procedures will be performed according to recommendations and provisions of current guidelines.

Arterial homeostasis

Radial approach The TR Band device (Terumo Medical Corporation, Tokyo, JP) will be applied to obtain homeostasis according to a previously validated protocol [31,32]. Immediately after procedure completion, the sheath is initially pulled by approximately 2 cm. The device is applied to the patient with the green marker (located in the center of the larger balloon) positioned exactly at the puncture hole to aid in the location, visualization and control of possible bleeding. The balloon is inflated with an adequate syringe injecting 15 mL of air with simultaneous and total sheath removal, resulting in the absence of active bleeding. From the fourth hour and at each subsequent hour (fifth and sixth hours), 5 mL of air is slowly removed, maintaining the balloon connected to the syringe and controlling the plunger with the thumb. If bleeding occurs during any stage of device removal, the volume of air needed for homeostasis is again injected, repeating the process 60 minutes later. If device failure occurs, homeostasis will be obtained using a compressive dressing with a porous elastic adhesive bandage (Tensoplast, Smith & Nephew, London, UK).

Femoral approach The AngioSeal VCD, comprising an absorbable collagen sponge and absorbable polymer anchor with polylactic and polyglycolic acid connected by an absorbable self-adjustable suture, will be used for hemostasis. The device seals the arteriotomy hole between its two major components, the anchor and collagen sponge. Hemostasis is primarily obtained through mechanical means that is supplemented by collagen platelet aggregation-inducing properties. The device will be released according to the manufacturer's recommendations. First, an insertion introducer together with a femoral artery arteriotomy hole locator will be positioned using a 0.035-inch-guidewire. Once blood reflow by the distal edge of the set is confirmed, the guidewire and insertion introducer are removed, keeping the arteriotomy locator in position. Next, the repair and hemostasis device are inserted through the locator, exposing the anchor in the intraluminal space. The retreat of this second set places the anchor against the internal puncture hole.

Table 1 Outcome definitions

Term	Definition
Major bleeding	Type 3 ((3a) bleeding with hemoglobin drop ≥ 3 and < 5 g/dL, or packed red cells transfusion; (3b) bleeding with hemoglobin drop ≥ 5 g/dL, heart tamponade, bleeding requiring surgical intervention or bleeding requiring intravenous inotropic drugs; (3c) intracranial hemorrhage; subcategories confirmed by autopsy, imaging examinations or lumbar puncture; intraocular bleeding with vision impairment) or type 5 bleeding ((5a) possibly fatal bleeding, (5b) definitive fatal bleeding), according to the Bleeding Academic Research Consortium definition [30].
Retroperitoneal hematoma	Defined as building up of blood in the retroperitoneal space, caused by common femoral artery puncture above the inguinal ligament, not obtaining an adequate hemostasis with consequent hematoma formation. It is clinically manifested by dorsal, loin or inguinal pain, hypotension and/or hematocrit drop. Its diagnosis has to be confirmed by abdominal ultrasound and/or CT.
Compartment syndrome	Defined as abnormal tissue pressure increase inside an osteo-fascial compartment (considering in this analysis the involvement of upper or lower limbs after arterial puncture), impairing nervous and muscular structure irrigation, characterized by paresthesia, continuous pain, hypoesthesia, edema and stiffening of the affected region, peaking with tissue necrosis and/or permanent functional injury if not adequately treated.
Hematoma	Defined as localized collection of extravascular blood adjacent to the vessel, located in the topography of the punctured artery used to perform the procedure.
Pseudoaneurysm	Defined as a neocavity delimited by tissues adjacent to the injured vessel, fed by continuous blood flow into and out, coming from the real lumen through a narrow neck connecting it to the inside of the cavity. Diagnosis is determined by the presence of a pulsating bulge close to the puncture hole and is confirmed by duplex scanning.
Arterio-venous fistula	Defined as an abnormal and acquired communication between the arterial and venous surface caused by the inadvertent puncture of a vein adjacent to the femoral or radial artery. Diagnosis is determined by the presence of a continuous murmur or thrill at the puncture site and is confirmed by duplex scanning.
Infection	Defined as the introduction and/or colonization of microorganisms in structures adjacent to the puncture site and/or blood flow, predisposed by difficult access, repeated punctures, long introducer stay, multiple catheters or a prolonged procedure. It is manifested by pain, hyperemia, local edema, adenopathy, fever and/or leukocytosis with a shift to the left in the blood count.
Limb ischemia	Defined as the presence of signs and/or symptoms such as local pain, paresthesia, paresis, skin pallor, cyanosis, lack of pulse, cold extremities and/or muscle tenderness, caused by acute or sub-acute arterial occlusion and confirmed by duplex scanning and/or arteriography.
Asymptomatic arterial occlusion	Defined by blockade of the arterial blood flow without manifestations of disturbance of the cell mechanism or insufficient tissue blood supply, not involving the terminal arterial segment (example: radial artery occlusion).
Adjacent nerve injury	Defined by the presence of sensory and/or motor disorders in the limb through which the invasive coronary procedure was performed, with persistence of signs and/or symptoms for ≥ 24 hours, as a consequence of direct injury by inadvertent nerve puncture, excessive compression or extrinsic compression by a hematoma and/or a pseudoaneurysm.
Vascular surgical repair	Defined by the presence of complications at the arterial puncture site requiring immediate or late (first 15 days) surgical intervention to prevent and/or minimize sequelae to the affected limb.

Maintaining the retreat, the collagen sponge is then released in the external puncture hole at the same time that the anchor is sustained, resulting in effective and safe hemostasis by preventing intra-arterial collagen release. Total set removal is achieved using an absorbable suture wrapped in a plastic tube to manually compact the collagen sponge against the arterial wall. After the appearance of an opaque mark, the suture is cut, the compacting tube exerting compression may be removed, and the remaining suture is cut close to the skin. If the device fails, homeostasis will be obtained by manual compression. Patients will be allowed to walk immediately after the radial procedure, and one hour after bed rest in the supine position after the femoral procedure with AngioSeal.

Table 3 illustrates possible antithrombotic treatment. After successful PCI, anticoagulant therapy will be withdrawn. Drugs such as angiotensin-converting enzyme inhibitors or angiotensin receptor blockers, beta blockers and statins will be prescribed according to current secondary prevention guidelines.

Electrocardiogram (ECG), CK-MB and/or troponin, glucose, creatinine, sodium, potassium, blood count and coagulation tests shall be obtained before patient randomization. Biomarkers (CK-MB and/or troponin) shall be checked between 12 and 24 hours after the procedure. ECG shall be performed soon after the procedure and within 12 to 24 hours after the procedure or when a new ischemic event is suspected. Hemoglobin and hematocrit dosage will be required in the presence of vascular complications or bleeding. Vascular and systemic complications related to the arterial vascular access will be evaluated in the interval between procedure completion, hospital stay and the first 30 days of evolution, through a scheduled visit. Other outcomes will be considered until

de Andrade *et al. Trials* 2013, **14**:435
http://www.trialsjournal.com/content/14/1/435

Table 2 Eligibility criteria

Inclusion criteria	Non-ST-segment elevation acute coronary syndrome patients (ischemic symptoms suspicious of non-ST-segment elevation ACS (unstable angina or non-ST-segment elevation AMI) defined as clinical presentation compatible with a new manifestation or worsening of chest pain characteristic of ischemia at rest or at minimum effort, lasting more than 10 minutes, and at least one of the following items: (a) ECG changes compatible with new ischemia (ST-segment depression of at least 1 mm, transient ST-segment elevation, ST-segment elevation ≤ 1 mm or T wave inversion > 3 mm in at least two contiguous shunts); (b) cardiac enzymes (CK-MB or troponin T or I) above the upper normality range limit; (c) patients > 60 years of age without ECG or myocardial necrosis marker changes; however, with previous documentation of coronary atherosclerotic disease, confirmed by previous hospitalization due to AMI, previous percutaneous or surgical myocardial revascularization procedure, significant coronary atherosclerotic disease confirmed by coronary angiography or positive functional test for myocardial ischemia)
	Intention to submit patient to an early invasive strategy consisting of coronary angiography immediately followed by PCI, when applicable, in the first 72 hours after admission
	Patient informed about the nature of the study and agreeing with its general terms and having signed the informed consent, as approved by the Research Ethics Committee of the respective center
	Patient eligible for coronary angiography and both radial and femoral PCI with the following pre-requisites: (a) palpable radial artery with the Allen or normal oximetry tests, (b) familiarity of the operator with the radial and femoral techniques using AngioSeal, (c) agreement of the operator to use the access route determined by the randomization process
Exclusion criteria	Less than 18 years of age
	Pregnancy
	Chronic use of vitamin K antagonists, direct thrombin inhibitors or oral factor Xa antagonists
	Hypersensitivity to antiplatelet and/or anticoagulant drugs
	Active bleeding or high bleeding risk (severe liver failure, active peptic ulcer, creatinine clearance < 30 mL/min, platelets count < 100,000 mm^{-3})
	Uncontrolled systemic hypertension
	Cardiogenic shock
	Previous myocardial revascularization surgery with ≥ 1 internal mammary or radial artery graft
	Documented chronic peripheral arterial insufficiency preventing the use of the femoral technique
	Severe concomitant disease with life expectancy below 12 months
	Participation in drug or device investigative clinical trials in the last 30 days
	Indication of elective percutaneous coronary intervention to be performed at a moment different from immediately after coronary angiography
	Medical, geographic or social conditions impairing participation in the study or inability to understand and sign the informed consent term

Table 3 Adjunct antithrombotic therapy

Site Drug	Emergency unit	Catheter lab	Coronary unit and/or ward	Home use duration
Aspirin	300 mg orally	No	100 mg per day orally	100 mg per day orally, indefinitely
Clopidogrel	600 mg orally	No	75 mg per day orally	75 mg per day orally, 12 months
Prasugrel	60 mg orally	No	10 mg per day orally	10 mg per day orally, 12 months
Ticagrelor	180 mg orally	No	90 mg twice daily orally	90 mg twice daily orally, 12 months
Enoxaparin	1 mg per kg SC	0.3 mg per kg IV if the last dose is 8 to 12 hours 0.5 to 0.75 mg per kg IV if the last dose is >12 hours	1 mg per kg SC twice daily	No
Fondaparinux	2.5 mg SC	85 UI per kg IV UFH or 60 UI per kg IV UFH if GPI is scheduled	2.5 mg/SC/day	No
Abciximab	No	Intravenous loading dose of 0.25 mg per kg	0.125 mcg per kg per min for 12 hours, IV, without using HNF	No
Tirofiban	No	Intravenous loading dose of 25 mcg per kg	0.15 mcg per kg per min for 12 to 18 hours, IV, without using HNF	No

GPI, IIb-IIIa glycoprotein receptor inhibitor; UFH; unfractionated heparin, IV, intravenous; SC subcutaneous.

the 30 days of evolution, with late follow-up by a visit or telephone call regarding cardiovascular death, AMI or stroke, at 12 months.

Statistical analysis

The primary analysis of the study is a non-inferiority comparison between the radial approach and femoral approach using VCD to decrease vascular complications at the arterial puncture site, in all randomized patients, based on the intention-to-treat principle.

Estimating a vascular complication rate pre-specified in the primary outcome of approximately 3% for the radial technique [19,32] and 12% for the femoral technique [26-31] and determining a non-inferiority margin of 0.15 based on historical data [18,19] with an alpha level of 0.05 and a beta level of 0.10, the minimum estimated sample size per group was established as 97 individuals. Twenty additional patients may be added to the final population to correct any subsequent loss of follow-up. This non-inferiority margin was derived from a trial that demonstrate the benefit of radial approach on the reduction of major vascular complications (hazard ratio, 0.37; 95% confidence interval, 0.27 to 0.52) as compared with femoral approach [18]. The non-inferiority margin of 0.15 was chosen in order to avoid a loss of greater than half the lower bound of the 95% confidence interval (0.27). The non-inferiority of the femoral approach with VCD will be declared if the lower confidence interval limit of 95% of the difference of both techniques does not include the specified inferiority margin value.

Categorical data will be presented as frequencies and group percentage and will be compared by chi-squared or Fisher's exact tests. Continuous variables will be expressed as means and standard deviation and will be compared by Student's *t*-test. Statistical analyses will be performed using Statistical Package for the Social Sciences for Windows (version 16.0; SPSS, Chicago, IL, USA).

The study was approved by the Dante Pazzanese Institute of Cardiology ethical committee, predicting and validating the Santa Casa de Marília as a co-participating institution. No extramural funding will be used to support this work. The authors are solely responsible for the design and conduct of this study, all study analyses and drafting and editing of the paper.

Results and discussion

Study status

Enrollment was initiated in September 2012, and until October 2013 91 patients were included. The inclusion phase is expected to last until the second half of 2014.

Conclusions

Despite the proven efficacy of the radial approach in reducing vascular complications at the puncture site, the femoral approach remains the preferred technique at many centers worldwide. The ARISE trial will help define the role of vascular closure devices as a bleeding avoidance strategy in patients with NSTEACS.

Abbreviations

ACS: Acute coronary syndrome; AMI: Acute myocardial infarction; ECG: Electrocardiogram; GPI: IIb-IIIa glycoprotein receptor inhibitor; NSTEACS: Non-ST-segment elevation acute coronary syndrome; PCI: Percutaneous coronary intervention; TIMI: Thrombosis in myocardial infarction; UFH: Unfractionated heparin; VCD: Vascular closure devices.

Competing interests

The authors declare that they have no competing interests related to this study.

Authors' contributions

All authors read and approved the final manuscript. PA participated in the design of the study, draft of the manuscript and coronary invasive procedures performance. LM participated in the design of the study and draft of the manuscript. MT participated in coronary invasive procedures performance. FR participated in coronary invasive procedures performance. VE participated in the primary and secondary outcome events adjudication. EN participated in coronary invasive procedures performance. JI participated in statistical analysis. MA participated in the primary and secondary outcome events adjudication. RB participated in the primary and secondary outcome events adjudication. AL participated in the primary and secondary outcome events adjudication. AA participated in the design of the study. AS participated in the design of the study.

Acknowledgement

We would like to thank in advance all patients participating in this study.

Author details

[1]Invasive Cardiology, Santa Casa de Marília, Avenida Vicente Ferreira, 828 - Cascata, Marília, São Paulo 17515-900, Brazil. [2]Hospital das Clínicas da Faculdade Estadual de Medicina de Marília, Marília, São Paulo, Brazil. [3]Instituto Dante Pazzanese de Cardiologia, São Paulo, São Paulo, Brazil. [4]Rede D'or de Hospitais do Brasil, São Paulo, São Paulo, Brazil. [5]Hospital e Maternidade Brasil - Rede D'Or, Santo André, São Paulo, Brazil. [6]Hospital do Coração de Londrina, Londrina, Paraná, Brazil.

Received: 23 August 2013 Accepted: 2 December 2013
Published: 18 December 2013

References

1. Hamm CW, Bassand JP, Agewall S, Bax J, Boersma E, Bueno H, *et al*: **ESC guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation. The task force for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation of the European Society of Cardiology.** *Eur Heart J* 2011, **32**:2999–3054.
2. Anderson JL, Adams CD, Antman EM, Bridges CR, Califf RM, Casey DE *Jr*, *et al*: **ACCF/AHA focused update incorporated into the guideline for the management of patients with unstable angina/non–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* 2012, **2013**(61):e179–e347.
3. Yusuf S, Zhao F, Mehta SR, Chrolavicius S, Tognoni G, Fox KK: **Clopidogrel in unstable angina to prevent recurrent events trial investigators. Effects of clopidogrel in addition to aspirin in patients with acute coronary syndromes without ST-segment elevation.** *N Engl J Med* 2001, **345**:494–502.
4. Ferguson JJ, Califf RM, Antman EM, Cohen M, Grines CL, Goodman S, *et al*: **SYNERGY trial investigators. Enoxaparin versus unfractionated heparin in high-risk patients with non–ST-segment elevation acute coronary syndromes managed with an intended early invasive strategy: primary results of the SYNERGY randomized trial.** *JAMA* 2004, **292**:45–54.

5. Eikelboom JW, Mehta SR, Anand SS, Xie C, Fox KA, Yusuf S: **Adverse impact of bleeding on prognosis in patients with acute coronary syndromes.** *Circulation* 2006, **114**:774–782.
6. Ndrepepa G, Berger PB, Mehilli J, Seyfarth M, Neumann FJ, Schomig A, *et al*: **Periprocedural bleeding and 1-year outcome after percutaneous coronary interventions. Appropriateness of including bleeding as a component of a quadruple endpoint.** *J Am Coll Cardiol* 2008, **51**:690–697.
7. Rao SV, O'Grady K, Pieper KS, Granger CB, Newby LK, Van de Werf F, *et al*: **Impact of bleeding severity on clinical outcomes among patients with acute coronary syndromes.** *Am J Cardiol* 2005, **96**:1200–1206.
8. Stone GW, McLaurin BT, Cox DA, Bertrand ME, Lincoff AM, Moses JW, *et al*: **ACUITY investigators. Bivalirudin for patients with acute coronary syndromes.** *N Engl J Med* 2006, **355**:2203–2216.
9. Pocock SJ, Mehran R, Clayton TC, Nikolsky E, Parise H, Fahy M, *et al*: **Prognostic modeling of individual patient risk and mortality impact of ischemic and hemorrhagic complications. Assessment from the acute catheterization and urgent intervention triage strategy trial.** *Circulation* 2010, **121**:43–51.
10. Kadakia MB, Desai NR, Alexander KP, Chen AY, Foody JM, Cannon CP, *et al*: **Use of anticoagulant agents and risk of bleeding among patients admitted with myocardial infarction: a report from the NCDR ACTION registry-GWTG (national cardiovascular data registry acute coronary treatment and intervention outcomes network registry get with the guidelines).** *J Am Coll Cardiol Interv* 2010, **3**:1166–1177.
11. Moscucci M, Fox KA, Cannon CP, Klein W, López-Sendón J, Montalescot G, *et al*: **Predictors of major bleeding in acute coronary syndromes: the global registry of acute coronary events (GRACE).** *Eur Heart J* 2003, **24**:1815–1823.
12. Seldinger SI: **Catheter replacement of the needle in percutaneous arteriography: a new technique.** *Acta Radiol* 1953, **39**:368–376.
13. Budaj A, Eikelboom JW, Mehta SR, Afzal R, Chrolavicius S, Bassand JP, *et al*: **Improving clinical outcomes by reducing bleeding in patients with non-ST segment elevation acute coronary syndromes.** *Eur Heart J* 2009, **30**:655–661.
14. Verheugt FWA, Steinhubl SR, Hamon M, Darius H, Steg PG, Valgimigli M, *et al*: **Incidence, prognostic impact, and influence of antithrombotic therapy on access and nonaccess site bleeding in percutaneous coronary intervention.** *J Am Coll Cardiol Intv* 2011, **4**:191–197.
15. Campeau L: **Percutaneous radial artery approach for coronary angiography.** *Cathet Cardiovasc Diagn* 1989, **16**:3–7.
16. Kiemeneij F, Laarman GJ: **Percutaneous transradial artery approach for coronary stent implantation.** *Cathet Cardiovasc Diagn* 1993, **30**:173–178.
17. Agostoni P, Biondi-Zoccai GG, de Benedictis ML, Rigattieri S, Turri M, Anselmi M, *et al*: **Radial versus femoral approach for percutaneous coronary diagnostic and interventional procedures; systematic overview and meta-analysis of randomized trials.** *J Am Coll Cardiol* 2004, **44**:349–356.
18. Jolly S, Yusuf S, Cairns J, Niemela K, Xavier D, Widimsky P, *et al*: **Radial versus femoral access for coronary angiography and intervention in patients with acute coronary syndromes (RIVAL): a randomized, parallel group, multicenter trial.** *Lancet* 2011, **377**:1409–1420.
19. Roe MT, Messenger JC, Weintraub WS, Cannon CP, Fonarow GC, Dai D, *et al*: **Treatments, trends, and outcomes of acute myocardial infarction and percutaneous coronary intervention.** *J Am Coll Cardiol* 2010, **56**:254–263.
20. Roy P, Bonello L, Torguson R, de Labriolle A, Lemesle G, Slottow TL, *et al*: **Impact of nuisance bleeding on clopidogrel compliance in patients undergoing intracoronary drug-eluting stent implantation.** *Am J Cardiol* 2008, **102**:1614–1617.
21. Fitts J, Ver LP, Hofmaster P, Malenka D: **Fluoroscopy-guided femoral artery puncture reduces the risk of PCI-related vascular complications.** *J Interv Cardiol* 2008, **21**:273–278.
22. Seto AH, Abu-Fadel MS, Sparling JM, Zacharias SJ, Daly TS, Harrison AT, *et al*: **Real-time ultrasound guidance facilitates femoral arterial access and reduces vascular complications: FAUST (femoral arterial access with ultrasound trial).** *J Am Coll Cardiol Intv* 2010, **3**:751–758.
23. Fifth Organization to Assess Strategies in Acute Ischemic Syndromes Investigators: **Comparison of fondaparinux and enoxaparin in acute coronary syndromes.** *N Engl J Med* 2006, **354**:1464–1476.
24. Patel MR, Jneid H, Derdeyn CP, Klein LW, Levine GN, Lookstein RA, *et al*: **Arteriotomy closure devices for cardiovascular procedures: a scientific statement from the American Heart Association.** *Circulation* 2010, **122**:1882–1893.
25. Koreny M, Riedmuller E, Nikfardjam M, Siostrzonek P, Mullner M: **Arterial puncture closing devices compared with standard manual compression after cardiac catheterization: systematic review and meta-analysis.** *JAMA* 2004, **291**:350–357.
26. Nikolsky E, Mehran R, Halkin A, Aymong ED, Mintz GS, Lasic Z, *et al*: **Vascular complications associated with arteriotomy closure devices in patients undergoing percutaneous coronary procedures: a meta-analysis.** *J Am Coll Cardiol* 2004, **44**:1200–1209.
27. Vaitkus PT: **A meta-analysis of percutaneous vascular closure devices after diagnostic catheterization and percutaneous coronary intervention.** *J Invasive Cardiol* 2004, **16**:243–246.
28. Arora N, Matheny ME, Sepke C, Resnic FS: **A propensity analysis of the risk of vascular complications after cardiac catheterization procedures with the use of vascular closure devices.** *Am Heart J* 2007, **153**:606–611.
29. Sanborn TA, Ebrahimi R, Manoukian SV, McLaurin BT, Cox DA, Feit F, *et al*: **Impact of femoral vascular closure devices and antithrombotic therapy on access site bleeding in acute coronary syndromes: the acute catheterization and urgent intervention triage strategy (ACUITY) trial.** *Circ Cardiovasc Interv* 2010, **3**:57–62.
30. Mehran R, Rao SV, Bhatt DL, Gibson CM, *et al*: **Standardized bleeding definitions for cardiovascular clinical trials: a consensus report from the bleeding academic research consortium.** *Circulation* 2011, **123**:2736–2747.
31. Andrade MVA, Andrade PB, Barbosa RA, Tebet MA, Silva FSM, Labrunie A, *et al*: **Validação de protocolo para obtenção de hemostasia com dispositivo de compressão radial TR Band™ após intervenção coronária percutânea.** *RBCI* 2011, **19**:184–188.
32. Rathore S, Stables RH, Pauriah M, Hakeem A, Mills JD, Palmer ND, *et al*: **A randomized comparison of TR band and RadiStop hemostatic compression devices after transradial coronary intervention.** *Catheter Cardiovasc Interv* 2010, **76**:660–667.

doi:10.1186/1745-6215-14-435
Cite this article as: de Andrade *et al.*: Design and rationale of the AngioSeal versus the Radial approach In acute coronary SyndromE (ARISE) trial: a randomized comparison of a vascular closure device versus the radial approach to prevent vascular access site complications in non-ST-segment elevation acute coronary syndrome patients. *Trials* 2013 **14**:435.

Submit your next manuscript to BioMed Central and take full advantage of:

- Convenient online submission
- Thorough peer review
- No space constraints or color figure charges
- Immediate publication on acceptance
- Inclusion in PubMed, CAS, Scopus and Google Scholar
- Research which is freely available for redistribution

Submit your manuscript at
www.biomedcentral.com/submit

BioMed Central

8.2 APÊNDICE B - Registro no banco de dados *Clinical Trials*

ClinicalTrials.gov
Protocol Registration System

Protocol Registration Receipt
07/26/2012

AngioSeal Versus Radial Approach in Acute Coronary Syndrome (ARISE)

This study is currently recruiting participants.
Verified by Pedro Beraldo de Andrade, Irmandade Santa Casa Misericórdia Marília, July 2012

Sponsor:	Irmandade Santa Casa Misericórdia Marília
Collaborators:	
Information provided by (Responsible Party):	Pedro Beraldo de Andrade, Irmandade Santa Casa Misericórdia Marília
ClinicalTrials.gov Identifier:	

Purpose

Among non-ST-segment elevation acute coronary syndrome patients submitted to early invasive strategy and randomized for the transfemoral or transradial approach, the AngioSeal vascular closure device would decrease the prevalence of vascular complications at puncture site, reaching the non-inferiority criterion when compared to the radial access.

Condition	Intervention	Phase
Acute Coronary Syndrome	Procedure/Surgery: Percutaneous coronary intervention	Phase 4

Study Type: Interventional
Study Design: Supportive Care, Parallel Assignment, Open Label, Randomized, Safety/Efficacy Study
Official Title: Randomized Trial Between the Transfemoral Approach With AngioSeal and the Transradial Approach to Prevent Vascular Access Complications in Non-ST-Segment Elevation Acute Coronary Syndrome Patients Submitted To Early Invasive Strategy

Further study details as provided by Pedro Beraldo de Andrade, Irmandade Santa Casa

Misericórdia Marília:

Primary Outcome Measure:

- Vascular and systemic complications related to arterial puncture site [Time Frame: 30 days] [Designated as safety issue: Yes]

  Vascular and systemic complications at arterial puncture site include major bleeding, retroperitoneal hemorrhage, compartment syndrome, hematoma ≥ 5 cm, pseudoaneurysm, arteriovenous fistula, infection, limb ischemia, asymptomatic arterial occlusion, adjacent nerve injury or need for vascular surgery repair.

Secondary Outcome Measures:

- Adverse ischemic and bleeding events [Time Frame: 30 days] [Designated as safety issue: Yes]

  Individual components of the primary objective, hematoma < 5 cm, cardiovascular death, myocardial infarction, stroke, major bleeding unrelated to puncture site or to coronary artery bypass grafting, device success and crossover rate between techniques

Other Pre-specified Outcome Measures:

- Adverse ischemic events [Time Frame: 12 months] [Designated as safety issue: Yes]

  Cardiovascular death, myocardial infarction or stroke

Estimated Enrollment: 200
Study Start Date: July 2012
Estimated Study Completion Date: December 2014
Estimated Primary Completion Date: July 2014

Arms	Assigned Interventions
Active Comparator: Transradial approach Transradial approach percutaneous coronary intervention using the TR Band device to obtain homeostasis	Procedure/Surgery: Percutaneous coronary intervention Both transradial and transfemoral coronary angiography will be performed by the Judkins technique using arterial introducers with 6 French diameter and pre-molded catheters for selective catheterization of left and right coronary arteries.Percutaneous coronary intervention will be indicated when a culprit lesion is identified, with stenosis diameter severity ≥ 70%, with high probability of angiographic success, being ideally performed immediately after coronary angiography and left ventriculography. Patients with multiarterial coronary disease will be submitted to percutaneous coronary intervention after agreement among cardiologist, interventional cardiologist and thoracic surgeon. Procedures will be performed according to recommendations and provisions of current guidelines.

Arms	Assigned Interventions
Active Comparator: Transfemoral approach Transfemoral approach percutaneous coronary intervention using the AngioSeal vascular closure device STS Plus Platform to obtain homeostasis	Procedure/Surgery: Percutaneous coronary intervention Both transradial and transfemoral coronary angiography will be performed by the Judkins technique using arterial introducers with 6 French diameter and pre-molded catheters for selective catheterization of left and right coronary arteries.Percutaneous coronary intervention will be indicated when a culprit lesion is identified, with stenosis diameter severity ≥ 70%, with high probability of angiographic success, being ideally performed immediately after coronary angiography and left ventriculography. Patients with multiarterial coronary disease will be submitted to percutaneous coronary intervention after agreement among cardiologist, interventional cardiologist and thoracic surgeon. Procedures will be performed according to recommendations and provisions of current guidelines.

Antithrombotic therapy and percutaneous or surgical myocardial revascularization procedures are the basis of the treatment of patients admitted with non-ST-segment elevation acute coronary syndrome. However, the desired reduction of the recurrence of ischemic events has as complication an increased incidence of bleeding. Since arterial puncture followed by the insertion of an introducer has become the standard method to perform invasive cardiovascular procedures, complications related to vascular access have become an important bleeding site.

Among the strategies to decrease vascular complications, the transradial approach is a well stablished alternative to the transfemoral approach. For its part, vascular closure devices were introduced to decrease vascular complications, homeostasis time and ambulation time of patients submitted to invasive procedures by the transfemoral access. Rapidly incorporated to the clinical practice, such devices to date have shown conflicting results with regard to their safety and efficacy. The inconsistency of data proving its safety limits its routine adoption as strategy to prevent vascular complications, requiring evidences through adequately designed randomized studies for this end.

Eligibility

Ages Eligible for Study: 18 Years and older
Genders Eligible for Study: Both

Inclusion Criteria:

- Non-ST-segment elevation ACS patients [ischemic symptoms suspicious of non-ST-segment elevation ACS (unstable angina or non-ST-segment elevation AMI) defined as clinical presentation compatible with a new manifestation of worsening of chest pain characteristic of ischemia, at rest or at minimum effort, lasting more than 10 minutes, and at least one of the following items: (a) ECG changes compatible with new ischemia (ST

segment depression of at least 1 mm, or transient ST segment elevation, or ST segment elevation ≤ 1 mm, or T wave inversion > 2 mm in at least 2 contiguous shunts); (b) cardiac enzymes (CK-MB or troponin T or I) above the upper normality range limit; (c) patients > 60 years of age without ECG or myocardial necrosis markers changes, however with previous documentation of coronary atherosclerotic disease (CAD), confirmed by previous hospitalization due to AMI, previous percutaneous or surgical myocardial revascularization procedure, significant CAD confirmed by coronary angiography, or positive functional test for myocardial ischemia];

- Intention to submit patient to early invasive strategy consisting of coronary angiography immediately followed by PCI, when applicable, in the first 72 hours after admission;
- Signed informed consent;
- Patient eligible for transradial and transfemoral coronary angiography and PCI, being pre-requisites: (a) palpable radial artery with normal Allen test or/and oximetry tests, (b) familiarity of the operator with the radial and femoral techniques using AngioSeal, (c) agreement of the operator to use the access route determined by the randomization process.

Exclusion Criteria:

- Less than 18 years of age;
- Pregnancy;
- Chronic use of vitamin K antagonists or direct thrombin inhibitors, or oral Xa-factor antagonists;
- Hypersensitivity to antiplatelet and/or anticoagulant drugs;
- Active bleeding or high bleeding risk (severe liver failure, active peptic ulcer, creatinine clearance < 30 mL/min, platelets count < 100.000 mm3);
- Uncontrolled systemic hypertension;
- Cardiogenic shock;
- Previous myocardial revascularization surgery with ≥ 1 internal mammary or radial artery graft;
- Documented chronic peripheral arterial disease preventing the use of the femoral technique;
- Severe concomitant disease with life expectancy below 12 months;
- Participation in drug or devices investigative clinical trials in the last 30 days;
- Indication of elective percutaneous coronary intervention to be performed in a moment different from immediately after coronary angiography;
- Medical, geographic or social conditions impairing the participation in the study or inability to understand and sign the informed consent term.

Contacts and Locations

Contacts

Pedro B Andrade, MD	+55 1434548968	pedroberaldo@gmail.com
Mônica A Andrade	+55 1434025561	monicaathanazio@gmail.com

Locations

Brazil

Irmandade da Santa Casa de Misericórdia de Marília — Recruiting
Marília, São Paulo, Brazil, 17515900
Contact: Pedro B Andrade 1434548968 pedroberaldo@gmail.com

Contact: Mônica A Andrade +55 1434025561 monicaathanazio@gmail.com
Principal Investigator: Pedro B Andrade, MD
Sub-Investigator: Marden A Tebet, MD
Sub-Investigator: Luiz A Mattos, MD, phD
Sub-Investigator: André Labrunie, MD, phD

Investigators

Principal Investigator:	Pedro B Andrade, MD	Irmandade da Santa Casa de Misericórdia de Marília

More Information

Responsible Party:	Pedro Beraldo de Andrade, MD, Irmandade Santa Casa Misericórdia Marília
Study ID Numbers:	ISCMM-01 PBA-1 [ISCMM-PBA]
Health Authority:	Brazil: National Health Surveillance Agency

8.3 APÊNDICE C - Termo de Consentimento Livre e Esclarecido

SECRETARIA DE ESTADO DA SAÚDE
Coordenadoria de Serviços de Saúde
INSTITUTO DANTE PAZZANESE DE CARDIOLOGIA

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

Título: "Estudo randomizado de não-inferioridade entre a técnica femoral com dispositivo de hemostasia e reparo percutâneo Angio-Seal™ e a técnica radial na prevenção de complicações no acesso vascular em pacientes com síndrome coronária aguda sem supradesnível do segmento ST submetidos à estratégia invasiva precoce"
Pesquisador responsável: Pedro Beraldo de Andrade

Informação ao Paciente

Caro paciente,

Estamos convidando você a participar de um estudo clínico. As informações a seguir explicam o que vai acontecer se você optar por participar. É importante que você leia cuidadosamente estas informações, sinta-se livre para discutir o assunto com seu médico, parentes ou amigos, se desejar. A escolha é inteiramente sua se deve ou não participar. Por favor, faça as perguntas que quiser sobre a pesquisa e iremos fornecer-lhe as respostas para permitir que você faça a sua escolha a favor ou contra a sua participação neste estudo.

Qual o objetivo deste estudo?

Este estudo irá comparar duas técnicas já amplamente utilizadas para a realização de cateterismo cardíaco e/ou angioplastia coronária, com o objetivo de determinar se as mesmas são equivalentes quanto à redução de complicações vasculares (por exemplo, formação de hematoma, dor, sangramento, necessidade de cirurgia) no local onde o exame será feito. Uma técnica, chamada radial, utilizará uma artéria que passa pelo antebraço e punho, e com o uso dos cateteres, possibilita que alcancemos o coração e suas artérias, as coronárias. Ao término do exame, será aplicada uma pulseira com um pequeno balão no punho, que apertará o local do orifício da agulha, comprimindo a artéria radial até que esta pare de sangrar. A outra técnica, chamada femoral, utilizará uma artéria da virilha para a passagem dos cateteres, também chegando até o coração. Quando concluído o procedimento, o vazamento de sangue será interrompido através de um dispositivo que fecha o orifício feito na artéria, com uma espécie de cola, que

Av. Dr. Dante Pazzanese, 500 • Ibirapuera • São Paulo – SP • CEP: 04012-909 • Fone: (11) 5085 6000 • E-mail: email@dantepazzanese.org.br

depois desaparece, sem a necessidade do médico ficar apertando a região com as mãos, ou que o paciente tenha de ficar deitado e imóvel por um período longo de tempo.

Por que eu fui convidado a participar?

Você foi internado no hospital com o diagnóstico de angina instável ou infarto agudo do miocárdio. As regras atuais que orientam o tratamento de pacientes que apresentam diagnóstico semelhante ao seu recomendam a realização de um cateterismo cardíaco. A partir do resultado do cateterismo, o médico que lhe acompanha decidirá a melhor forma de tratamento, que pode ser apenas o uso de medicações, a indicação de angioplastia coronária, ou de cirurgia cardíaca. Todos os pacientes que apresentarem indicação para a realização de um cateterismo cardíaco, na vigência de angina instável ou infarto agudo do miocárdio, serão convidados a participar deste estudo.

O que vai acontecer comigo se eu decidir participar?

Você será sorteado para realizar o cateterismo pela técnica radial (punho) ou femoral (virilha). A sua participação não implicará qualquer teste adicional ou ida ao hospital além daqueles realizados rotineiramente. A equipe do estudo irá coletar informações sobre seu histórico clínico e os detalhes do procedimento a que você será submetido. Após a alta hospitalar, você deverá comparecer em um retorno médico no hospital 15 dias após a realização do cateterismo, para avaliarmos como você está clinicamente.

Tratamentos alternativos

Entre as técnicas alternativas àquelas expostas para a realização de um cateterismo cardíaco e/ou angioplastia coronária encontram-se:

- Femoral (virilha), apertando-se o local do exame com as mãos quando terminar o procedimento, sendo necessário um período de 4-6 horas de repouso na cama sem movimentar as pernas;
- Sones (prega do cotovelo), fazendo-se um corte com bisturi no local e dando pontos para fechar o orifício da artéria e da pele no final do exame.

Quais são os possíveis efeitos colaterais ou riscos da minha participação?

O estudo não traz riscos adicionais ao paciente, uma vez que as técnicas que serão comparadas já estão amplamente testadas na prática clínica e aprovadas para utilização em pacientes submetidos a cateterismo cardíaco e/ou angioplastia coronária. Os riscos associados ao procedimento, embora infrequentes, incluem: dor local (1-5%), formação de hematoma (3-5%), queda de pressão (1-3%), febre e tremores (<0,5%), alergia (<0,5%), infecção no local da punção arterial (<1%), arritmias (3-5%), insuficiência renal (1%), infarto agudo (<0,5%), derrame (<0,5%), cirurgia cardíaca de emergência (<0,02%), ou morte (<0,01%).

Quais são os possíveis benefícios da minha participação?

As duas técnicas que serão avaliadas comprovadamente proporcionam maior conforto ao paciente e menor tempo de repouso na cama. Não existem benefícios diretos pela sua participação neste estudo. Entretanto, os resultados serão usados para avaliações científicas que podem contribuir para o aumento do conhecimento, dentro da comunidade médica, das melhores estratégias para a realização de um cateterismo cardíaco e angioplastia coronária.

Eu preciso participar?

A sua participação é inteiramente voluntária. Cabe a você decidir se quer ou não participar. Se você decidir participar você terá que assinar este termo de consentimento livre e esclarecido e receber uma cópia do mesmo. Se decidir não participar, você não perderá qualquer benefício ao qual você tem direito e seu acesso não será negado a outros tratamentos. Você pode decidir interromper sua participação em qualquer momento, sem penalidade ou perda de benefícios. Mesmo se você concordar em participar poderá retirar-se do estudo a qualquer momento. Você será avisado se houver novas informações sobre este estudo que possam afetar sua decisão de continuar a participar.

Confidencialidade

SECRETARIA DE ESTADO DA SAÚDE
Coordenadoria de Serviços de Saúde
INSTITUTO DANTE PAZZANESE DE CARDIOLOGIA

Todos os registros são mantidos em sigilo. Em algum momento seus registros serão verificados pela equipe do estudo, e se necessário, também pelas autoridades do governo local e pelo Comitê de Ética, na presença de seu médico ou um representante da equipe médica. Os dados científicos gerados a partir deste estudo podem ser apresentados ou publicados. Em qualquer uma destas situações a sua identidade será sempre mantida no anonimato.

Compensação

Você não receberá nenhum pagamento por participar deste estudo.

Assistência em Caso de Danos

Caso seja confirmado que você sofreu algum dano devido à sua participação nesta pesquisa, lhe será garantida assistência integral.

Perguntas

Se você tiver quaisquer dúvidas sobre o estudo entre em contato com:

Nome do investigador: Pedro Beraldo de Andrade

Instituição: Santa Casa de Marília

Telefone: (14) 3402-5561

Se você tiver qualquer dúvida sobre os seus direitos como sujeito de pesquisa, entre em contato com o Comitê de Ética em Pesquisa do Instituto Dante Pazzanese de Cardiologia, pelo telefone: (11) 6085-6040.

SECRETARIA DE ESTADO DA SAÚDE
Coordenadoria de Serviços de Saúde
INSTITUTO DANTE PAZZANESE DE CARDIOLOGIA

DECLARAÇÃO DE CONSENTIMENTO

Antes de assinar este documento de consentimento, eu tenho a certeza que discuti a minha participação neste estudo com o meu médico e que todas as minhas dúvidas foram abordadas.

Entendo que o objetivo deste estudo é comparar duas estratégias para a realização de cateterismo cardíaco e/ou angioplastia coronária visando a redução de complicações no local da punção arterial. O estudo incluirá o acompanhamento durante o período de internação hospitalar.

Fui informado de que o Comitê de Ética analisou o projeto e emitiu um parecer favorável. Todos os documentos que pertencem ao meu prontuário são protegidos pelo sigilo profissional e permanecerão estritamente confidenciais.

Eu li, discuti e compreendi as informações presentes neste documento e aceito participar voluntariamente deste estudo.

Assinatura do paciente	Nome por extenso do paciente	Data
Assinatura da testemunha	Nome por extenso da testemunha	Data
Assinatura da pessoa que obteve o consentimento		Data
Nome por extenso e título da pessoa que obteve o consentimento		

Av. Dr. Dante Pazzanese, 500 • Ibirapuera • São Paulo – SP • CEP: 04012-909 • Fone: (11) 5085 6000 • E-mail: email@dantepazzanese.org.br