



Utilização de vasopressores no pós-operatório: um estudo prospetivo observacional internacional

'SQUEEZE'

Protocolo

Título curto / Identificador	Squeeze
Tipo de projeto de investigação	Estudo de coorte multicentrico
ClinicalTrials.gov ID	NCT03805230
Patrocinador/Financiamento:	<i>European Society of Anaesthesiology (ESA)</i> Rue des Comédiens 24, 1000 Brussels, Belgium Telefone: +32 2 743 3290 E-mail: research@esahq.org
Investigadores chefes:	Dr Ib Jammer Bergen, Norway Dr Ben Creagh-Brown Guildford, UK



ACESSO AOS DOCUMENTOS DE INVESTIGAÇÃO

A informação que se encontra neste documento é confidencial e propriedade da *European Society of Anaesthesiology*, Rue des Comédiens 24, 1000 Brussels, Belgium. A informação não deverá – total ou parcialmente – ser transmitida, reproduzida, publicada, ou fornecida a outros que não façam parte da Comissão de Ética para Investigação ou Autoridades Reguladoras sem a autorização escrita prévia do patrocinador exceto para a obtenção de consentimento informado daqueles que participam no estudo.



FOLHA DE ASSINATURAS DO PROTOCOLO

Investigadores Chefes		
Nome	Assinatura	Data
Ib Jammer, Bergen		
Ben Creagh-Brown, Guildford		
Comité de Orientação do estudo (COE), inclui Investigadores Chefes secundários		
Nome	Assinatura	Data
Professor Lui Forni, Guildford		
Professor Ramani Moonesinghe, London		
Hannah Wunsch, Toronto		
Anil Gupta, Sweden		
Estatista do estudo		
Nome	Assinatura	Data
Peter Martin, London		
Patrocinador		
Nome	Assinatura	Data
Pierre Harlet Research and Clinical Trial Coordinator – Research Team Leader European Society of Anaesthesiology 24 rue des Comédiens 1000 Brussels, Belgium		



TABLE OF CONTENTS

1. PATROCÍNIO	10
2. ASPETOS ÉTICOS E REGULATÓRIOS.....	11
2.1 Conduta Ética do Estudo	11
2.2 Categorização do risco	11
2.3 Conselho de Revisão Institucional (CRI) ou equivalente	11
2.4 Informação aos Participantes e Consentimento Informado	11
2.5 Privacidade do participante	12
2.6 Considerações internacionais	13
2.7 Finalização precoce do projeto	13
2.8 Retificações e Alterações	13
3. INTRODUÇÃO	14
3.1 Contexto Científico.....	14
3.2 Racional do estudo.....	15
3.3 Informação piloto - 1.....	15
3.4 Informação piloto - 2.....	16
4. QUSETÕES DA INVESTIGAÇÃO E OBJETIVOS.....	17
4.1 Definições.....	17
4.2 Perguntas de investigação.....	18
4.3 Objetivos (O que queremos fazer).....	18
5. DESENHO DO PROJETO	18
5.1 Tipo de investigação e desenho geral do projeto	18
6. POPULAÇÃO DO PROJETO.....	19
6.1 Coorte A.....	19
Critérios de inclusão	19
Critérios de exclusão	19



6.2	Coorte B.....	19
	Critérios de inclusão.....	19
	Critérios de exclusão.....	19
6.3	Recrutamento e monitorização.....	20
7.	Avaliações.....	21
7.1	Avaliação do desfecho do objetivo primário.....	21
7.2	Avaliação do desfecho dos objetivos secundários.....	22
7.3	Conjunto de informação.....	22
7.4	Avaliação dos objetivos opcionais.....	22
7.5	Estudos translacionais.....	23
7.6	Métodos para minimizar viés.....	23
8.	LOGÍSTICA DA ENTREGA.....	24
8.1	Centros do estudo e o papel dos coordenadores nacionais (CN) e dos investigadores locais principais (IP).....	24
8.2	Marcos e cronograma planeado.....	25
8.3	Avaliação da segurança e notificação.....	25
	METODOLOGIA DA ESTATÍSTICA.....	26
8.4	Determinação do Tamanho da Amostra.....	26
8.5	Análises planeadas.....	26
9.	GESTÃO DA INFORMAÇÃO E DA QUALIDADE.....	28
9.1	Qualidade da informação.....	28
9.2	Manuseamento da informação e manutenção de registos / arquivo.....	28
9.3	Confidencialidade e Proteção de Dados.....	29
10.	POLÍTICA DE PUBLICAÇÃO E DE DISSEMINAÇÃO.....	30
10.1	Publicação de resultados.....	30
10.2	Análise secundária e partilha de informação.....	30
11.	FINANCIAMENTO E APOIO.....	31



12.	SEGURO	31
13.	REFERÊNCIAS	32



1. SUMÁRIO

Título do Projeto:	Utilização de vasopressores no pós-operatório: um estudo prospetivo observacional internacional
Título curto:	Squeeze
CTGOV ID	NCT03805230
Versão/Data:	1.0 / 23 de Setembro de 2019 (tradução para Português) 1.11 / 21 Maio de 2019 (original em Inglês)
Desenho do projeto:	Estudo prospetivo observacional internacional
Bases e racional:	<p>A hipotensão no pós-operatório é uma ocorrência comum após cirurgia não-cardíaca major. Os doentes recetores de vasopressores em perfusão no pós-operatório são considerados como indicador substituto de vasodilatação significativa. A incidência da perfusão de vasopressores no pós-operatório nunca foi descrita.</p> <p>Existe evidência díspar acerca da gestão da hipotensão do pós-operatório entre centros, países e continentes. Colocamos a hipótese de que existe variação na incidência de disfunção de órgão, do suporte orgânico e nos desfechos clínicos nos doentes tratados com terapêutica vasopressora no pós-operatório.</p>
Objetivo(s):	<p>Determinar que proporção de doentes recebem perfusão de vasopressores no pós-operatório, a incidência de disfunção orgânica associada e o desfecho clínico.</p> <p>Identificar fatores na variação dos cuidados (doente, condições, cirurgia, e gestão no intra-operatório), que estão associados à administração de perfusão de vasopressores no pós-operatório.</p>
Desfecho(s):	Desfecho primário: Prevalência da utilização de vasopressores no pós-operatório de uma população submetida a cirurgia não-cardíaca.
Critérios de inclusão/Exclusão:	<p>Inclusão: Todos os adultos (>18 anos) submetidos a cirurgia não-cardíaca.</p> <p>Exclusão: Cirurgia cardiotorácica, obstétrica e cirurgia de ambulatório.</p>



Número de participantes	“Amostra de conveniência” de aproximadamente 40.000 doentes na coorte A, 12.800 doentes na coorte B
Duração do Projeto, calendário	Outono de 2018: Questionário eletrónico sobre práticas atuais e divulgação. Primavera de 2019 – Outono 2019: Recrutamento de potenciais investigadores. Submissão à comissão de ética nacional. A partir da primavera de 2020: Início da inclusão de doentes na coorte A e B A partir da primavera de 2021: Análise de informação e escrita do manuscrito Final de 2021: Submissão do artigo de investigação primário



Acrónimos

AUC	Área por baixo da curva
CN	Coordenador Nacional
COE	Comissão de orientação do estudo
CRF	<i>Case Report Form</i>
eCRF	<i>Case Report Form</i> eletrónico
CTN	<i>Clinical Trial Network</i>
DCI	Documento de consentimento informado
EPCO	<i>European Perioperative Clinical Outcome definitions</i>
ESA	<i>European Society of Anaesthesiology</i>
EuSOS	<i>European Surgical Outcome Study</i>
IC	Intervalo(s) de confiança
ICH-GCP	<i>International Council for Harmonisation - Good Clinical Practice</i>
IP	Investigador Principal
IRB	<i>Internal review board</i>
OR	<i>Odds ratio</i>
PAM	Pressão arterial média
RAG	Reação adversa grave
ROC	<i>Receiver operating characteristics (curva)</i>
RR	Risco Relativo
SOP	<i>Standard operational procedure</i>
UCI	Unidade de Cuidados Intensivos



1. PATROCÍNIO

Squeeze é patrocinado por uma bolsa da *European Society of Anaesthesiologists Clinical Trial Network* (ESA CTN). O objetivo da *European Society of Anaesthesiology Clinical Trial Network* é fornecer a infraestrutura de investigação clínica nos campos da Anestesia, Dor, Cuidados Intensivos e Medicina de Emergência através de estudos colaborativos europeus transnacionais.

A *Clinical Trial Network of the European Society of Anaesthesiology* pode ser contactada via:

Pierre Harlet, study coordinator

ESA Research Department

European Society of Anaesthesiology

Rue des Comédiens 24

1000 Brussels, Belgium

Tel: +32 2 743 32 91

Fax: +32 2 743 32 98

E-mail: research@esahq.org ; squeeze@esahq.org



2. ASPETOS ÉTICOS E REGULATÓRIOS

2.1 Conduta Ética do Estudo

O projeto de investigação será realizado de acordo com o plano de investigação e os princípios enunciados na versão atual da Declaração de Helsínquia (emenda 2013) da *World Medical Association* e as normas E6(R2) da *ICH-GCP*. Requisitos nacionais específicos ou das autoridades reguladoras locais serão seguidas e aplicadas.

2.2 Categorização de risco

Squeeze é um estudo de coorte prospetivo de recolha de informação clínica em doentes submetidos a cirurgia não-cardíaca. Nenhuma atitude de investigação está programada, e todos os doentes irão receber os cuidados habituais de acordo com as práticas institucionais.

Alguns países podem decidir contribuir com informação adicional neste estudo, nomeadamente quanto ao desfecho clínico, adicionar amostras biológicas ou avaliações fisiológicas para adicionar aspetos translacionais – detalhes desses estudos serão fornecidos fora deste protocolo principal.

2.3 Conselho de revisão institucional (IRB) ou equivalente

Em todos os casos, antes do início do estudo, o Investigador Principal (IP) local em cada centro tem de contactar o Coordenador Nacional (CN) para assegurar que eles seguiram os passos necessários para obtenção de autorização das entidades nacionais/regionais/locais que permitam a realização do estudo de investigação. Nenhuma alteração substancial será feita ao protocolo sem ter sido aprovado anteriormente pelo IRB, exceto quando necessário eliminar riscos imediatos para os participantes do estudo.

2.4 Informação aos Participantes e Consentimento Informado

Existem três abordagens antecipadas:

1. Este estudo pode ser considerado constituir investigação que necessita de consentimento individual do doente
2. Em alguns países pode ser possível conseguir dispensa do consentimento informado individual do doente por parte de uma autoridade reguladora apropriada – no Reino Unido é a *Confidentiality Advisory Group (CAG) of the Health Research Authority (HRA)*.
3. Em alguns países pode ser considerado que, como não há intervenção e a informação recolhida ser de rotina e apenas informação pseudonimizada sairá do hospital, pode não ser necessário CI.

O COE considera que a abordagem ideal é dispensa de consentimento informado (2, de cima) porque esta minimiza o risco de viés. Esta abordagem foi adotada no estudo nacional do Reino Unido SNAP-2 em 2017 bem como globalmente no *International Surgical Outcomes Study*^{1,2}. Doentes com risco



acrescido de receberem vasopressores no pós-operatório são provavelmente aqueles que estarão mais gravemente doentes, possivelmente com *delirium* ou submetidos a cirurgia emergente – condições que predisponham dificuldades em obter consentimento informado. Por isso, obrigar ao consentimento informado individual pode excluir sistematicamente doentes de grande interesse e, conseqüentemente, minimizar a capacidade de generalizar os nossos achados. Diferenças significativas entre participantes e não participantes podem comprometer a validade dos resultados dos estudos observacionais³.

Procedimentos para obtenção do consentimento informado e fornecimento de informação dos doentes será feita de acordo com as práticas locais. Se aplicável (1, de cima), o consentimento dos doentes será realizado da seguinte forma: antes da cirurgia, será apresentado ao doente o DCI aprovado pelo IRB, fornecendo tempo e informação suficiente para o participante realizar uma decisão informada sobre a sua participação no estudo, ex. explicando a natureza do estudo, o seu objetivo, os procedimentos envolvidos, a duração prevista, os riscos e benefícios potenciais e algum desconforto que advenha da sua participação. Cada participante será informado que a sua participação no estudo é voluntária e que ele/ela pode sair do estudo em qualquer momento e sem ter de fornecer explicações; que a saída do estudo não afetará o/a seu/sua tratamento e assistência médica subsequente e que mais nenhuma informação será recolhida; a informação já recolhida entretanto será codificada e pseudonimizada e a análise pode ser feita até ao ponto da recolha de dados.

O participante será informado que o seu/a sua informação médica será examinada por indivíduos autorizados para além do seu médico assistente. O participante irá ler e considerar o documento e ser-lhe-á dada oportunidade para perguntar questões antes de datar e assinar o DCI, sendo fornecida uma cópia assinada do documento. Os doentes confirmarão que lhes foi fornecido o tempo adequado para chegar a uma decisão. O DCI tem de estar igualmente datado e assinado pelo investigador (ou alguém designado) e será guardado como parte dos registos do estudo.

O patrocinador fornece modelos de folhas de informação para os doentes e de DCI.

2.5 Privacidade do participante

O investigador afirma e segue o princípio do direito à privacidade do participante e deve respeitar as leis da privacidade em vigor. Especificamente, o anonimato dos participantes deve ser garantido quando apresentada informação em encontros científicos ou publicações em jornais científicos.

Informação médica individual obtida por este estudo é considerada confidencial e a divulgação a entidades terceiras é proibida. A confidencialidade da pessoa será ainda mais assegurada através da utilização de identificação por numeração codificada e apenas informação pseudonimizada será registada na base de dados central.

Para verificação dos dados, os representantes do patrocinador ou da comissão de ética podem pedir acesso direto a partes do registo médico relevante para o estudo, incluindo história médica do doente.



2.6 Considerações internacionais

Este estudo irá permitir indivíduos de todos os países a expressar interesse em participar, contando que eles possam assegurar o COE e a ESA que têm capacidade para seguir o estudo de acordo com os padrões apropriados e ter uma amostra representativa da população de vários hospitais do país.

No entanto, como este estudo é financiado e apoiado por uma organização Europeia, a prioridade é considerar ambientes de cuidados de saúde que sejam mais similares à Europa (sabendo que na Europa existe um grau de variação). Informação de doentes em todos os países pertencentes ao Concelho Europeu (47 estados membros), Canadá, EUA, Austrália e Nova Zelândia serão analisados e relatados no manuscrito principal.

Informação de outros continentes (Africa, Asia, América do Sul) não são menos importantes, mas será relatada separadamente para evitar considerar juntamente ambientes de sistemas de saúde incomparáveis. Por exemplo, comparar doentes inscritos no *African Surgical Outcomes Study* (ASOS⁴) com aquelas no *Europe Surgical Outcomes Study* (EuSOS) apresentam grandes diferenças.

Informação a nível de países será comparada e apresentada com sensibilidade e com ênfase adequada às limitações inerentes destas comparações, incluindo diferenças internacionais nos padrões de doença cirúrgica e do traçado genético, bem como sistemas de cuidados de saúde. Comparações serão feitas entre países agrupados por rendimento (alto/médio/baixo-rendimento, de acordo com *worldbank.org*) mas aceitamos que haja limitações significativas nesta metodologia.

Se houver interesse suficiente de um continente com um líder com experiência adequada que deseje coordenar a atividade na sua região, então o COE e a ESA irão avaliar a sua proposta favoravelmente e isto poderá resultar numa análise e manuscrito distinto.

2.7 Finalização precoce do projeto

Como um estudo observacional, a finalização prematura do estudo resultante de questões éticas ou de segurança são muito pouco prováveis. No caso de recrutamento de participantes insuficientes, o período de estudo pode ser prolongado até chegar ao tamanho da amostra calculada de 40,000 doentes.

2.8 Retificações e Alterações

Apenas o COE ou pessoas delegadas pela COE têm o direito de retificar o protocolo. Coordenadores Nacionais (CN) e Investigadores Principais (IP) locais irão receber notificação atempada de alterações e ser-lhes-á pedido para submeter localmente as retificações. O documento escrito da aprovação das retificações será entregue ao patrocinador e retificações substanciais ao protocolo serão apenas implementadas após o parecer local favorável necessário. Tendo em conta a natureza observacional do estudo, a necessidade de desvio do protocolo do projeto para proteção de direitos, segurança e bem-estar dos humanos sem anterior aprovação do patrocinados e o IRB parece remota. Estes desvios têm de ser documentados e relatados ao patrocinados e ao IRB o mais brevemente possível.



3. INTRODUÇÃO

3.1 Contexto Científico

Hipotensão no pós-operatório

A hipotensão no pós-operatório é uma ocorrência comum após cirurgia major não-cardíaca. Os clínicos avaliam rotineiramente os doentes para determinar a(s) causa(s) e iniciar terapêutica apropriada. A hipotensão no pós-operatório resulta frequentemente da combinação entre a diminuição da pré-carga (tipicamente devido a hipovolémia relativa, potencialmente por hemorragia ou redistribuição de fluidos) ou diminuição da pós-carga. Menos frequentemente podem existir alterações na contractilidade cardíaca. A diminuição da pós-carga, também conhecido como vasodilatação, é frequentemente devido a efeito de fármacos, anestesia do neuroeixo ou a inflamação sistêmica, e pode ser resistente ao tratamento ou ainda prolongá-lo.⁶

Vasoplegia e perfusão de vasopressores

Não é certo que a vasoplegia corresponda ao extremo do espectro da vasodilatação ou que seja um mecanismo fisiopatológico distinto que represente uma falha descontrolada da homeostasia vascular. Apesar de mais comum após cirurgia cardíaca, a vasoplegia também ocorre após cirurgia não-cardíaca major, particularmente quando há hemorragia significativa e transfusão⁶. O débito cardíaco não é frequentemente medido no pós-operatório, mas quando medido, a vasoplegia do pós-operatório é caracterizada por baixa resistência vascular sistêmica, com débito cardíaco normal ou aumentado. Após exclusão de hipovolémia como fator principal a contribuir para a hipotensão, tipicamente após a administração de fluidos intravenosos, é frequente a utilização de fármacos vasopressores (também conhecidos por vasoconstritores) para contrapor a vasodilatação. Doses intermitentes de fármacos de ação curta (“*bolus*”) tem desvantagens claras e, por isso, muitos clínicos optam por utilizar vasopressores em perfusão.

A anestesia epidural é reconhecida como causa de vasodilatação e é frequentemente contrabalançada com a utilização em perfusão de baixas doses de vasopressores. Os doentes que recebem perfusão de doses mais elevadas de vasopressores no pós-operatório para manter pressões arteriais médias (PAM) adequadas podem ser razoavelmente caracterizados como tendo vasoplegia do pós-operatório. A principal limitação para esta assunção é o pré-requisito de exclusão de hipovolémia - no entanto não há nenhum método absoluto para determinar se tal pré-requisito foi conseguido. Neste estudo, os recetores de perfusões de vasopressores são considerados como indicador de vasodilatação significativa. Em alguns ambientes de cuidados de saúde, a utilização de vasopressores no período pós-operatório para suporte tensional após a otimização do status de fluidos é vulgar. A incidência de doentes recetores de perfusão de vasopressores no pós-operatório (PVP) nunca foi descrita.



3.2 Racional do estudo

Existe evidência de variação substancial entre centros, países e continentes, na gestão da hipotensão no pós-operatório. A variação verifica-se na avaliação (débito cardíaco ou monitorização invasiva), do ambiente (unidades de cuidados pós-anestésicos, unidades de cuidados intermédios, UCIs) e de gestão (utilização e escolha de fluidos e vasopressores/inotrópicos). Nós colocamos a hipótese de que existe também variação na incidência de disfunção orgânica e do uso de suporte orgânico, e nos desfechos clínicos incluindo duração do internamento e mortalidade.

Em contraste com o choque séptico, não existe definição uniforme de vasoplegia do pós-operatório. O recetor de alguma quantidade de vasopressor pode proporcionar uma definição dicotómica do objetivo, mas a limitação seria a incapacidade de diferenciar os graus de vasodilatação. A utilização de um *cut-off* por dose de vasopressor perfundido para determinar uma definição é, desconfortavelmente, arbitrária.

Existiram ensaios de diferentes vasopressores para tratar a vasoplegia do pós-operatório em doentes submetidos a cirurgia cardíaca⁷ e, no presente estudo, tencionamos recolher informação para que sirva de base para o desenho de um futuro ensaio em cirurgia não-cardíaca.

3.3 Informação piloto - 1

O *European Surgical Outcomes Study* (EuSOS) relatou no *Lancet* em 2012 uma publicação denominada “*Mortality after surgery in Europe: a 7 day cohort study*”⁵. Foi recolhida informação de 46,539 doentes, incluindo 3599 que foram referenciados para UCIs no pós-operatório. A folha para reportar casos (CRF) incluía informação sobre a utilização de vasopressores (e inotrópicos) no pós-operatório que não foi analisada ou relatada. Com permissão, realizámos uma análise secundária desta informação e encontramos que: 2.7% dos doentes receberam vasopressor ou inotrópico dentro de 24h após a cirurgia; havia uma variação significativa entre países (de 0.0 a 6.3%); 75% destes doentes foram admitidos em ambiente de UCI; e o fármaco vasoativo mais utilizado foi a noradrenalina.

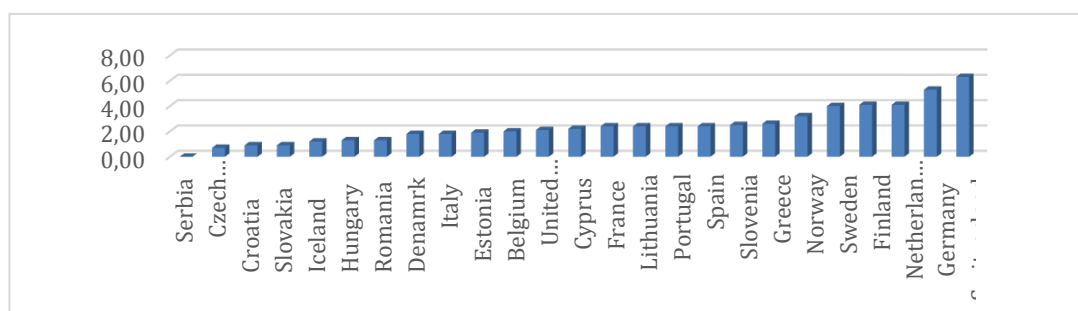


Figura 1: Análise secundária não publicada da informação do EuSOS. Recetores de perfusão de vasopressores ou inotrópicos dentro de 24h após a cirurgia



3.4 Informação piloto - 2

Entre Julho de 2018 e Fevereiro de 2019, convidamos todos os membros da ESA e ESICM respetivamente a participarem num “micro-inquérito” que levantava cinco questões muito curtas. Recebemos 2052 respostas completas de 102 países:

- Quem respondeu indicou que 22% frequentemente e 58% ocasionalmente, encontram doentes a receberem perfusões de vasopressores no pós-operatório. 20% dos que responderam consideram isso um evento raro.
- O vasopressor utilizado mais frequentemente, em ordem decrescente de frequência, foi noradrenalina e fenilefrina.



4. QUESTÕES DA INVESTIGAÇÃO E OBJETIVOS

4.1 Definições

Definição: A perfusão de vasopressores no pós-operatório (PVP) é definida, de acordo com o objetivo deste estudo, como a perfusão contínua de um fármaco com efeito predominante vasoconstritor (vasopressor). Por isso, doses repetidas de *bolus* intravenosos são excluídas, bem como a perfusão de um fármaco com ação predominantemente inotrópica positiva (sem vasopressor associado). Adicionalmente, não estamos interessados em perfusões de vasopressores que são utilizados no intra-operatório para contrabalançar os efeitos da anestesia geral (ou anestesia loco-regional) e porque este efeito pode demorar tempo a resolver, qualquer perfusão de vasopressor na primeira hora após a cirurgia é igualmente excluído – exceto se continuar após uma hora do fim da cirurgia. Perfusão de vasopressores que são iniciados mais de 24h após o fim de cirurgia são também excluídos desta definição. Perfusões de vasopressores que começam antes da cirurgia só serão também incluídos se cumprirem os critérios anteriores.

Fármacos vasoativos, agrupados de acordo com a sua ação predominante

Vasopressor	Predominantemente não vasopressor
<ul style="list-style-type: none">• Dopamina• Adrenalina• Metaraminol• Noradrenalina• Fenilefrina• Vasopressina ou Terlipressina• Akrinor®• Angiotensina II	<ul style="list-style-type: none">• Atropina• Dobutamina• Efedrina• Etilefrine• Glicopirrolato• Nitratos• Milrinona

Tabla 1: Classificação de fármacos vasoativos. Aceitamos que muitos fármacos apresentam ações mistas.



4.2 Perguntas de investigação

- Que proporção de doentes recebe PVP?
- No que diz respeito a estes doentes:
 - Qual é a incidência de disfunção de órgão associada e quais os seus desfechos clínicos?
 - Existe variação na incidência entre diferentes ambientes de cuidados de saúde?
 - Quais os fatores (doente, condição, cirurgia e gestão no intra-operatório), a que estão associados à administração de perfusão de vasopressores no pós-operatório?
- Na gestão de doentes com PVP após a cirurgia, existe variação nas práticas entre doentes, hospitais e países?
 - Terão estas variações alguma relação com os desfechos clínicos?
- Qual o impacto na economia da saúde associada à terapêutica com vasopressores no pós-operatório?

4.3 Objetivos (O que queremos fazer)

- Determinar as características associadas aos doentes recetores de PVP – doente, condição, cirurgia e gestão no intra-operatório.
- Caracterizar a variabilidade entre ambientes de cuidados de saúde e hospitais (não entre clínicos) na utilização de PVP.
- Nos doentes que recebem PVP, determinar a dose, a duração da terapêutica e os desfechos clínicos.

5. DESENHO DO PROJETO

5.1 Tipo de investigação e desenho geral do projeto

Squeeze é um estudo de coorte prospetivo, internacional, multicêntrico.



6. POPULAÇÃO DO PROJETO

Vamos recrutar duas coortes de doentes.

6.1 Coorte A

A coorte A vai incluir todos os doentes admitidos nos hospitais que participam no estudo durante sete dias consecutivos com os seguintes critérios de inclusão e exclusão:

Critérios de inclusão	Critérios de exclusão
<ol style="list-style-type: none">1. Realização de cirurgia (pode ser eletiva ou de urgência)2. Sem plano de voltar ao domicílio no dia da cirurgia. (Sem cirurgia de ambulatório)3. Idade \geq 18 anos no dia da cirurgia	<ol style="list-style-type: none">1. Cirurgia cardíaca2. Cirurgia obstétrica3. Cirurgia de transplante4. Perfusão no pré-operatório de fármacos vasoativos de longa duração, por exemplo epoprostenol (prostaciclina)5. Suporte circulatório mecânico: dispositivo de assistência ventricular, balão de contrapulsão intra-aórtico, coração artificial ou similar.6. Já estar inscrito no Squeeze.

6.2 Coorte B

A coorte B irá incluir 30 doentes consecutivos com **um único critério de inclusão adicional**:

Critérios de inclusão	Critérios de exclusão
<ol style="list-style-type: none">1. Perfusão de vasopressores no pós-operatório (PVP) – tal como definido anteriormente	



6.3 Recrutamento e monitorização

A. A recolha de informação consecutiva de todos os doentes durante um período de sete dias vai requerer recursos humanos significativos. Portanto, o IP vai identificar uma equipa adequada e qualificada que esteja disponível nas horas/dias pré-selecionados. Dados os abrangentes critérios de elegibilidade, a maioria dos doentes com cirurgia agendada será elegível. Antecipamos que apenas uma minoria (<5%) dos doentes da coorte A recebam PVP.

B. Após o recrutamento na coorte A ter terminado, o estudo continuará aberto e a monitorização deverá continuar – procurando ativamente por doentes que preencham os critérios da coorte B (ex. aquelas que recebem PVP). Dependendo das práticas locais e do *case mix*, isto pode demorar meses – período máximo de 12 meses ou até 30 doentes terem sido recrutados, o que ocorrer primeiro. Se o centro desejar recrutar mais de 30 doentes, tal será permitido.



7. AVALIAÇÕES

Todos os doentes terão a sua informação recolhida e introduzida no CRF1. Os doentes que também receberem PVP terão informação adicional recolhida e introduzida no CRF2. Todas as instituições que pretendam recrutar doentes para este estudo terão de completar um “inquérito institucional” para permitir a caracterização do ambiente de cuidados de saúde.

Os Documentos para Reportar Casos (CRF) 1 e 2 estão incluídos no anexos. Os CRFs serão transcritos para um CRF eletrónico (eCRF) fornecido pela ESA CTN.

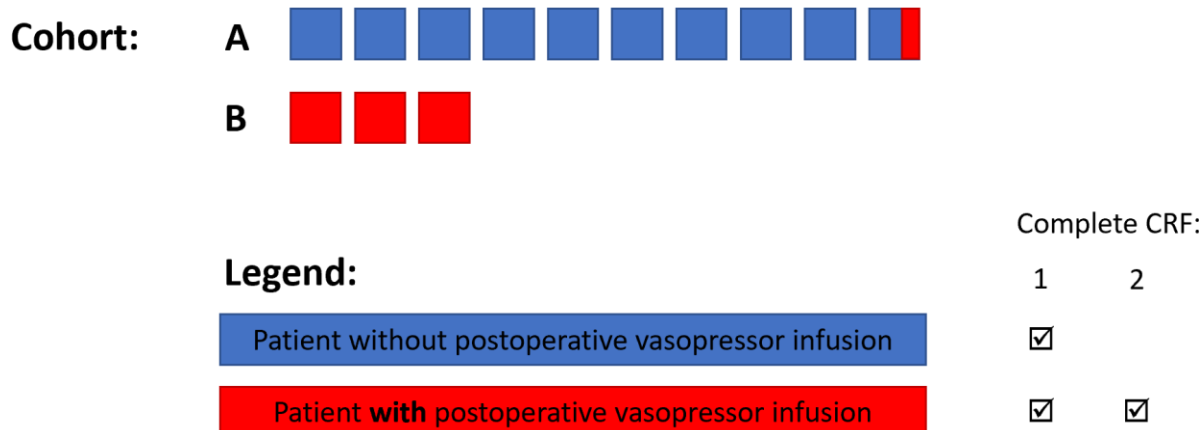


Figura 2: Diferenças entre as coortes A e B, e CRF1 e 2.

Azul: Doentes sem PVP

Vermelho: Doentes com PVP

7.1 Avaliação do desfecho do objetivo primário

Coorte A:

Para a coorte A o objetivo primário é a administração de PVP.

Coorte B (e aqueles na coorte A com PVP):

O objetivo primário será morte antes da alta do hospital de cuidados agudos, até ao 30º dia.



7.2 Avaliação do desfecho dos objetivos secundários

Para todos os doentes, desfechos secundários incluem disfunção de órgão, tempo de internamento, e duração do internamento em cuidados intensivos. Estes ficam registados no CRF1.

Avaliação dos fatores de risco e outras características dos doentes:

- Avaliação de fatores (doente, condição, cirurgia, anestesia) que potencialmente predis põem à PVP – detalhada no CRF1 no anexo (todos da coorte A).
- Descrição da população que recebe vasopressores (alguns da coorte A, todos da B), detalhada no CRF2 do anexo. Isto inclui o tipo de vasopressor utilizado, a dose prescrita e a duração da utilização do suporte vasopressor.

Nenhum teste ou avaliações adicionais serão realizadas. Os desfechos são puramente obtidos por escrutínio dos registos médicos tendo em conta eventos que ocorram durante essa admissão. Como estudo pragmático, vamos recolher informação de desfechos priorizando a facilidade de recolha e sendo o mais objetiva possível – por exemplo, apesar de podermos estar interessados em saber o tipo de complicações pulmonares no pós-operatório, de acordo com objetivos estandardizados recentes das definições da medicina peri-operativa, ou as definições da *EPCO*, é mais fácil o investigador local apurar “ventilação mecânica invasiva / VNI / ambos / nenhum”.

7.3 Conjunto de dados

Um conjunto de dados realista será fundamental para o sucesso desta investigação. Os conjuntos de dados-chave foram identificados, embora não desencorajemos os centros de participar numa recolha de informação mais extensa. Os CN podem pedir para aumentar o número limitado de informação a recolher por forma a contribuir na recolha de informação internacional do Squeeze e para a análise nacional subsequente. Todas as informações pontuais adicionais têm de ser discutidas com o COE.

Informação específica do centro será recolhida uma vez para cada hospital incluindo: Cuidados de saúde secundários / terciários, número de blocos operatórios, número e nível de camas de cuidados intensivos.

7.4 Avaliação dos objetivos opcionais

Em alguns países, o CN entrará em contacto com o COE e será acordado que objetivos adicionais possam ser recolhidos; um protocolo específico do país será redigido. Por exemplo, no Reino Unido teremos o objetivo adicional de:

- Mortalidade a longo-prazo: Estado vital até 5 anos após a cirurgia, da base de dados central do NHS.



7.5 Estudos translacionais

De forma similar, encorajamos os CN a ponderar adicionar recolha de amostras biológicas, ou avaliações fisiológicas a um ou mais dos centros recrutados no seu país. O COE irá considerar todos os pedidos e, potencialmente, apoiará pedidos para fundos adicionais para facilitar a entrega de tais estudos.

Coortes locais ou nacionais que desejem colocar questões e recolhas adicionais de informação enquanto partilham parte das variáveis recolhidas no Squeeze, serão permitidas de acordo com as seguintes condições: nomeação de um patrocinador separado (ex. outro que não a ESA), aprovação independente pela Comissão de Ética, consentimento informado separado, gestão de dados independente, e aprovação da proposta de estudo detalhada pelo COE. O Patrocinador e o COE têm o direito de veto da incorporação de um estudo. Por questões de transparência, o artigo original deve ser referenciado em todos os artigos de análise adicional. Regras de autoria para as potenciais publicações procedentes de tais estudos de coorte adicionais, terão de ser submetidas ao Patrocinador e COE juntamente com a proposta do estudo.

7.6 Métodos para minimizar viés

Viés de seleção será limitado através do processo de pedido de dispensa de consentimento (quando aplicável) e por um curto período de recolha de informação da Coorte A, que foi desenhado para permitir a participação de hospitais na recolha de informação em todos os seus doentes elegíveis dentro da semana de recolha de informação e que terá boa possibilidade de conseguir uma amostra representativa. Viés de informação será limitado através de uma utilização de um fórum robusto sobre como reportar casos incluindo definições claras e específicas. Um plano de análise estatística pré-estabelecido irá assegurar que o erro Tipo 1, fruto de múltiplas hipóteses e testes seja minimizado e controlado.



8. LOGISTICA DA ENTREGA

8.1 Centros do estudo e o papel dos coordenadores nacionais (CN) e dos investigadores locais principais (IP)

Temos o intuito de recrutar o máximo número de centros de países com alto e médio rendimento. Aspiramos em ter pelo menos 20 países. Dentro de cada país tentaremos recrutar o maior número de centros possível. O número de centros irá, inevitavelmente, variar de país para país. O CN irá escrutinar os hospitais potencialmente interessados em participar e assegurará que eles são capazes de recolher a informação necessária – orientação será fornecida. Cada centro deverá recrutar, consecutivamente, todos os doentes durante um período de sete dias, seguida de 30 doentes consecutivos que recebam vasopressores no pós-operatório. Ver o capítulo 5.1 e 5.2 para os critérios de inclusão/exclusão. Recrutar em países de baixo-rendimento foi anteriormente difícil devido a problemas com recursos⁴ mas não serão excluídos de participar.

Visamos cumprir ou exceder este alvo através da ação dos investigadores coordenadores nacionais e pelo apoio de organizações chave como a *European Society of Anaesthesiology* e outras sociedades (*ESICM*).

Centros

O registo dos centros no estudo é realizado online através de uma plataforma dedicada “*Call for Centres form*” no website da ESA. Dentro do período de recrutamento planeado para o Squeeze, o começo do recrutamento de centros individuais (12 meses) será decisão do IP local. O recrutamento continuará até cada centro ter recrutado todos os doentes elegíveis durante uma semana, mais os 30 doentes que recebam vasopressores adicionais ou 12 meses desde o início do período de recruta da coorte B.

Coordenadores nacionais (CN)

Os investigadores coordenadores nacionais são referenciados pela ESA e o COE para liderar o projeto em países individuais e a sua responsabilidade inclui:

- Identificar centros participantes no seu país e recrutar IP locais nos hospitais participantes;
- Auxiliar com a tradução dos documentos do estudo;
- Assegurar o cumprimento do regulamento nacional ou regional e que as respetivas aprovações sejam concedidas antes do início da inclusão de doentes;
- Auxiliar e treinar os IP locais, monitorizando a conduta do estudo de acordo com as boas práticas clínicas;
- Assegurar boa comunicação com a sede da ESA e com os centros participantes no seu país durante todas as fases do estudo, incluindo limpeza da informação.



Investigadores Principais (IP)

Os IP locais são especialistas a trabalhar na medicina do peri-operatório em cada instituição participante que terão as seguintes responsabilidades:

- Fornecer liderança para o estudo na sua instituição;
- Assegurar que foram obtidas a aprovação de todas as Entidades Reguladoras e Éticas relevantes na sua instituição;
- Garantir treino adequado de todo o pessoal relevante antes da recolha de informação;
- Supervisionar o registo, recolha de informação diária, e ajudar com a resolução de problemas;
- Declarar eventos
- Assegurar o preenchimento atempado dos eCRF, avaliações de *follow-up*, e pedidos de limpeza de dados. O IP local é o principal responsável em assegurar a integridade da informação recolhida. Ao colocar a informação no eCRF, o IP local confirma a integridade da informação;
- Manter a comunicação com a sede da ESA e o Investigador Coordenador Nacional durante todas as etapas do estudo incluindo limpeza de informação.

8.2 Marcos e cronograma planeado

		2019				2020				2021			
		Q1	Q2	Q3	Q4	Q1	Q2	Q3	Q4	Q1	Q2	Q3	Q4
1	Protocolo e CRF	■	■										
	Coordenadores Nacionais		■										
2	Ética e administração nacional		■	■	■	■							
3	Recrutamento					■	■	■	■				
4	Limpeza de informação									■			
	Análise e escrita										■		
	Produção												■

8.3 Avaliação de segurança e notificação

Como estudo completamente observacional, não existe avaliação adicional por não haver risco na participação do estudo que possa contribuir para algum evento adverso. Por isso, não haverá notificação de eventos adversos.



METODOLOGIA DA ESTATÍSTICA

8.4 Determinação do Tamanho da Amostra

Aspiramos a recolha de informação de pelo menos 400 hospitais e esperamos um número médio de 100 doentes recrutados na coorte A. Assim sendo, esperamos recolher informação de 40.000 doentes na coorte A. A nossa análise secundária da EuSOS (não publicada) mostrou uma utilização de fármacos vasoativos de 2.7%. Assumindo que uma proporção mais pequena destes fármacos seriam inotrópicos, estimamos 2% de utilização de vasopressores. Baseado nesta estimativa, antecipamos cerca de 800 doentes (IC 95%: entre 745 e 855 doentes, assumindo uma distribuição binominal) irão receber PVP. Esperamos ter um número suficiente de eventos para análise exploratória, investigando vários fatores de risco potenciais para a utilização de vasopressores e potenciais interações.

Na coorte B, estimamos uma amostra de 12.000 doentes (30 doentes em cada um dos 400 hospitais). Assim esperamos uma amostra total de doentes com PVP de cerca de 12.800 doentes (12.000 da coorte B mais 800 que se encontravam na coorte A mas que também recebam PVP e que tenham o CRF2 completo). Isto deverá ser uma amostra adequada para fornecer estimativas robustas da duração da terapêutica com vasopressores e permitir análise exploratória sobre a altura de suspensão e os desfechos associados.

8.5 Análises planeadas

8.5.1 Análise principal

Um plano de análise estatística detalhada será escrito e publicado antes do final da introdução dos dados na base de dados. Isto é um estudo exploratório de muitos conjuntos de informação baseado num grupo de hospitais auto-selecionados. Apesar do nosso procedimento de amostragem nos dar uma boa probabilidade de atingir uma amostra representativa de doentes dentro de cada centro participante, não conseguimos pedir para conseguir uma amostra aleatória dos hospitais participantes em cada país, ou uma amostra representativa de um país como um todo. Por isso, a representação descritiva e geográfica minuciosa da informação será um importante método de análise, e terá precedência sobre procedimentos inferenciais. Alguns modelos estatísticos serão empregues para ajudar à descrição e estimativa dos parâmetros essenciais, como previamente descrito. Iremos resumir as características dos doentes utilizando médias, desvio padrão, medianas, intervalos interquartílicos, e percentagens quando apropriado.

Para a coorte A iremos resumir os objetivos primários como percentagem de doentes que receberam PVP. Será também descrita a variação de PVP entre hospitais e países. A regressão logística de efeitos mistos será utilizada para documentar esta variação, utilizando um estimador de encurtamento (melhor preditor linear imparcial) para controlar a regressão à média e *caterpillar plots*.



Utilizando doentes das duas Coortes A e B, avaliaremos a relação entre PVP e potenciais fatores de risco utilizando *odds ratios* bivariável. Iremos utilizar regressão multivariada de efeitos mistos com um conjunto de variáveis que sejam preditores plausíveis para avaliar quais estão mais fortemente associadas à administração de PVP. Um método de encurtamento (regressão personalizada, como por exemplo lasso) será aplicada ao modelo de regressão com vista à redução da taxa de erro tipo 1 e reduzir o risco de estimativas inflacionadas por força das associações.

Utilizando doentes de ambas as Coortes A & B, iremos avaliar a relação entre PVP e mortalidade intra-hospitalar bem como desfechos secundários, utilizando uma regressão logística e outros modelos estatísticos, se apropriados. Mais uma vez, iremos utilizar um método de encurtamento para evitar sobreajuste. Também descreveremos nesses desfechos variações entre hospitais e países.

Utilizando doentes de ambas as coortes A & B, vamos realizar gráficos da duração da utilização de vasopressores utilizando curvas de *Kaplan-Meier* e avaliar algum *cut-off* claro para criar uma definição de uso prolongado de vasopressores. Vamos analisar a relação entre as características dos doentes (incluindo co-morbilidades) e a duração do uso de vasopressores através de análise de sobrevivência. Vamos resumir a frequência de disfunção de órgão com base em diferentes durações de vasopressores no pós-operatório e a mortalidade associada. O propósito destas análises é documentar associações observadas para informar futuros ensaios randomizados que desejem avaliar o efeito da utilização de vasopressores no desfecho.

8.5.2 Identificar subcoortes

Antes do começo da recolha de informação, será realizada uma revisão por peritos para verificar, antes da análise a informação, subgrupos plausíveis para análise estratificada. Por exemplo, podemos querer analisar separadamente doentes que receberam cirurgia urgente por sepsis. Detalhes destas análises planeadas serão especificadas no protocolo do estudo a ser submetido para publicação.

8.5.3 Manejo de informação em falta ou do recrutamento inadequado de doentes

Vamos excluir doentes de qualquer coorte se a informação for de qualidade insuficiente ou incompleta. De forma semelhante, iremos excluir centros (e toda a informação dos doentes desses centros) se o número de doentes recrutados for insuficiente. Proporções de valores em falta serão documentados para cada variável individualmente e para o conjunto da informação recolhida como um todo. Vamos examinar a necessidade e a adequação de múltiplas imputações de outros dados em falta, baseando-nos na informação final recolhida e numa avaliação do processo provável que causou a perda da observação.



9. GESTÃO DA INFORMAÇÃO E DA QUALIDADE

9.1 Qualidade da informação

O patrocinador é responsável por implementar e garantir a qualidade e o controlo adequado dos sistemas com SOPs escritos para assegurar que o estudo é conduzido e a informação gerada, documentada (gravada), e reportada de acordo com o protocolo, boas práticas clínicas, e os requisitos reguladores aplicáveis. Medidas de controlo de qualidade serão aplicadas em cada passo da manipulação de informação para assegurar que toda a informação é fidedigna e que foi processada corretamente, incluindo o SOP escrito (em Inglês para todos os países) para a recolha e registo de informação, verificações automáticas de consistência, e treino do CN e do IP local. Será responsabilidade do CN, com ajuda do gabinete de coordenação do estudo, de treinar o IP local. O IP local irá assegurar que a informação no eCRF é cuidadosamente inserida e verificada regularmente. Será da responsabilidade do IP local conduzir verificações periódicas e aleatórias para assegurar a qualidade da informação no seu centro. O patrocinador irá realizar verificações aleatórias a centros para confirmar que não existe informação imprópria e incorreta colocada nos eCRF. Não estão planeadas visitas por parte do patrocinador para monitorização local. O patrocinador é responsável por garantir o acordo de todas as partes envolvidas, assegurar acesso direto a todos os locais relacionados com o ensaio, fonte de informação/documentos e relatórios de monitorização e auditoria do patrocinador, e inspeção por autoridades reguladoras domésticas e estrangeiras. Qualquer acordo, realizado entre o patrocinador e o investigador/instituição e qualquer outra parte envolvida no estudo será escrito, como parte do protocolo ou num acordo separado. Nenhuma verba ou compensação financeira será dada aos IP e/ou às instituições que participem no recrutamento de doentes.

9.2 Manuseamento da informação e manutenção de registos / arquivo

A informação será armazenada numa base de dados online segura e protegida por nomes de utilizador e senhas personalizadas e confidenciais, documentando a hora e o individuo que registou a informação. O idioma da base de dados online, eCRF, e os SOPs relativos é inglês e não será traduzida na língua nacional. A informação deverá ser recolhida diretamente através de documentos fonte no CRF codificado e secundariamente introduzido no eCRF. Uma cópia dos documentos originais será guardada dentro de um gabinete/escritório trancado, acessível apenas a pessoal autorizado e de acordo com regulações locais e nacionais. Uma página que associe a identificação do doente ao seu código de identificação será guardada separadamente também num gabinete/escritório trancado (acessível apenas a pessoas autorizadas) para registar desfechos intra-hospitalares, fornecer informação em falta e permitir potenciais visitas de monitorização dos Investigadores Coordenadores Nacionais, Patrocinador, IRB, ou autoridades reguladoras. DCI assinado para documentar que o consentimento informado escrito foi obtido antes do registo será guardado como descrito atrás. Todos



os documentos do estudo serão arquivados tal como requerido pela legislação local.

O Patrocinador e os centros irão manter e atualizar os ficheiros mestre do estudo de acordo com as recomendações das normas da ICH-GCP E6(R2).

9.3 Confidencialidade, Proteção de Dados

Para salvaguardar a confidencialidade dos doentes, um código de identificação de doente será atribuído à informação codificada. O registo confidencial que relaciona o código de identificação do doente com a sua informação identificativa será guardado separadamente num gabinete trancado acessível apenas a pessoal autorizado e os ficheiros eletrónicos correspondentes serão protegidos por nomes de utilizador e senhas personalizadas e confidenciais. Os eCRF estão identificados através do código de identificação do doente e não incluem nenhum nome, iniciais, data ou local de nascimento, nem números de processo hospitalares; portanto, nenhuma informação identificável do doente será acessível diretamente dos eCRF. A proteção de dados será garantida através de codificação e da utilização de base de dados segura com acesso restrito e com credenciais individuais e direitos de utilizador graduados. Ainda mais, apenas informação encriptada será guardada centralmente. A base de dados será alocada em servidores localizados fisicamente na União Europeia ou em outro país no qual o nível de proteção de dados foi determinado como sendo adequado pela Comissão Europeia com base no Regulamento Geral de Proteção de Dados (GDPR, Artigo 45).

Acesso direto sem restrições a toda a informação relevante do estudo bem como à informação/documentos fonte será permitida, para fins de monitorização, auditoria ou inspeções, ao patrocinador, coordenadores nacionais, IRB, ou autoridades reguladoras. Todo o manejo da informação pessoal irá estar de acordo com as normas de boas práticas clínicas e seguirá estritamente os requisitos legais e nacionais do RGPD. Para qualquer questão adicional, por favor contacte a *ESA Data Protection Officer* através de privacy@esahq.org ou do endereço 24, Rue des Comédiens 1000 Brussels, Belgium.



10. POLÍTICA DE PUBLICAÇÃO E DE DISSEMINAÇÃO

10.1 Publicação de resultados

Os resultados principais do Squeeze e os seus subestudos serão publicados em revistas médicas internacionais revisadas por pares e apresentados no *Euroanaesthesia* e encontros nacionais.

Tal como recomendado pelo *International Committee of Medical Journal Editors*, a autoria será considerada de acordo com a contribuição no recrutamento de doentes, aquisição e limpeza de informação, análise e interpretação, escrita do manuscrito, submissão a subvenções nacionais/locais e aprovação final da versão a ser publicada, bem como consoante o acordo por ser responsável por todos os aspetos do trabalho, assegurando que questões relacionadas com o rigor ou integridade de alguma parte do trabalho estão apropriadamente investigadas e resolvidas.

Membros do COE e outros investigadores particularmente envolvidos (ver abaixo) que preencham esses critérios serão parte do Grupo de Escrita. Os membros do Grupo de Escrita e os “Investigadores Squeeze” serão autores das publicações que derivem do Squeeze. Quando se submete um manuscrito, o autor correspondente irá especificar o nome do grupo como “*Squeeze Investigators*”. De acordo com as recomendações emitidas pelo *International Committee of Medical Journal Editors*, o subtítulo do artigo identifica quem foi diretamente responsável pelo manuscrito, e a MEDLINE lista como autores e colaboradores os nomes que aparecem no subtítulo. Para garantir que a MEDLINE irá listar os nomes de membros individuais do grupo que são colaboradores, existirá uma nota associada ao subtítulo que enumera claramente que os nomes individuais estão noutra parte do artigo e que esses nomes são de colaboradores. O IP local será pedido para submeter nomes do pessoal que estiveram ativamente envolvidos na sua instituição no *End of Study Reporting Form*.

Apresentação em encontros internacionais será restrita a membros do COE ou seus delegados. Coordenadores Nacionais habilitam-se a apresentar em encontros nacionais após aprovação do CO e do patrocinador. A *ESA Clinical Trial Network* será reconhecida em todas as publicações e apresentações.

10.2 Análise secundária, e partilha de informação

Após a publicação dos resultados apurados, será permitida aos centros a utilização da sua própria informação para apresentação e publicação local. Publicação de informação duplicada não será permitida.

A informação apurada e pseudonimizada, poderá estar disponível para análise secundária segundo pedidos específicos na forma de proposta de estudo detalhada (incluindo regras de autoria) ao COE. Apenas colaboradores poderão ter acesso à informação do estudo. A aprovação final destas potenciais análises secundárias fica a cargo do CO. Antes da submissão a revistas, qualquer artigo com origem na informação apurada será revisto pelo CO que também tem direito de exigir revisões. A autoria de



qualquer publicação com origem na informação apurada irá incluir o nome do grupo “*Squeeze Investigators*” com o subtítulo a referir claramente que o nome individual estará noutra parte do artigo. Por uma questão de transparência, o artigo original tem de ser referenciado em todos os artigos de análise secundária.

Pedidos para partilha de informação para meta-análises a nível individual deverão ser endereçados ao Patrocinador e CO.

O patrocinador do estudo (ESA CTN) pode utilizar a informação apurada e pseudonimizada para análises internas e fins educativos.

11. FINANCIAMENTO E APOIO

O Squeeze é patrocinado por uma bolsa da *European Society of Anaesthesiology Clinical Trial Network* (ESA CTN). A submissão a bolsas revisada por pares nacionais ou locais para financiar a implementação nacional ou local do estudo é autorizada se for obtida autorização escrita prévia pelo patrocinador e pelo COE. Os membros do COE declaram não ter nenhum conflito de interesses (uma declaração de conflitos de interesse será assinada por cada membro do CO e guardada pelo patrocinador).

12. SEGURO

O Squeeze é um estudo observacional de risco mínimo. Um seguro poderá ser necessário baseado no acordo individual entre o Investigador Principal local e o departamento legal relevante da instituição. A ESA tem um seguro de Responsabilidade Pública ativo para cobrir responsabilidades legais da ESA, como Patrocinador na eventualidade de dano ao participante da investigação que advenha da gestão da investigação pela ESA. Isto não interfere de forma alguma na responsabilidade dos Centros em qualquer negligência clínica por parte do seu pessoal.



13. REFERÊNCIAS

1. Moonesinghe SR, Wong DJ, Farmer L, Shawyer R, Myles PS, Harris SK. SNAP-2 EPICCS: the second Sprint National Anaesthesia Project—Epidemiology of Critical Care after Surgery: protocol for an international observational cohort study. *BMJ Open*. 2017;7(9):e017690.
2. Global patient outcomes after elective surgery: prospective cohort study in 27 low-, middle-and high-income countries. *BJA Br J Anaesth*. 2016;117(5):601-609.
3. Kho ME, Duffett M, Willison DJ, Cook DJ, Brouwers MC. Written informed consent and selection bias in observational studies using medical records: systematic review. *Bmj*. 2009;338:b866.
4. Biccard BM, Madiba TE, Kluyts H-L, et al. Perioperative patient outcomes in the African Surgical Outcomes Study: a 7-day prospective observational cohort study. *The Lancet*. 2018;391(10130):1589-1598.
5. Pearse R, Moreno RP, Bauer P, et al. Mortality after surgery in Europe: A 7 day cohort study. *The Lancet*. 2012. doi:10.1016/S0140-6736(12)61148-9
6. Lambden S, Creagh-Brown BC, Hunt J, Summers C, Forni LG. Definitions and pathophysiology of vasoplegic shock. *Crit Care*. 2018;22(1):174. doi:10.1186/s13054-018-2102-1
7. Hajjar LA, Vincent JL, Galas FRBG, et al. Vasopressin versus norepinephrine in patients with Vasoplegic shock after cardiac SurgeryThe VANCS randomized controlled trial. *Anesthesiol J Am Soc Anesthesiol*. 2017;126(1):85-93.
8. Abbott TEF, Fowler AJ, Pelosi P, et al. A systematic review and consensus definitions for standardised end-points in perioperative medicine: pulmonary complications. *Br J Anaesth*. 2018;120(5). doi:10.1016/j.bja.2018.02.007
9. Jammer I, Wickboldt N, Sander M, et al. Standards for definitions and use of outcome measures for clinical effectiveness research in perioperative medicine: European Perioperative Clinical Outcome (EPCO) definitions: A statement from the ESA-ESICM joint taskforce on perioperative outcome measur. *Eur J Anaesthesiol*. 2015. doi:10.1097/EJA.000000000000118



CRF1 – todos da coorte A

CRF2 – todos os que receberam perfusão de vasopressores no pós-operatório = alguns do A, todos do B.