



## ARTIGO ORIGINAL

# Estudo duplo-cego, unicêntrico, randomizado, avaliando a eficácia o mononitrato de isossorbida na prevenção da oclusão de artéria radial comparado ao placebo em pacientes submetidos a procedimento coronariano percutâneo eletivo: protocolo de estudo

*Double-blind, single-center, randomized study evaluating the effectiveness of isosorbide mononitrate in preventing radial artery occlusion compared to placebo in patients undergoing elective percutaneous coronary procedure: study protocol*

Bruno Laurenti Janella<sup>1,2,\*</sup> , Camila Naomi Matsuda<sup>2</sup> , Rafael Daher Pereira<sup>1</sup> , Jean Michel Magalhães<sup>1</sup> , Marcilene Aparecida da Silva<sup>2</sup> 

<sup>1</sup>Faculdade de Medicina de Itajubá. Itajubá, Minas Gerais, Brasil.

<sup>2</sup>Setor de Cardiologia intervencionista, Hospital de Clínicas de Itajubá. Itajubá, Minas Gerais, Brasil.

Submetido em 3 de setembro de 2020, aceito em 16 de fevereiro de 2021, publicado em 13 de março de 2021

### PALAVRAS-CHAVE

Isossorbida  
Artéria radial  
Intervenção coronária  
percutânea

### RESUMO

**Objetivos:** O objetivo primário deste estudo será avaliar a eficácia do mononitrato de isossorbida subcutâneo e peri-arterial na prevenção da oclusão da artéria radial (OAR) após procedimento coronariano percutâneo (PCP) realizado pela via transradial (VTR). Como objetivos secundários, definir a incidência de OAR em nosso serviço assim como avaliar variáveis relacionadas ao risco de oclusão.

**Métodos:** Estudo unicêntrico, duplo-cego, randomizado, onde serão incluídos pacientes internados e eletivos de hospital de alta complexidade, que derem entrada para a realização de PCP, diagnóstico ou terapêutico, por VTR, em quadros coronarianos estáveis (eletivos) ou em síndromes coronarianas agudas. A amostra será dividida de forma randômica em grupo que receberá a medicação e um grupo controle. Todos os participantes serão submetidos a avaliação palpatória da patência da artéria radial e pelo teste inverso de Barbeau nas 24 horas e sete dias após o procedimento. Este será o primeiro estudo a avaliar o mononitrato de isossorbida como método farmacológico acessível e barato para prevenção da OAR após PCP por VTR.

\*Autor de correspondência:

Faculdade de Medicina de Itajubá.

End.: Av. Renó Júnior, 368. São Vicente. Itajubá, MG, Brasil | CEP 37.502-138

Fone: (35) 3629-8700

E-mail: [brunolaurentijanella@gmail.com](mailto:brunolaurentijanella@gmail.com) (Janella BL)

Este estudo foi realizado no Hospital de Clínicas de Itajubá

<https://doi.org/10.21876/rcshci.v11i1.1047>

Como citar este artigo: Janella BL, Matsuda CN, Pereira RD, Magalhães JM, Silva MA. Double-blind, single-center, randomized study evaluating the effectiveness of isosorbide mononitrate in preventing radial artery occlusion compared to placebo in patients undergoing elective percutaneous coronary procedure: study protocol. Rev Cienc Saude. 2021;11(1):61-68.

<https://doi.org/10.21876/rcshci.v11i1.1047>

2236-3785/© 2021 Revista Ciências em Saúde. Este é um artigo de acesso aberto distribuído sob uma licença CC BY-NC-SA ([https://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/4.0/deed.pt\\_BR](https://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/4.0/deed.pt_BR))



**KEYWORDS**

Isosorbide  
Radial artery  
Percutaneous coronary  
intervention

**ABSTRACT**

**Objectives:** The primary objective of this study will be to evaluate the efficacy of subcutaneous and peri-arterial isosorbide mononitrate in preventing occlusion of the radial artery (ORA) after percutaneous coronary procedures (PCP) performed by the transradial approach (TRA). As secondary objectives define the incidence of ORA in the institution and assess variables related to the risk of occlusion.

**Methods:** Single-center, double-blind, randomized study, including in- and outpatients from a high complexity hospital, admitted to performing diagnostic or therapeutic PCP by TRA, in stable coronary conditions (elective) or acute coronary syndrome. The sample will be randomly divided into a group that will receive the medication and a control group. All participants will be submitted to palpatory assessment of radial artery patency and the Barbeau inverse test within 24 h and seven days after the procedure. This will be the first study to evaluate isosorbide mononitrate as an accessible and inexpensive pharmacological method for preventing OAR after PCP by VTR.

**INTRODUÇÃO**

O aumento na diversidade e melhoria tecnológica dos dispositivos na cardiologia intervencionista possibilitou sua universalização no tratamento percutâneo dos pacientes portadores de doença arterial coronariana (DAC). O número de intervenções percutâneas por via transradial (VTR) teve aumento significativo em relação à via mais clássica transfemoral. Tal fato se deve a três motivos principais:

- Sua alta taxa de sucesso;
- Menor invasão proporcionada, tornando-se uma técnica ainda mais minimalista associada à menor taxa de complicações quando comparada à via femoral<sup>1-3</sup>, possibilitando alta mais precoce tanto em procedimentos diagnósticos como terapêuticos assim como retorno mais rápido do paciente as suas atividades<sup>4,5</sup> e;
- O fato da VTR reduzir a incidência de complicações hemorrágicas, como hematomas, pseudoaneurismas e fístulas arteriovenosas<sup>6</sup>, relacionadas a maior morbimortalidade<sup>7-10</sup>. A menor incidência das complicações hemorrágicas pode ser explicada pelas características anatômicas da artéria radial: ramo terminal de menor calibre, mais superficial e com plano ósseo subjacente mais efetivo para hemostasia por compressão, ausência de veia satélite calibrosa e nervos o que impede lesões iatrogênicas dessas estruturas, quando comparada com a via clássica pela artéria femoral comum.

Ao comparar as vias radial e femoral, a superioridade da primeira se faz visível, principalmente na redução dos eventos hemorrágicos graves (aproximadamente dois terços das complicações hemorrágicas estão relacionadas à via femoral<sup>11</sup>). Outra característica importante da VTR são as poucas contra-indicações ao seu uso, como:

- Oclusões de segmentos arteriais proximais como artéria braquial, axilar e subclávia;
- Ausência de fluxo compensatório por via ulnar;
- Fenômenos vasomotores, como o fenômeno de Raynaud e;
- Quando paciente se nega ao uso da via<sup>12</sup>.

Por outro lado, são relativamente frequentes as

variações anatômicas dos arcos palmares superficial e profundo, especialmente a formação incompleta do arco superficial, vista em 46% dos casos em estudo observacional *in vivo*. Porém, este achado não se traduz em contra-indicação ao procedimento, pela compensação mútua entre os arcos palmares<sup>13,14</sup>. Portanto, na atualidade, a VTR é a via de acesso de escolha na realização de intervenções coronarianas percutâneas, chegando a mais 80% dos casos<sup>15</sup>, sendo recentemente endossada por diretrizes internacionais<sup>12,16-18</sup>.

A avaliação da patência e competência funcional do arco palmar é facilmente acessada pelo teste de Barbeau, que consiste na análise da variação das ondas pletismográficas na quinta falange ipsilateral durante compressão digital da artéria radial. As ondas do tipo A ao C não contra-indicam o procedimento; por outro lado onda tipo D se traduz em arco palmar incompleto e incompetente para suprir sangue para a mão no caso da perda radial e, portanto, contra-indica o procedimento por esta via<sup>19</sup>.

Entretanto, o uso da via radial não está isento de complicações, dentre as quais as mais comuns são as complicações hemorrágicas e a oclusão da artéria radial (OAR). A importância desta última se deve principalmente à impossibilidade do uso da via em futuros procedimentos coronarianos percutâneos (PCP).

É sabido que incidência de OAR após o procedimento é de 14,4%<sup>19</sup>, podendo ter uma ampla variação na literatura. Esta perda pode ser causada por vasoespasm, reversível na grande maioria dos casos, mas que pode ser persistente. Nesta última situação, pode apresentar trombose associada em aproximadamente 60% dos pacientes<sup>20</sup>. A OAR é em sua grande maioria assintomática e a seqüela funcional representada pela claudicação muscular da mão durante atividades normais é extremamente baixa, ao redor de 0,26% dos pacientes, conforme revisão sistemática<sup>21</sup>. Esta baixa incidência pode ser explicada pela compensação mútua entre os arcos palmares profundo e superficial mencionado anteriormente<sup>13,22</sup>.

A investigação da OAR antes da alta hospital é prática pouco frequente, como demonstrada em pesquisa internacional, onde menos de 70% dos operadores a realizavam e, destes, aproximadamente metade usavam apenas a palpação como método

diagnóstico<sup>23</sup>. O diagnóstico da OAR pela palpação não é adequado, pois subestima sua incidência já que a sensação tátil do pulso radial pode ser gerada por meio da circulação colateral ou arcos palmares de forma retrógrada na ausência de patência radial<sup>24,25</sup>. Existem outros meios mais acurados para tal diagnóstico, como a oximetria de pulso com curva plestiomográfica realizada por meio da técnica de Barbeau reversa, diferenciando-se do descrito anteriormente unicamente pela compressão da artéria ulnar no lugar da radial para identificar pacientes com oclusão da artéria radial e sensação palpatória do pulso de forma retrógrada pelo arco palmar<sup>26</sup>, e o estudo ultrassonográfico com Doppler. O primeiro tem como vantagem sua praticidade, baixo custo e técnica simples e facilmente reproduzível. Já o segundo é um exame de avaliação direta da patência arterial radial possibilitando achados fisiopatológicos da causa de sua oclusão, porém é mais oneroso, tecnicamente de realização mais complexa necessitando curva de aprendizado mais demorada, o que dificulta sua reprodução. Como não existem evidências de superioridade entre estes dois métodos, a técnica de Barbeau reversa deve ser utilizada como a ferramenta de escolha para o diagnóstico da OAR, ficando o estudo ultrassonográfico com Doppler para o diagnóstico mais detalhado da causa desta obstrução<sup>16</sup>.

O fato de a via radial ter se transformado na via de escolha para os PCP e seu potencial risco para OAR após procedimento incentivaram a busca de estratégias para sua prevenção. Entre as estratégias mecânicas cientificamente comprovadas estão o tempo de compressão hemostática mais curto<sup>27</sup>, a hemostasia patente<sup>28</sup>, e a compressão conjunta da artéria ulnar com a hemostasia patente<sup>29</sup>. Entre as estratégias farmacológicas citam-se o uso intrarterial na artéria radial de heparina não fracionada, de baixo peso molecular e inibidores diretos da trombina (bivalirudina)<sup>22</sup>, assim como a injeção subcutânea de nitroglicerina (NTG)<sup>19</sup>. Apesar de existir na literatura revisada estudos com o mononitrato de isossorbida (MI), nitrato orgânico substituto frequente da nitroglicerina na prática clínica diária por suas ações similares na musculatura lisa arterial, venosa e coronariana<sup>30</sup>, estes estudos se limitaram em demonstrar sua ação na facilitação da canulação arterial e redução de vasoespasmos<sup>31</sup>. Portanto, ainda não foi avaliado no meio científico o uso subcutâneo e periarterial do MI no intuito de prevenir a OAR após PCP.

A justificativa do estudo do MI subcutâneo e periarterial na prevenção da OAR em PCP se dá pelo fato de ser em nosso país um nitrato orgânico substituto frequente da nitroglicerina, mais barato e acessível, com apresentação mais econômica (ampolas de 10 mg/1 mL) quando comparado com a NTG (ampolas 25 mg/5 mL ou 50 mg/10 mL). Além disso, não existem estudos do uso do MI na prevenção da OAR após intervenções coronarianas percutâneas. Apesar de não existir na literatura revisada o uso do MI por via subcutânea, seu uso intra-arterial no campo da cardiologia intervencionista é bem conhecido e a NTG por via subcutânea está bem descrita na literatura como eficaz e segura. Seu mecanismo de ação, assim como o da NTG se dá pelo aumento do óxido nítrico através da sua bioativação no endotélio ocasionando redução do cálcio

iônico intracelular nas musculatura lisa dos vasos sanguíneos com conseqüente relaxamento<sup>30</sup>. Os efeitos colaterais potenciais do uso do MI por via subcutânea estão relacionados ao seu próprio mecanismo de ação: hiperemia do sítio de inoculação, hiperemia da mão ipsilateral à inoculação, cefaleia e hipotensão transitórias. A dose utilizada nos estudos com MI foi de 1 mg por via arterial<sup>31</sup>, contudo para uma maior concentração do medicamento, no presente estudo será usada dose de 10 mg (1 mL) subcutâneo adjacente a artéria radial.

Elaborou-se como hipótese a superioridade da estratégia do MI subcutâneo sobre a estratégia padrão com relação a prevenção da OAR no pós procedimento, ou seja, estimando uma redução na incidência de OAR de 14,4% para 5% após os PCP. Para isso, o uso de um grupo controle se justifica para maior robustez estatística e para conhecermos a real incidência da OAR em nossa população.

### Desenho do estudo

Estudo prospectivo, unicêntrico, randomizado, controlado por placebo, com alocação 1:1, duplo-cego, de superioridade, com grupos paralelos, e com desfecho primário de OAR até 7 dias do procedimento.

### Objetivos

#### Objetivo primário:

- Definir a eficácia da administração subcutânea e periarterial do MI comparado ao placebo na prevenção de OAR após PCP realizados pela VTR;

#### Objetivos secundários:

- Definir a incidência de OAR após PCP realizado por VTR.
- Identificar fatores de risco associados à ocorrência de OAR após PCP realizado por VTR.

## MÉTODOS

### Delineamento do estudo

Serão incluídos no trabalho pacientes hospitalizados ou eletivos (de origem ambulatorial) admitidos para a realização de PCP, com propósito diagnóstico ou terapêutico por VTR. O estudo será realizado no serviço de cardiologia intervencionista do Hospital de Clínicas de Itajubá (HCI), hospital de nível quaternário, credenciado pelo Sistema Único de Saúde para procedimentos de alta complexidade, além de atender pacientes privados ou oriundos de convênios de saúde suplementar, localizado no Sul do estado de Minas Gerais. É responsável pelo atendimento direto da microrregião do Alto Sapucaí, com cerca de 300.000 habitantes e indiretamente recebe pacientes de todo o Sul do estado.

### Critérios de elegibilidade e exclusão

Serão selecionados para o processo de randomização pacientes adultos  $\geq 18$  anos, orientados e com adequado nível de consciência e compreensão que serão submetidos a PCP diagnóstico ou terapêutico em cenário estável (insuficiência coronariana crônica) ou instável (síndromes coronarianas agudas) sem

instabilidade hemodinâmica (pressão arterial sistólica < 90 mmHg e/ou frequência cardíaca > 110 batimentos por minuto) através da VTR direita ou esquerda, após receber informações do estudo pelo pesquisador responsável e assinatura do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE).

Serão excluídos indivíduos:

- Com qualquer grau de comprometimento do nível de consciência, instabilidade hemodinâmica ou;
- Sob sedação ou anestesia geral ou;
- Que já tenham sido submetidos a PCP por VTR bilateral ou;
- Que apresentem ausência de onda pulso (curva tipo D) no teste de *Barbeau* ou;
- Que tenham oclusões arteriais em segmentos proximais (braquial, axilar ou subclávia) ou;
- Que tenham história de Fenômeno de *Raynaud*.

Entre os critérios de exclusão relacionados à realização do procedimento, serão excluídos aqueles com formação de hematomas de moderado ou grande volume após a punção. Como a punção da artéria radial pela técnica de Seldinger pode ser realizada por meio de agulha de punção anterior ou por técnica de cateter sobre agulha (Abocath®), a transfixação arterial não será elemento de exclusão.

### Intervenções

Antes da intervenção, o participante será submetido a um questionário que será aplicado pelo cardiologista intervencionista assistente. Esse questionário será arquivado na forma de prontuário paralelo, sendo coletadas variáveis clínicas, relacionadas ao procedimento e complicações após procedimento (Tabela 1).

O estudo usará durante seu desenvolvimento o protocolo clínico-assistencial do serviço de cardiologia intervencionista do HCl, que utiliza como anestésico local o cloridrato de lidocaína 2% sem vasoconstritor por via subcutânea, em volume de aproximadamente 3 mL. A artéria radial será puncionada pela técnica de Seldinger utilizando uma agulha 21 G (Terumo®, Japão) ou Abocath® e fio guia 0,021” (Terumo®, Japão). Após a implantação do introdutor valvulado 5 Fr ou 6 Fr (a critério do cardiologista intervencionista), heparina sódica 5.000 UI e MI 10 mg serão injetados por via intra-arterial em todos os casos. Ao término do PCP, será administrada através do introdutor dose complementar de MI 10 mg, retirada do mesmo, seguido da hemostasia patente por meio de pulseira hemostática TR Band (Terumo®, Japão) insuflada no sítio de punção com até 13-15 mL de ar. A pulseira será desinflada gradualmente a um ritmo de 2 mL a cada 10 min após 2 h de repouso do sítio de punção. Uma vez desinflada a pulseira, a mesma será retirada e um curativo oclusivo não compressivo é colocado. O tempo de repouso e retirada da pulseira não se difere entre os pacientes hospitalizados ou ambulatoriais, conforme protocolo operacional padrão da instituição, embasado em literatura<sup>4</sup>. No caso dos pacientes ambulatoriais os mesmos receberão uma cartilha de orientação dos cuidados pós procedimento no momento da alta. Os procedimentos de intervenção serão realizados por dois cardiologistas intervencionistas titulados com mínimo de

cinco anos de experiência em procedimentos por VTR.

**Tabela 1** – Prontuário paralelo para coleta de dados.

Prontuário Paralelo / Questionário Aplicado		
Variáveis do paciente		
Iniciais do paciente:		
número do prontuário:	Telefone para contato:	
Gênero:	idade:	
Comorbidades:		
( ) Hipertensão arterial sistêmica	( ) IAM prévio	( ) DAOP
( ) Diabetes mellitus	( ) DLP	( ) Stents
( ) Cirurgia cardíaca prévia	( ) Tabagismo	
Dados do procedimento		
Medicações em uso:		
Complicações no sítio da punção: ( ) sim ( ) não		
Quais?		
Eventos cardiovasculares periprocedimentos: ( ) sim ( ) não		
Quais?		
Follow-up:		
▪ Após 24 h: pulso radial: presente ( ) ausente ( )		
▪ 7 d: pulso radial: presente ( ) ausente ( )		
Variáveis do procedimento		
Eletivo: ( ) sim ( ) não		
Ad-hoc: ( ) sim ( ) não		
Angina instável: ( ) sim ( ) não		
IAMSSST: ( ) sim ( ) não		
Tipo de stent: ( ) convencional ( ) farmacológico		
Pré dilatação: ( ) sim ( ) não		
Pós dilatação: ( ) sim - atm: ( ) não		
Artéria tratada: ( ) ADA ( ) ACX		
( ) ACD ( ) DG ( ) MG ( ) DP		
Bifurcação: ( ) sim ( ) verdadeira ( ) falsa ( ) não		
Tempo de procedimento:		
a. Punção arterial a cateterização:		
b. Cateterização a retirada do indutor:		
c. Tempo total:		
Dose de ataque: clopidogrel 600mg / ticagrelor 180mg / prasugrel 60mg: ( ) sim ( ) não		
Dose de heparina não fracionada:		
Medicações peri-procedimento:		

DAOP - doença arterial obstrutiva periférica; IAM - infarto agudo do miocárdio; DLP - dislipidemia; ATM - atmosferas; ADA - artéria descendente anterior; ACX - circunflexa; ACD - artéria coronária direita; DG - ramo diagonal; MG - ramo marginal esquerdo; DP - descendente posterior.

Os pacientes elegíveis serão divididos em proporções iguais em grupo tratamento e grupo controle, recebendo ou não a injeção por via subcutânea de MI 1 mL (10 mg) 1 a 2 cm proximal ao processo estilóide do rádio, diluída em cloridrato de lidocaína 2% 2 mL, ou apenas injeção de cloridrato de lidocaína 2% 3 mL, respectivamente. O restante do PCP seguirá o protocolo do HCl de forma igual nos dois grupos.

Todos os participantes terão seguimento 24 h e sete dias após o procedimento para avaliação palpatória do pulso radial complementadas pelo teste reverso de

Barbeau. Os resultados serão divididos em presença ou ausência absoluta de pulso e os que tiverem pulsos ainda serão diferenciados pela teste reverso de Barbeau<sup>26</sup>. Por esta prova os pacientes que apresentarem ausência de curva oximétrica associada a compressão da artéria ulnar serão alocados como OAR. O fluxograma de seleção e das etapas do protocolo estão mostradas na Figura 1.

Este protocolo é uma análise de intenção de tratar. Como todos os pacientes randomizados já terão a VTR puncionada com sucesso, não existirá portando indicações de descontinuação nesta fase. Entretanto, um elemento de descontinuação a ser respeitado é a vontade expressa do sujeito do estudo em sair do protocolo em qualquer uma de suas etapas.

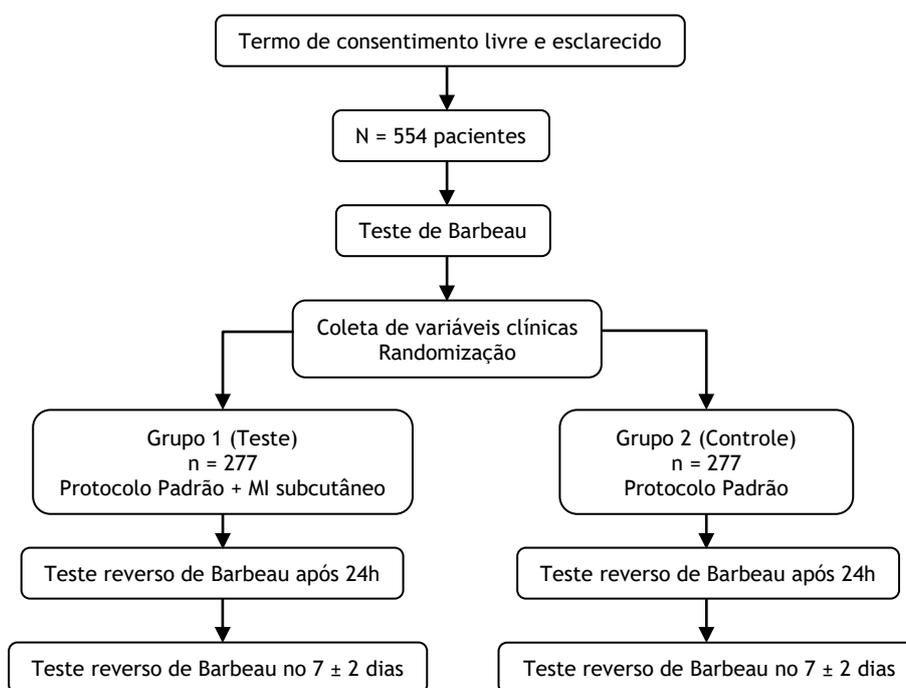


Figura 1 – Fluxograma de intervenções do protocolo.

### Questões éticas

O protocolo do estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética e Pesquisa (CEP) da Faculdade de Medicina de Itajubá sob número 3.397.346. Qualquer intervenção só será iniciada após a aplicação do TCLE ao participante. A divulgação dos resultados será feita de maneira a não identificar pessoalmente cada participante. Todos os dados ficarão em posse do responsável pelo trabalho até o momento de sua publicação.

### Cálculo amostral

O cálculo amostral deste protocolo experimental de comparação (teste de hipóteses) de proporções é baseado em um estudo anterior que demonstrou que a incidência de oclusão da artéria radial após o PCP por VTR é de 14,4%<sup>19</sup>. Foi utilizado o programa DIMAM® 1.0 para teste qui-quadrado (amostras de tamanhos iguais), unicaudal, para detectar uma diferença de 9,0% entre o grupo teste e o grupo controle, com poder de 80%, estimando 20% de perdas e um nível de significância estabelecido em 0,05, o tamanho da amostra global foi estimado em 554 (277 em cada braço) indivíduos.

### Randomização

Os participantes selecionados serão submetidos a randomização simples pelo cardiologista intervencionista que realizará o procedimento, utilizando-se do aplicativo Randomizer (para dispositivos móveis com sistema operacional iOS® ou Android®). O Grupo 1 será o grupo de teste, recebendo, portanto, a aplicação de MI por via subcutânea e periarterial juntamente com a lidocaína no momento da anestesia local. O Grupo 2 será o grupo controle que receberá o anestésico local sem adição de drogas vasodilatadoras periarterial.

Os resultados da randomização serão registrados através de planilha eletrônica, cegos ao estatístico e demais membros do trabalho, que trabalharão com o banco de dados. Os cardiologistas intervencionistas e a equipe de enfermagem em sala que realizarão os procedimentos serão “não cegos”, os mesmos não participarão da avaliação do pulso após os procedimentos e no processamento dos dados ou preenchimento do banco de dados. A técnica de punção da artéria radial pelo cardiologista intervencionista não

se diferenciara nos dois grupos e a randomização será realizada somente após o sucesso na punção e a passagem do fio guia 0,018", neutralizando possível interferência do pesquisador nesta etapa do estudo. Além disso, será utilizada a mesma técnica anestésica local nos dois grupos: pápula anestésica no local da punção e dois sítios adicionais de punção bilateral e paralelo a artéria radial para intensificação anestésica antes da passagem do introdutor mesmo orifício de punção anestésica, deixando marcas cicatricial idênticas no antebraço do paciente independente de qual grupo ele pertencerá, com isso os pacientes não terão ciência a qual grupo pertencerão. Esta informação somente será compartilhada com o restante do grupo e com os participantes ao término da coleta de dados e trabalho estatístico.

### Análise estatística

As variáveis clínicas serão coletadas através de prontuário paralelo (Tabela 1) e serão utilizadas na caracterização dos grupos do estudo e na análise multivariada de correspondência com teste qui-quadrado. Os dados numéricos serão submetidos a análise de normalidade pelo teste de Kolmogorov-Smirnov. As variáveis quantitativas serão expressas em média e desvio-padrão ou mediana e intervalo interquartil, a depender da sua distribuição. As variáveis categóricas serão expressas em números absolutos e medidas de frequência.

As características qualitativas serão descritas segundo grupos e verificada a associação com uso de testes qui-quadrado ou testes exatos em caso de baixa frequência das características. As variáveis quantitativas serão descritas segundo grupos e comparadas entre os grupos com uso de testes t-Student ou teste Mann-Whitney conforme a distribuição de probabilidades.

A frequência de OAR será descrita segundo as características qualitativas e verificada a associação com uso de testes qui-quadrado ou testes exatos. As características quantitativas serão descritas segundo ocorrência de oclusão da artéria radial e comparadas com uso de testes t-Student ou testes Mann-Whitney. Serão calculados os odds ratios (OR) com os respectivos intervalos de confiança de 95% (IC 95%) para cada característica para a ocorrência de OAR com uso de regressão logística bivariada. As variáveis que apresentarem nível descritivo  $p < 0,20$  e que tiverem plausibilidade biológica para o desfecho serão inseridas no modelo de regressão logística múltipla para verificar se a OAR é menor em pacientes do grupo que recebeu administração subcutânea e periarterial do MI independente das demais características avaliadas.

Para análise dos desfechos secundários, pretende-se verificar a relação entre variáveis categóricas a partir de tabelas de dupla entrada e a análise do teste qui-quadrado para verificação da significância.

Para análise dos dados será utilizado um nível de significância de 0,05 e IC 95%. Serão utilizados os seguintes programas para o desenvolvimento de tabelas

e análises estatísticas: MS Excel® 2013 e IBM SPSS Statistics para Windows, Versão 22.0 (Armonk, NY: IBM Corp.)

### Danos

Os desfechos adversos no estudo estarão relacionados ao procedimento coronariano invasivo propriamente dito, ou seja, às complicações inerentes ao procedimento coronariano percutâneo:

- Sangramento (Classificação BARC): Tipo 1 - sangramento leve traduzido por hematoma pequeno sem necessidade de alguma resposta médica ao evento; Tipo 2 - sangramento maior que o esperado pelo procedimento, com necessidade de intervenção médica não cirúrgica, hospitalização, estudos por imagem e que não apresente critérios do Tipo 3 ou 5; Tipo 3a - sangramento associado a queda da hemoglobina basal de 3-5 g/dL, qualquer necessidade de transfusão; Tipo 3b - sangramento com queda da hemoglobina basal  $> 5$  g/dL, necessidade de intervenção médica cirúrgica, drogas vasoativas; Tipo 3c - sangramento intracraniano ou intraocular identificado por exames de imagem; Tipo 5a - sangramento provavelmente fatal sem confirmação com autópsia, mas com suspeita clínica; Tipo 5b - sangramento definitivamente fatal confirmado com autópsia ou estudo de imagem<sup>32</sup>.
- Trombose intra-stent: definida pelo tempo de apresentação em aguda ( $< 24$  h do implante do stent), sub-aguda (entre 24 h e 30 dias), tardia (entre 30 dias e 1 ano) e muito tardia ( $> 1$  ano). Definição clínica em definitiva quando a trombose é identificada por exames de imagem ou autópsia; provável quando há morte dentro de 30 dias do implante do stent, independente do tempo do procedimento quando achados de isquemia ou infarto agudo do miocárdio são encontrados no território do stent implantado; possível quando ocorre morte após 30 dias do procedimento<sup>33</sup>.
- Hipotensão arterial sistêmica: condição relativamente frequente durante procedimentos coronarianos invasivos e em sua grande maioria autolimitada e responsiva a medidas farmacológicas simples, portanto não será interpretada como dano.
- Reações alérgicas: Grau I - sintomas leves relacionados a um dos órgãos: cutâneo, via respiratórias alta, conjuntiva ocular; Grau II - sintomas relacionados a dois órgãos citados no grau I; Grau III - sintomas moderados relacionados ao trato respiratório baixo, gastrointestinal; Grau IV e V relacionados a anafilaxia: manifestações graves de vias respiratórias alta e baixa assim como colapso circulatório<sup>34</sup>.

### CRONOGRAMA

O cronograma será realizado conforme apresentado na Tabela 2.

**Tabela 2** – Cronograma de recrutamento, intervenções e avaliações.

Fases do Estudo	Período de Estudo						
	adm	II	PCP	MI	24 h	7 d	tardio
<b>Recrutamento</b>							
Elegibilidade	X						
TCLE	X						
Alocação		X					
<b>Intervenções</b>							
Grupo 1			X	X			
Grupo 2			X				
<b>Avaliações</b>							
OAR					X	X	
Fatores de risco associados							X

adm: admissão; II: implante do introdutor; PCP; procedimento coronariano percutâneo, MI: injeção de mononitrato de isossorbida; TCLE: aplicação do termo de consentimento livre e esclarecido; OAR: oclusão da artéria radial.

## REFERÊNCIAS

- 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 randomised multicentre trial. *Lancet*. 2015;385(9986):2465-76. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(15\)60292-6](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(15)60292-6)
- Agostoni P, Biondi-Zoccai GGL, 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(2):349-56. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2004.04.034> PMID:15261930
- Jolly SS, Yusuf S, Cairns J, Niemelä 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(9775):1409-20. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(11\)60404-2](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(11)60404-2)
- Lee MS, Wolfe M, Stone GW. Transradial versus transfemoral percutaneous coronary intervention in acute coronary syndromes: re-evaluation of the current body of evidence. *JACC Cardiovasc Interv*. 2013;6(11):1149-52. <https://doi.org/10.1016/j.jcin.2013.08.003> PMID:24262614
- Kolkailah AA, Alreshq RS, Muhammed AM, Zahran ME, Anas El-Wegoud M, Nabhan AF. Transradial versus transfemoral approach for diagnostic coronary angiography and percutaneous coronary intervention in people with coronary artery disease. *Cochrane Database Syst Rev*. 2018;4(4):CD012318. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD012318.pub2> PMID:29665617 PMID:PMC6494633
- Sandoval Y, Bell MR, Gulati R. Transradial artery access complications. *Circ Cardiovasc Interv*. 2019;12(11):e007386. <https://doi.org/10.1161/CIRCINTERVENTIONS.119.007386>
- Bhat FA, Chagal KH, Raina H, Trambo NA, Rather HA. Transradial versus transfemoral approach for coronary angiography and angioplasty - A prospective, randomized comparison. *BMC Cardiovasc Disord*. 2017;17(1):23. <https://doi.org/10.1186/s12872-016-0457-2> PMID:28077091 PMID:PMC5225509
- Urban P, Mehran R, Collieran R, Angiolillo DJ, Byrne RA, Capodanno D, et al. Defining high bleeding risk in patients undergoing percutaneous coronary intervention. *Circulation*. 2019;140(3):240-61. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.119.040167> PMID:31116032 PMID:PMC6636810
- Redfors B, Généreux P, Witzensbichler B, Kirtane AJ, McAndrew T, Weisz G, et al. Bleeding Severity After Percutaneous Coronary Intervention. *Circ Cardiovasc Interv* [Internet]. 2018;11(3):e005542. Available from: <http://10.0.4.137/circinterventions.117.005542> <https://doi.org/10.1161/CIRCINTERVENTIONS.117.005542>
- Généreux P, Giustino G, Witzensbichler B, Weisz G, Stuckey TD, Rinaldi MJ, et al. Incidence, predictors, and impact of post-discharge bleeding after percutaneous coronary intervention. *J Am Coll Cardiol*. 2015;66(9):1036-45. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2015.06.1323> PMID:26314532
- Cantor WJ, Mahaffey KW, Huang Z, Das P, Gulba DC, Glezer S, et al. Bleeding complications in patients with acute coronary syndrome undergoing early invasive management can be reduced with radial access, smaller sheath sizes, and timely sheath removal. *Catheter Cardiovasc Interv*. 2007;69(1):73-83. <https://doi.org/10.1002/ccd.20897> PMID:17139670
- Mason PJ, Shah B, Tamis-Holland JE, Bittl JA, Cohen MG, Safirstein J, et al. An update on radial artery access and best practices for transradial coronary angiography and intervention in acute coronary syndrome: A scientific statement from the American Heart Association. *Circ Cardiovasc Interv*. 2018;11(9):e000035. <https://doi.org/10.1161/HCV.0000000000000035> PMID:30354598
- van Leeuwen MAH, Hollander MR, van der Heijden DJ, van de Ven PM, Opmeer KHM, Taverne YJHJ, et al. The ACRA Anatomy Study (Assessment of Disability After Coronary Procedures Using Radial Access): A comprehensive anatomic and functional assessment of the vasculature of the hand and relation to outcome after transradial catheterization. *Circ Cardiovasc Interv*. 2017;10(11): e005753. <https://doi.org/10.1161/CIRCINTERVENTIONS.117.005753> PMID:29127118
- van Leeuwen MAH, van der Heijden DJ, Hollander MR, Mulder MJ, van de Ven PM, Ritt MJPF, et al. ACRA Perfusion Study. *Circ Cardiovasc Interv*. 2019;12(4):e007641. <https://doi.org/10.1161/CIRCINTERVENTIONS.118.007641> PMID:30929508
- Rao S V, Cohen MG, Kandzari DE, Bertrand OF, Gilchrist IC. The transradial approach to percutaneous coronary intervention: historical perspective, current concepts, and future directions. *J Am Coll Cardiol*. 2010 May;55(20):2187-95.

- <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2010.01.039> PMID:20466199
16. Bernat I, Aminian A, Pancholy S, Mamas M, Gaudino M, Nolan J, et al. Best practices for the prevention of radial artery occlusion after transradial diagnostic angiography and intervention: an international consensus paper. *JACC Cardiovasc Interv.* 2019;12(22):2235-46. <https://doi.org/10.1016/j.jcin.2019.07.043> PMID:31753298
  17. Feres F, Costa RA, Siqueira D, Costa JRJ, Chamié D, Staico R, et al. Diretriz da Sociedade Brasileira de Cardiologia e da Sociedade Brasileira de Hemodinâmica e Cardiologia Intervencionista sobre intervenção coronária percutânea. *Arq Bras Cardiol.* 2017;109(1 Suppl 1):1-81. [Portuguese] <https://doi.org/10.5935/abc.20170111> PMID:28792984
  18. Neumann F-J, Sousa-Uva M, Ahlsson A, Alfonso F, Banning AP, Benedetto U, et al. 2018 ESC/EACTS Guidelines on myocardial revascularization. *Eur Heart J.* 2019;40(2):87-165. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehy394> PMID: 30165437
  19. Barbeau GR, Arsenaault F, Dugas L, Simard S, Larivière MM. Evaluation of the ulnopalmar arterial arches with pulse oximetry and plethysmography: comparison with the Allen's test in 1010 patients. *Am Heart J.* 2004;147(3):489-93. <https://doi.org/10.1016/j.ahj.2003.10.038> PMID:14999199
  20. Chen Y, Ke Z, Xiao J, Lin M, Huang X, Yan C, et al. Subcutaneous injection of nitroglycerin at the radial artery puncture site reduces the risk of early radial artery occlusion after transradial coronary catheterization: a randomized, placebo-controlled clinical trial. *Circ Cardiovasc Interv.* 2018;11(7):e006571. <https://doi.org/10.1161/CIRCINTERVENTIONS.118.006571>
  21. Rashid M, Kwok CS, Pancholy S, Chugh S, Kedev SA, Bernat I, et al. Radial artery occlusion after transradial interventions: a systematic review and meta-analysis. *J Am Heart Assoc.* 2016;5(1):e002686. <https://doi.org/10.1161/JAHA.115.002686> PMID:26811162 PMID:PMC4859386
  22. Ul Haq MA, Rashid M, Kwok CS, Wong CW, Nolan J, Mamas MA. Hand dysfunction after transradial artery catheterization for coronary procedures. *World J Cardiol.* 2017;9(7):609-19. <https://doi.org/10.4330/wjc.v9.i7.609> PMID:28824791 PMID:PMC5545145
  23. Voudris K V, Georgiadou P, Charitakis K, Marmagkiolis K. Radial interventions: present and future indications. *Curr Treat Options Cardiovasc Med.* 2016;18(1):2. <https://doi.org/10.1007/s11936-015-0429-3> PMID:26712065
  24. Shroff AR, Fernandez C, Vidovich MI, Rao S V, Cowley M, Bertrand OF, et al. Contemporary transradial access practices: Results of the second international survey. *Catheter Cardiovasc Interv.* 2019;93(7):1276-87. <https://doi.org/10.1002/ccd.27989> PMID:30456913
  25. Kerawala CJ, Martin IC. Palmar arch backflow following radial forearm free flap harvest. *Br J Oral Maxillofac Surg.* 2003;41(3):157-60. [https://doi.org/10.1016/s0266-4356\(03\)00023-8](https://doi.org/10.1016/s0266-4356(03)00023-8)
  26. Jirous S, Bernat I, Slezak D, Miklik R, Rokyta R. Post-procedural radial artery occlusion and patency detection using duplex ultrasound vs. the reverse Barbeau test. *Eur Heart J Suppl.* 2020;22(Suppl F):F23-9. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/suaa095> PMID:32694950 PMID:PMC7361668
  27. Ognerubov D V, Sedaghat A, Provatorov SI, Tereshchenko AS, Bertrand OF, Bernat I, et al. A randomized trial comparing short versus prolonged hemostasis with rescue recanalization by ipsilateral ulnar artery compression: impact on radial artery occlusion-The RESCUE-RAO Trial. *J Interv Cardiol.* 2020;2020:7928961. <https://doi.org/10.1155/2020/7928961> PMID:33149729 PMID:PMC7603610
  28. 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(3):335-40. <https://doi.org/10.1002/ccd.21639> PMID:18726956
  29. Pancholy SB, Bernat I, Bertrand OF, Patel TM. Prevention of radial artery occlusion after transradial catheterization: The PROPHET-II Randomized Trial. *JACC Cardiovasc Interv.* 2016;9(19):1992-9. <https://doi.org/10.1016/j.jcin.2016.07.020> PMID:27712733
  30. Münzel T, Steven S, Daiber A. Organic nitrates: update on mechanisms underlying vasodilation, tolerance and endothelial dysfunction. *Vascul Pharmacol.* 2014;63(3):105-13. <https://doi.org/10.1016/j.vph.2014.09.002> PMID:25446162
  31. Kwok CS, Rashid M, Fraser D, Nolan J, Mamas M. Intra-arterial vasodilators to prevent radial artery spasm: a systematic review and pooled analysis of clinical studies. *Cardiovasc Revasc Med.* 2015;16(8):484-90. <https://doi.org/10.1016/j.carrev.2015.08.008> PMID:26365608
  32. 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(23):2736-47. <https://doi.org/10.1161/circulationaha.110.009449> PMID: 21670242
  33. Cutlip DE, Windecker S, Mehran R, Boam A, Cohen DJ, van Es GA, et al. Clinical end points in coronary stent trials: a case for standardized definitions. *Circulation.* 2007;115(17):2344-51. <https://doi.org/10.1161/circulationaha.106.685313> PMID:17470709
  34. Cox LS, Sanchez-Borges M, Lockey RF. World Allergy Organization Systemic Allergic Reaction Grading System: Is a modification needed? *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2017;5(1):58-62.e5. <https://doi.org/10.1016/j.jaip.2016.11.009> PMID:28065342

**Conflitos de interesse:** Os autores informam não haver conflitos de interesse relacionados a este artigo.

**Contribuição individual dos autores:**

Concepção do estudo: BLJ  
 Elaboração do desenho do estudo: BLJ, CNM, MAS  
 Elaboração do desenho estatístico: BLJ  
 Condução da análise estatística: RDP, JMM  
 Refinamento do protocolo: BLJ, CNM, JMM, RDP  
 Aprovação final\*: BLJ, RDP, JMM, CNM, MAS

\*Todos os autores leram e aprovaram a versão final do manuscrito submetido para publicação da Rev Cienc Saude.

**Informações sobre financiamento:** não se aplica.