

Uso da aprotinina na operação da aorta torácica associada à hipotermia profunda e parada circulatória: metanálise

Use of aprotinin in thoracic aortic operations associated with deep hypothermic circulatory arrest: a meta-analysis

Rafael Fagionato LOCALI¹, Enio BUFFOLO², José Honório PALMA³

RBCCV 44205-845

Resumo

Objetivo: Avaliar as complicações decorrentes do uso da aprotinina em pacientes submetidos à cirurgia de aneurisma ou dissecação da aorta torácica, que utilizaram hipotermia profunda e parada circulatória.

Método: Realizou-se uma revisão sistemática da literatura, com uma estratégia de busca de baixa especificidade, nas bases de dados da Medline® e LILACS®. Dois pesquisadores independentes realizaram a seleção de artigos, seguindo os critérios adotados para inclusão de estudos, agrupando-os em dois grupos, um em que foi empregada baixa dose de aprotinina e outro alta dose. Os resultados foram apresentados como risco relativo para as variáveis dicotômicas, e como diferença de média ponderada para as variáveis contínuas, ambos com 95% de intervalo de confiança.

Resultados: Sete artigos compuseram a revisão sistemática,

selecionados a partir de 2044 estudos revisados. A metanálise do único ensaio clínico controlado e randomizado não evidenciou riscos no uso da aprotinina, e apresentou uma redução significativa no sangramento e requerimento de transfusão de sangue. A metanálise dos estudos que empregaram baixa dose de aprotinina foi similar. Por outro lado, a metanálise dos estudos que adotaram alta dose de aprotinina não apresentou significância estatística em nenhuma variável estudada.

Conclusão: Apesar de os resultados não evidenciarem riscos efetivos do uso da aprotinina, o poder estatístico da metanálise é baixo. Portanto, novos ensaios clínicos controlados e randomizados são requeridos, a fim de detectar possíveis malefícios do uso da aprotinina nesse tipo de operação.

Descritores: Aprotinina. Aorta torácica. Hipotermia induzida. Metanálise.

1 - Graduando do curso de medicina.

2 - Professor Titular Livre-Docente da Disciplina de Cirurgia Cardiovascular da Universidade Federal de São Paulo.

3 - Professor Adjunto Livre-Docente da Disciplina de Cirurgia Cardiovascular da Universidade Federal de São Paulo.

Trabalho realizado na Universidade Federal de São Paulo - Escola Paulista de Medicina Departamento de Cirurgia - Disciplina de Cirurgia Cardiovascular.

Endereço para correspondência:

Rafael Fagionato Locali - Rua 3 de maio, 130, apto 183 - Vila Clementino - São Paulo, SP -CEP: 04044-020.

E-mail: legolas@grad.unifesp.br

Artigo recebido em agosto de 2006
Artigo aprovado em outubro de 2006

Abstract

Objective: To evaluate complications involved in the use of aprotinin in patients after thoracic aortic aneurysm or dissection surgeries associated with deep hypothermic circulatory arrest.

Methods: A systematic review of literature was carried out, with a search strategy of low specificity, in the Medline® and LILACS® databases. Two independent researchers carried out article selection following the criteria adopted for inclusion of studies, grouping them into two groups, one where low doses of aprotinin were employed and the other with high doses. The results are presented as relative risk for the dichotomy variable, and as weighted mean differences for continuous variables, both with 95% confidence intervals.

Results: Seven articles were included in the systematic review selected from 2044 revised studies. Meta-analysis of

the only randomized controlled trial did not demonstrate risks with the use of aprotinin, and presented a significant reduction in bleeding and blood transfusion requirements. Meta-analysis of the studies that used low doses of aprotinin was similar. On the other hand, meta-analysis of the studies that adopted high doses of aprotinin did not present statistical significance in any of the studied variables.

Conclusion: Despite of the results not showing any effective risks with the use of aprotinin, the statistical power of the meta-analysis is low. Therefore, new randomized controlled trials are required, in order to detect possible complications in the use of aprotinin in this type of operation.

Descriptors: Aprotinin. Aorta thoracic. Hypothermia induced. Meta-analysis.

INTRODUÇÃO

O tratamento cirúrgico convencional do aneurisma ou dissecação da aorta ascendente e/ou transversa é indispensável para garantir um prognóstico satisfatório ao paciente. Sabe-se que este é um procedimento associado a elevadas taxas de morbi-mortalidade. Neste sentido, com a finalidade diminuir os riscos intra-operatórios, faz-se necessário empregar a circulação extracorpórea (CEC) e a hipotermia profunda com parada circulatória (HPPC) [1,2]. Porém, é conhecido que a combinação da CEC com a HPPC pode contribuir para acentuar os riscos de complicações do procedimento cirúrgico, por desencadear disfunções hemostáticas e coagulopatias [2,3].

Sabe-se que a coagulopatia desencadeada pela CEC é de origem multifatorial, embora a sua causa primária seja a exposição do sangue à superfície artificial do circuito [4]. Além disso, a administração de heparina e protamina promove alterações no balanço hemostático através da ativação das plaquetas, dos neutrófilos e do sistema fibrinolítico, além de consumir os fatores da coagulação e diminuir a contagem de plaquetas [5]. Da mesma maneira, a HPPC, por meio da estase circulatória, promove liberação de proteína C ativada e ativador de plasminogênio tecidual, agentes fibrinolíticos, acentuando, com isso, a possibilidade de sangramento e a necessidade de re-intervenção e transfusão de sangue nesses pacientes [6,7].

Dessa forma, houve a necessidade de atenuar essas complicações advindas da esfera hemostática. Vários métodos foram pesquisados, incluindo a hemodiluição normovolêmica, autotransfusão intra-operatória, pré-doação de sangue autólogo e uso de agentes farmacológicos, dentre os quais se encontra a aprotinina [8,9].

A aprotinina, um inibidor não-específico de serino-protease, foi primeiramente utilizada por Tice et al. [10], no início da década de 60, em procedimento cirúrgico cardíaco, para evitar sangramento por hiperfibrinólise. Desde então,

tem sido empregada, com sucesso, na preservação hemostática em cirurgias cardíacas de alto risco, associada à CEC, atuando por vários mecanismos, incluindo a redução da fibrinólise, inibição da ativação dos neutrófilos, preservação da função plaquetária [8,11-13]. Estes aspectos, endossados por registros de segurança e efetividade dessa droga, encorajaram várias equipes cirúrgicas a expandir o uso da aprotinina para procedimentos em que HPPC fosse empregada, principalmente nos casos da cirurgia de aneurisma e dissecação da aorta [14,15].

No entanto, apesar de várias séries retrospectivas [1,15] e alguns ensaios clínicos controlados e randomizados [16,17] apontarem a efetividade da aprotinina em reduzir, significativamente, o sangramento pós-operatório e a necessidade de re-intervenção e transfusão de sangue em procedimentos aórticos, Westaby et al. [7], assim como Sundt et al. [18], apresentaram resultados controversos. A taxa de sangramento, de requerimento de transfusão, de disfunção renal, de infarto do miocárdio e de acidente vascular cerebral foram, significativamente, maiores no grupo de pacientes tratados com aprotinina.

Apesar da baixa evidência clínica provida por estudos retrospectivos, esses resultados colocaram em cheque a efetividade e a segurança da aprotinina em procedimentos aórticos envolvendo CEC e HPPC. Portanto, foi realizada uma revisão sistemática da literatura e metanálise para avaliar, com considerável nível de evidência, as complicações decorrentes do uso da aprotinina em pacientes submetidos à cirurgia de aneurisma ou dissecação aorta torácica, que utilizaram hipotermia profunda e parada circulatória.

MÉTODO

Critérios de inclusão de estudos

Estudos

Foram incluídos ensaios clínicos controlados e

randomizados que avaliavam a efetividade e a segurança da aprotinina em pacientes submetidos à cirurgia de aneurisma ou dissecação da aorta torácica associada à CEC e HPPC. Apesar de estudos duplo-cegos serem possíveis nesse tipo de intervenção, esse fato não foi considerado como critério de exclusão, mas um quesito a ser considerado na avaliação da qualidade do estudo.

Os estudos retrospectivos também foram incluídos, porém avaliados e agrupados separadamente, com ressalvas ao baixo nível de evidência fornecido por seus resultados. Séries de casos retrospectivas que não apresentavam grupo controle, ou em que havia diferença estatística significativa nos parâmetros pré e intra-operatórios dos grupos aprotinina e controle, foram excluídos.

Participantes

Pacientes de qualquer idade, gênero ou etnia, que necessitaram de uma intervenção cirúrgica convencional para reconstrução da aorta, devido a um aneurisma ou dissecação, agudo ou crônico, da sua porção torácica. Esse aneurisma ou dissecação deveriam ser diagnosticados a partir de parâmetros clínicos e exames complementares de imagem (ressonância nuclear magnética, tomografia computadorizada ou angiografia).

Intervenções

Foi avaliado o uso da aprotinina, controlado por placebo, na cirurgia de aneurisma ou dissecação da aorta torácica associada à CEC e HPPC. Entretanto, os estudos no grupo de pacientes tratados com aprotinina foram distribuídos e avaliados conforme a dose de droga administrada, ou seja, alta dose (2 x 10⁶ unidades de inibidor de kaliceína - KIU - intravenoso, 2 x 10⁶ KIU em bomba inicial, e 5 x 10⁴ KIU/h como infusão intravenosa contínua) e baixa dose (dose menor ou igual à metade da alta dose).

Desfechos clínicos

Os desfechos clínicos avaliados foram o volume de sangramento, necessidade de transfusão de hemocomponentes, infarto agudo do miocárdio, acidente vascular cerebral, reoperações, mortalidade em 30 dias e disfunção e insuficiência renal. Disfunção renal foi definida como elevação do nível de creatinina sérica pós-operatória em 1,5 vezes do valor pré-operatório, e insuficiência renal, como a necessidade de hemodiálise.

Estratégia de busca para identificação dos estudos

A estratégia de recuperação de estudos foi aplicada nas bases de dados da Medline®, via PubMed, e da LILACS®, via Biblioteca Virtual em Saúde, até 20 de janeiro de 2006. Essa estratégia foi formulada a partir de descritores, sinônimos e siglas para aprotinina e aneurisma de aorta

torácica, de forma a constituir um filtro de alta sensibilidade e baixa especificidade. Não foram impostas limitações de data, idioma, periódico e país de origem do estudo publicado, reduzindo o viés de publicação. A estratégia de busca apresentada foi aplicada à base de dados da Medline®, e modificada, segundo os padrões requeridos na base de dados da LILACS® (Figura 1).

(Aprotinin OR Ferring Brand of Aprotinin OR Aprotinin Ferring Brand OR Basic Pancreatic Trypsin Inhibitor OR Trypsin Inhibitor, Basic, Pancreatic OR Bovine Kunitz Pancreatic Trypsin Inhibitor OR Bovine Pancreatic Trypsin Inhibitor OR Kallikrein-Trypsin Inactivator OR Inactivator, Kallikrein-Trypsin OR Kallikrein Trypsin Inactivator OR Kunitz Pancreatic Trypsin Inhibitor OR Trypsin Inhibitor, Kunitz, Pancreatic OR BPTI, Basic Pancreatic Trypsin Inhibitor OR Antilysin OR Contrykal OR Arzneimittelwerk Dresden Brand of Aprotinin OR Kontrikal OR Kontrykal OR Central OR Dilmintal OR Iniprol OR Sanofi Winthrop Brand of Aprotinin OR Pulmin OR Traskolan OR Trasylol OR Bayer Brand of Aprotinin OR Aprotinin Bayer Brand OR Zymofren) AND (Aortic Aneurysm, Thoracic OR Aneurysm, Thoracic Aortic OR Aneurysms, Thoracic Aortic OR Aortic Aneurysms, Thoracic OR Thoracic Aortic Aneurysm OR Thoracic Aortic Aneurysms OR Aortic Aneurysm OR Aneurysm, Aortic OR Aneurysms, Aortic OR Aortic Aneurysms OR Aneurysm, Dissecting OR Dissecting Aneurysm OR Aneurysms, Dissecting OR Dissecting Aneurysms) AND (randomized controlled trial OR controlled clinical trial OR randomized controlled trials OR random allocation OR double blind method OR single blind method OR clinical trial OR clinical trials OR (clinical* AND trial*) OR single* OR double* OR triple* OR triple* OR placebo* OR placebo* OR random* OR research design OR comparative study OR evaluation studies OR follow-up studies OR prospective studies OR control* OR prospectiv* OR volunteer*)

Fig. 1 - Estratégia de busca aplicada à base de dados da Medline®

Métodos padronizados de revisão

Seleção dos estudos

Dois pesquisadores, independentemente, avaliaram os estudos identificados pela estratégia de busca, agrupando-os em selecionados e não selecionados, segundo dados presentes nos títulos e resumos. Os estudos duvidosos, em que não foi possível determinar pelo título e resumo a metodologia empregada, foram avaliados em texto completo, e, então, selecionados ou não. Os artigos relacionados aos estudos selecionados e suas referências também foram verificadas, segundo os mesmos critérios (Figura 2).

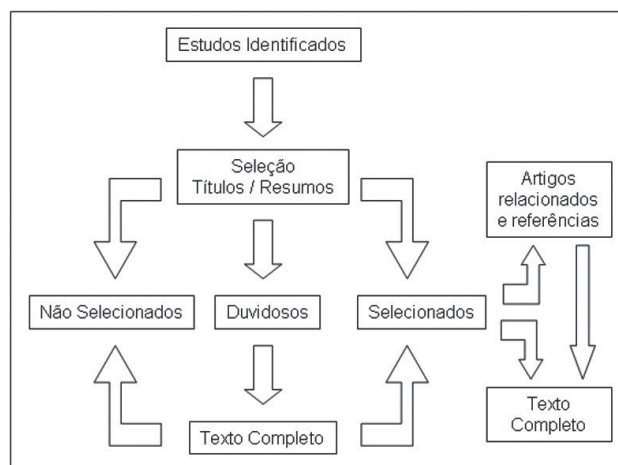


Fig. 2 - Fluxograma da seleção dos estudos

Os estudos selecionados foram comparados entre os pesquisadores, e as discrepâncias resolvidas por meio de discussão e consenso. Em seguida, os artigos selecionados foram avaliados na íntegra, novamente de forma independente, segundo os critérios de inclusão estipulados. Os artigos incluídos e excluídos foram comparados entre os pesquisadores em uma nova reunião de consenso. Finalmente, os artigos incluídos para a revisão foram analisados para evitar a inclusão de dados publicados em duplicata.

Qualidade de avaliação

Dois pesquisadores independentes avaliaram a qualidade metodológica dos artigos incluídos, segundo a adequação do método de randomização dos pacientes. Essa avaliação consistiu na classificação do estudo em categorias, que variavam de A a D, e estavam intimamente relacionadas à descrição da aleatorização dos pacientes. Os estudos classificados como: A - detinham método de randomização mencionado e adequadamente descrito; estudos B - possuíam a randomização mencionada, mas não adequadamente descrita; estudos C - possuíam inadequado sistema de randomização; e estudos D - não eram randomizados. Qualquer diferença de opinião entre os pesquisadores foi resolvida após discussão e consenso.

Em complementação a este método, aplicou-se a escala de qualidade de estudos de Jadad et al. [19] em todos os estudos incluídos. Qualquer diferença de opinião entre os pesquisadores foi resolvida após discussão e consenso.

Extração dos dados

Os dados necessários para a formulação da revisão sistemática foram extraídos dos estudos por dois pesquisadores, independentemente. Para tanto, foi utilizado um formulário padronizado, montado a partir das informações requeridas. Quando necessário, os autores dos estudos primários foram contatados para adição de informação ou dados nos resultados de seus estudos.

Análise estatística

Análise descritiva

Os desfechos clínicos disfunção e insuficiência renal, infarto do miocárdio, acidente vascular cerebral, reoperações e mortalidade em 30 dias foram consideradas como variáveis qualitativas de escala categórica nominal. Por outro lado, os desfechos volume de sangramento e transfusão de hemocomponentes foram considerados como variáveis quantitativas de escala numérica contínua. Planejou-se realizar análises de sensibilidade, porém a quantidade de estudos incluídos impossibilitou sua concretização.

Análise inferencial

As comparações dos efeitos estimados entre as

intervenções foram calculadas no programa *Review Manager (RevMan® 4.2.8)*. Os resultados foram expressos como risco relativo (RR), para os desfechos clínicos nominais, e como diferença de média ponderada (DMP), para os desfechos clínicos contínuos, ambos com 95% de intervalo de confiança (IC). Todos os gráficos foram construídos em modelo randômico.

RESULTADOS

Estudos coletados

Aplicando a estratégia de busca nas bases de dados da Medline® e da LILACS®, e seguindo o método de seleção de estudos delineado, foram identificados 2044 artigos. Destes, somente 27 foram selecionados para análise em texto completo, e sete foram incluídos nesta revisão sistemática e metanálise (Figura 3).

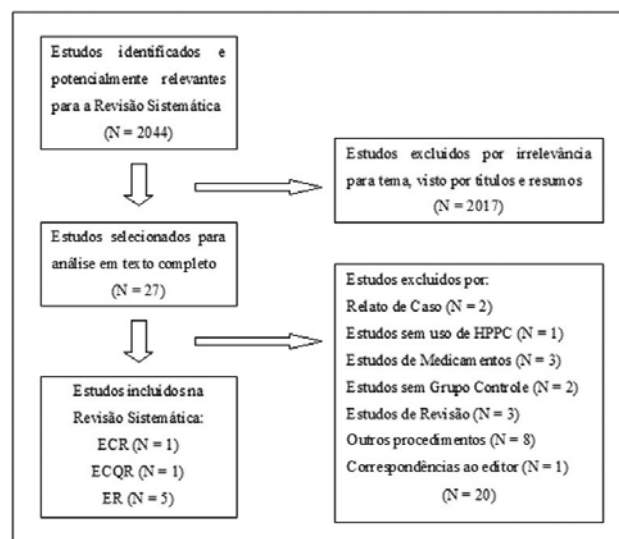


Fig. 3 - Fluxograma da coleta de artigos. ECR = Ensaio Clínico Controlado e Randomizado; ECQR = Ensaio Clínico Quasi-Randomizado; ER = Estudo Retrospectivo; HPPC = Hipotermia Profunda e Parada Circulatória

Descrição dos estudos incluídos

Mangano et al. [3], em 2001, publicaram uma análise retrospectiva, com grupo controle, de 183 pacientes submetidos à cirurgia de aorta torácica associada à HPPC. Alocaram 44 pacientes em grupo tratado com alta dose de aprotinina, ao passo que o grupo controle continha 139 pacientes. Seus resultados não associaram a aprotinina à disfunção ou insuficiência renal, entretanto, também não observaram redução no sangramento ou requerimento de transfusão de sangue.

Seigne et al. [1], em 2000, compararam, retrospectivamente, os efeitos da aprotinina no requerimento

de transfusão de sangue e no surgimento de complicações pós-operatórias em pacientes submetidos à cirurgia de aorta torácica que necessitaram de HPPC. Conseguiram agrupar nove pacientes no grupo tratado com aprotinina, que receberam baixa dose, e dez no grupo controle. Os resultados apresentados beneficiam a administração de aprotinina, visto que uma diferença estatística foi observada na redução dos requerimentos de transfusão de sangue e do sangramento. Quanto às complicações pós-operatórias, não foram averiguadas discrepâncias significativas entre os grupos.

Ehrlich et al. [16], em 1998, realizaram um estudo cujo objetivo era avaliar as complicações renais, assim como a perda de sangue advinda do uso de baixa dose de aprotinina em pacientes submetidos à cirurgia de aneurisma e dissecação aórtica com uso de HPPC. Utilizando um método de randomização e mascaramento eficiente, Ehrlich et al. distribuíram, igualmente, 50 pacientes em dois grupos, um tratado com aprotinina e, outro com placebo. A única discrepância pré-operatória entre os grupos foi a maior prevalência de diabetes no grupo controle. Os resultados não evidenciaram diferença significativa entre os parâmetros avaliados. Entretanto, os quesitos, requerimento de transfusão e volume de sangue drenado do tórax, foram significativamente menores no grupo tratado com aprotinina.

Okita et al. [17], em 1996, idealizaram um estudo comparando o sangramento peri-operatório e o sistema de fibrinólise em indivíduos submetidos à cirurgia da aorta associado HPPC com e sem uso de aprotinina. Para tanto, formaram uma população contendo 60 pacientes, os quais foram, tendenciosamente, randomizados em dois grupos, um tratado com baixa dose de aprotinina (n=39) e outro controle (n=21). Empregaram critérios de exclusão satisfatórios e compatíveis com o tipo de estudo proposto. Não detectaram co-morbidades significativas entre os grupos, e revelaram um menor sangramento e requerimento de transfusão de sangue no grupo aprotinina. Goldstein et al. [15], em 1995, publicaram um estudo retrospectivo com controle histórico, avaliando as complicações da aprotinina quando administrada em cirurgias com uso de HPPC. Cada grupo continha 23 pacientes submetidos à cirurgia de aneurisma ou dissecação de aorta torácica e um paciente submetido à ressecção de tumor renal com invasão da veia cava inferior. Administraram alta dose de aprotinina aos pacientes, averiguando uma redução no requerimento de transfusão e na mortalidade, ao passo que o acidente vascular cerebral e infarto do miocárdio não obtiveram significância. Concluem atestando a segurança e efetividade da aprotinina para cirurgias que requerem HPPC.

Westaby et al. [7], em 1994, avaliaram, retrospectivamente, 80 pacientes em dois grupos; um que recebeu aprotinina em

cirurgia de aorta com uso de HPPC (n=53) e outro controle (n=27). Fizeram uso de alta dose de aprotinina, com uma técnica operatória heterogênea, isto é, que sofreu sensíveis modificações ao longo do período avaliado. Em todos os quesitos estudados, a aprotinina apresentou pior desempenho, estando associada ao aumento do sangramento, de transfusão de sangue e de reoperações. A única variável em que a aprotinina obteve similaridade ao grupo controle foi a mortalidade em 30 dias. Concluem afirmando o uso criterioso da aprotinina em cirurgias da aorta com HPPC.

Sundt et al. [18], em 1993, por meio de um estudo retrospectivo, com um grupo controle bem equiparado, avaliaram os efeitos da aprotinina na HPPC. O grupo tratado com alta dose de aprotinina continha 20 pacientes, o mesmo número de pacientes que compunha o grupo controle. Em absolutamente todos os parâmetros mórbidos comparados entre os grupos, a aprotinina apresentou piores resultados, porém sem significância, ao passo que o sangramento e a transfusão de sangue foram estatisticamente mais elevados com o uso da aprotinina. Esses fatos levaram os pesquisadores a condenar o uso da aprotinina em cirurgia da aorta torácica com uso de HPPC.

Qualidade metodológica dos estudos incluídos

A Tabela 1 sumariza todas as informações relevantes dos estudos incluídos, quanto à avaliação da metodologia empregada por cada um. No total, foram incluídos sete estudos nesta revisão sistemática; um ensaio clínico controlado e randomizado, cinco estudos retrospectivos e um estudo quasi-randomizado.

Metanálises

As metanálises foram realizadas considerando-se dois agrupamentos de artigos. O primeiro é formado por todos os estudos que utilizaram baixa dose de aprotinina, ou seja, as pesquisas de Ehrlich et al. [16], Okita et al. [17] e Seigne et al. [1]. O segundo grupo é composto pelos estudos que fizeram uso de alta dose de aprotinina, e é formado pelas pesquisas de Sundt et al. [18], Westaby et al. [7], Goldstein et al. [15] e Mangano et al. [3].

Os estudos que administraram baixa dose de aprotinina não apresentaram diferenças significativas em relação aos desfechos qualitativos avaliados (Figura 4):

- acidente vascular cerebral - RR 0,71 [95% IC 0,11; 4,65];
- infarto do miocárdio - RR 0,44 [95% IC 0,06; 3,44];
- disfunção renal - RR 2,00 [95% IC 0,19; 20,67];
- insuficiência renal - RR 2,58 [95% IC 0,42; 15,99];
- mortalidade em 30 dias - RR 0,75 [95% IC 0,19; 3,01].

No entanto, houve um maior número de casos de acidente vascular cerebral, infarto do miocárdio e morte no grupo

Tabela 1. Metodologia e qualidade metodológica dos estudos incluídos

Autor/Ano	Categoria	Escala de Jadad	Grupo Aprotinina	Grupo Controle	Dose Aprotinina	Dose Heparina	Teste de TCA
Sundt, 1993	D	0	20	20	I	300 U/kg*	--
Westaby, 1994	D	0	53	27	I	--	--
Goldstein, 1995	D	0	24 ^ε	24 ^ε	I	300 U/kg	Celite/ Kaolin
Okita, 1996	C	1	39	21	II	3 mg/kg	Kaolin
Ehrlich, 1998	A	5	25	25	II	3 mg/kg	Kaolin
Seigne, 2000	D	0	9	10	II	300 U/kg	Celite/ Kaolin
Mangano, 2001	D	0	44	139	I	375 U/kg*	--

TCA = tempo de coagulação ativado; I = 2 x 10⁶ KIU intravenoso, 2 x 10⁶ KIU em bomba inicial, e 5 x 10⁴ KIU/h como infusão intravenosa contínua. II = dose menor ou igual à metade do regime I. (* valor médio; ^ε um paciente foi submetido à ressecção de tumor renal; — não descrito no estudo)

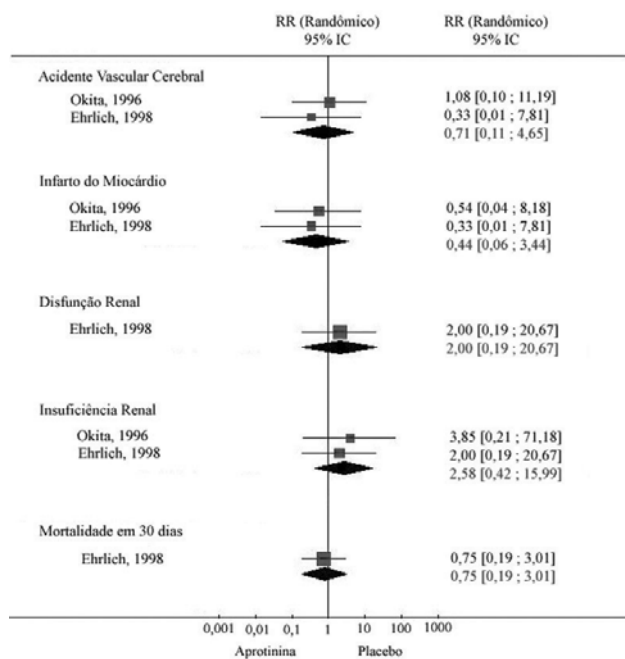


Fig. 4 - Metanálise das variáveis dicotômicas dos estudos que administraram baixa dose da aprotinina. RR = risco relativo; IC = intervalo de confiança

placebo, ao passo que ocorreu maior número de disfunção e insuficiência renal no grupo aprotinina. Apesar disso, houve significância estatística nos requerimentos de transfusão e volume de sangue drenado, favorecendo o grupo aprotinina (dreno de tórax - 24 horas) - DMP -233,53 [95% IC -406,32; -60,74], requerimento de transfusão - DMP -1,60 [95% IC -2,99; -0,21] (Figura 5).

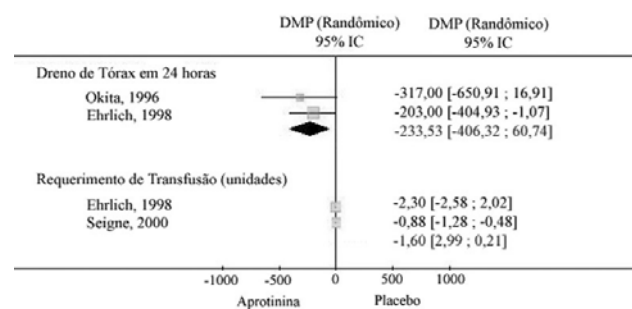


Fig. 5 - Metanálise das variáveis contínuas dos estudos que administraram baixa dose de aprotinina. DMP = diferença de média ponderada; IC = intervalo de confiança

A análise dos desfechos qualitativos nos estudos que empregaram alta dose de aprotinina também não obteve significância (Figura 6):

- acidente vascular cerebral - RR 1,42 [95% IC 0,41; 4,89];
- infarto do miocárdio - RR 1,09 [95% IC 0,06; 20,24];
- disfunção renal - RR 2,95 [95% IC 0,59; 14,79];
- insuficiência renal - RR 1,77 [95% IC 0,65; 4,83];
- mortalidade em 30 dias - RR 0,86 [95% IC 0,17; 4,46];
- reoperações - RR 6,87 [95% IC 0,90; 52,25].

Entretanto, diferentemente do que ocorreu na análise anterior, houve maior número de casos de acidente vascular cerebral, infarto do miocárdio, disfunção e insuficiência renal e reoperações no grupo tratado com aprotinina. A única variável que não seguiu esse padrão foi a mortalidade em 30 dias. Além disso, não houve diferença estatística entre o grupo placebo e aprotinina, no volume de sangue drenado e necessidade de transfusão (dreno de tórax - 12 horas) - DMP -7,00 [95% IC -58,49; 44,49], requerimento de transfusão - DMP 2,18 [95% IC -6,05; 10,41] (Figura 7).

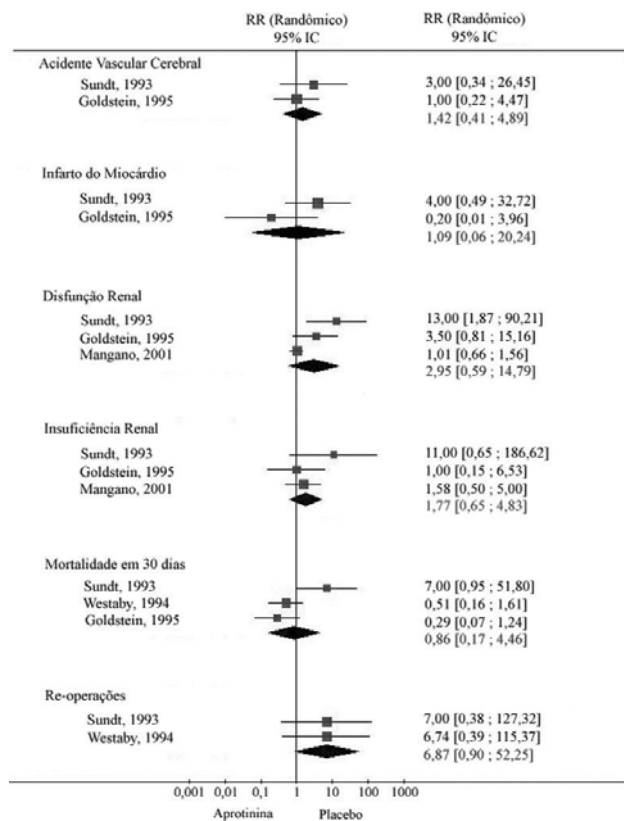


Fig. 6 - Metanálise das variáveis contínuas dos estudos que administraram alta dose de aprotinina. RR = risco relativo; IC = intervalo de confiança

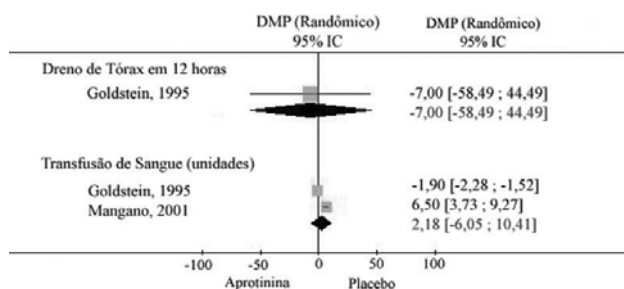


Fig. 7 - Metanálise das variáveis contínuas dos estudos que administraram alta dose de aprotinina. DMP = diferença de média ponderada; IC = intervalo de confiança

DISCUSSÃO

Desde que foi empregada pela primeira vez como agente antifibrinolítico por Tice et al. [10], em 1963, a aprotinina tem sido utilizada em um considerável número de procedimentos cirúrgicos [8-13]. Sua eficácia foi observada em vários estudos, sendo, por isso, administrada rotineiramente em

alguns centros, principalmente para operações cardíacas complexas [11,12]. Com isso, especulou-se, então, administrar aprotinina para operações que requeressem o uso de hipotermia profunda e parada circulatória. Entretanto, os resultados dos estudos que avaliaram essa aplicação são controversos [7,15-17], principalmente naqueles realizados em operações de aneurismas e dissecções de aorta torácica, gerando contra-senso na literatura, e conferindo à aprotinina o rótulo da eficácia duvidosa.

Nesse sentido, os autores propuseram uma revisão sistemática da literatura, com posterior metanálise, visando a esclarecer, com relevante nível de evidência, as querelas que permeiam a administração da aprotinina. Dessa forma, o objetivo primordial deste estudo foi avaliar as principais complicações advindas do uso da aprotinina associada à HPPC em cirurgia da aorta torácica que são relatadas na literatura [7,18].

Pautado pelas recomendações do Centro Cochrane para confecção de revisões sistemáticas [20], foi estipulada a inclusão de ensaios clínicos controlados e randomizados para obtenção dos resumos estatísticos providos pela metanálise. Este tipo de estudo confere resultados com erros de tipos 1 e 2 menores (probabilidades α e β , respectivamente), provendo considerável veracidade e confiabilidade às suas conclusões. Entretanto, prevendo a escassez de estudos com este desenho, optou-se por adicionar, também, estudos quasi-randomizados e retrospectivos.

Não foi estipulada restrição a idade, gênero e etnia dos pacientes, assim como não foram realizadas exigências quanto à dose de aprotinina administrada. Esses fatos, aliados a uma estratégia de busca de baixa especificidade, a uma busca ampla por artigos relacionados e à não restrição da língua de publicação, promoveu uma revisão ampla da literatura, minimizando o viés de publicação. Além disso, não foram estipulados, na estratégia de busca, descritores e sinônimos para hipotermia profunda e parada circulatória, a fim de diminuir, ainda mais, a especificidade da busca. A função de identificar esse procedimento foi relegada aos pesquisadores incumbidos de realizar a revisão. Somando-se a isso, as bases de dados da Medline® e da LILACS® contêm a indexação dos periódicos de maior renome na esfera da cirurgia cardiovascular, o que corrobora com uma satisfatória varredura da literatura.

Foram selecionados e incluídos sete estudos para a revisão sistemática. De fato, somente o estudo idealizado por Ehrlich et al. [16], em 1998, tem uma metodologia arquitetada segundo os preceitos que balisam um ensaio clínico controlado e randomizado. Os outros seis estudos, com exceção do trabalho de Okita et al. [17], que possui um critério falho de randomização, e, portanto, não constitui um ensaio clínico controlado e randomizado, são estudos retrospectivos [1,3,7,15,18].

Entretanto, metodologicamente, esses estudos divergem diametralmente, visto que não existe uma padronização quanto à técnica cirúrgica adotada, ao protocolo de heparinização durante a CEC e à administração de aprotinina. Esses fatos acarretam em uma profunda heterogeneidade metodológica, dificultando, emblematicamente, a comparação fidedigna de resultados. Esta questão se faz presente em praticamente todos os ensaios clínicos em cirurgia, visto que cada centro adota um protocolo operatório diferente, fragmentando, dessa forma, a homogeneidade técnica esperada. No entanto, a fim de atenuar essas heterogeneidades metodológicas, houve a distribuição e análise dos artigos quanto à dose de aprotinina administrada, formando-se dois grupos; um que utilizou alta dose de aprotinina e outro baixa dose.

Os estudos de Sundt et al. [18], publicado em 1993, e de Westaby et al. [7], publicado em 1994, são os mais incisivos em afirmar que a aprotinina promove maior sangramento, necessidade de transfusão, mortalidade, e co-morbidades, e contribuíram com expressivo número na casuística da metanálise. Entretanto, apesar de não haver qualquer comentário acerca do método empregado para conferir o tempo de coagulação ativado (TCA), pode-se supor que o método utilizado seja o Celite, tendo em vista que ambos os estudos foram realizados entre 1991 e meados de 1993, e as primeiras descrições do método Kaolin para monitoramento do nível de anticoagulação surgiram, inicialmente, no final de 1992 [21].

Sabe-se que a aprotinina guarda íntima relação com o TCA, visto que, normalmente, este é artificialmente prolongado sob efeito da aprotinina, assim como com a hipotermia [22]. Dessa forma, a heparina e a aprotinina atuam sinergicamente para elevar o TCA, ocorrendo, com isso, um risco considerável de haver subheparinização, caso o TCA seja o único método utilizado para monitorar a anticoagulação [17,23]. Além disso, o método Celite, para monitorar o TCA, é alterado com maior intensidade pela ação sinérgica da tríade heparina, aprotinina e hipotermia, do que o método Kaolin [24,25]. Com isso, existe a possibilidade de os resultados não favoráveis ao uso da aprotinina encontrados nos estudos de Sundt et al. [18] e Westaby et al. [7] estarem relacionados a um nível de anticoagulação inapropriado.

CONCLUSÃO

Tendo em vista esses fatos, percebe-se que, apesar existirem séries de estudos que avaliam e atestem a aprotinina como uma agente antifibrinolítico eficaz e seguro, a escassez de evidências científicas sólidas, na seara da cirurgia da aorta associada à HPPC, não permite uma afirmação plena e convicta dessa máxima para esses casos.

Nesse sentido, é necessário que mais estudos sejam realizados, empregando uma metodologia padronizada e bem formulada para a técnica cirúrgica, administração de aprotinina, heparinização, randomização, arrebanhando um número considerável de pacientes, a fim de elevar o poder estatístico da metanálise e detectar possíveis malefícios da aplicação da aprotinina.

REFERÊNCIAS

1. Seigne PW, Shorten GD, Johnson RG, Comunale ME. The effects of aprotinin on blood product transfusion associated with thoracic aortic surgery requiring deep hypothermic circulatory arrest. *J Cardiothorac Vasc Anesth.* 2000;14(6):676-81.
2. Bedirhan MA, Turna A, Yagan N, Tasci O. Aprotinin reduces postoperative bleeding and the need for blood products in thoracic surgery: results of a randomized double-blind study. *Eur J Cardiothorac Surg.* 2001;20(6):1122-7.
3. Mora Mangano CT, Neville MJ, Hsu PH, Mignea I, King J, Miller DC. Aprotinin, blood loss, and renal dysfunction in deep hypothermic circulatory arrest. *Circulation.* 2001;104(12 suppl 1):1276-81.
4. Wenger RK, Lukasiewicz H, Mikuta BS, Niewiarowski S, Edmunds LH Jr. Loss of platelet fibrinogen receptors during clinical cardiopulmonary bypass. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 1989;97(2):235-9.
5. Mohr R, Golan M, Martinowitz U, Rosner E, Goor DA, Ramot B. Effect of cardiac operation on platelets. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 1986;92(3 pt 1):434-41.
6. Ergin MA, Galla JD, Lansman L, Quintana C, Bodian C, Griep RB. Hypothermic circulatory arrest in operations on the thoracic aorta: determinants of operative mortality and neurologic outcome. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 1994;107(3):788-99.
7. Westaby S, Forni A, Dunning J, Giannopoulos N, O'Regan D, Drossos G, et al. Aprotinin and bleeding in profoundly hypothermic perfusion. *Eur J Cardiothorac Surg.* 1994;8(2):82-6.
8. van Oeveren W, Harder MP, Roozendaal KJ, Eijssman L, Wildevuur CR. Aprotinin protects platelets against the initial effect of cardiopulmonary bypass. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 1990;99(5):788-97.
9. Katsaros D, Petricevic M, Snow NJ, Woodhall DD, Van Bergen R. Tranexamic acid reduces postbypass blood use: a double-blinded, prospective, randomized study of 210 patients. *Ann Thorac Surg.* 1996;61(4):1131-5.

10. Tice DA, Reed GE, Clauss RH, Worth MH. Hemorrhage due to fibrinolysis occurring with open-heart operations. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 1963;46:673-9.
11. Cosgrove DM 3rd, Heric B, Lytle BW, Taylor PC, Novoa R, Golding LA, et al. Aprotinin therapy for reoperative myocardial revascularization: a placebo-controlled study. *Ann Thorac Surg.* 1992;54(6):1031-8.
12. Robinson J, Nawaz S, Beard JD. Randomized, multicentre, double-blind, placebo-controlled trial of the use of aprotinin in the repair of ruptured abdominal aortic aneurysm. On behalf of the Joint Vascular Research Group. *Br J Surg.* 2000;87(6):754-7.
13. Parolari A, Antona C, Alamanni F, Spirito R, Naliato M, Gerometta P, et al. Aprotinin and deep hypothermic circulatory arrest: there are no benefits even when appropriate amounts of heparin are given. *Eur J Cardiothorac Surg.* 1997;11(1):149-56.
14. Smith CR, Spanier TB. Aprotinin in deep hypothermic circulatory arrest. *Ann Thorac Surg.* 1999;68(1):278-86.
15. Goldstein DJ, DeRosa CM, Mongero LB, Weinberg AD, Michler RE, Rose EA, et al. Safety and efficacy of aprotinin under conditions of deep hypothermia and circulatory arrest. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 1995;110(6):1615-22.
16. Ehrlich M, Grabenwoger M, Cartes-Zumelzu F, Luckner D, Kovarik J, Laufer G, et al. Operations on the thoracic aorta and hypothermic circulatory arrest: is aprotinin safe? *J Thorac Cardiovasc Surg.* 1998;115(1):220-5.
17. Okita Y, Takamoto S, Ando M, Morota T, Yamaki F, Kawashima Y. Is use of aprotinin safe with deep hypothermic circulatory arrest in aortic surgery? Investigations on blood coagulation. *Circulation.* 1996;94(9 Suppl):II177-81.
18. Sundt TM 3rd, Kouchoukos NT, Saffitz JE, Murphy SF, Wareing TH, Stahl DJ. Renal dysfunction and intravascular coagulation with aprotinin and hypothermic circulatory arrest. *Ann Thorac Surg.* 1993;55(6):1418-24.
19. Jadad AR, Moore RA, Carroll D, Jenkinson C, Reynolds DJ, Gavaghan DJ, et al. Assessing the quality of reports of randomized clinical trials: is blinding necessary? *Control Clin Trials.* 1996;17(1):1-12.
20. Alderson P, Green S, Higgins J: *Cochrane Reviewers' Handbook* 4.2.1. [updated December 2003]. Chichester, UK:John Wiley & Sons; 2004.
21. Wang JS, Lin CY, Hung WT, Karp RB. Monitoring of heparin-induced anticoagulation with kaolin-activated clotting time in cardiac surgical patients treated with aprotinin. *Anesthesiology.* 1992;77(6):1080-4.
22. Kawasuji M, Ueyama K, Sakakibara N, Tedoriya T, Matsunaga Y, Misaki T, et al. Effect of low-dose aprotinin on coagulation and fibrinolysis in cardiopulmonary bypass. *Ann Thorac Surg.* 1993;55(5):1205-9.
23. Smith CR, Mongero LB, DeRosa CM, Michler RE, Oz MC. Safety of aprotinin in profound hypothermia and circulatory arrest. *Ann Thorac Surg.* 1994;58(2):606-8.
24. Lemmer JH Jr, Stanford W, Bonney SL, Chomka EV, Karp RB, Laub GW, et al. Aprotinin for coronary artery bypass grafting: effect on postoperative renal function. *Ann Thorac Surg.* 1995;59(1):132-6.
25. Lemmer JH Jr, Stanford W, Bonney SL, Breen JF, Chomka EV, Eldredge WJ, et al. Aprotinin for coronary bypass operations: efficacy, safety, and influence on early saphenous vein graft patency. A multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled study. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 1994;107(2):543-53.