

Complicações perioperatórias em endarterectomia de carótida relacionadas à protamina

Protamine-related perioperative complications in carotid endarterectomy

Jorge R. Ribas Timi¹, Jeferson F. Toregiani², Marcio Miyamoto³, Ian Gimenez Ribeiro²

Resumo

Objetivo: Avaliar a prevalência de complicações perioperatórias em cirurgia de endarterectomia de carótida relacionadas ao uso da protamina.

Pacientes e método: No período de janeiro 1996 a março de 2001, foram realizadas 215 endarterectomias de carótida. A idade média dos pacientes foi de 68,9 anos, sendo 141 deles do sexo masculino (65,6%). Os pacientes foram divididos em dois grupos: o grupo I, com 78 pacientes (36,3%), no qual a protamina foi utilizada, e o grupo II, com 137 pacientes (63,7%), no qual a heparina não foi revertida. Os dois grupos foram comparados quanto às complicações (hematoma, ataque isquêmico transitório, acidente vascular cerebral e óbito).

Resultados: Complicações neurológicas ocorreram em 3,72% dos pacientes. A prevalência foi de 2,5% no grupo I e de 4,37% no grupo II. A prevalência de hematoma cervical foi de 10,23% (22 pacientes), sendo 10,25% no grupo I (oito pacientes) e 10,21% no grupo II (14 pacientes). Em cinco pacientes do grupo II, houve necessidade de reoperação para drenagem do hematoma. A taxa de mortalidade foi de 1,8%: 2,5% para o grupo I e 1,4% para o grupo II. Um dos óbitos do grupo I foi devido à reação anafilática à protamina.

Conclusão: As complicações perioperatórias da endarterectomia da carótida não apresentaram diferença significativa quando comparamos pacientes em que foi ou não utilizada a protamina para a reversão da heparina.

Palavras-chave: endarterectomia das carótidas, acidente vascular cerebral, protamínas.

Abstract

Objective: Analysis of perioperative complications in carotid endarterectomy related to the use of protamine.

Patients and method: From January of 1996 to March of 2001, 215 carotid endarterectomies were performed. Of that total, 141 patients were male (65.6%), with a mean age of 68.9 years. The patients were divided into two groups. Group I consisted of 78 patients (36.3%) and Group II of 137 patients (63.7%). Heparin reversal was performed only on Group I. A comparison between the groups was performed concerning the following complications: bruises, transient ischemic attack, cerebrovascular accident and death.

Results: Neurologic complications occurred in 3.72%. Prevalence in Group I was 2.5% and in group II was 4.37%. Postoperative hematoma occurred in 10.23% (Group I 10.25% vs. Group II 10.21%), therefore surgical drainage was needed in five patients, all of them from Group II. General mortality occurred in 1.8% (2.5% in Group I vs. 1.4% in Group II). One patient died because of an anaphylactic reaction related to protamine.

Conclusion: In terms of perioperative complications from carotid endarterectomy, no statistically significant differences were found between patients who used protamine for heparin reversal and those patients who did not use the substance.

Key words: carotid endarterectomy, cerebrovascular accident, protamines.

O acidente vascular cerebral (AVC) é a terceira causa de óbito nos países desenvolvidos, sendo a doença da carótida extracraniana a causa mais comum. O tratamento cirúrgico da estenose carotídea para prevenção do AVC foi realizado pela primeira vez com sucesso em 1954 por Eastcott et al.¹. Inicialmente, a indicação da endarterectomia da artéria carótida (EAC) era baseada em resultados obtidos de séries individuais, com baixa comprovação científica. Somente nas duas últimas décadas, após os gran-

1. Professor adjunto, Universidade Federal do Paraná. Cirurgião vascular, Serviço de Cirurgia Vascular Prof. Dr. Elias Abrão, Curitiba, PR.

2. Médico residente, Serviço de Cirurgia Vascular Prof. Dr. Elias Abrão, Curitiba, PR.

3. Cirurgião vascular, Serviço de Cirurgia Vascular Prof. Dr. Elias Abrão, Curitiba, PR.

Trabalho realizado no Serviço de Cirurgia Vascular Prof. Dr. Elias Abrão, Hospital Nossa Senhora das Graças e Hospital Universitário Cajuru da PUC-PR, Curitiba, PR.

Artigo submetido em 29.04.03, aceito em 31.10.03.

des estudos multicêntricos (NASCET, ACAS, ECST), comprovou-se o real benefício da EAC em pacientes com estenose carotídea superior a 60/70%¹. Entretanto, a escolha da técnica cirúrgica permanece muito pessoal, sendo que cada cirurgião tem sua preferência. Uma das divergências é em relação à reversão ou não da heparina pela protamina.

A protamina foi descoberta em 1868 por Friedrich Miescher. É um polipeptídeo catiônico de baixo peso molecular (aproximadamente 4.500 Dáltons)², com 67% de arginina em sua molécula, extraído das gônadas de salmão e de alguns outros peixes³. Pode ser encontrado, também, em espermatozoides humanos e de outros animais. A protamina tem duas porções: uma, que funciona como um anticoagulante moderado, e outra, que se liga à heparina². O seu efeito se dá por ligação iônica simples, visto que a heparina tem carga negativa, formando, assim, um complexo inativo².

DeLucia et al. estudaram vários tipos de protamina com cargas elétricas entre [+8] e [+21] e demonstraram que as protaminas de maior carga eram as mais efetivas na reversão da heparina, causando, entretanto, mais efeitos colaterais⁴. Hulin et al. desenvolveram uma variante chamada de [+18RGD], de carga ligeiramente menor [+3], com o mesmo potencial neutralizante, mas resultando em diminuição significativa nos efeitos adversos⁵.

Até o início dos anos 80, os efeitos adversos relacionados à protamina eram observados apenas em estudos com animais. Somente após Moorthy et al. publicarem relatos de reações adversas à protamina, deu-se maior ênfase às possíveis complicações relacionadas ao seu uso^{2,6,7} (Tabela 1). Estes efeitos ocorrem com maior frequência em pacientes diabéticos usuários de insulina NPH, em paciente anteriormente submetidos à vasectomia, em pacientes com alergia prévia a peixe (em especial, o salmão) e em pacientes expostos previamente à protamina^{8,9}.

É interessante salientar que o uso da protamina em altas doses pode causar anticoagulação devido a sua porção anticoagulante. Por isso, seu uso deve ser sempre equivalente ao volume de heparina infundido. Assim, forma-se um sal estável sem atividade anticoagulante³.

Pacientes e método

No período de janeiro 1996 a março de 2001, 215 pacientes foram submetidos à EAC. Esse grupo foi alvo de um estudo retrospectivo não-randomizado.

Tabela 1 - Reações adversas relacionadas ao uso da protamina

Vasodilatação periférica (transitória)
Diminuição da contratilidade miocárdica
Inibição da agregação plaquetária
Plaquetopenia
Aumento da tromboplastina parcial ativada pelo kaolin (KTTP)
Aumento do tempo de ativação da protrombina (TAP)
Anafilaxia
Vasoconstrição pulmonar transitória

Do total de pacientes analisados, 141 eram do sexo masculino (65,6%), e a média de idade foi de 68,9 anos. Os pacientes foram divididos em dois grupos. O grupo I era constituído de 78 pacientes (36,3%), em que foi utilizada a protamina para a reversão da heparina. O grupo II era constituído de 137 pacientes (63,7%), nos quais a heparina não foi revertida.

A maioria dos pacientes era sintomática, e todos foram submetidos ao eco-Doppler colorido como exame pré-operatório. A arteriografia, bem como a angiogramografia e a angiorressonância, foram realizadas em casos selecionados.

A indicação cirúrgica foi baseada nos resultados dos grandes estudos multicêntricos internacionais (NASCET, ECST, ACAS, VA *trial*). De modo geral, pacientes que apresentavam estenose carotídea acima de 70% eram considerados para cirurgia.

Os pacientes foram operados por seis cirurgias vasculares diferentes, que adotaram condutas diversas em relação à técnica cirúrgica (tipo de anestesia, uso de *patch* para arteriorrafia e uso do dreno).

A anestesia por bloqueio cervical foi usada em 96 pacientes (44,65% do total). A anestesia geral foi usada inicialmente em 108 pacientes (50,23%). Em 11 pacientes houve necessidade de conversão para anestesia geral por diferentes motivos (Tabela 2). A anticoagulação pré-clampamento foi realizada com 5.000 UI de heparina endovenosa em todos os casos.

Todos os procedimentos foram realizados pela técnica convencional, exceto dois casos operados pela técnica de eversão. A arteriorrafia foi realizada com uso do *patch* de pericárdio bovino em 73,9% dos casos. A protamina foi utilizada em 78 pacientes (36,3%), geralmente naqueles que permaneciam com sangramento

Tabela 2 - Causas de conversão do bloqueio cervical para anestesia geral

Causa da conversão	n	%
Sedação excessiva pré-clampeamento	1	1,04
Crise de tosse	2	2,08
Déficit neurológico após o clampeamento	8	8,33

difuso mesmo após hemostasia compressiva. A drenagem, com dreno de Penrose, foi usada em 128 pacientes (59,5%).

O pós-operatório foi realizado em UTI por 24 horas. Todos os pacientes receberam alta com antiagregante plaquetário e foram reavaliados após 30 dias.

Os dados obtidos retrospectivamente foram analisados pelo programa estatístico EPINFO (*Division of Surveillance and Epidemiology – Center for Disease Control – Atlanta – Georgia – USA*).

Resultados

Comparando os dois grupos quanto à conduta cirúrgica, houve diferença estatisticamente significativa em relação ao tipo de anestesia utilizada e ao uso do dreno (Tabela 3).

Tabela 3 - Associação de fatores cirúrgicos ao uso da protamina

	Grupo I (reversão)	Grupo II (não reversão)	P
Anestesia geral	34,6%	59,1%	0,0005
Bloqueio cervical	60,2%	35,8%	0,0005
Conversão	5,12%	5,1%	0,99
Uso do <i>patch</i>	69,2%	76,6%	0,23
Uso do dreno	72,9%	54,0%	0,028

Quanto às complicações neurológicas, houve cinco AVCs, sendo um no grupo I (1,28%) e quatro no grupo II (2,9%). Quanto à ocorrência de ataques isquêmicos transitórios (AIT), houve um caso no grupo I (1,28%) e dois no grupo II (1,45%). Quatro óbitos ocorreram nesta casuística (dois em cada grupo), sendo que um dos óbitos no grupo I foi causado por reação anafilática à

protamina (o primeiro caso em aproximadamente 9.000 procedimentos arteriais realizados nos 30 anos de existência do serviço).

Hematoma cervical ocorreu em 22 dos 215 pacientes (10,23%), sendo oito casos no grupo I (10,25%) e 14 no grupo II (10,21%). Houve necessidade de reoperação para drenagem do hematoma em cinco pacientes, todos pertencentes ao grupo II (0% *versus* 3,64%, $P = 0,087$). Não houve diferença estatisticamente significativa entre os grupos I e II em relação aos parâmetros analisados (Tabela 4).

Discussão

As complicações em cirurgia de carótida são incomuns, visto que a técnica cirúrgica adequada e a evolução dos métodos anestésicos e de monitorização permitem um melhor controle do paciente. Entretanto, complicações graves, como AVC e óbito, ocorrem numa frequência que varia de 3 a 6%, mesmo em grandes serviços^{10,11}.

Com relação à ocorrência de hematomas, a revisão da literatura mostra resultados controversos. Vários autores afirmam que a incidência de hematomas aumenta significativamente quando não se utiliza a protamina¹². Outros autores registraram que não há diferença estatisticamente significativa entre os grupos que utilizaram e não utilizaram a protamina¹¹. Apesar de a prevalência de hematoma ser a mesma nos dois grupos analisados na nossa série, os cinco hematomas volumosos que necessitaram de correção cirúrgica ocorreram exclusivamente no grupo que não utilizou a protamina (3,64%).

A ocorrência de AVC em endarterectomia de carótida relacionada ao uso da protamina foi pesquisada em vários estudos, com conclusões divergentes. Em estudos com gatos, Piepras et al. demonstraram uma maior perviedade após 4 horas da endarterectomia de carótida quando a protamina não foi utilizada (100% *versus* 30%)¹³. Chandler et al. realizaram um estudo similar em cães, em que não houve diferença estatisticamente significativa entre os grupos em que a heparina foi e não revertida¹⁴. Mauney et al.¹¹, em estudo clínico com 348 EACs, demonstraram que a incidência de AVC foi significativamente maior ($P = 0,045$) no grupo que utilizou a protamina (2,6%). Treiman et al.¹⁵, analisando 697 casos de EAC, evidenciaram que o uso da protamina diminui significativamente a ocorrência de

Tabela 4 - Complicações

Complicação	Total (n = 215)	Grupo I (n = 78)	Grupo II (n = 137)	P
AVC	5 (2,32%)	1 (1,28%)	4 (2,91%)	0,44
AIT	3 (1,39%)	1 (1,28%)	2 (1,45%)	0,91
Óbito	4 (1,86%)	2 (2,56%)	2 (1,45%)	0,56
Hematoma	22 (10,23%)	8 (10,25%)	14 (10,21)	0,99

hematoma cervical (1,2% *versus* 6,5%, $P = 0,0044$) sem, contudo, aumentar a ocorrência de AVC. Na presente série, paradoxalmente, houve uma ocorrência maior de complicações neurológicas no grupo no qual a heparina não foi revertida pela protamina, embora a diferença não seja estatisticamente significativa.

A mortalidade, embora sem significância estatística, foi maior no grupo I (2,56% *versus* 1,45%). Os dois óbitos que ocorreram no grupo II foram decorrentes de broncopneumonia. No grupo I, houve um caso de hemorragia maciça por ruptura da linha de sutura no primeiro dia de pós-operatório, levando o paciente a óbito. O último caso teve relação direta com o uso do sulfato de protamina, causando uma inesperada e intensa reação anafilática, que levou a paciente a óbito. Essa paciente havia sido submetida à EAC por estenose de 80% na carótida interna esquerda. O procedimento foi realizado sob anestesia geral e uso de *shunt*, com fechamento usando *patch* de pericárdio bovino. Mesmo após alguns minutos de compressão, a paciente ainda apresentava sangramento difuso na incisão, e optou-se pela reversão da heparina com sulfato de protamina. Aproximadamente dois minutos após a infusão, a paciente apresentou sinais de dificuldade de ventilação com aumento da resistência pulmonar e queda da saturação de O_2 para 58%, acompanhada de hipotensão severa (pressão arterial sistólica - PAS < 60 mmHg). Iniciou-se tratamento com epinefrina, corticosteróides e fluídos endovenosos. Porém, a paciente evoluiu para fibrilação ventricular e óbito após varias tentativas de reanimação.

A anafilaxia relacionada à protamina é rara, mas suas conseqüências são desastrosas. A prevalência de tal complicação em nosso serviço é de 0,011%, se considerarmos todos os procedimentos arteriais em que a protamina foi usada. Na literatura mundial, Gupta et

al., analisando 1.150 pacientes expostos à protamina, reconheceram 11 casos de anafilaxia severa (0,97%), sendo nove desses casos em pacientes diabéticos³. Todos eles apresentaram hipotensão severa (PAS < 60 mmHg), e quatro pacientes foram a óbito (mortalidade 36%).

O efeito adverso mais comum ao uso da protamina é a hipotensão após infusão rápida, que pode ser evitada facilmente infundindo a droga em solução estéril, com gotejamento contínuo em um período maior do que três minutos. Tal alteração ocorre, geralmente, devido à degranulação dos mastócitos, ocasionando vasodilatação das arteríolas. Outras reações incluem broncoconstricção, aumento da produção de muco, moteamento, urticária e angioedema^{3,10}. Podem ocorrer, também, reações anafiláticas (tipo IIB) ocasionadas pela ativação direta dos mastócitos pela protamina ou através da ativação do complemento. A infusão diretamente na aorta (ou átrio esquerdo) diminui significativamente a ocorrência de complicações, pois, dessa forma, não há o primeiro contato da protamina com os mastócitos presentes em abundância no leito vascular pulmonar^{2,15}. Porém, mesmo evitando-se boa parte das alterações hemodinâmicas com a infusão na circulação arterial, pode, ainda, ocorrer uma reação anafilática.

Mesmo nos casos em que a chance de anafilaxia é pequena, deve-se tomar alguns cuidados, principalmente em relação à velocidade de infusão. Esta deve ser maior que três minutos, diminuindo, assim, a ocorrência de hipotensão, que é indesejável para esse tipo de paciente. A equipe deve estar preparada e atenta para o diagnóstico precoce e para o tratamento de eventuais complicações. O uso da protamina deve ser bem avaliado nos pacientes com risco aumentado para reações anafiláticas e, se possível, deve ser evitado^{16,17}.

Referências

1. Haimovici H, Ascer E, Hollier LH, Strandness DE Jr, Towne JB. Haimovici's Vascular Surgery. 4th ed. UK: Blackwell Science; 1996. p. 913-37.
2. Horrow JC. Protamine: a review of its toxicity. *Anesth Analg* 1985;64:348-61.
3. Gupta SK, Veith FJ, Ascer E, et al. Anaphylactoid reactions to protamine: an often lethal complication in insulin-dependent diabetic patients undergoing vascular surgery. *J Vasc Surg* 1989;9:342-50.
4. DeLucia III A, Wakefield TW, Andrews PC, et al. Efficacy and toxicity of differently charged polycationic protamine-like peptides for heparin anticoagulant reversal. *J Vasc Surg* 1993;18:49-60.
5. Hulin MS, Wakefield TW, Andrews PC, et al. A novel protamine variant reversal of heparin anticoagulant in human blood in vitro. *J Vasc Surg* 1997;26:1043-8.
6. Dorman BH, Elliott BM, Spinale FG, et al. Protamine use during peripheral vascular surgery: a prospective randomized trial. *J Vasc Surg* 1995;22:248-56.
7. Moorthy SS, Pond W, Rowland RG. Severe circulatory shock following protamine (an anaphylactic reaction). *Anesth Analg* 1980;59:77-8.
8. Ellerhorst JA, Comstock JP, Nell LJ. Protamine antibody production in diabetic subjects treated with NPH insulin. *Am J Med SCI* 1990;299:298-301.
9. Levy JH, Schwieger IM, Zaidan JR, Faraj BA, Weitraub WS. Evaluation of patients at risk for protamine reactions. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1989;98:200-4.
10. Dykewicz MS, Kim HW, Orfan N, Yoo TJ, Lieberman P. Immunologic analysis of anaphylaxis to protamine component in neutral protamine Hagedorn human insulin. *J Allergy Clin Immunol* 1994;93:117-25.
11. Mauney MC, Buchanan SA, Lawrence WA, et al. Stroke rate is markedly reduced after carotid endarterectomy by avoidance of protamine. *J Vasc Surg* 1995;22:264-70.
12. Treiman RL, Cossman DV, Foran RF, Levin PM, Cohen JL, Wagner WH. The influence of neutralizing heparin after carotid endarterectomy on postoperative stroke and wound hematoma. *J Vasc Surg* 1990;12:440-6.
13. Piepras DG, Sundt TM Jr, Didisheim P. Effect of anticoagulants and inhibitors of platelet aggregation on thrombotic occlusion of endarterectomized cat carotid arteries. *Stroke* 1976;7:248-54.
14. Chandler WF, Ercius MS, Ford JW. The effect of heparin reversal after carotid endarterectomy in the dog. A scanning electron microscopy study. *J Neurosurg* 1982;56:97-102.
15. Masone R, Oka Y, Hong YW, Santos H, Frater RW. Cardiovascular effects of right atrial injection of protamine sulfate compared to left atrial injection. *Anesthesiology* 1982;57:A6.
16. Bauer S. Thoughts on protamine toxicity. *Anesth Analg* 1985;64:1033.
17. Weiler JM, Freiman P, Sharath MD. Serious adverse reactions to protamine sulfate: are alternatives needed? *J Allergy Clin Immunol* 1985;75:297-303.

Correspondência:

Jorge R. Ribas Timi
Rua Padre Agostinho, 1923/2601
CEP 80710-000 - Curitiba - PR
Tel./Fax: (41) 335.3233
E-mail: jorgetimi@terra.com.br