

**UNIVERSIDADE ESTADUAL PAULISTA
“JÚLIO DE MESQUITA FILHO”
FACULDADE DE MEDICINA DE BOTUCATU**

Rodrigo Guerra da Silva

**AGENTES ANTICOAGULANTES E ANTIPLAQUETÁRIOS NA
PREVENÇÃO DE TROMBOSE AGUDA DO ENXERTO,
EM PACIENTES SUBMETIDOS A TRANSPLANTE RENAL:
METANÁLISE DE ESTUDOS DE SÉRIES DE CASOS**

Tese apresentada à Faculdade de Medicina de Botucatu, Universidade Estadual Paulista “Júlio de Mesquita Filho”, para obtenção do título de Doutor em Bases Gerais da Cirurgia.

Orientador: Profa. Dra. Regina Paolucci El Dib

Co-orientadores: Prof. Dr. Paulo Roberto Kawano
Prof. Dr. João Luiz Amaro

**Botucatu
2015**

Rodrigo Guerra da Silva

**AGENTES ANTICOAGULANTES E ANTIPLAQUETÁRIOS NA
PREVENÇÃO DE TROMBOSE AGUDA DO ENXERTO,
EM PACIENTES SUBMETIDOS A TRANSPLANTE RENAL:
METANÁLISE DE ESTUDOS DE SÉRIES DE CASOS**

Tese apresentada à
Faculdade de Medicina de
Botucatu, Universidade
Estadual Paulista “Júlio de
Mesquita Filho”, para
obtenção do título de Doutor
em Bases Gerais da Cirurgia

Orientador: Profa. Dra. Regina Paolucci El Dib

Co-orientadores: Prof. Dr. Paulo Roberto Kawano
Prof. Dr. João Luiz Amaro

Botucatu
2015

Rodrigo Guerra da Silva

**Agentes Anticoagulantes e Antiplaquetários na Prevenção de
Trombose Aguda do Enxerto, em Pacientes Submetidos a Transplante Renal:
Metanálise de Estudos de Séries de Casos**

Tese apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Bases Gerais da Cirurgia,
Faculdade de Medicina de Botucatu, Universidade Estadual Paulista “Júlio de
Mesquita Filho”, Campus de Botucatu, para obtenção do título de Doutor.

Comissão examinadora:

Orientador: Profa. Assistente Dra. Regina Paolucci El Dib
(Faculdade de Medicina de Botucatu/UNESP)

Prof. Adjunto Dr. Pasqual Barretti
(Faculdade de Medicina de Botucatu/UNESP)

Dr. Luís Gustavo Modelli de Andrade
(Faculdade de Medicina de Botucatu/UNESP)

Prof. Associado Dr. Sílvio Tucci Júnior
(Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto/USP)

Prof(a). Dr(a)..... Universidade.....

Botucatu, 30 de novembro de 2015.

Rodrigo Guerra da Silva

**Agentes Anticoagulantes e Antiplaquetários na Prevenção de
Trombose Aguda do Enxerto, em Pacientes Submetidos a Transplante Renal:
Metanálise de Estudos de Séries de Casos**

Presidente da Banca:

Profa. Assistente Dra. Regina Paolucci El Dib
(Faculdade de Medicina de Botucatu/UNESP)

Titulares:

Prof. Adjunto Dr. Pasqual Barretti
(Faculdade de Medicina de Botucatu/UNESP)

Dr. Luís Gustavo Modelli de Andrade
(Faculdade de Medicina de Botucatu/UNESP)

Prof. Associado Dr. Sílvio Tucci Júnior
(Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto/USP)

Prof. Dr. Oscar Eduardo Hidetoshi Fugita
(Hospital Universitário da Universidade de São Paulo/USP)

Suplentes:

Prof. Assistente Dr. Hamilto Akihissa Yamamoto
(Faculdade de Medicina de Botucatu/UNESP)

Prof. Dr. Víctor Augusto Sanguinetti Scherrer Leitão
(Clínica Integra, Bauru/SP)

Prof. Dr. Fellype de Carvalho Barreto
(Escola de Medicina da Pontifícia Universidade Católica do Paraná/PUC-PR)



**UNIVERSIDADE ESTADUAL PAULISTA
“JÚLIO DE MESQUITA FILHO”**

FACULDADE DE MEDICINA DE BOTUCATU

**PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO
EM BASES GERAIS DA CIRURGIA
Coordenador: Profa. Dra. Regina Helena G. Martins**

**DEPARTAMENTO DE UROLOGIA
Chefe: Prof. Dr. Paulo Roberto Kawano**

**UNIDADE DE MEDICINA BASEADA EM EVIDÊNCIAS
Coordenador: Profa. Dra. Regina Paolucci El Dib**

DADOS DO ALUNO

1. IDENTIFICAÇÃO

Nome: Rodrigo Guerra da Silva

Endereço: Faculdade de Medicina / Departamento de Urologia

Campus de Rubião Júnior - Botucatu - SP - 18610-220

Email: rodrigo.guerra@fmb.unesp.br

Currículo Lattes: <http://lattes.cnpq.br/9379703805421840>

2. ATIVIDADE PROFISSIONAL

- ▶ Médico Urologista do Hospital das Clínicas de Botucatu (HCFMB) / Departamento de Urologia da Faculdade de Medicina de Botucatu (FMB)

3. FORMAÇÃO ACADÊMICA

- ▶ Doutorando pelo Programa de Pós-graduação em Bases Gerais da Cirurgia da Faculdade de Medicina de Botucatu, Universidade Estadual Paulista - UNESP (2013 – 2015).
- ▶ Fellow em Endourologia e Laparoscopia Urológica pela Endourological Society, HCFMB, Botucatu (2008-2009).
- ▶ Residência Médica em Urologia, Hospital Santa Marcelina, São Paulo (2005-2008).
- ▶ Residência Médica em Cirurgia Geral, Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da USP, São Paulo (2002-2004).
- ▶ Graduação em Medicina, Faculdade de Medicina da USP, São Paulo (1995-2000).

Aos meus amados filhos Rafael e Isabela, minha razão de viver

À minha avó Alzira, a quem muito admiro

Aos meus avós Maria e Mário, que deixaram história e saudades

E sobretudo, aos pacientes a quem este trabalho possa vir a beneficiar

Agradecimentos

Agradeço primeiramente a Deus, por mais uma etapa realizada.

Aos meus sempre pacientes pais, pelo amor, dedicação, ensinamentos e exemplo, durante minha vida.

À minha orientadora, Regina P. El Dib, pela amizade, disponibilidade, confiança e principalmente incentivo, durante a realização deste trabalho.

Aos meus colegas de ofício, parceiros de trabalho e principalmente amigos, João Luiz Amaro e Paulo Roberto Kawano, pelo apoio e dedicação nesta jornada.

Ao meu amigo e colega Hamilto Akihissa Yamamoto, por incentivar-me a vir para Botucatu, e pelo apoio nos momentos em que precisei.

Ao corpo docente e às secretárias do Departamento de Urologia da Faculdade de Medicina de Botucatu, pelas portas abertas com que me receberam, assim como pela amizade e pelos ensinamentos adquiridos.

Aos médicos do Programa de Residência em Urologia do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Botucatu, pelo estímulo ao aprendizado contínuo e pelo convívio diário.

A todos que me ajudaram de forma direta e indireta, a quem espero poder retribuir, em algum momento.

謙遜是一切美德的唯一堅實基礎

"A humildade é a única base sólida de todas as virtudes"

Confúcio

GUERRA, R. **Agentes Anticoagulantes e Antiplaquetários Evitam a Trombose Aguda do Enxerto, no Transplante Renal? Uma Metanálise de Estudos de Séries de Casos.** 2015. Tese (Doutorado) – Faculdade de Medicina de Botucatu, Universidade Estadual Paulista, Botucatu, 2015.

Introdução: Espera-se que trombose do enxerto renal ocorra em 1-6% dos transplantes de rim, e que a perda definitiva do enxerto geralmente decorra desse evento. Anticoagulantes e antiagregantes plaquetários poderiam servir como medidas farmacológicas para preveni-la, mas evidências de alta qualidade para seus benefícios até o momento inexistem. Desta forma, avaliamos a efetividade e segurança destes agentes na redução da taxa de trombose do enxerto renal, através da análise de dados obtidos a partir de estudos de séries de casos. **Métodos:** Foi realizada uma revisão de literatura, nas principais bases de dados eletrônicas da área da saúde (MEDLINE, EMBASE e LILACS), para identificar todos os estudos de séries de casos disponíveis sobre o uso de anticoagulantes e/ou antiplaquetários na prevenção trombose do enxerto, no transplante renal. Os dados sobre os eventos de interesse foram agrupados e analisados em uma meta-análise proporcional. A presença de significância estatística nas comparações foi estabelecida quando os intervalos de confiança de 95% (IC 95%) obtidos para cada intervenção testada não apresentassem sobreposição. **Resultados:** 21 séries de casos foram incluídas, a partir de 7.160 títulos identificados inicialmente nas bases de dados. Um total de 3.246 pacientes foram analisados (1.718 tratados com antiplaquetários e/ou agentes anticoagulantes e 1.528 indivíduos não tratados, como controle). Trombose do aloenxerto ocorreu em 7,24% (IC 95% 3,45 - 12,27%) dos pacientes que receberam nenhuma intervenção, em comparação com 3,38% (IC 95% 1,45 - 6,08%) dos que usaram apenas anticoagulantes, 1,20% (IC 95% 0,60 - 2,10%) daqueles em uso apenas de aspirina e 0,47% (IC 95% 0,001 - 1,79%) dos que receberam aspirina + anticoagulantes. Houve assim diferença estatisticamente significativa, mostrando uma redução na ocorrência de trombose, somente nos pacientes que receberam aspirina ou aspirina + anticoagulantes, quando comparados aos controles não tratados. A taxa de complicações relacionadas a sangramento foi estatisticamente maior com uso de anticoagulantes (28,00%; IC 95% 15,44 - 42,70%) em comparação com aspirina sozinha (0,31%; IC 95% 0,0001 - 1,32%), e com os controles (6,10%; IC 95% 2,20 - 11,70%), mas semelhante ao grupo aspirina + anticoagulante (12,13%; IC 95% 0,80 - 33,93%). **Conclusões:** A aspirina é mais efetiva na redução da trombose do enxerto após o transplante renal, quer isoladamente como em associação com um anticoagulante, em comparação ao grupo controle, sem aumentar as taxas de complicações hemorrágicas. Em contraste, os anticoagulantes não mostraram um efeito benéfico sobre as taxas de trombose, quando utilizados isoladamente, porém foram associados a maiores taxas de hemorragia. Não podemos descartar a possibilidade de viés nos resultados, devido à baixa qualidade metodológica dos estudos incluídos. São necessários ensaios clínicos randomizados para comprovar mais precisamente o efeito dos anticoagulantes e antiagregantes plaquetários na redução da taxa de trombose do enxerto renal.

Palavras-chave: anticoagulantes, aspirina, metanálise, transplante de rim, trombose.

GUERRA, R. Do Anticoagulant and Antiplatelet Agents Prevent Acute Graft Thrombosis in Renal Transplantation? A Meta-Analysis of Case Series Studies.

2015. Thesis (Doctor) – Medical School of Botucatu, Universidade Estadual Paulista, Botucatu, 2015.

Introduction: It is expected that renal graft thrombosis occurs in 1-6% of kidney transplants, and that graft loss usually arises from that event. Anticoagulants and antiplatelet agents could serve as pharmacological measures to prevent it, but high-quality evidence for its benefits are lacking at this moment. Thus, we evaluated the efficacy and safety of these agents in reducing the rate of thrombosis in renal grafts through analysis of data obtained from case series studies. **Methods:** A literature review was conducted, in the main electronic health-related databases (MEDLINE, EMBASE and LILACS), to identify all available case series studies on the use of anticoagulants and/or antiplatelet agents in preventing graft thrombosis in renal transplantation. Data on events of interest were pooled and analyzed on a proportional meta-analysis. The presence of statistical significance in the comparisons was established when the 95% confidence intervals (95% CI) obtained for each tested intervention did not present overlapping. **Results:** 21 case series were included, from 7,160 titles originally identified in the databases. A total of 3,246 patients were analyzed (1,718 treated with antiplatelet and/or anticoagulant agents and 1,528 individuals as untreated controls). Allograft thrombosis occurred in 7.24% (95% CI 3.45 to 12.27%) of patients that received no intervention, compared with 3.38% (95% CI 1.45 to 6.08%) of who used only anticoagulant, 1.20% (95% CI 0.60 to 2.10%) of those in use only of aspirin and 0.47% (95% CI 0.001 to 1.79%) of those who received aspirin + anticoagulants. As such, there was a statistically significant difference showing a reduction in the occurrence of thrombosis, only in patients receiving aspirin or aspirin + anticoagulants, compared to untreated controls. The rate of complications related to bleeding was statistically higher with use of anticoagulants (28.00%; 95% CI 15.40 to 42.70%) compared with aspirin alone (0.31%; 95% CI 0.0001- 1.32%) and with controls (6.10%; 95% CI 2.20 to 11.70%), but similar to the aspirin + anticoagulant group (12.13%; 95% CI 0.80 to 33.93%). **Conclusions:** Aspirin is more effective in reducing graft thrombosis after renal transplantation, either alone or in combination with an anticoagulant, compared to the untreated group, without increasing the rates of bleeding complications. In contrast, anticoagulants showed no beneficial effect on thrombosis rates when used alone, but were associated with higher bleeding rates. We can not rule out the possibility of bias in the results due to the low methodological quality of the included studies. Randomized clinical trials are needed to more precisely establish the effect of anticoagulants and antiplatelet agents in the reduction of renal graft thrombosis rate.

Keywords: anticoagulants, aspirin, kidney transplantation, metanalysis, thrombosis.

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

FIGURA 1 – Fluxograma da pesquisa bibliográfica e seleção de artigos.....	37
FIGURA 2 - Tipo de trombose do enxerto.....	40
FIGURA 3 - Trombose do enxerto: gráficos em floresta (metanálise proporcional de efeito randômico)	41
FIGURA 4 - Trombose do aloenxerto: taxas de incidência e intervalos de confiança de 95%. Comparação das metanálises proporcionais plotadas, de acordo com o regime de profilaxia	42
FIGURA 5 - Trombose do aloenxerto: taxas de incidência e intervalos de confiança de 95%, em crianças. Comparação das metanálises proporcionais plotadas, de acordo com o regime de profilaxia	43
FIGURA 6 - Trombose do aloenxerto: taxas de incidência e intervalos de confiança de 95%, no grupo de alto risco. Comparação das metanálises proporcionais plotadas, de acordo com o regime de profilaxia	43
FIGURA 7 - Trombose do aloenxerto: taxas de incidência e intervalos de confiança de 95%. Comparação das metanálises proporcionais de regimes de profilaxia com diferentes doses de anticoagulantes	44
FIGURA 8 - Complicações hemorrágicas: taxas de incidência e intervalos de confiança de 95%. Comparação das metanálises proporcionais plotadas, de acordo com o regime de profilaxia	45
FIGURA 9 - Avaliação de viés de publicação (gráfico em funil) para o uso de anticoagulantes (A), e aspirina combinada a anticoagulantes (B)	45
FIGURA 10 - Fluxo de estudo clínico comparativo, com poder estatístico de 80% e nível de significância de 5%, para detecção de queda de 5% para 1% na incidência de um desfecho, em um teste de hipótese monocaudal.....	52

LISTA DE TABELAS

TABELA 1

Características dos pacientes submetidos a transplante renal:39

TABELA 2

Análise dos desfechos, de acordo com regime de profilaxia e subgrupos46

SUMÁRIO

INTRODUÇÃO	18
1.1 Contexto	18
1.2 Insuficiência renal crônica no Brasil	18
1.3 Transplante renal.....	19
1.3.1 <i>Transplante renal no Brasil</i>	
1.4 Evolução do transplante renal	20
1.5 Complicações do transplante renal	21
1.6 Coagulação e trombose vascular	22
1.7 Profilaxia da trombose vascular do enxerto renal	23
OBJETIVOS	26
2.1 Objetivos.....	26
2.2 Pergunta clínica.....	26
2.3 Hipóteses	26
2.3.1 <i>Hipótese alternativa</i>	
2.3.2 <i>Hipótese nula</i>	
2.4 Justificativa	27
MÉTODOS	29
3.1 Local do estudo	29
3.2 Desenho do estudo	29
3.3 Tamanho da amostra	29
3.4 Critérios de inclusão	30
3.4.1 <i>Tipos de estudos</i>	
3.4.2 <i>Tipos de participantes</i>	
3.4.3 <i>Tipos de intervenções</i>	
3.5 Desfechos clínicos estudados	31
3.6 Métodos de busca para identificação dos estudos	32
3.6.1 <i>Pesquisas em bases de dados eletrônicos</i>	
3.6.2 <i>Pesquisas em fontes complementares</i>	
3.7 Coleta de dados e análise	33
3.7.1 <i>Seleção dos estudos</i>	
3.7.2 <i>Extração de dados</i>	
3.8 Medidas de efeito do tratamento	34
3.9 Análise de subgrupos	34

3.10 Heterogeneidade estatística	35
RESULTADOS	37
4.1 Seleção dos títulos	37
4.2 Descrição dos estudos incluídos	38
4.3 Tipos de intervenção	38
4.4 Efeitos de intervenções	40
DISCUSSÃO	49
5.1 Discussão da metodologia	49
5.2 Discussão dos achados	51
CONCLUSÃO	57
6.1 Implicações para a prática	57
6.2 Implicações para a pesquisa	57
6.2.1 Futuras pesquisas	
REFERÊNCIAS	60
ANEXOS	66
ANEXO A - Parecer do Comitê de Ética em Pesquisa - FMB/UNESP.....	66
ANEXO B - Registro no PROSPERO - International Prospective Register of Systematic Reviews	67
APÊNDICES	72
APÊNDICE A - Formulário de extração de dados	72
APÊNDICE B - Metanálises	74
APÊNDICE C - Protocolo de ECR.....	83
Bibliografia consultada	91

1. INTRODUÇÃO

INTRODUÇÃO

1.1 Contexto

O transplante renal consiste no tratamento de escolha para a insuficiência renal crônica em estágio terminal, mas trata-se de procedimento cirúrgico complexo, sujeito dessa forma a eventuais complicações. Destas, a trombose aguda do enxerto renal é uma das mais temidas, por usualmente levar à sua completa disfunção, constituindo-se assim na principal causa de perda do órgão transplantado, no primeiro mês após seu implante. Desta forma, faz-se de suma importância desenvolver protocolos de prevenção clínica a ela, ainda não sistematizados na literatura.

1.2 Insuficiência renal crônica no Brasil

Conforme definida pela Sociedade Brasileira de Nefrologia, “a doença renal crônica consiste em lesão renal e perda progressiva e irreversível da função dos rins (glomerular, tubular e endócrina). Em sua fase mais avançada (chamada de fase terminal de insuficiência renal crônica - IRC), os rins não conseguem mais manter a normalidade do meio interno do paciente.” (1) Já segundo a U.S. National Kidney Foundation, doença renal crônica pode ser definida por lesão renal sustentada por mais que três meses, levando a um ritmo de filtração glomerular menor que 60 mL/min/1.73 m². (2)

A doença renal crônica pode trazer elevados índices de morbi-mortalidade aos seus portadores e é considerada um problema de saúde pública, sendo que no Brasil estima-se que acomete, em seus diversos estágios, cerca de 1,2 a 1,5 milhões de habitantes, e tem como principais causas, em frequência, a hipertensão arterial sistêmica e o diabetes mellitus. (1)

Por conta deste panorama, é elevado o número de pacientes com IRC e necessidade de terapia renal substitutiva. De acordo com o Censo Brasileiro de Diálise de 2014, estima-se que, ao final daquele ano, o país tinha cerca de 112 mil pacientes com necessidade de tratamento dialítico (correspondendo a 552 pmp), dos quais 91,4% estavam em programa de hemodiálise, e os restantes 8,6% em

vigência de diálise peritoneal. Cerca de dois terços pertenciam à população economicamente ativa, com idades entre 19 e 64 anos. O número estimado de casos novos em diálise chegou a 36.548, e o número estimado de óbitos em pacientes dialíticos, a 21.281, numa taxa de mortalidade anual de 19% nessa população. (3)

1.3 Transplante renal

Apesar do grande número de pacientes em terapia renal substitutiva, sabe-se que diálise é um tratamento com elevada morbidade e que leva a um prejuízo importante na qualidade de vida dos pacientes que dela dependem. Dessa forma, quando comparado ao regime dialítico crônico, o transplante renal (TR) apresenta melhores resultados clínicos, tais como sobrevida global e qualidade de vida. O TR é considerado, atualmente, o tratamento de escolha para a doença renal em estágio final,(4) podendo ser indicado tanto para pacientes já em tratamento dialítico, assim como também naqueles em situação pré-dialítica (transplante preemptivo).

O TR pode ser realizado a partir de um doador vivo - que altruisticamente doa um de seus rins e passa a viver apenas com o rim remanescente, ou de um doador em morte encefálica (dito doador falecido) - que usualmente pode doar múltiplos órgãos (como coração, pulmões, pâncreas, fígado, córneas, pele, ossos, etc), além dos rins, a depender de sua situação clínica, e também autorização familiar para sua captação. O TR intervivos é considerado um procedimento bem estabelecido e seguro, tanto para o doador vivo quanto para o receptor do enxerto. Ambos são submetidos a uma avaliação pré operatória detalhada e criteriosa, que possibilita gerar resultados satisfatórios para ambos, no pós-operatório. O TR intervivos está associado a melhores resultados funcionais, no longo prazo, quando comparado aos TR realizados com órgãos de doadores falecidos. (5)

1.3.1 Transplante renal no Brasil

Na atualidade, a quantidade de rins doados disponíveis não é suficiente para atender ao total de pacientes com IRC terminal listados para transplante (19.249 em junho/2015, e a escassez de doadores vivos faz com que exista uma crescente demanda por doadores falecidos. (6)

Apesar dessa necessidade, no Brasil são realizados hoje cerca de 5,2 mil transplantes renais por ano (4.656 a 5.653 por ano, de 2010 a 2014). Em 2014, 75,5% foram oriundos de rins de doadores falecidos e os restantes 24,5%, de doadores vivos, segundo relatório de 2015 da Associação Brasileira de Transplante de Órgãos (ABTO). Convém lembrar que o número de TR com doadores vivos vem apresentando queda nos últimos anos (-16,4%, de 2014 para 2015) e, associada a uma queda concomitante de 2,3% nos TR com doadores falecidos, no último ano, infelizmente ocorreu uma diminuição global no número de transplantes renais, de 6%. (6)

1.4 Evolução do transplante renal

O primeiro relato de TR considerado como bem-sucedido, onde o receptor sobreviveu por mais de um ano, ocorreu no ano de 1954, em Boston, Massachusetts, Estados Unidos, tendo sido realizado pela equipe do Dr. Joseph Murray, no Hospital Peter Bent Brigham. O transplante ocorreu entre irmãos gêmeos, o que minimizou as consequências relacionadas à compatibilidade imunológica entre o órgão doado e seu receptor. (7)

Diversos fatores descobertos posteriormente colaboraram para a melhora nos resultados do TR, como a utilização do *cross match* a partir de 1966 (para melhor definir a compatibilidade entre doador e receptor), a introdução de soluções equilibradas de eletrólitos (solução de Collins, 1969 e solução da Universidade de Wisconsin, 1980) e da máquina de perfusão renal pulsátil para preservação dos órgãos, além da introdução e evolução dos esquemas de imunossupressão, com o intuito de inibir a rejeição do receptor ao órgão implantado. Os resultados em curto e em longo prazo têm melhorado substancialmente nos últimos 30 anos, devido ao desenvolvimento das medicações imunossupressoras. A introdução da prednisona e da ciclosporina, (7) como prevenção de rejeição aguda e crônica, e a utilização de esquemas com anticorpo monoclonal melhoraram sobremaneira o resultado dos transplantes renais. Além disso, esquemas mais modernos com drogas imunossupressoras como micofenolato mofetil e tacrolimus, aumentaram a sobrevida e reduziram ainda mais as taxas de rejeição. (8)

Em paralelo à adequação da imunossupressão, outros fatores influenciam diretamente o sucesso funcional, em curto e longo prazos, dos transplantes renais, tais como idade, sexo e função renal basal do doador, causa do óbito (nos casos de doadores falecidos), e o tempo de isquemia fria do órgão, antes de ser implantado no receptor. A isquemia fria interfere diretamente na recuperação da função do enxerto, exercendo influência direta na sua durabilidade em longo prazo. Rins com tempos de isquemia fria maiores cursam com maior chance de apresentar retardo da função do enxerto, devido à instalação de necrose tubular aguda. (8)

1.5 Complicações do transplante renal

Devido à sua complexidade, o TR é propenso a diversas complicações: de ordem clínica (principalmente infecções oportunistas), nefrológica (como rejeição aguda ou crônica, retardo de função do enxerto), vascular (hemorragias, estenose das anastomoses e trombozes, por exemplo) ou urológica (fístulas urinárias, estenose ureteral ou refluxo vésico-ureteral). (9)

Espera-se que a trombose do enxerto renal, tanto arterial como venosa, ocorra em cerca de 1 a 6% dos casos, sendo sempre uma situação grave, (10) onde a chance de perda do enxerto é virtualmente de 100%. (11, 12) Nestes casos, um diagnóstico oportuno e tratamento eficaz são pouco prováveis, e o infarto global do órgão resultará na rápida e permanente disfunção do seu parênquima. Desta forma, a trombose constitui-se na principal razão responsável pela perda do enxerto renal, no primeiro mês após o TR. (10) Alguns fatores de maior risco para sua ocorrência, como condições de trombofilia ou receptores pediátricos, entre outros, podem ser identificados, embora a trombose do enxerto ainda possa ocorrer mesmo na ausência dessas condições. (10) Os corticosteróides como a prednisona, que normalmente fazem parte dos protocolos de imunossupressão, possivelmente possam contribuir para sua ocorrência, por levarem a um aumento nos níveis sanguíneos de protrombina, fator de Von Willebrand e antitrombina, com redução do fibrinogênio e plasminogênio. (13)

Em tal cenário, seria extremamente desejável estabelecer medidas preventivas eficazes, levando-se em conta os potenciais e significativos transtornos decorrentes

da trombose: necessidade de reintervenção cirúrgica para provável enxertectomia, possibilidade de complicações cirúrgicas (i.e., infecção, hemorragia), trauma psicológico decorrente da perda do órgão recém-implantado, alteração do *cross-match* devido ao contato com órgão doado, entre outros. Ademais, também faz sentido contabilizar o desperdício de recursos investidos no processo de captação, preservação, transporte e implante do órgão doado e que acaba sendo posteriormente alvo de trombose vascular, visto que envolvem custos de logística, materiais médico-hospitalares e recursos humanos, tanto no transplante em si como no manejo da trombose instalada.

1.6 Coagulação e trombose vascular

O equilíbrio hemostático normal baseia-se no funcionamento de um intrincado sistema que objetiva manter a fluidez sangüínea, ao mesmo tempo em que possui a capacidade de vedar eventuais lesões à parede vascular. Para mantê-lo, interação basicamente o endotélio vascular, as plaquetas e os componentes (fatores) da cascata de coagulação, dividida de forma didática em vias intrínseca, extrínseca e comum. (14)

O endotélio vascular íntegro age como uma barreira entre os elementos sangüíneos e componentes da parede vascular - como colágeno, fibronectina e laminina, que induzem agregação plaquetária, e o fator tecidual, que ativa a cascata de coagulação - assim como também secreta inibidores da coagulação, como prostaciclina, trombomodulina e óxido nítrico, de modo a favorecer a manutenção da fluidez sangüínea. Quando há lesão vascular, a exposição daqueles ao sangue desencadeia então, em última análise, a formação do coágulo, com o objetivo de tamponar a lesão e evitar perda sangüínea. A modulação da coagulação também é mediada por componentes como a antitrombina III, calicreína, α_2 -macroglobulina e plasmina, de forma a limitar e equilibrar o processo. (14)

A trombose vascular vem assim a ocorrer quando há ruptura desse intrincado equilíbrio, por um estímulo cuja intensidade sobrepuja-se ao mecanismo anticoagulante natural. Tal situação pode advir da ocorrência de um ou mais dos

componentes da tríade clássica de Virchow - estase sanguínea, hipercoagulabilidade e lesão endotelial - os quais frequentemente podem ser identificados, no transplante renal.

1.7 Profilaxia da trombose vascular do enxerto renal

O rigor e a adequação da técnica cirúrgica utilizada são certamente fundamentais para minimizar os riscos de trombozes vasculares durante o TR, mas o uso adicional de agentes farmacológicos também tem sido proposto, (15) principalmente por meio de séries de casos. Medicamentos antiplaquetários e anticoagulantes podem ser promissores, (16) mas os resultados ainda são controversos, devido à falta de estudos com alta qualidade metodológica (i.e., ensaios clínicos randomizados) que abordem esta questão.

A heparina convencional e as heparinas de baixo peso molecular (HBPM) são comumente utilizadas na prevenção da trombose venosa profunda (TVP), naquelas situações clínicas que aumentam sua probabilidade de ocorrência, tal como no período pós-operatório de grandes procedimentos cirúrgicos. Seu uso hoje é bem estabelecido, sendo que existem diretrizes clínicas para avaliar o risco de TVP, assim como orientar a indicação de profilaxia anticoagulante. (17) Por outro lado, a utilização da aspirina é consagrada em outros campos da medicina, como no tratamento de doenças arteriais oclusivas das coronárias e da carótida, secundárias à doença aterosclerótica, para prevenir a trombose desses vasos. (18, 19)

Tais intervenções são indicadas por serem simples, eficazes, seguras e de baixo custo. No entanto, no contexto do TR, um protocolo bem definido para regulamentar a sua utilização na prevenção de trombose do enxerto renal não está disponível, neste momento, levando a uma prática heterogênea pelos médicos envolvidos em TR, entre diferentes instituições. (20) Em alguns serviços, seu uso é rotineiro, enquanto outros as utilizam de forma eventual, caso a caso, embasados apenas no julgamento clínico da equipe envolvida. Até o momento, apenas dois ensaios clínicos randomizados abordaram o uso de heparina e HBPM, ainda assim limitados ao uso de doses profiláticas. Nenhum deles demonstrou benefício dessas intervenções, mas uma análise crítica demonstra que ambos os estudos falham em

prover amostra de tamanho adequado e, portanto, têm baixo poder estatístico de demonstrar qualquer benefício na redução de complicações trombóticas. (21, 22)

Considerando os pontos mencionados acima, realizamos uma revisão da literatura, com intuito de incluir os estudos disponíveis de séries de casos e recuperar dados relevantes para metanálise, a fim de avaliar a efetividade e segurança dos agentes antiplaquetários e anticoagulantes na redução da taxa de trombose vascular do enxerto renal.

2. OBJETIVOS

OBJETIVOS

2.1 Objetivos

Avaliar a efetividade e a segurança do uso de agentes antiplaquetários e anticoagulantes, seja utilizados isoladamente como em combinação, comparado a nenhum tratamento ou placebo, na redução da taxa de trombose vascular do enxerto, após transplante renal.

2.2 Pergunta clínica

O tratamento com agentes antiplaquetários e anticoagulantes, quando utilizados isolados ou em combinação após o transplante renal, comparado a nenhum tratamento ou placebo, é mais efetivo e seguro na redução da taxa de ocorrência de trombose vascular aguda do enxerto renal?

2.3 Hipóteses

As seguintes hipóteses foram testadas:

2.3.1 Hipótese alternativa

a) O tratamento com agentes antiplaquetários e anticoagulantes, isolados ou em combinação, após o transplante renal, é mais efetivo, versus nenhuma intervenção ou placebo, na redução da taxa de trombose vascular aguda do enxerto renal.

b) O tratamento com agentes antiplaquetários e anticoagulantes, isolados ou em combinação, após o transplante renal, quando comparado a nenhuma intervenção ou ao placebo, está associado a um aumento na taxa de ocorrência de complicações hemorrágicas.

2.3.2 Hipótese nula

a) Não há diferença nos resultados entre tratamento com agentes antiplaquetários e anticoagulantes, isolados ou em combinação, após o transplante renal, versus nenhum tratamento ou placebo, na taxa de ocorrência de trombose vascular aguda do enxerto renal.

b) Não há diferença nos resultados entre tratamento com agentes antiplaquetários e anticoagulantes, isolados ou em combinação, após o transplante renal, quando comparado a nenhum tratamento ou placebo, na taxa de ocorrência de complicações hemorrágicas.

2.4 Justificativa

Não existe consenso na literatura em relação à efetividade de intervenções medicamentosas na prevenção da ocorrência de trombose vascular do enxerto, após o transplante renal, sendo a classe de medicação eventualmente mais apropriada também indefinida, neste momento. Ademais, existem apenas dois ensaios clínicos randomizados a respeito, com qualidade metodológica insuficiente e tamanho amostral pequeno para fornecer evidências robustas. (21, 22)

Desta forma, faz-se necessária a realização de uma revisão de estudos de séries de casos, abordando o tratamento com agentes antiplaquetários e anticoagulantes, isolados ou em combinação, após o transplante renal, com o objetivo de determinar sua efetividade e segurança, como uma análise complementar aos ensaios clínicos existentes mas inconclusivos. (21, 22)

3. MÉTODOS

MÉTODOS

Esta pesquisa, por sua natureza, foi dispensada de parecer ético, pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Faculdade de Medicina de Botucatu (FMB), Universidade Estadual Paulista “Júlio de Mesquita Filho” (UNESP) (Anexo A), e registrada na base PROSPERO - *International Prospective Register of Systematic Reviews* (<http://www.crd.york.ac.uk/prospero/index.asp>), sob o número CRD 42014010145 (Anexo B).

Foram seguidas as recomendações das declarações PRISMA (Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analysis) (23) e MOOSE (Meta-analysis Of Observational Studies in Epidemiology), (24) para elaboração do protocolo desta pesquisa e descrição de seus achados.

3.1 Local do estudo

O estudo foi desenvolvido na Disciplina de Urologia e na Unidade de Medicina Baseada em Evidências da Faculdade de Medicina de Botucatu, Universidade Estadual Paulista “Júlio de Mesquita Filho” – FMB/UNESP.

3.2 Desenho do estudo

Revisão da literatura e metanálise proporcional de todas as séries de casos disponíveis sobre uso de agentes antiplaquetários e/ou anticoagulantes no transplante renal para prevenção de trombose aguda do enxerto.

A análise agrupada de proporções de séries de casos foi realizada como descrita previamente por El Dib *et al.* (25)

3.3 Tamanho da amostra

Amostras de conveniência, sendo incluídos todos os estudos encontrados e que preencheram os critérios de inclusão descritos abaixo.

3.4 Critérios de inclusão

3.4.1 Tipos de estudos

Somente estudos de séries de casos (com o número de pacientes relatados em cada estudo maior que um) foram selecionados para inclusão.

3.4.2 Tipos de participantes

Foram incluídos pacientes submetidos a transplante renal, independentemente de modalidade (doador vivo ou falecido), doença renal de base, presença de condições trombofílicas ou de outros fatores de risco para trombose do enxerto, sem restrição de idade, sexo, raça ou status econômico e social.

3.4.3 Tipos de intervenções

♦Intervenção de interesse

- Tratamento com quaisquer agentes antiplaquetários (aspirina, ticlopidina, clopidogrel, etc)
- Tratamento com quaisquer agentes anticoagulantes (heparina, enoxaparina, dalteparina, cumarínicos, etc)
- Tratamento com quaisquer combinações de agentes antiplaquetários e anticoagulantes

Observação: Consideramos qualquer medicação dessas classes, em qualquer dose e esquema de administração.

♦Grupo controle

- Uso de placebo
 - Nenhuma intervenção
-

3.5 Desfechos clínicos estudados

◆ Desfecho primário:

★ Ocorrência de trombose aguda do enxerto renal, nos primeiros três meses após o transplante renal

- Arterial
- Venosa
- Arterial + Venosa

◆ Desfechos secundários:

* Efeitos adversos do tratamento:

- Taxas de transfusão sanguínea;
- Hematoma peri-enxerto;
- Reoperações devido a sangramento;

* Necessidade de nefrectomia do enxerto

* Mortalidade

Trombose do enxerto, tanto venosa como arterial, quando ocorrida até três meses após o transplante renal, foi definida como o desfecho de interesse principal, sendo ambas consideradas em conjunto na análise. As taxas de complicações hemorrágicas disponíveis em cada estudo incluído (tais como taxas de transfusão, drenagem sanguinolenta anormalmente elevada, hematomas perirrenais e reoperações por sangramento), foram quantificadas e agrupadas (presença *versus* ausência de complicação hemorrágica).

Estudos com dados demográficos eventualmente incompletos foram ainda assim analisados, para avaliar a possibilidade de inclusão das informações neles disponíveis sobre as intervenções realizadas e desfechos descritos.

3.6 Métodos de busca para identificação dos estudos

3.6.1 Pesquisas em bases de dados eletrônicas

Não houve restrições de idiomas. Os dados foram obtidos a partir da US National Library of Medicine (MEDLINE, de 1966 a agosto de 2015), do Excerpta Medica Database (EMBASE, de 1980 a agosto de 2015) e da Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde (LILACS, de 1982 a agosto de 2015). A data da última pesquisa foi 03 de agosto de 2015. Uma estratégia ampla de busca foi utilizada e adaptada para cada banco de dados para obter maior sensibilidade, com termos MeSH (Medical Subject Headings) e palavras livres, juntamente com uma lista exhaustiva de sinônimos, para identificar todas as séries de casos sobre uso de agentes antiplaquetários ou anticoagulantes, no transplante renal, para prevenir trombose do enxerto:

((Kidney Transplantation) OR (Renal Transplantation) OR (Renal Transplantations) OR (Kidney Grafting) OR (Kidney Transplantations) OR ((Kidney OR Kidneys) AND ((Homologous Transplantations) OR Allograft OR Allografts OR Homograft OR Homografts OR (Homologous Transplantation) OR (Allogeneic Transplantation) OR (Allogeneic Transplantations) OR Allografting))) AND ((preventive therapy) OR prophylaxis OR (preventive measures) OR prevention OR control OR aspirin OR (Acetylsalicylic Acid) OR Alprostadil OR Dipyridamole OR Disintegrins OR Epoprostenol OR Iloprost OR Ketanserin OR Milrinone OR Pentoxifylline OR S-Nitrosoglutathione OR S-Nitrosothiols OR Ticlopidine OR Tirofiban OR (Platelet Aggregation Inhibitors) OR (Blood Platelet Antiaggregants) OR (Platelet Antiaggregants) OR (Blood Platelet Aggregation Inhibitors) OR (Platelet Inhibitors) OR (Antiplatelet Agents) OR (Antiplatelet Drugs) OR (Platelet Antagonists) OR (Blood Platelet Antagonists) OR Anticoagulants OR (Anticoagulant Agents) OR (Anticoagulant Drugs) OR (Indirect Thrombin Inhibitors) OR Heparin OR (Unfractionated Heparin) OR (Heparinoid Acid) OR Liqueamin OR (Sodium Heparin) OR (Heparin Sodium) OR (alpha-Heparin) OR (alpha Heparin) OR (Heparin Cofactor II) OR Heparinoids OR dalteparin OR enoxaparin OR nadroparin OR LMWH OR (Low Molecular Weight Heparin) OR (Low-Molecular-Weight Heparin) OR 4-Hydroxycoumarins OR Acenocoumarol OR Ancrod OR (Antithrombin III) OR (Antithrombin Proteins) OR (beta 2- Glycoprotein I) OR (Blood Coagulation Factor Inhibitors) OR (Citric Acid) OR Coumarins OR (Dermatan Sulfate) OR Dextrans OR Dicumarol OR (Edetic Acid) OR (Ethyl Biscoumacetate) OR (Fibrin Fibrinogen Degradation Products) OR Gabexate OR Hirudins OR (Pentosan Sulfuric Polyester) OR Phenindione OR Phenprocoumon OR warfarin)

3.6.2 Pesquisas em fontes complementares

As referências bibliográficas de artigos relevantes foram examinadas em busca de estudos elegíveis adicionais. Entramos em contato com especialistas na área, para identificar estudos adicionais, e com os autores dos artigos incluídos, para solicitar dados eventualmente não publicados.

3.7 Coleta de dados e análise

3.7.1 Seleção dos estudos

Dois revisores (RG e PRK), independentemente, selecionaram os estudos identificados pela pesquisa bibliográfica. Inicialmente, foi realizado rastreamento pelos títulos e resumos dos estudos. A seguir, as publicações consideradas potencialmente relevantes foram levantadas em versão completa, para verificar sua elegibilidade. Foram resolvidas quaisquer eventuais divergências por meio de consulta e discussão com os outros autores (RED e JLA) da revisão, com o intuito de garantir a qualidade dos processos.

3.7.2 Extração de dados

Dois revisores (RG e PRK) extraíram os dados dos estudos incluídos de forma independente. Discrepâncias nesta fase foram resolvidas por discussão e consenso com um terceiro revisor (RED).

Foi planejada a extração de dados a partir de um formulário padrão (Apêndice A), para extrair as seguintes informações dos estudos: autores e ano de publicação, país, número de participantes, média de idade dos pacientes, peso corporal e índice de massa corporal, modalidade de transplante renal (dador vivo ou falecido), presença de fatores de risco para trombose, tipo e dosagem de anticoagulante ou antiplaquetário, regimes de administração e os desfechos de interesse.

Quando houve mais de um relato publicado do mesmo grupo de pacientes, os artigos foram analisados para verificar se relataram resultados diferentes entre si. Se

apresentaram os mesmos resultados, extraímos os dados do relato mais completo. Se necessário, os autores foram contactados para esclarecimentos.

3.8 Medidas de efeito do tratamento

A metanálise proporcional dos estudos de séries de casos foi realizada utilizando o software StatsDirect, versão 2.8.0. Os desfechos de interesse foram tratados como variáveis dicotômicas, com seus respectivos intervalos de confiança de 95% (IC 95%). Devido às claras diferenças entre os estudos incluídos (por sua natureza de séries de casos), e outras variáveis não controláveis, o modelo de efeito aleatório foi utilizado para realizar a análise conjunta das proporções. (26)

Gráficos em floresta (*forest plots*) foram apresentados para resumir os dados. Cada linha horizontal no gráfico representa uma série de casos incluída na meta-análise. O efeito estimado sobre o desfecho analisado é representado por um quadrado preto sólido, e o tamanho do quadrado representa o peso do estudo correspondente na metanálise. A estimativa total combinada dos estudos é dada por um diamante não preenchido, na parte inferior do *forest plot*. As proporções combinadas de cada intervenção, e seus IC 95%, são então comparadas entre si, e a presença de uma sobreposição dos IC 95% das intervenções sugere que elas têm efeitos similares sobre o desfecho. No entanto, IC 95% não sobrepostos sugerem diferentes efeitos das intervenções estudadas. Portanto, uma diferença estatisticamente significativa entre os grupos de tratamento e controle ficou estabelecida quando seus IC 95% não se sobrepõem. (25)

Gráficos em funil foram criados usando testes de regressão de Egger, para avaliar a possibilidade de viés de publicação, já que são auxiliares preciosos das metanálises. (27)

3.9 Análise de subgrupos

Os pacientes com menos de 17 anos de idade foram agrupados como "crianças", tendo sido computados e analisados separadamente, devido ao seu

conhecido maior potencial de trombose do enxerto renal. Também foi constituído um segundo subgrupo, chamado de “alto risco”, para as análises, associando as “crianças” com aqueles pacientes portadores de outros fatores de risco para trombose (como estados de hipercoagulabilidade, trombose venosa anterior, abortos espontâneos, lupus eritematoso sistêmico, doença arterial periférica, dificuldades técnicas vasculares no intra-operatório, e aloenxertos com múltiplas artérias).

Ambas as populações foram analisadas como subgrupos distintos (grupo de alto risco / grupo de crianças), e foram comparadas a controles também com as mesmas características de risco.

3.10 Heterogeneidade estatística

A heterogeneidade estatística foi avaliada utilizando o teste estatístico I^2 , e significância foi assumida quando o resultado de I^2 foi superior a 50%. Esta medida ilustra a porcentagem da variabilidade nas estimativas de efeito resultante de heterogeneidade, ao invés de erros de amostragem, (28) e pode ser interpretada da seguinte forma:

- 0% a 40% - heterogeneidade pode não ser importante
- 30% a 60% - pode representar heterogeneidade moderada
- 50% a 90% - pode representar heterogeneidade substancial
- 75% a 100% - heterogeneidade considerável.

Nós também consideramos $p < 0,05$ como estatisticamente significativo para o cálculo da heterogeneidade.

4. RESULTADOS

RESULTADOS

4.1 Seleção dos títulos

A pesquisa bibliográfica identificou 7.160 títulos. Após triagem pelo título e, em seguida, pelo resumo, obtivemos cópias completas de 68 estudos sobre uso de antiplaquetários e/ou anticoagulantes no transplante renal, que eram potencialmente elegíveis para inclusão na revisão. No entanto, a maioria desses estudos (60,3%) foi considerada fora do tópico de interesse, pois não avaliaram trombose do enxerto, e 7,4% foram classificados como artigos de revisão. Um total de 22 séries de casos atendeu a todos os requisitos metodológicos (correspondendo a 0,31% do total de artigos pesquisados), porém apenas 21 estudos foram incluídos na revisão (29-49), pois um deles (50) foi uma publicação em duplicata da mesma série de pacientes (Figura 1).

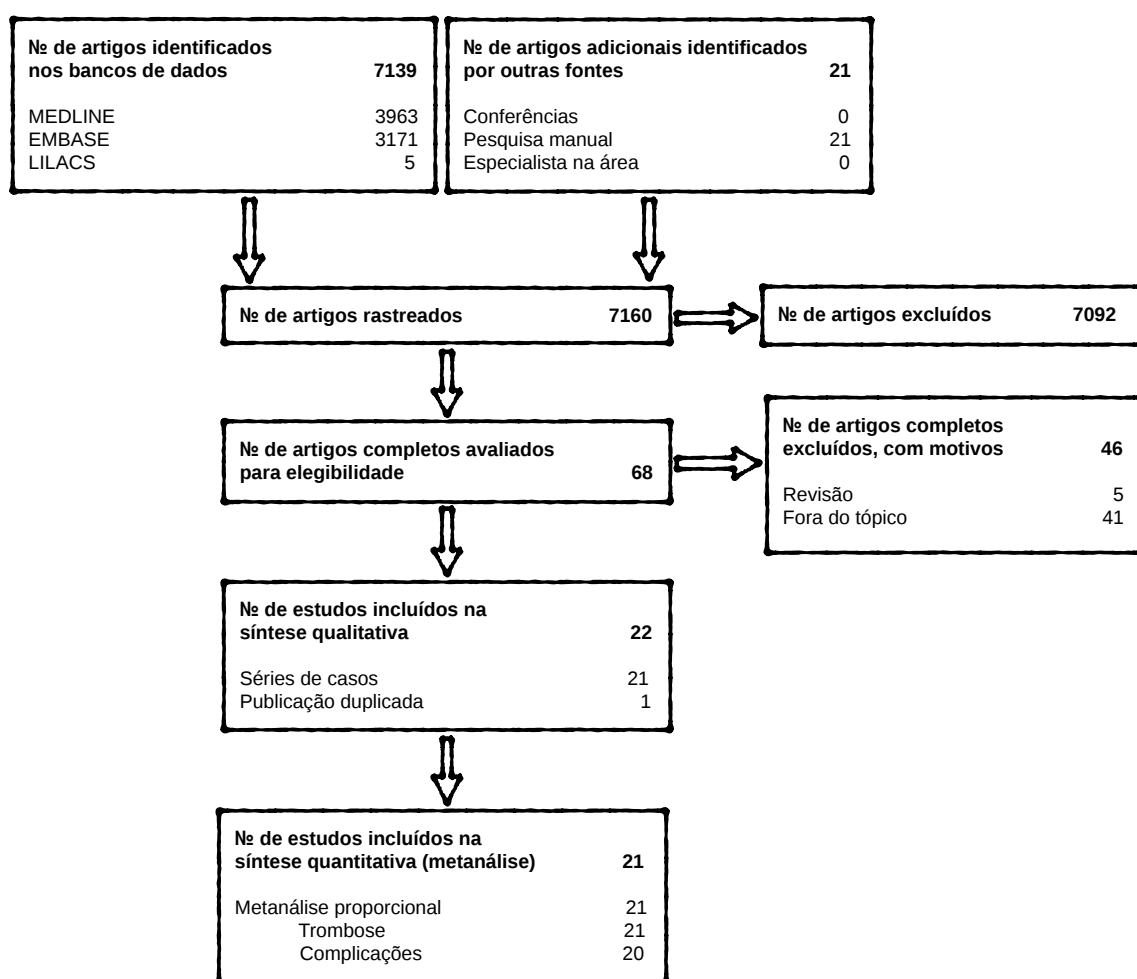


Figura 1 - Fluxograma da pesquisa bibliográfica e seleção de artigos.

4.2 Descrição dos estudos incluídos

Foram incluídas nesta revisão 21 séries de casos, com um total de 3.246 pacientes (dados demonstrados na Tabela 1). Do total de pacientes, 1.718 foram tratados com agentes antiplaquetários, anticoagulantes, ou uma combinação de ambos, e os restantes 1.528 foram sujeitos controle, que não foram submetidos a nenhum tratamento adicional para prevenção de trombose do enxerto, além das medidas padrão de atendimento pós-transplante. Nenhum placebo foi dado aos controles, em qualquer das séries.

Os estudos de séries de casos em sua maioria consideraram receptores de rim adultos (83,6% do total). Embora alguns estudos tenham abordado especificamente a população pediátrica (29, 41, 42, 45, 49), a média de idade não foi consistentemente relatada (média da idade relatada variou de 26,4 a 35,0, entre os três grupos de intervenção estudados). Apenas um estudo de série de casos pediátricos relatou peso corporal. O número de pacientes no grupo de alto risco ($n = 1.097$) largamente ultrapassou o da população de menor risco ($n = 366$), presentes no total de séries de casos selecionadas. No entanto, a avaliação do risco não foi relatada e, portanto, não estava disponível em 1.783 pacientes (54,9% do total). Enxerto advindo de doador falecido foi predominante nos estudos de série de casos relatados (76,8% de 1555 rins), aproximando-se a cerca de três vezes o número de doadores vivos. No entanto, um número considerável de pacientes ($n = 1.691$) não tinha relato de sua modalidade de transplante.

4.3 Tipos de intervenção

Houve alta diversidade na forma como as intervenções foram administradas, sem um protocolo único exatamente replicado entre os estudos (a única exceção foi para a aspirina sozinho, com dois estudos do mesmo grupo de pesquisa). Protocolos com aspirina sozinho, aspirina em associação com anticoagulantes (heparina, HBPM ou ambos), e anticoagulantes parenterais (seguidos ou não de um período de anticoagulantes orais) foram todos descritos. Tanto foram usadas doses completas como profiláticas de heparina e HBPM (enoxaparina, dalteparina ou outros). As doses e horários de administração foram largamente desiguais entre os estudos. O

TABELA 1 - Características dos pacientes submetidos a transplante renal: comparação entre diferentes regimes de prevenção de trombose do enxerto.

	Anti-plaquetários	Anticoagulantes	Antiplaquetários + Anticoagulantes	Sem intervenção		
Total de séries	2 ^{34,46}	15 ^{29-33,35,37,38,40-44,47,48}	6 ^{36,37,39,45,47,49}	13 ^{29,30,33,34,36,37,41-44,47-49}		
Número total de pacientes	881	614	223	1528		
Média de idade (anos)	NR ^{34,46}	34.9 ^{31-33,37,40-42,44,48}	26.4 ^{35,36,45,47,49}	29.2 ^{33,36,37,41,42,44,48,49}		
Número de crianças	0 ⁴⁶ NR ³⁴	177 ^{29,31,40-42,48} NR ^{30,32,33,35,36,43,44,47}	90 ^{39,45,49} NR ^{36,37,47}	265 ^{29,41,42,48,49} NR ^{30,33,34,36,37,43,44,47}		
Doador renal:						
Vivo	90 ⁴⁶	124 ^{30,31,33,40-42,47,48}	41 ^{36,45,49}	105 ^{30,33,36,41,42,47-49}		
Falecido	311 ⁴⁶	308 ^{30,31,33,40-42,47,48}	154 ^{36,45,49}	422 ^{30,33,36,41,42,47-49}		
Não relatado	480 ³⁴	182 ^{29,32,35,37,38,43,44}	28 ^{37,39,47}	1001 ^{29,34,37,43,44}		
Risco para trombose (# de pacientes)						
Baixo risco	NR ^{34,46}	165 ^{29-33,35,38,40-44,7,48}	12 ^{36,39,45,47,49}	189 ^{29,30,33,36,41,42,44,47-49}		
Alto risco	NR ^{34,46}	405 ^{29-33,35,38,40-44,7,48}	199 ^{36,39,45,47,49}	493 ^{29,30,33,36,41,42,44,47-49}		
Não relatado	881 ^{34,46}	44 ³⁷	12 ³⁷	846 ^{34,37,43}		
Droga usada (# de pacientes)						
	Aspirina	Heparina	Aspirina + Heparina			
	Outra	HBPM				
	881	259	108			
	-	236				
		Heparina + HBPM	Aspirina + HBPM	—		
		Heparina + Anti-coagulante oral				
		Outras	Aspirina + Heparina + HBPM			
				18		
Dosagem	75 - 150 mg	Plena Profilática	34.7% 65.3%	Plena Profilática	7.8% 92.2%	—
Momento da intervenção (# de pacientes):						
Pré-operatório	0	0	0			—
Intra-operatório	0	100	0			
Pós-operatório	881	434	106			
Pré + Pós-operatório	0	80	117			
País (# de estudos):						
Netherlands						
UK	0	1	0			
USA	2	1	1			
Egypt	0	7	1			
France	0	0	0			
Germany	0	1	0			
Ireland	0	1	1			
Australia	0	1	0			
Turkey	0	1	0			
Iran	0	1	0			
Sweden	0	0	1			
	0	1	1			

NR = não relatado; HBPM = heparina de baixo peso molecular

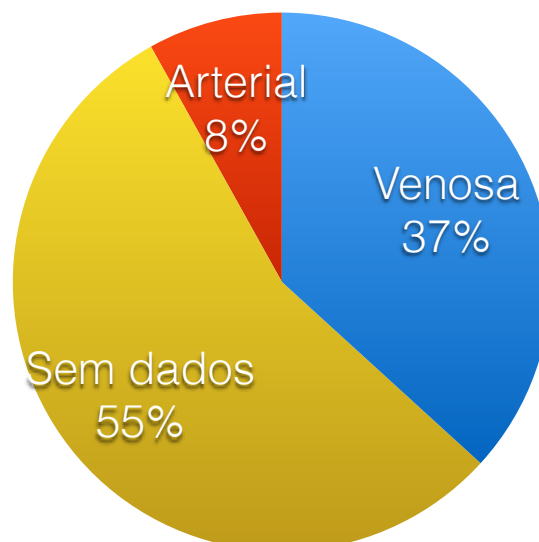
argatroban (um inibidor direto da trombina, de baixo peso molecular) foi ocasionalmente usado para substituir a heparina em alguns estudos. (42, 44) Não foi utilizado nenhum outro agente antiplaquetário, que não a aspirina.

Em relação ao momento de aplicação da intervenção, nenhum estudo propôs intervenção pré-operatória sozinha. Um estudo avaliou a administração de heparina intravenosa apenas durante o período intra-operatório. (33) A maioria dos estudos adotou profilaxia pós-operatória, (30-32, 34, 35, 37-47, 49) com apenas alguns combinando introdução pré-operatória imediata com manutenção pós-operatória da droga. (29, 36, 37, 47, 48) Dois estudos combinaram pacientes submetidos a prevenção no pós-operatório apenas, com outros que usaram intervenção pré e pós-operatória. (37, 47)

4.4 Efeitos de intervenções

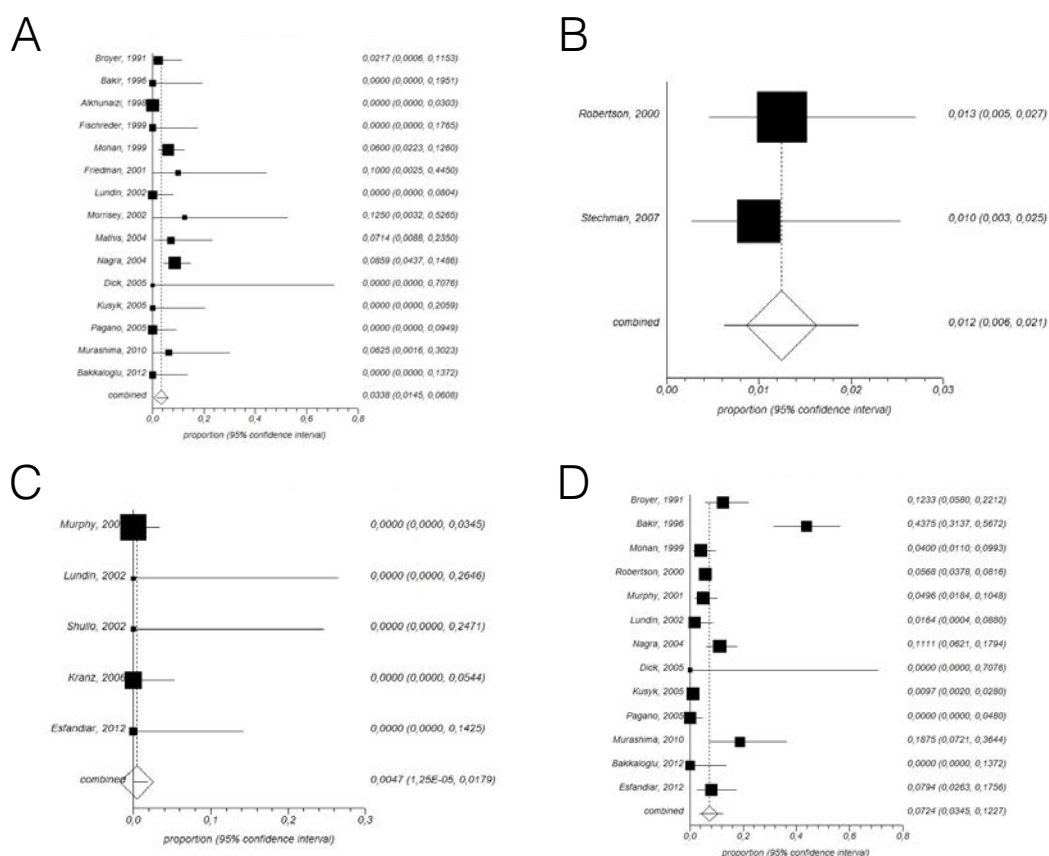
Um total de 136 episódios de trombose do aloenxerto foram registrados, dentre todas as séries selecionadas. A taxa média de trombose em pacientes tratados (independentemente do tipo de intervenção) foi de 1,86%. Para 75 pacientes, não houve menção sobre se a trombose foi arterial, venosa ou ambas, mas houve predominância de trombose venosa entre os pacientes com esse dado disponível (50 venosa vs. 11 arterial). Nenhum caso de trombose arterial e venosa foi relatado.

Figura 2 - Tipo de trombose do enxerto



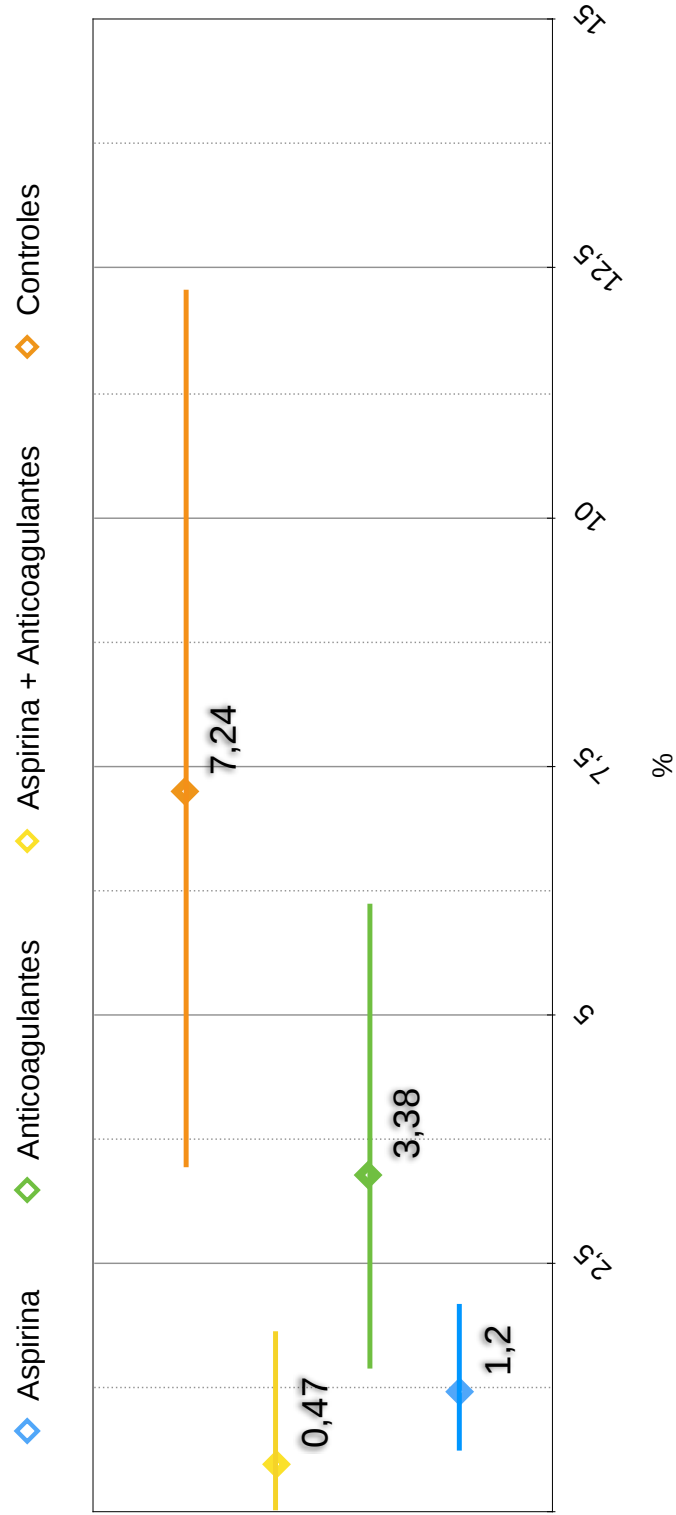
A trombose do aloenxerto ocorreu em 7,24% (IC 95% 3,45-12,27%) dos pacientes do grupo sem intervenção em comparação com 3,38% (IC 95% 1,45-6,08%), 1,20% (IC 95% 0,60-2,10%) e 0,47% (IC 95% 0,001-1,79%) nos grupos de anticoagulantes, aspirina, e aspirina + anticoagulantes, respectivamente (demonstrado nos gráficos em floresta da Figura 3).

Figura 3 - Trombose do enxerto: gráficos em floresta (metanálise proporcional de efeito randômico) (A, Anticoagulantes; B, Aspirina; C, Aspirina + Anticoagulantes; D, Controles)



Houve taxa significativamente menor de trombose do enxerto entre os pacientes que usaram aspirina, em combinação ou não com um anticoagulante, quando comparado a nenhuma intervenção (alcançando uma diminuição de quase sete vezes), em vista da ausência de sobreposição dos IC 95%. No entanto, aqueles pacientes que utilizaram anticoagulantes em monoterapia não alcançaram uma diferença significativa em relação aos controles, já que seus IC 95% ficaram sobrepostos (Figura 4).

Figura 4 - Trombose do aloenxerto: taxas de incidência e intervalos de confiança de 95%. Comparação das metanálises proporcionais plotadas, de acordo com o regime de profilaxia.



A partir dos dados disponíveis, foi possível analisar crianças e pacientes de alto risco como subgrupos, mas apenas comparando anticoagulantes com aspirina + anticoagulantes, uma vez que os estudos referentes apenas à aspirina não apresentaram informações sobre idade e situação de risco. Em ambos os subgrupos, aspirina + anticoagulantes atingiram taxas significativamente mais baixas de trombose que anticoagulantes sozinhos ou controles, ao passo que o IC 95% para anticoagulantes ficou sobreposto com o dos controles, demonstrando ausência de efeito (Figuras 5 e 6).

Figura 5 - Trombose do aloenxerto: taxas de incidência e intervalos de confiança de 95%, em crianças. Comparação das metanálises proporcionais plotadas, de acordo com o regime de profilaxia.

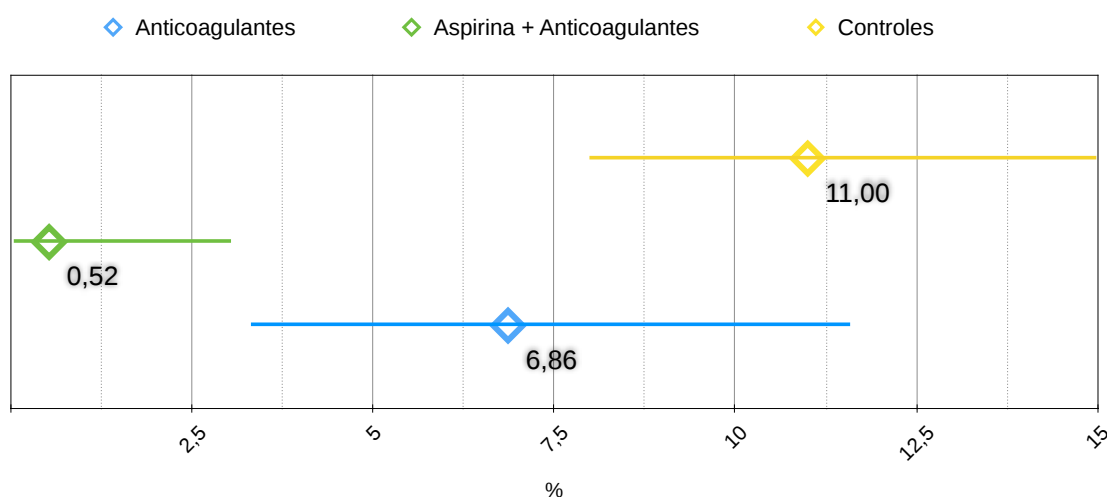
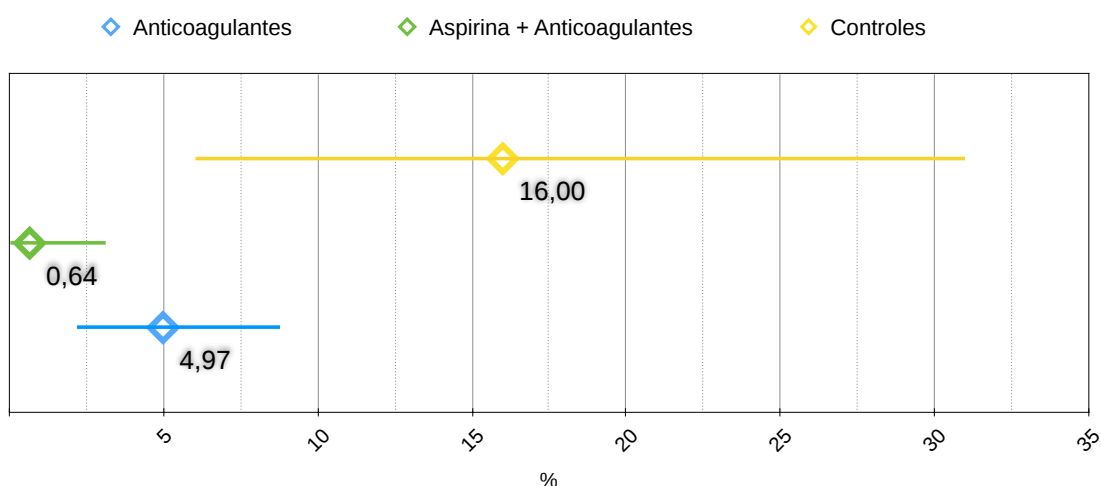
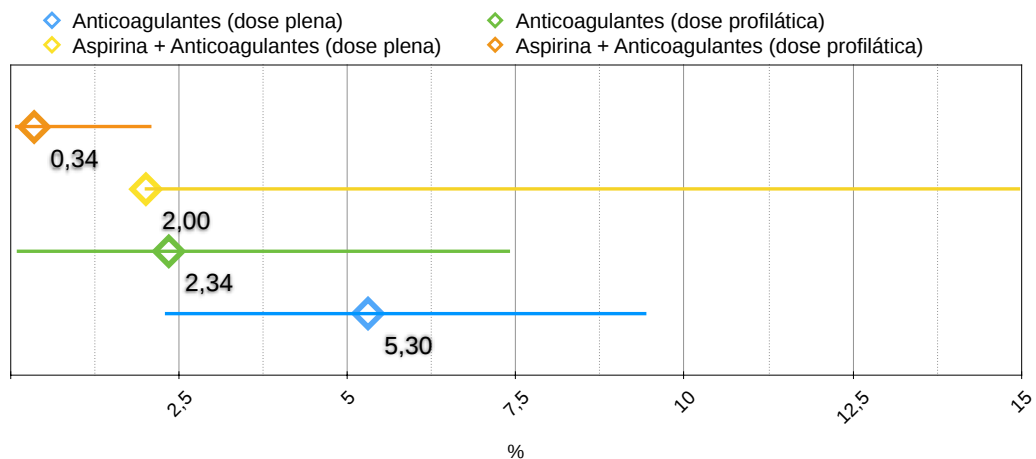


Figura 6 - Trombose do aloenxerto: taxas de incidência e intervalos de confiança de 95%, no grupo de alto risco. Comparação das metanálises proporcionais plotadas, de acordo com o regime de profilaxia.



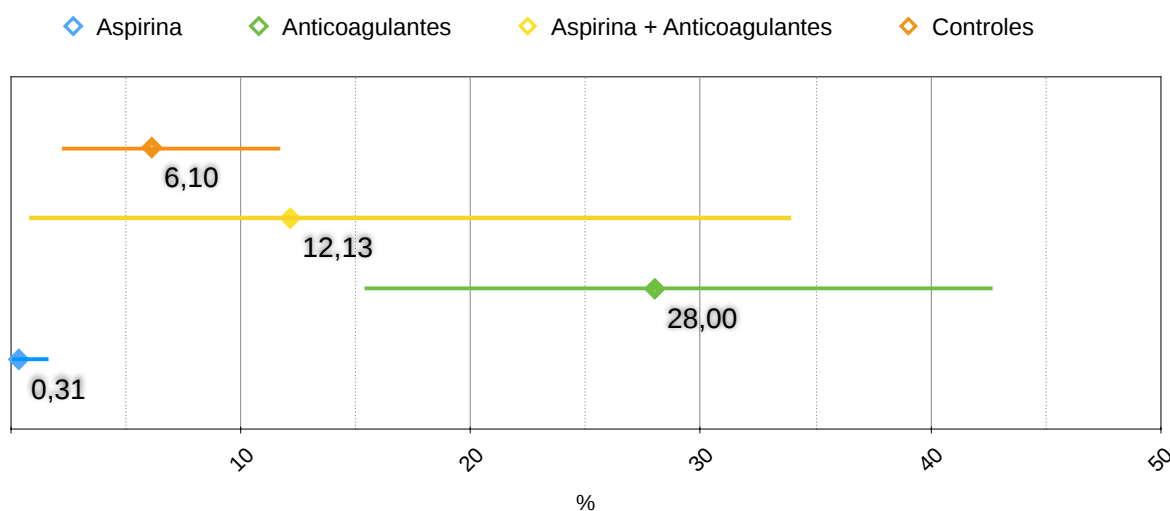
Não houve diferença nas taxas de trombose com a utilização de dosagens profiláticas contra plenas de anticoagulantes, quer combinados com aspirina ou não, já que os IC 95% ficaram sobrepostos (Figura 7). A única exceção foi na comparação entre aspirina + anticoagulantes em dose profilática *versus* anticoagulantes em dose plena, em que houve vantagem marginal para o primeiro grupo.

Figura 7 - Trombose do aloenxerto: taxas de incidência e intervalos de confiança de 95%. Comparação das metanálises proporcionais de regimes de profilaxia com diferentes doses de anticoagulantes.



A taxa de complicações hemorrágicas foi 28,00% (IC 95% 15,40-42,70%) para os anticoagulantes, em comparação com 12,13% (IC 95% 0,80-33,93%) de aspirina + anticoagulante, 0,31% (IC 95% 0,0001-1,32%) para a aspirina, e 6,10% (IC 95% 2,20-11,70%) para o grupo controle. Houve assim diferença estatisticamente significativa, com o grupo de anticoagulantes apresentando maior incidência de sangramento, em relação aos grupos aspirina e controles, mas semelhante ao de aspirina + anticoagulantes. Houve diferença entre os controles e aspirina, favorecendo marginalmente este último grupo. (Figura 8)

Figura 8 - Complicações hemorrágicas: taxas de incidência e intervalos de confiança de 95%. Comparação das metanálises proporcionais plotadas, de acordo com o regime de profilaxia.



A Tabela 2 (na próxima página) contém a análise numérica dos desfechos, demonstrando a metanálise proporcional e IC 95%, de acordo com o regime de profilaxia e subgrupos.

Os gráficos de funil, tanto para anticoagulantes como para aspirina + anticoagulantes, foram simétricos, revelando um conjunto de dados "bem comportados", em que é improvável que tenha ocorrido viés de publicação (Figura 9). Como apenas dois estudos usaram aspirina sozinha, o gráfico de funil correspondente não pôde ser gerado.

Figura 9 - Avaliação de viés de publicação (gráfico em funil) para o uso de anticoagulantes (A), e aspirina combinada a anticoagulantes (B).

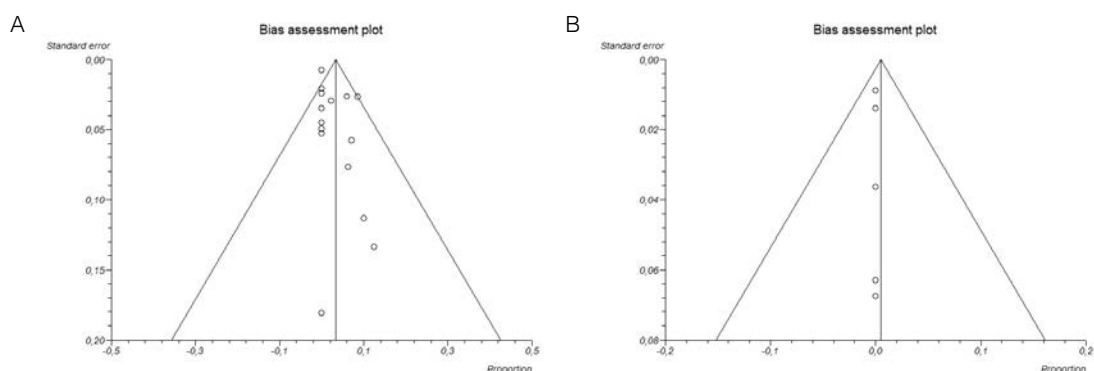


Tabela 2- Análise dos desfechos, de acordo com regime de profilaxia e subgrupos.

	Estudos * (n)	Eventos (n)	Pacientes (n)	Metanálise Proporcional % (intervalo de confiança)
<i>Trombose (todos os pacientes)</i>				
Aspirina	2	10	881	1.20 (0.60 - 2.10)
Anticoagulantes	15	22	614	3.38 (1.45 - 6.08)
Aspirina + Anticoagulantes	5	0	223	0.47 (0.001 - 1.79)
Controles	13	102	1528	7.24 (3.45 - 12.27)
<i>Trombose (grupo de alto risco)</i>				
Anticoagulantes	9	16	296	4.97 (2.23 - 8.71)
Aspirina + Anticoagulantes	3	0	103	0.64 (0.02 - 3.05)
Controles	5	56	329	16.00 (6.00 - 31.00)
<i>Trombose (crianças)</i>				
Anticoagulantes	3	12	177	6.86 (3.32 - 11.56)
Aspirina + Anticoagulantes	2	0	90	0.52 (0.09 - 3.00)
Controles	4	28	265	11.00 (8.00 - 15.00)
<i>Trombose (dosagem de anticoagulante)</i>				
Plena	7	10	202	5.30 (2.30 - 9.40)
Profilática	5	12	338	2.34 (0.10 - 7.40)
Plena + Aspirina	1	0	13	2.00 (2.00 - 15.00)
Profilática + Aspirina	2	0	129	0.34 (0.07 - 2.06)
<i>Complicações hemorrágicas (todos os pacientes)</i>				
Aspirina	2	3	881	0.31 (0.0001 - 1.32)
Anticoagulantes	14	136	600	28.00 (15.40 - 42.70)
Aspirina + Anticoagulantes	5	14	220	12.13 (0.80 - 33.93)
Controles	8	40	669	6.10 (2.20 - 11.70)

* Apenas estudos com dados disponíveis para cada subgrupo foram considerados

Houve significância na heterogeneidade dos grupos anticoagulantes e controle: $I^2 = 53,6\%$, a partir de 15 estudos com um total de 614 pacientes ($p = 0,0073$) e $I^2 = 89,6\%$ de 13 estudos com um total de 1.528 pacientes ($p < 0,0001$), respectivamente, refletindo a inconsistência dos aspectos clínicos e metodológicos entre os estudos incluídos na meta-análise. No grupo anticoagulante + aspirina, a heterogeneidade não foi medida, pois não houveram eventos (trombose), dentro dos estudos incluídos. A análise da hecoagulaneidade também não foi realizada para o grupo aspirina, devido ao baixo número de séries incluídas.

5. DISCUSSÃO

DISCUSSÃO

5.1 Discussão da metodologia

As evidências científicas atuais que avaliam os impactos dos agentes antiplaquetários e anticoagulantes na ocorrência de trombose aguda do enxerto renal são infelizmente escassas, e consistem principalmente em séries de casos, (29-50) que são consideradas de baixo nível de evidência para responder questões clínicas sobre tratamento e prevenção. Até o momento, nenhum estudo clínico randomizado (ECR) prospectivo abordou o uso de aspirina, e apenas dois ECRs estudaram o uso de heparina e HBPM, ambos limitados a doses profiláticas, nesse cenário. Estes estudos não demonstraram quaisquer benefícios destas intervenções, embora nenhum deles apresente tamanho amostral adequado e, assim, não possuem poder estatístico suficiente para comprovar um eventual efeito positivo na redução de complicações trombóticas. (21, 22)

Em tal cenário, acreditamos que uma visão complementar e organizada dos dados apresentados por séries de casos pode ser significativa, proporcionando conclusões que poderiam, ainda que provisoriamente, auxiliar na tomada de decisões clínicas, enquanto evidências mais definitivas ainda estejam por vir. (24) Outrossim, acreditamos que esta análise possa servir de base para estimular a comunidade científica a conduzir estudos novos e de alta qualidade sobre o assunto.

Para realizar esta análise complementar, uma estratégia de pesquisa sistemática e inicialmente ampla teve de ser implementada em diversas bases de dados, seguida de rigorosa seleção de relatos relacionados e recuperação de dados adequados. O exame das listas de referência bibliográfica também foi realizada, e assim obtivemos uma alta sensibilidade na captura de estudos em potencial. Os efeitos deste escrutínio estão ainda realçados pela avaliação dos *funnel plots*, que tiveram forma simétrica de funil invertido (Figura 6), demonstrando ausência de viés de publicação.

A consistência na qualidade dos resultados apresentados é reforçada pela dupla checagem dos títulos selecionados e a extração de dados realizada por dois

revisores independentemente. Além disso, a formulação da pergunta clínica, incluindo a investigação dos efeitos dos estudos individuais plotados em uma mesma análise, fazem inédita esta pesquisa.

Para resumir os dados das séries de casos e alcançar resultados mais confiáveis, foi utilizada a análise de proporções para medir os efeitos das intervenções e compará-los. Como a existência de heterogeneidade é inerente às séries de casos, devido a diversas variáveis incontrolláveis (como dados clínicos e metodológicos), um modelo de efeito randômico foi escolhido para melhor lidar com esta questão e minimizar as prováveis distorções dela derivadas. (26)

Pesquisas recentes utilizando essa abordagem, em outras áreas, foram publicadas recentemente, (51-53) e percebemos esta metodologia como uma alternativa interessante que permite novas formas de enxergar os dados disponíveis na literatura atualmente, enriquecidos com uma base estatística que vai além da simples comparação entre as taxas de incidência de desfechos, entre séries individuais.

Nós prontamente entendemos que a análise de dados primários de alta qualidade seria muito mais conveniente, e nos levaria a uma resposta mais confiável e precisa. No entanto, há especialidades médicas, especialmente as cirúrgicas, em que ECRs não são planejados e conduzidos de forma adequada, principalmente devido a dificuldades no manejo do processo de randomização, no que se refere a comparação de diferentes técnicas operatórias, ou entre tratamento cirúrgico *versus* clínico. Infelizmente, este é o caso aqui, levando-nos a usar este tipo de análise apresentada, cujas limitações metodológicas, sendo uma vez bem compreendidas e assimiladas, corresponde à melhor proposição atualmente disponível para resumir os resultados dos estudos de séries de casos disponíveis. Assim sendo, optamos por concentrar em obter dados simples e objetivos, como a presença/ausência de profilaxia medicamentosa e a ocorrência/não ocorrência de trombose, para alcançar, ao menos, um quadro geral da questão.

Reconhecemos que a metodologia abordada nesta pesquisa não teria lugar se houvesse disponível um número apropriado de ECRs. Nesta análise complementar de série de casos não se pretende obter uma conclusão definitiva ou substituta para

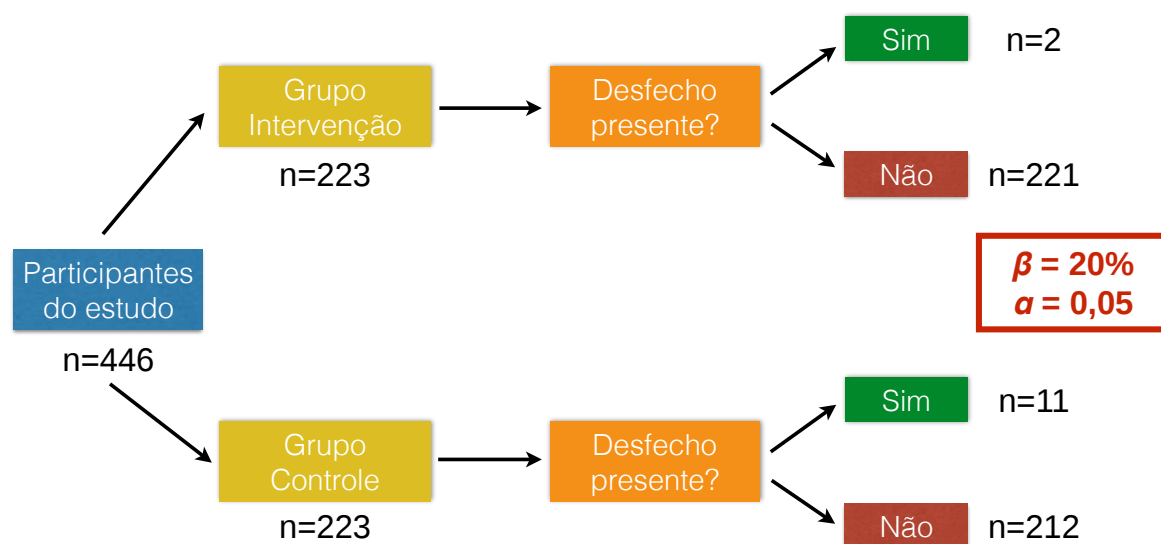
aquelas provindas de ensaios clínicos robustos. Entretanto, não obstante suas limitações, acreditamos que nosso estudo é, sem dúvidas, um passo à frente, impulsionando uma preocupação mais ampla com a trombose do enxerto renal, discutindo a eventual adoção de prevenção farmacológica e, talvez o mais importante, estimulando esforços científicos para estudar mais adequada e completamente este assunto.

5.2 Discussão dos achados

A partir de nossos resultados, fica evidente que o uso de aspirina após o transplante renal de fato reduz a ocorrência de trombose do enxerto. Além disso, a aspirina parece ser o mais importante agente para tal efeito, uma vez que anticoagulantes por si só não conseguiram demonstrar um efeito melhor do que a ausência de profilaxia, e seu uso concomitante com a aspirina também não foi melhor que a aspirina sozinha.

Uma possível crítica aqui seria que apenas dois estudos examinaram a aspirina sozinha, talvez minimizando a aplicabilidade dos resultados. No entanto, ambos foram realizados pelo mesmo grupo de pesquisa, sugerindo um índice de heterogeneidade baixo nos resultados plotados destes estudos (embora o I^2 não tenha sido calculado devido a limitações deste). Ademais, o número de pacientes tratados foi de 881, o que é considerado como suficiente para a análise. A título de ilustração deste ponto, calculamos que o tamanho da amostra necessária em cada grupo de comparação seria de 223 pacientes, para um ensaio clínico comparativo detectar uma queda na incidência de trombose de 5% para 1% (com 80% de poder estatístico e 5% de nível de significância, em um teste de hipótese monocaudal) (Figura 10). (54)

Figura 10 - Fluxo de estudo clínico comparativo, com poder estatístico de 80% e nível de significância de 5%, para detecção de queda de 5% para 1% na incidência de um desfecho, em um teste de hipótese monocausal.



Ao focalizar apenas os pacientes de alto risco e crianças, o resultado foi semelhante, embora a única comparação possível tenha sido entre anticoagulantes e aspirina + anticoagulantes, já que nenhuma série avaliou aspirina sozinha nesses subgrupos. A escolha de agrupar pacientes como de alto risco foi uma tentativa de diferenciar os efeitos de intervenções neste grupo específico daqueles verificados no total da população estudada. Como todas as diferentes condições consideradas, em última análise, aumentam o risco trombótico, eles foram agrupados em conjunto para atingir um número mais expressivo de pacientes para a análise. Infelizmente, poucas séries fornecem separadamente os dados dos pacientes sem fator de risco trombótico, sendo assim inviável a comparação entre os grupos puramente de alto risco e de baixo risco, assim como também a análise de cada tipo de condição pró-coagulante individualmente não foi possível de ser realizada.

Além disso, nenhuma série mostrou dados especificamente para o uso isolado de aspirina em pacientes de alto risco. Dessa forma, não é possível concluir que a aspirina por si só previne a trombose na população de alto risco, embora a possibilidade deste efeito também não possa ser descartada, a partir dos dados disponíveis. As duas séries que estudaram aspirina sozinha incluíram pacientes de

alto risco, mas não relataram seus resultados separadamente dos de pacientes de baixo risco.

Em relação à composição do grupo controle de nosso estudo, é importante ressaltar que apenas foram incluídos pacientes que foram descritos como não tendo recebido qualquer profilaxia medicamentosa (i.e., nenhuma intervenção), independentemente de sua classificação de risco, tendo sido utilizado para as análises gerais. No entanto, para as comparações nos subgrupos, foram considerados apenas controles que pertencem a cada subgrupo específico (ou seja, apenas os controles de alto risco versus tratados de alto risco, e somente crianças controle versus crianças tratadas) (Tabela 2). Dessa forma, espera-se ter obtido comparações mais confiáveis, nesses subgrupos.

Contraintuitivamente, não pudemos descobrir qualquer diferença entre as doses de anticoagulantes, uma vez que não houveram diferenças significativas na incidência de trombose entre doses profiláticas e plenas, associados ou não à aspirina. Além disso, esquemas profiláticos - quando associados à aspirina - mostraram melhores resultados que doses plenas de anticoagulantes. Atribuímos esse efeito ao pequeno número de séries que puderam ser analisadas de forma confiável a esse respeito, e a questão teria que ser abordada em outros estudos clínicos.

A falta de um efeito protetor dos anticoagulantes poderia ser explicada por uma variedade de razões promotoras de viés, entre elas o uso de doses baixas (i.e., mistura de doses plenas e profiláticas) ou mesmo a indicação de seu uso em pacientes sistematicamente com maior potencial trombogênico (i.e., de pior prognóstico). Não encontramos um resultado superior do uso de anticoagulantes, não só frente aos controles, mas como também sem um efeito potencializador quando usados em combinação com aspirina, na comparação com a própria aspirina isoladamente. Desta forma, uma vez que os efeitos biológicos dos anticoagulantes e da aspirina são muito diferentes, pode-se conjecturar que a agregação de plaquetas seja mais relevante para a trombose do enxerto do que a própria cascata de coagulação.

As complicações do uso de anticoagulantes e antiplaquetários inerentemente estão relacionadas a sangramentos. Em relação a isso, obtivemos o resultado esperado de que sua probabilidade é muito aumentada pelos anticoagulantes, quando comparados à aspirina ou a controles não tratados. O IC 95% do grupo aspirina + anticoagulante sobrepõe-se aos dos grupos anticoagulante e controle, o que pode apenas refletir um baixo número de séries incluídas (cinco), ou talvez uma tendência à administração de doses mais baixas de heparina, quando combinada com a aspirina.

As taxas de hemorragia obtidas com o uso de aspirina foram na verdade ligeiramente inferiores às dos controles, o que poderia estar relacionado a viés de relato (i.e., inadequado fornecimento de informação). Tais taxas são provenientes apenas de Robertson 2000 (34) e Stechman 2007 (46), sendo que ambos afirmam que todos os seus pacientes tratados receberam aspirina por ao menos um mês, independentemente do risco de sangramento, tornando assim, o viés de seleção menos provável. Também afirmam que seus pacientes rotineiramente receberam ranitidina por seis meses no pós-operatório, devido à prescrição de corticosteróides em altas doses, o que poderia explicar as baixas taxas de sangramento relatadas, por influir nas hemorragias originadas no trato digestivo alto.

No que diz respeito à análise de complicações hemorrágicas, nossos resultados podem ter sido limitados pelo fato de que a estratégia de pesquisa utilizada não foi especificamente dirigida para localizar artigos relacionados a elas. Consequentemente, podemos ter deixado de avaliar pesquisas que poderiam influenciar estes resultados, e investigação adicional específica deve ser realizada. No geral, outras complicações foram subnotificadas nas série apreciadas, de modo que informações precisas sobre as taxas de enxertectomia, mortalidade e função renal a longo prazo, entre outros, estão em grande parte faltantes.

Heterogeneidade considerável foi detectada em ao menos dois dos grupos de estudo, chegando a 53,6% e 89,6%, pelo teste de I^2 . Tal fato é, novamente, inerente ao uso de séries de casos como fontes de dados para metanálise, e indubitavelmente diminui o poder de conclusão e de generalização de nossos resultados. Entretanto, no momento não há dados publicados que tenham sido colhidos de forma mais sistematizada, e assim menos sujeitos a esse grau de

heterogeneidade, que os aqui apresentados. Infelizmente, há falta de ECRs adequadamente planejados e bem conduzidos a respeito da prevenção clínica da trombose do enxerto renal. Assim, o método de metanálise utilizado no presente trabalho parece ser a melhor abordagem atualmente disponível para resumir os estudos de séries de casos disponíveis. Apesar de suas limitações, que na sua maioria são relacionadas com a heterogeneidade entre os participantes de cada série incluída, acreditamos que nosso estudo é, sem dúvida, um passo adiante. Esta metanálise deverá estimular um interesse mais amplo sobre a trombose do enxerto renal e eventual adoção de prevenção farmacológica e, talvez de forma ainda mais importante, desencadear esforços científicos para estudar mais adequadamente esse assunto.

6. CONCLUSÃO

CONCLUSÃO

A aspirina, tanto isoladamente como em associação com anticoagulantes, mostrou-se eficaz na redução da trombose aguda do enxerto após o transplante renal, sem uma taxa de complicações hemorrágicas mais elevada, quando comparada a nenhuma profilaxia medicamentosa. Em contraste, os anticoagulantes não mostraram um efeito benéfico sobre as taxas de trombose e, além disso, apresentaram taxas mais elevadas de sangramento quando utilizados sozinhos. De todo modo, não podemos descartar a possibilidade de viés residual devido a ocorrência de inconsistências entre os resultados plotados, dada a natureza dos estudos incluídos.

6.1 Implicações para a prática

Embora este estudo tenha verificado os benefícios da aspirina, isoladamente ou em associação com anticoagulantes, para receptores de transplante renal, na prevenção de trombose do enxerto, sugerimos que os médicos envolvidos nos cuidados peri-operatórios desse tipo de pacientes considerem sua aplicação ponderando: sua experiência com o uso dessas medicações; os desejos e circunstâncias individuais do paciente; e as evidências existentes no momento.

6.2 Implicações para a pesquisa

Existe a necessidade de realização de novos ensaios clínicos randomizados para comprovar ou refutar a efetividade da aspirina na prevenção da trombose aguda do enxerto renal, assim como dos agentes anticoagulantes e de associações entre eles. Faz-se muito relevante considerar a qualidade do cálculo amostral, pois isto impacta significativamente no poder estatístico do ensaio clínico, e revela-se como um fator importantíssimo, ao lado do processo de randomização, para que conclusões adequadas e confiáveis sejam atingidas.

6.2.1 Futuras pesquisas

O Departamento de Urologia da FMB/UNESP, em conjunto com o Serviço de Transplante Renal do Hospital das Clínicas de Botucatu, planeja propor um ensaio clínico prospectivo e randomizado, para avaliar de forma mais conclusiva os efeitos do uso de aspirina em baixas dosagens, no pós-operatório de transplante renal, versus uso de placebo, na incidência da trombose aguda do enxerto renal (Apêndice C).

7. REFERÊNCIAS

REFERÊNCIAS

1. Junior JER. Doença Renal Crônica: Definição, Epidemiologia e Classificação. *Jornal Brasileiro de Nefrologia*. 2004;26(1):1-3.
 2. NKF. Definition and Classification of Stages of Chronic Kidney Disease. *American Journal of Kidney Diseases*. 2002;39:S46-S75.
 3. SBN. Censo da Sociedade Brasileira de Nefrologia. 2014.
 4. Otten HG, Joosten I, Allebes Wa, van der Meer a, Hilbrands LB, Baas M, et al. The PROCARE Consortium: Towards an Improved Allocation Strategy for Kidney Allografts. *Transplant immunology*. 2014.
 5. Biancone L, Cozzi E, López-Fraga M, Nanni-Costa a. Long-term outcome of living kidney donation Position paper of the European Committee on Organ Transplantation (CD-P-TO), Council of Europe. *Transplant International*. 2015:n/a-n/a.
 6. ABTO. Registro Brasileiro de Transplantes. 2015;21(2):21.
 7. Toledo-Pereyra LH, Toledo AH. 1954. *Journal of Investigative Surgery*. 2005;18:285-90.
 8. Barry J, Conlin M. Renal Transplantation. In: Wein AJ, Kavoussi LR, Partin, AW, Novick AC, Peters CA, editors. *Campbell-Walsh Urology*. 10th ed. Philadelphia: Elsevier-Saunders; 2012. p.1226-53.
 9. Inci MF, Ozkan F, See TC, Tatli S. Renal transplant complications: diagnostic and therapeutic role of radiology. *Canadian Association of Radiologists journal = Journal l'Association canadienne des radiologistes*. 2014;65:242-52.
 10. Phelan PJ, O'Kelly P, Tarazi M, Tarazi N, Salehmohamed MR, Little DM, et al. Renal allograft loss in the first post-operative month: causes and consequences. *Clinical Transplantation*. 2012;26:544-9.
 11. Giustacchini P, Pisanti F, Citterio F, De Gaetano aM, Castagneto M, Nanni G. Renal vein thrombosis after renal transplantation: an important cause of graft loss. *Transplantation Proceedings*. 2002;34:2126-7.
 12. Zerouali F, Levchenko EN, Feitz WFJ, Cornelissen EaM, Monnens LaH. Renal transplant nephrectomy in children: can an aggressive approach be recommended? *Pediatric transplantation*. 2004;8:561-4.
 13. Kwaan HC. Double Hazard of Thrombophilia and Bleeding in Leukemia. *Hematology*. 2007;2007:151-7.
 14. Colman RW, Clowes AW, George JN, Goldhaber SZ, Marder VJ. Overview of Hemostasis. In: Colman RW, Clowes AW, Goldhaber SZ, Marder VJ, George JN , editors. *Hemostasis and Thrombosis: Basic Principles and Clinical Practice*, 5th Edition. Lippincott Williams & Wilkins; 2006. Ch. 1.
-

15. Ponticelli C, Moia M, Montagnino G. Renal allograft thrombosis. Nephrology, dialysis, transplantation : official publication of the European Dialysis and Transplant Association - European Renal Association. 2009;24:1388-93.
16. Norgren L, Hiatt WR, Dormandy Ja, Nehler MR, Harris Ka, Fowkes FGR. Inter-Society Consensus for the Management of Peripheral Arterial Disease (TASC II). Journal of Vascular Surgery. 2007;45:S5-S67.
17. Gould MK, Garcia Da, Wren SM, Karanicolas PJ, Arcelus JI, Heit Ja, et al. Prevention of VTE in nonorthopedic surgical patients: Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. Chest. 2012;141:e227S-77S.
18. Lansberg MG, O'Donnell MJ, Khatri P, Lang ES, Nguyen-Huynh MN, Schwartz NE, et al. Antithrombotic and thrombolytic therapy for ischemic stroke: Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. Chest. 2012;141:e601S-36S.
19. Vandvik PO, Lincoff aM, Gore JM, Gutterman DD, Sonnenberg Fa, Alonso-Coello P, et al. Primary and secondary prevention of cardiovascular disease: Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. Chest. 2012;141:e637S-68S.
20. Ripert T, Menard J, Schoepen Y, Nguyen P, Rieu P, Staerman F. Preventing graft thrombosis after renal transplantation: a multicenter survey of clinical practice. Transplantation proceedings. 2009;41:4193-6.
21. Ubhi C, Lam F, Mavor A, Giles G. Subcutaneous heparin therapy for cyclosporine-immunosuppressed renal allograft recipients. Transplantation. 1989;48:886-7.
22. Osman Y, Kamal M, Soliman S, Sheashaa H, Shokeir A, Shehab el-Dein AB. Necessity of routine postoperative heparinization in non-risky live-donor renal transplantation: results of a prospective randomized trial. Urology. 2007;69:647-51.
23. Moher D, Liberati A, Tetzlaff J, Altman DG. Preferred reporting items for systematic reviews and meta-analyses: the PRISMA statement. BMJ. 2009;339:b2535-b.
24. Stroup DF, Berlin JA, Morton SC, Olkin I, Williamson GD, Rennie D, et al. Meta-analysis of Observational Studies. JAMA. 2000;283:2008-12.
25. El Dib R, Nascimento Jr P, Kapoor A. An alternative approach to deal with the absence of clinical trials. A proportional meta-analysis of case series studies. Acta Cir Bras. 2013;28:870-6.
26. DerSimonian R, Laird N. Meta-analysis in clinical trials. Controlled clinical trials. 1986;7:177-88.
27. Stuck AE, Rubenstein LZ, Wieland D, Vandenbroucke JP, Irwig L, Macaskill P, et al. Bias in meta-analysis detected by a simple, graphical. BMJ. 1998;316:469-.

28. Higgins JPT, Thompson SG, Deeks JJ, Altman DG. Measuring inconsistency in meta-analyses. *BMJ (Clinical research ed)*. 2003;327:557-60.
29. Broyer M, Gagnadoux M, Sierro A, Fischer A, Niaudet P. Preventive treatment of vascular thrombosis after kidney transplantation in children with low molecular weight heparin. *Transplantation proceedings*. 1991;23:1384-5.
30. Bakir N, Sluiter WJ, Ploeg RJ, Son WJV, Tegzess AM. Primary renal graft thrombosis. *Nephrology Dialysis Transplantation*. 1996;11:140-7.
31. Alkhunaizi A, Olyaei A, Barry J, DeMattos A, Conlin M, Lemmers M, et al. Efficacy and safety of low molecular weight heparin in renal transplantation. *Transplantation*. 1998;66:533-4.
32. Fischereder M, Schneeberger H, Göhring P, Hillebrand G, Schlöndorff D, Land W. Early graft failure with thrombophilia and effects of anticoagulation. *Transplantation proceedings*. 1999;31:360-1.
33. Mohan P, Murphy DM, Counihan a, Cunningham P, Hickey DP. The role of intraoperative heparin in cyclosporine treated cadaveric renal transplant recipients. *The Journal of urology*. 1999;162:682-4.
34. Robertson AJ, Nargund V, Gray DWR, Morris PJ. Low dose aspirin as prophylaxis against renal-vein thrombosis in renal-transplant recipients. *Nephrology Dialysis Transplantation*. 2000;15:1865-8.
35. Friedman G, Meier-Kriesche H, Kaplan B, Scott Mathis A, Bonomini L, Shah N, et al. Hypercoagulable states in renal transplant candidates : impact of anticoagulation upon incidence of renal allograft thrombosis. *Transplantation*. 2001;72:8-14.
36. Murphy GJ, Taha R, Windmill DC, Metcalfe M, Nicholson ML. Influence of aspirin on early allograft thrombosis and chronic allograft nephropathy following renal transplantation. *The British journal of surgery*. 2001;88:261-6.
37. Lundin C, Bersztel A, Wahlberg J. Low molecular weight heparin prophylaxis increases the incidence of lymphocele after. *Upsala J Med Sci*. 2002;107:9-15.
38. Morrissey PE, Ramirez PJ, Gohh RY, Yango AY, Kestin A, Madras PN, et al. Management of thrombophilia in renal transplant patients. *American journal of transplantation : official journal of the American Society of Transplantation and the American Society of Transplant Surgeons*. 2002;2:872-6.
39. Shullo M, Rose M, Vivas C, Jordan M, Scantlebury V, Jain A, et al. Hemorrhagic complications of enoxaparin and aspirin in patients with kidney transplants. *Pharmacotherapy*. 2002;22:184-7.
40. Mathis AS, Davé N, Shah NK, Friedman GS. Bleeding and thrombosis in high-risk renal transplantation candidates using heparin. *The Annals of pharmacotherapy*. 2004;38:537-43.
41. Nagra A, Trompeter RS, Fernando ON, Koffman G, Taylor JD, Lord R, et al. The effect of heparin on graft thrombosis in pediatric renal allografts. *Pediatric*

- nephrology (Berlin, Germany). 2004;19:531-5.
42. Dick Aa, Lerner SM, Boissy AR, Farrell CE, Alfrey EJ. Excellent outcome in infants and small children with thrombophilias undergoing kidney transplantation. *Pediatric transplantation*. 2005;9:39-42.
43. Kusyk T, Verran D, Stewart G, Ryan B, Fisher J, Tsacalos K, et al. Increased risk of hemorrhagic complications in renal allograft recipients receiving systemic heparin early posttransplantation. *Transplantation proceedings*. 2005;37:1026-8.
44. Pagano CR, Dawson L, Dick a, Lerner SM, Valenia T, Braun J, et al. No increase in rejection or graft loss in kidney transplant recipients with thrombophilia treated with anticoagulation and triple immunosuppression. *Transplantation proceedings*. 2005;37:1902-4.
45. Kranz B, Vester U, Nadalin S, Paul A, Broelsch CE, Hoyer PF. Outcome after kidney transplantation in children with thrombotic risk factors. *Pediatric transplantation*. 2006;10:788-93.
46. Stechman MJ, Charlwood N, Gray DWR, Handa A. Administration of 75 mg of aspirin daily for 28 days is sufficient prophylaxis against renal transplant vein thrombosis. *Phlebology*. 2007;22:83-5.
47. Murashima M, Konkle Ba, Bloom RD, Sood SL, Grossman Ra, Brunelli SM, et al. A single-center experience of preemptive anticoagulation for patients with risk factors for allograft thrombosis in renal transplantation. *Clinical nephrology*. 2010;74:351-7.
48. Bakkaloglu H, Salmaslioglu a, Tunca F, Serin KR, Agcaoglu O, Nane I, et al. Is heparinization necessary in the early postoperative period of renal transplantation from cadaveric donors? *Transplantation proceedings*. 2012;44:1690-3.
49. Esfandiar N, Otukesh H, Sharifian M, Hoseini R. Protective effect of heparin and aspirin against vascular thrombosis in pediatric kidney transplants. *Iranian journal of kidney diseases*. 2012;6:141-5.
50. Taha R, White Sa, Horsburgh T, Nicholson ML. Antithrombotic effects of aspirin after renal transplantation. *Transplantation Proceedings*. 2000;32:550.
51. El Dib R, Touma NJ, Kapoor A. Cryoablation vs radiofrequency ablation for the treatment of renal cell carcinoma: a meta-analysis of case series studies. *BJU international*. 2012;110:510-6.
52. Barretti P, Doles JVP, Pinotti DG, El Dib R. Efficacy of antibiotic therapy for peritoneal dialysis-associated peritonitis: a proportional meta-analysis. *BMC infectious diseases*. 2014;14:445.
53. Gurgel SJT, El Dib R, do Nascimento P. Enhanced recovery after elective open surgical repair of abdominal aortic aneurysm: a complementary overview through a pooled analysis of proportions from case series studies. *PloS one*. 2014;9:e98006.
54. Paes AT, Okano V. Tamanho de amostra para pesquisa em ciências da saúde

[Internet]. São Paulo: Laboratório de Epidemiologia e Estatística [cited 2015 Out 12]. Available from: <http://www.lee.dante.br/pesquisa/amostragem/amostra.html>

ANEXOS

ANEXO A - Parecer do Comitê de Ética em Pesquisa - FMB/UNESP



Universidade Estadual Paulista
Faculdade de Medicina de Botucatu



Distrito Rubião Junior, s/nº - Botucatu – S.P.
CEP: 18.618-970

Fone: (14) 3880-1608 / 3880-1609

e-mail secretaria: capellup@fmb.unesp.br

kleber@fmb.unesp.br

e-mail coordenadoria: smolina@fmb.unesp.br



Registrado no Ministério da Saúde
em 30 de abril de 1997

Botucatu, 23 de Outubro de 2.014

OF. 145/2014-CEP

Ilustríssima Senhora
Prof^ª. Dr^ª. Regina Paolucci El Dib
Departamento de Anestesiologia da
Faculdade de Medicina de Botucatu.

Prezada Prof^ª. Regina,

Informo que o Projeto de Pesquisa "Agentes Antiplaquetários e Anticoagulantes Evitam a Trombose Aguda do Enxerto, após Transplante Renal? Uma Análise Complementar por Metanálise de Séries de Casos", a ser conduzido por Rodrigo Guerra, orientado por Vossa Senhoria, com a colaboração de João Luiz Amaro e Paulo Roberto Kawano, trata-se de Revisão Sistemática da Literatura não necessitando de Parecer Ético.

Atenciosamente,

Prof^ª. Dr^ª. Silvana Andréa Molina Lima
Coordenadora do CEP

ANEXO B - Registro no PROSPERO - *International Prospective Register of Systematic Reviews*

UNIVERSITY of York
Centre for Reviews and Dissemination

NHS
National Institute for
Health Research

PROSPERO International prospective register of systematic reviews

Do anticoagulant and antiplatelet agents prevent acute graft thrombosis in renal transplantation? A meta-analysis of case series studies

Rodrigo Guerra, Paulo Kawano, Joao Amaro, Paulo do Nascimento Junior, Regina El Dib

Citation

Rodrigo Guerra, Paulo Kawano, Joao Amaro, Paulo do Nascimento Junior, Regina El Dib. Do anticoagulant and antiplatelet agents prevent acute graft thrombosis in renal transplantation? A meta-analysis of case series studies. PROSPERO 2014:CRD42014010145 Available from http://www.crd.york.ac.uk/PROSPERO_REBRANDING/display_record.asp?ID=CRD42014010145

Review question(s)

Are anticoagulant and anti-platelet agents effective in preventing renal allograft acute thrombosis after transplantation?

Do anticoagulant and anti-platelet agents yield higher complication rates than placebo or no intervention, in renal transplantation?

Searches

A systematic review of RCTs and a proportional meta-analysis of case series studies of anti-platelet/anticoagulant use in renal transplantation will be performed. There will be no language restriction. Studies will be obtained from the following sources: US National Library of Medicine (MEDLINE, 1966–2014), Excerpta Medica database (EMBASE, 1980–2014), Cochrane Central Library (1969–2014) and Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde (LILACS, 1982–2014), to identify all case series addressing prevention of allograft thrombosis with anti-platelet or anticoagulant agents, in renal transplantation.

The databases will be searched using a comprehensive search strategy for renal transplantation and anti-platelet or anticoagulant use, along with MeSH and text words, including an exhaustive list of synonyms. The main search strategy will be adapted for each database to achieve higher sensitivity. The bibliographic references in relevant review articles will also be examined for eligible studies.

Types of study to be included

All relevant case series studies (with the number of reported patients in each study greater than one) will be included in the review.

Condition or domain being studied

Acute allograft thrombosis, either arterial or venous, is a major cause of early renal transplantation failure and graft loss, and there is no current standardization regarding the use of medical drug prophylaxis.

Participants/ population

Patients undergoing kidney transplantation, regardless of modality (living or deceased donor), baseline renal disease, age or presence of thrombophilic conditions or other risk factors for allograft thrombosis.

Intervention(s), exposure(s)

We address the prophylactic use of any anti-platelet and/or anticoagulant agent (such as aspirin, heparin, low-molecular weight heparins, oral anticoagulants such as warfarin, or other drugs classified in those groups), in any dosage or administration schedule.

Comparator(s)/ control

The comparison group will comprise renal transplantation patients non-exposed to anticoagulant/anti-platelet agents, or that received placebo.

Context

Drug prophylaxis of renal allograft thrombosis is an understudied theme in the medical literature, with most published evidence achieving only low scientific level.

Outcome(s)

Primary outcomes

Renal allograft thrombosis.

Acute occurrence of the outcome, in the initial 30 days following renal transplantation.

Secondary outcomes

Hemorrhagic complications, such as transfusion rates, hematoma formation, reoperation rates, etc.

Initial postoperative period, during the use of anti platelet and/or anticoagulant therapy.

Data extraction, (selection and coding)

Two reviewers will independently screen the titles identified by the literature search, and those with incomplete data will be excluded from the review. Discrepancies will be resolved by discussion.

The following information will be extracted: authors and year of publication, country, study design, number of participants, mean age of patients, body weight, modality of renal transplantation (living or deceased donor), presence of risk factors for thrombosis (hypercoagulable states, previous venous thrombosis, miscarriages, systemic lupus eritematosus, peripheral vascular disease, technical issues, multiple allograft arteries, children or adolescents, etc), type of antiplatelet or anticoagulant agent and its dosage, administration regimen and the outcomes of interest.

Risk of bias (quality) assessment

Due to the nature of this type of study (case series review), there is no tool to evaluate the methodological quality, as we are dealing with a low level of evidence.

Strategy for data synthesis

The outcomes used as clinical efficacy will be the rate of allograft thrombosis or bleeding complications, with their respective 95% confidential intervals (CI). Due to the clear difference amongst the included studies and several uncontrolled variables, we will use a random-effect model. StatsDirect will be the software used to plot the studies into a meta-analysis. The statistically significance difference among interventions studied and controls will be defined if their combined 95% confidence intervals do not overlap. Funnel plots will be performed by Egger tests to assess the possibility of publication bias as they are useful adjuncts to meta-analyses.

Analysis of subgroups or subsets

Subgroups to be explored: children, populations with high thrombogenic risk, full or prophylactic doses of heparin, and different combinations of anticoagulant and anti platelet agents.

Dissemination plans

Meetings and congresses in the fields of Urology and Transplantation.

Contact details for further information

Rodrigo Guerra

Department of Urology

School of Medicine, Sao Paulo State University (UNESP)

District of Rubiao Junior, s/n

Botucatu, SP - Brazil

18618-970

UNIVERSITY of York
Centre for Reviews and Dissemination

NHS
National Institute for
Health Research

rodrigo.guerra@fmb.unesp.br

Organisational affiliation of the review

Sao Paulo State University (UNESP), School of Medicine

Review team

Dr Rodrigo Guerra, MD
Dr Paulo Kawano, MD, PhD
Professor Joao Amaro, MD, PhD
Dr Paulo do Nascimento Junior, MD, PhD
Dr Regina El Dib, PhD

Details of any existing review of the same topic by the same authors

None

Anticipated or actual start date

25 November 2013

Anticipated completion date

31 October 2014

Funding sources/sponsors

None

Conflicts of interest

None known

Other registration details

None

Language

English

Country

Brazil

Subject index terms status

Subject indexing assigned by CRD

Subject index terms

Anticoagulants; Humans; Kidney Transplantation; Platelet Aggregation Inhibitors; Thrombosis

Stage of review

Completed but not published

Date of registration in PROSPERO

16 June 2014

Date of publication of this revision

23 January 2015

Stage of review at time of this submission

Preliminary searches

Piloting of the study selection process

Started

Yes

Yes

Completed

Yes

Yes

UNIVERSITY of York
Centre for Reviews and Dissemination

NHS
National Institute for
Health Research

Formal screening of search results against eligibility criteria	Yes	Yes
Data extraction	Yes	Yes
Risk of bias (quality) assessment	Yes	Yes
Data analysis	Yes	Yes

PROSPERO

International prospective register of systematic reviews

The information in this record has been provided by the named contact for this review. CRD has accepted this information in good faith and registered the review in PROSPERO. CRD bears no responsibility or liability for the content of this registration record, any associated files or external websites.

9. APÊNDICES

APÊNDICES

APÊNDICE A - Formulário de extração de dados

Authors and year of publication	
Study design	
Country	
Number of participants	G(1+2+3) G1 G2 G3
Mean age (years) Children (<12 years) or adolescents (>=12 to 18years) adults (>= 18 years)	
Body weight	G(1+2+3) G1 G2 G3
DC or DV	G(1+2+3) G1 G2 G3
Low or high risk	G(1+2+3) G1 G2 G3
Perioperative	()
Preoperative	()
Postoperative	()
Anticoagulant G1	
Heparin (dose = _____)	() (n=_____)
LMWH (dose = _____)	() (n=_____)
Warfarin (dose = _____)	() (n=_____)
Others _____ (dose = _____)	() (n=_____)
Antiplatelet G2	
Aspirin (dose = _____)	() (n=_____)
Clopidogrel (dose = _____)	() (n=_____)

Ticlopidina (dose = _____)	() (n=_____)
Pentoxifilina (dose = _____)	() (n=_____)
Others _____ (dose = _____)	() (n=_____)
G3	
No intervention () (n=_____)	
Placebo () (n=_____)	
Outcomes of interest	
Allograft thrombosis	() (n=_____)
Arterial	() (n=_____)
Venous	() (n=_____)
Confirmed with	() ultrasound () other _____
Necessity of allograft nephrectomy	G1 (n=_____)
	G2 (n=_____)
	G3 (n=_____)
Complications	G1 (n=_____)
	G2 (n=_____)
	G3 (n=_____)
Mortality	G1 (n=_____)
	G2 (n=_____)
	G3 (n=_____)

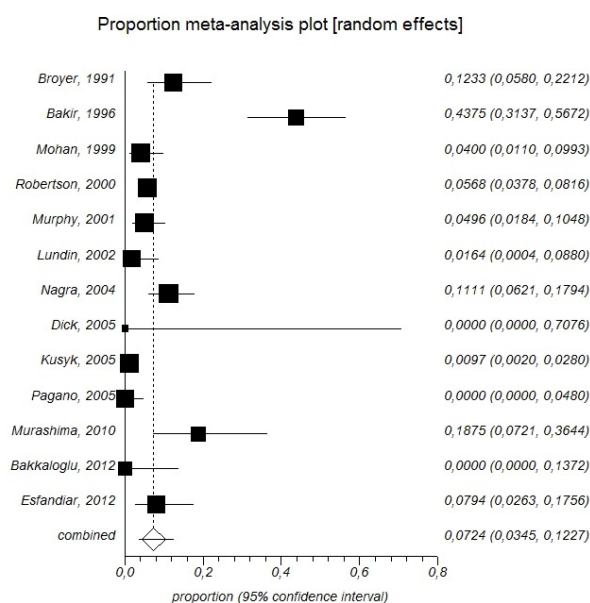
*NR = not reported

APÊNDICE B - Metanálises

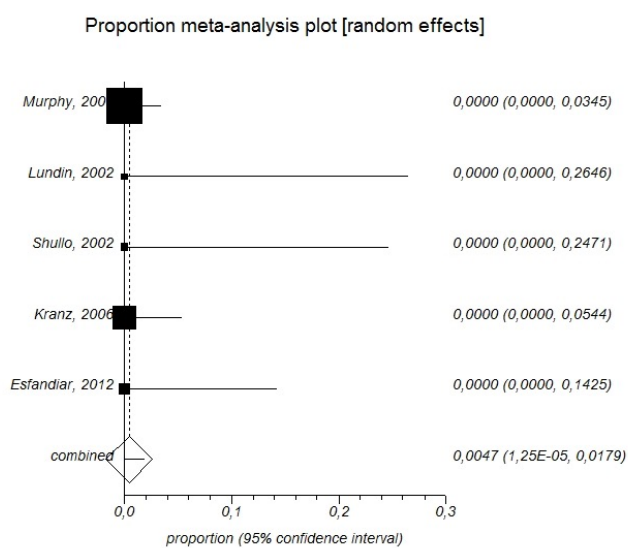
TROMBOSE DO ENXERTO

gráficos em floresta (metanálise proporcional de efeito randômico)

Controles



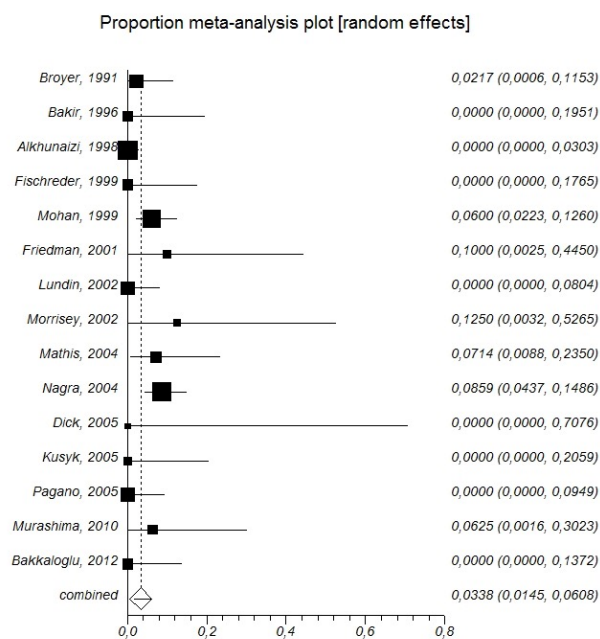
Aspirina + Anticoagulantes



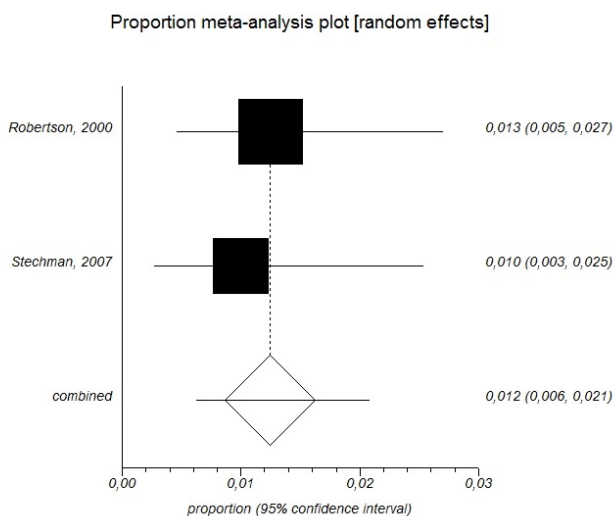
TROMBOSE DO ENXERTO

gráficos em floresta (metanálise proporcional de efeito randômico)

Anticoagulantes



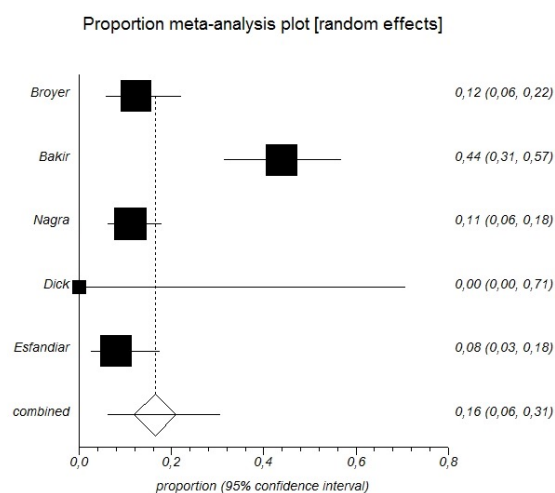
Aspirina



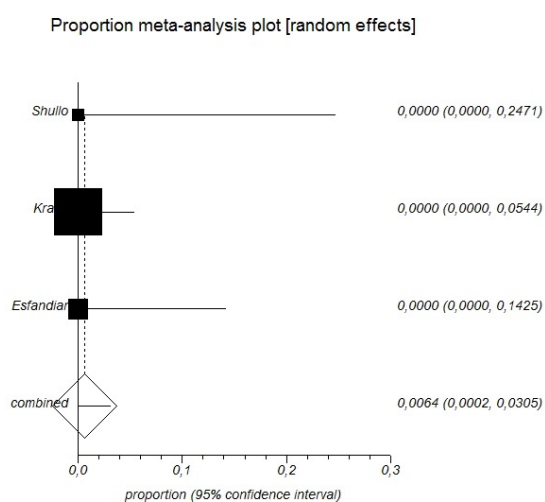
TROMBOSE DO ENXERTO

gráficos em floresta (metanálise proporcional de efeito randômico)

Controles <Alto Risco>



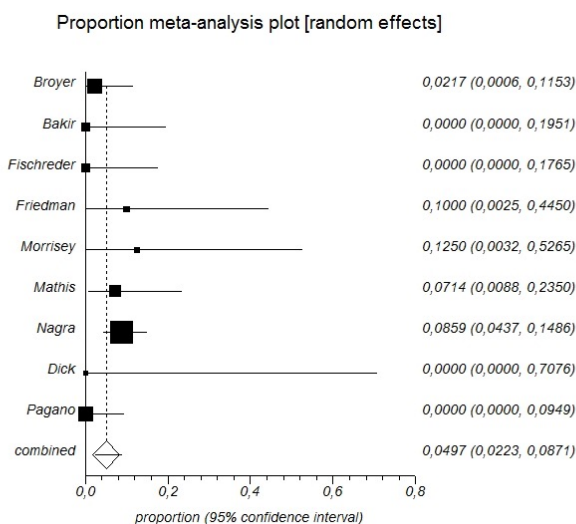
Aspirina + Anticoagulantes <Alto Risco>



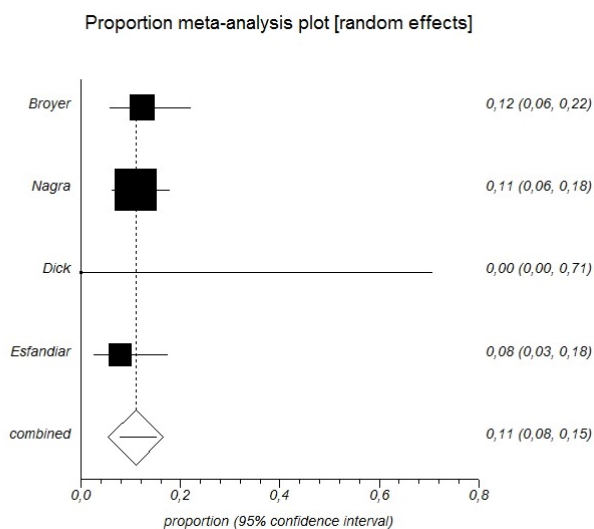
TROMBOSE DO ENXERTO

gráficos em floresta (metanálise proporcional de efeito randômico)

Anticoagulantes <Alto Risco>



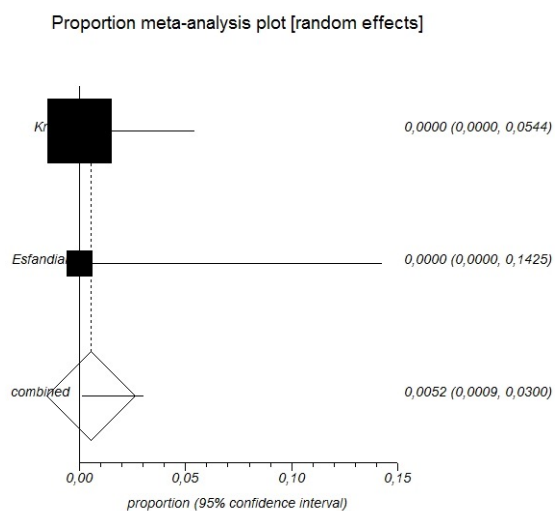
Controles <Crianças>



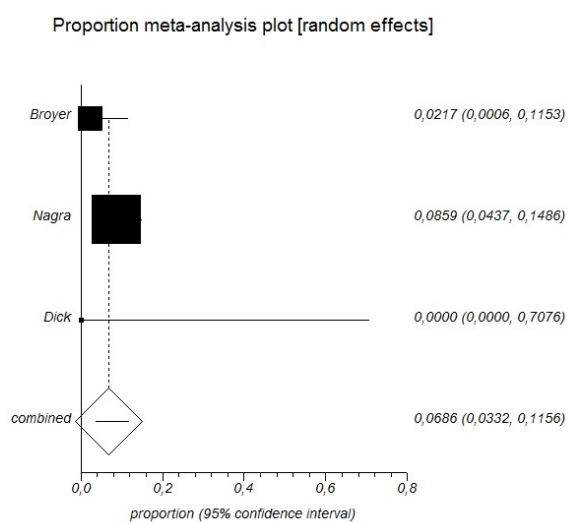
TROMBOSE DO ENXERTO

gráficos em floresta (metanálise proporcional de efeito randômico)

Aspirina + Anticoagulantes <Crianças>



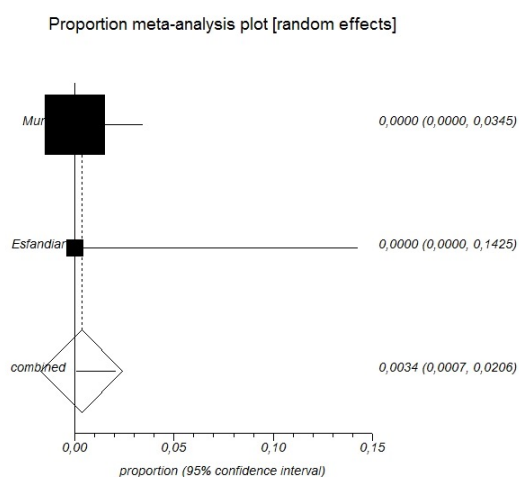
Anticoagulantes <Crianças>



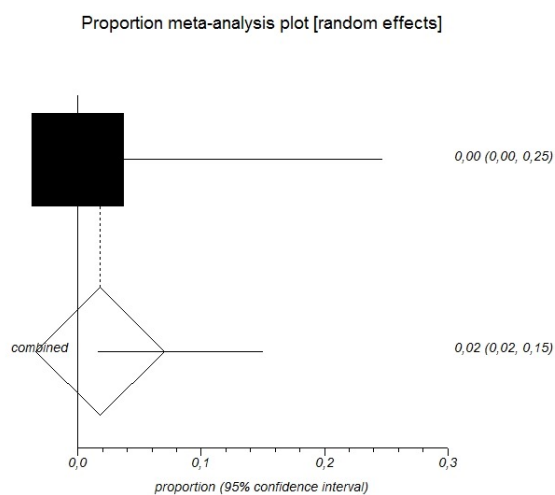
TROMBOSE DO ENXERTO

gráficos em floresta (metanálise proporcional de efeito randômico)

Aspirina + Anticoagulantes (dose profilática)



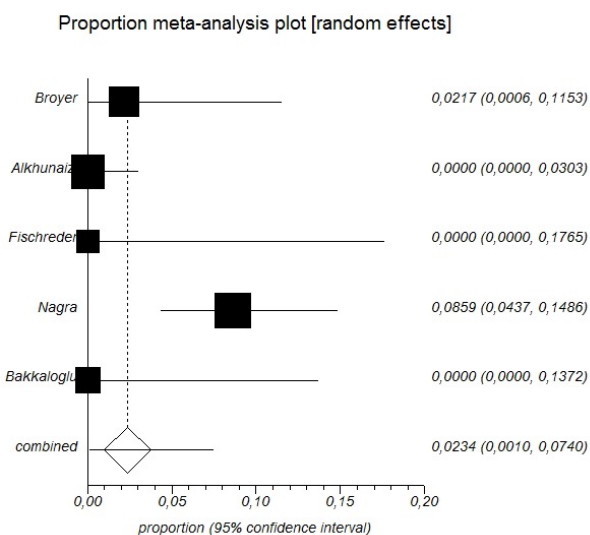
Aspirina + Anticoagulantes (dose plena)



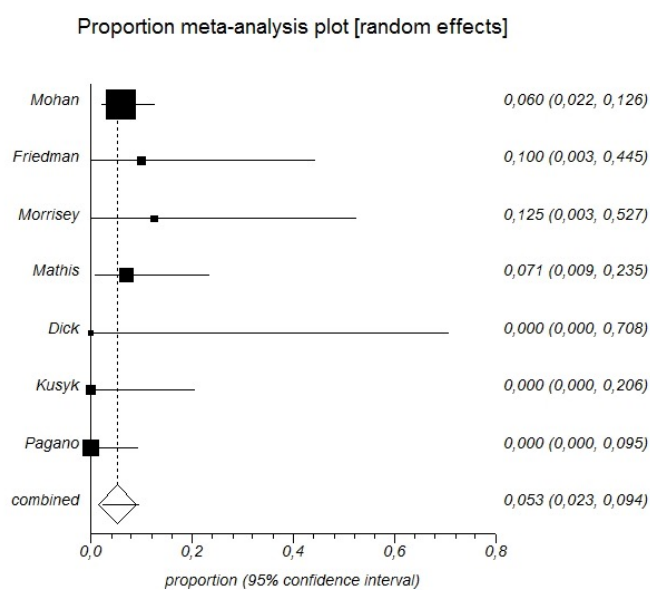
TROMBOSE DO ENXERTO

gráficos em floresta (metanálise proporcional de efeito randômico)

Anticoagulantes (dose profilática)



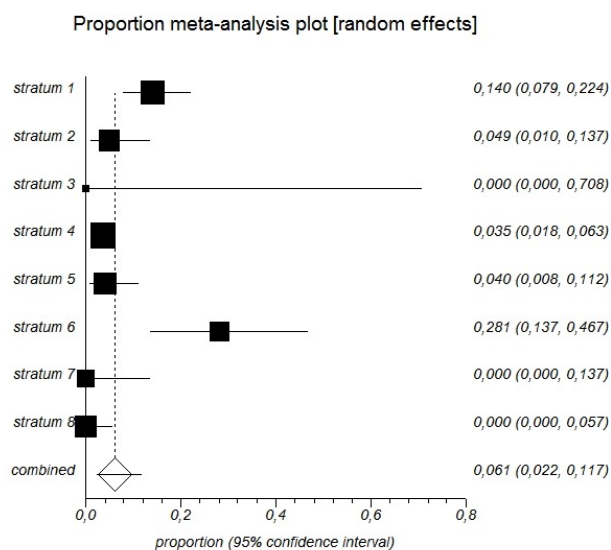
Anticoagulantes (dose plena)



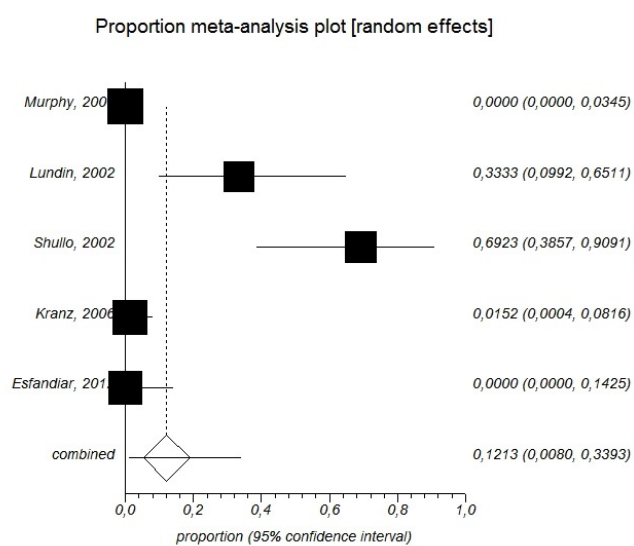
COMPLICAÇÕES HEMORRÁGICAS

gráficos em floresta(metanálise proporcional de efeito randômico)

Controles



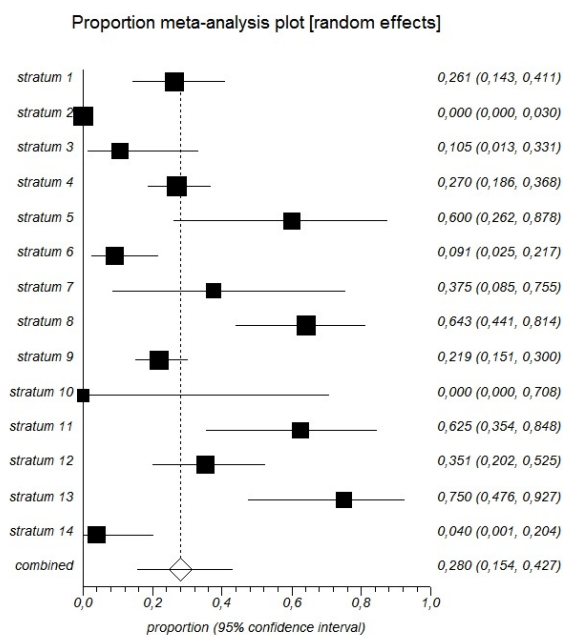
Aspirina + Anticoagulantes



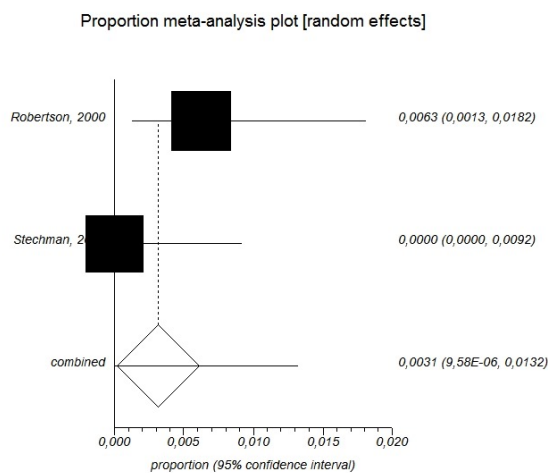
COMPLICAÇÕES HEMORRÁGICAS

gráficos em floresta(metanálise proporcional de efeito randômico)

Anticoagulantes



Aspirina



APÊNDICE C - Protocolo de ECR



Dr. Rodrigo Guerra, MD
Urology and Kidney Transplantation

Assistant Physician
Department of Urology
Hospital of the Medical School
São Paulo State University - UNESP



A PROSPECTIVE RANDOMIZED TRIAL OF ACETILSALICILIC ACID VERSUS PLACEBO FOR THE PREVENTION OF ALLOGRAFT THROMBOSIS AFTER KIDNEY TRANSPLANTATION

October, 2015

ASA versus Placebo
October, 2015
Guerra R

STUDY FLOWCHART

Procedure	Baseline Pre-operative Screening ≤ 24 hours before randomization	Day of surgery ASA or placebo	Post-operative day (POD)					Follow-up Visit (6 months)	Long-term Follow-up (12 months)
			POD 2	POD 7	POD 14	POD 21	POD 30		
Informed consent	X								
Inclusion and exclusion criteria	X								
Demographic data (vital signs, etc)	X		X	X	X	X	X	X	X
Medical and surgical history	X								
Prior and current medications	X		X	X	X	X	X	X	X
Prior and current nonpharmacologic treatments	X		X	X	X	X	X	X	X
Physical examination	X		X	X	X	X	X	X	X
Renal doppler ultrasound			X	X			X		
Baseline laboratory values (Serum creatinine, creatinine clearance, hematology and coagulation tests)	X		X	X	X	X	X	X	X
Renal function	X		X	X	X	X	X	X	X
Biopsy		X							
Anesthesiology evaluations	X	X							
Length of operation/procedure		X							
Major and minor complications (intra and postoperative)		X	X	X	X	X	X	X	X
Post therapy surgical status (overall survival)					X		X	X	X

ASA versus Placebo
October, 2015
Guerra R

1. METHODS

The description of this protocol is in accordance to the CONSORT statement.

1.1 Study design

Prospective randomized parallel-controlled trial.

Patients who undergo renal transplantation will be approached to participate in this study, to use either acetilsalicylic acid (ASA) 100 mg daily for 28 days postoperatively, or placebo, and track allograft thrombosis rates.

1.2 Description

Subjects will be assigned in a 1:1 ratio to 1 of 2 treatment arms: ASA or placebo. Subjects will be stratified by:

- Transplant modality (living or deceased donor);
- Risk factors for thrombosis;
- Body mass index;
- Age.

Patients will be recruited from multiple centers across the state of São Paulo (SP), Brazil.

1.3 Approximate duration of subject participation

Subject participation commences when the informed consent form (ICF) is signed. Subjects will remain in the post-operative phase of the study for a maximum of approximately 30 days. This will include a renal doppler ultrasound at post-operative days 2, 7 and 30. Follow-up visits are to occur up to 15 and 30 days post procedure, then 6 and 12 months.

ASA versus Placebo
October, 2015
Guerra R

Following this post-operative phase of the study, patients will continue with standard follow-up for kidney transplant recipients at our institution.

1.4 Approximate duration of study

The approximate duration of the study (post-operative phase) is expected to be 1 year. The study will be complete when primary endpoints have occurred.

1.5 Approximate number of subjects

446 subjects (223 per arm) will be enrolled at the Hospital of the Medical School - UNESP, SP, Brazil, in this study.

1.6 Sample size

To determine the sample size to be used for comparing clinical efficacy between the ASA group (P_{ASA}) and the placebo group (P_P), pairs of ratios were compared by means of the equation proposed by Pocock (1983):

$$n = \frac{(P_P (1 - P_P) + P_{ASA} (1 - P_{ASA})) \Theta^2}{(P_P - P_{ASA})^2}$$

Where $\Theta = Z_\alpha + Z_\beta$, such that Z_α and Z_β were respectively the confidence scores linked to the confidence intervals (CI) $(1-\alpha) \times 100\%$ and $(1-\beta) \times 100\%$.

The proportion of allograft thrombosis among ASA group and in the placebo group were hypothesized by us according to incidence at our institution and data from a meta-analysis expert opinion from colleagues, as we do not have pilot data to estimate the sample size required for this study, $P_{ASA} = 1\%$ and $P_P = 5\%$. In the present study, it was intended to carry out the comparison at a significance level of $\alpha = 5\%$ with an elasticity trait of $1-\beta$ of 80% and a one-tailed

ASA versus Placebo
October, 2015
Guerra R

hypothesis test. Therefore, the equation obtained was $\Theta = Z_{\alpha} + Z_{\beta} = 1.65 + 2.94$, thereby recommending the use of at least 223 participants in each group.

We will allow for sample size adjustment, which could be necessary if the overall event rate proves to be unexpectedly low during the ongoing trial.

2. SELECTION OF SUBJECTS

2.1 Study population

Subjects who signed the informed consent form will be screened for inclusion and exclusion criteria.

2.2 Inclusion criteria

- 1) All patients undergoing kidney transplantation, from either a living or a deceased donor, will be eligible;
- 2) Patients with increased risk for thrombosis will be included.

2.3 Exclusion criteria

- 1) Patients receiving pre or postoperative anticoagulant agents;
- 2) Uncorrectable bleeding diathesis.
- 3) Known allergy to ASA, or contraindications to its use (i.e., peptic ulcer)

Patients who meet the above criteria will be randomized to either ASA or placebo.

3. OUTCOMES

3.1 Primary endpoints (efficacy parameters)

1. Occurrence of arterial and/or venous thrombosis of the renal allograft, as suggested by clinical signs (pain, anuria, hematuria,

ASA versus Placebo
October, 2015
Guerra R

etc) and confirmed by ultrasound and/or arteriography, as dictated by clinical judgement.

2. Allograft survival rate, defined as percentage of patients with stable renal function and without need for dialysis;
3. Overall survival.

3.2 Secondary endpoints (safety outcomes)

The secondary outcomes will be collected as indicated in the study flowchart and will include the following:

4. Renal function – GFR of less than 60 ml per min per 1.73 m². Serum creatinine and creatinine clearance;
5. Intra and post-operative complication rates will be documented in terms of hematuria, hemorrhage (requiring or not transfusion), perinephric hematoma, allograft nephrectomy, bleeding.
6. Adverse events such as digestive hemorrhage, dyspepsia, etc;
7. Hospital length of stay (days);
8. Cost-analysis (narrative description).

Any adverse events will be monitored and reported once the participants have signed the ICF.

ASA versus Placebo
October, 2015
Guerra R

4. STATISTICS

Comparisons between arms will be made with chi-square tests. Multivariate logistic regressions will be used to assess any differences between ASA and placebo for the secondary outcomes. There will be an interim analysis after six months of the start of the trial.

5. SUBJECT IDENTIFICATION

Each subject in the study will be assigned a unique subject number and must keep that number throughout the study. Subjects will be numbered sequentially within each participating site. A subject who discontinues or is withdrawn before meeting inclusion and exclusion criteria and reenrolls at a later time must be assigned a new subject number. The investigator must follow all applicable local privacy laws in order to protect a subject's privacy and confidentiality.

6. RANDOMIZATION

Once the informed consent is obtained, the designated site staff will access a computerized enrollment system that is accessible 24 hours per day, to register/enroll the subject into the study to begin the screening procedures. Once the screening process is completed and eligibility is verified, subjects will be randomly assigned to receive ASA versus placebo in a 1:1 ratio using the computer enrollment system. Upon successful completion of all screening evaluations, site personnel will access the randomization system either by telephone or through a secure web server that will be accessible 24 hours each day. The personnel will then be issued a subject randomization number and procedure assignment.

ASA versus Placebo
October, 2015
Guerra R

7. SUBJECT DISCONTINUATION OR WITHDRAWAL

Reasons why a subject may discontinue or be withdrawn from the study include adverse events, subject request, subject noncompliance, study termination by the sponsor, protocol violation.

In the event of disease progression, unacceptable toxicity, withdrawal of consent or after 12 months of treatment, study is to be stopped and follow-up visits are to be maintained according to the standard care for the institution.

8. INFORMED CONSENT

The investigator will provide the ICF for the protection of the subjects by following all applicable regulations. These regulations are available upon request from the sponsor. The ICF used during the informed consent process must be reviewed by the sponsor, approved by the REB/IEC, and available for inspection.

Bibliografia consultada

Volpato ESN, Silva RC, Pizzani L. Manual de apresentação de trabalho científico: tese, dissertação e monografia. Botucatu: Divisão Técnica de Biblioteca e Documentação, 2014.