



MINISTÉRIO DA SAÚDE
INSTITUTO NACIONAL DE CARDIOLOGIA
COORDENAÇÃO DE ENSINO E PESQUISA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO
MESTRADO PROFISSIONAL EM AVALIAÇÃO DE TECNOLOGIAS EM SAÚDE

IANE COUTINHO

SEGURANÇA DO SEVOFLURANO COMPARADO AO ISOFLURANO PARA
ANESTESIA EM CIRURGIA CARDIOVASCULAR

RIO DE JANEIRO

2020

IANE COUTINHO

**SEGURANÇA DO SEVOFLURANO COMPARADO AO ISOFLURANO PARA
ANESTESIA EM CIRURGIA CARDIOVASCULAR**

Dissertação de Mestrado apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Avaliação de Tecnologias em Saúde, do Instituto Nacional de Cardiologia, como pré-requisito à obtenção do título de Mestre em Avaliação de Tecnologias em Saúde.

Orientadores: Bernardo Tura
Bráulio Santos

RIO DE JANEIRO

2020

C871s Coutinho, Iane

Segurança do sevoflurano comparado ao isoflurano para anestesia em cirurgia cardiovascular / Iane Coutinho. – Rio de Janeiro, 2020.

50 f.

Dissertação (Mestrado Profissional em Avaliação de Tecnologias em Saúde) Instituto Nacional de Cardiologia – INC

1. Sevoflurano. 2. Isoflurano. 3. Escore de propensão. I. Título.

IANE COUTINHO

**SEGURANÇA DO SEVOFLURANO COMPARADO AO ISOFLURANO PARA
ANESTESIA EM CIRURGIA CARDIOVASCULAR**

Dissertação de Mestrado apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Avaliação de Tecnologias em Saúde, do Instituto Nacional de Cardiologia, como pré-requisito à obtenção do título de Mestre em Avaliação de Tecnologias em Saúde.

Aprovada em: _____

Membros da Banca:

Dra. Marisa da Silva Santos- INC

Dr. Ricardo Ewbank Steffen- UERJ

Dra. Anete Trajman- UFRJ

Dedico este trabalho à minha querida e amada mãe Iracynê que sempre me incentivou e acreditou no meu potencial, ao meu pai querido Ivaldo que me animou com seu bom humor, ao meu namorado Leandro Bernardino por compreender esse momento e me apoiar sempre e aos meus queridos amigos que me deram a força e o carinho necessário para chegar até aqui. Dedico aos meus professores que nos forneceram o que há de mais precioso, o conhecimento.

AGRADECIMENTOS

Esse trabalho só se tornou possível porque encontrei pessoas incríveis que deram suporte do início ao fim do curso e não poderia deixar de agradecê-las.

Ao meu querido orientador Bernardo Tura agradeço por caminhar comigo nessa jornada, me apoiando muito além da orientação. Seus conhecimentos em ATS contribuíram muito para meu desenvolver como mestrande, mas suas palavras e ensinamentos de vida ficarão para sempre no meu coração.

Ao professor Bráulio agradeço por toda paciência, companheirismo, dedicação e empenho nessa jornada. Obrigada por sempre me ajudar e me fazer compreender ainda mais sobre esse mundo maravilhoso que é a Estatística.

À professora Marisa, que além da difícil tarefa de coordenar e orientar, consegue nos dar suporte emocional e com simples abraço consegue transformar nosso nervosismo em força para encarar os desafios da melhor forma.

Ao diretor Alexandre Rouge que viabilizou a execução desse projeto, à equipe do arquivo médico que contribuiu para que a coleta de dados fosse realizada e especialmente ao senhor Francisco que além de organizar e estruturar a base do pós-operatório, me fez companhia no momento da coleta dos dados e me deu apoio e força para que meu projeto fosse concluído.

Aos meus companheiros de jornada no mestrado, especialmente: Ariane, Isandra, Leticia e Maria Elisa por todo apoio e carinho dedicado.

*All your life You were only waiting for this moment
to arise.*

The Beatles

RESUMO

Introdução: A cirurgia cardiovascular é uma intervenção complexa, que pode apresentar complicações relacionadas aos períodos pré e intraoperatórios, como problemas pulmonares e óbito. Diferentes fatores podem ser determinantes para a ocorrência dessas complicações, com por exemplo a anestesia. Dentre os anestésicos inalatórios, o sevoflurano e o isoflurano são os mais utilizados. Entretanto, existe preferência pelo sevoflurano que não apresenta um motivo ou embasamento científico suficiente que justifique a superioridade do sevoflurano em relação ao isoflurano. **Objetivo:** Comparar a segurança do sevoflurano à do isoflurano na redução de ocorrência de pneumonia e de óbitos em adultos submetidos a cirurgia cardiovascular. **Método:** Em um estudo de coorte retrospectivo de pacientes que realizaram cirurgia cardiovascular no Instituto Nacional de Cardiologia, comparamos a ocorrência de pneumonia relacionada a ventilação mecânica e óbito no pós-operatório em pacientes submetidos ao sevoflurano e ao isoflurano. Para comparar as respostas no grupo sevoflurano e no grupo isoflurano foram construídos três modelos que utilizaram o escore de propensão para fins de comparação: estratificação, pareamento e regressão. Os desfechos foram analisados por meio da estimativa do efeito médio da intervenção. **Resultados:** O sevoflurano foi utilizado em 47% das 1.083 cirurgias incluídas no estudo. O desfecho pneumonia associada a ventilação mecânica foi identificado em 2% pacientes (10 no grupo sevoflurano e 10 no grupo isoflurano) e o desfecho óbito foi identificado em 10% dos pacientes (50 no grupo isoflurano e 62 no grupo sevoflurano). Os modelos de estratificação por escore de propensão e pareamento por escore de propensão apresentaram ATE de 0,8% e 0,9%, respectivamente, para o desfecho pneumonia relacionada a ventilação mecânica. Para o desfecho óbito, o ATE foi de 2% e 2,9% para os mesmos modelos respectivamente. A regressão por IPW sem covariáveis apresentou *odds ratio* de 1,45 para o desfecho pneumonia associada a ventilação mecânica e 1,40 para o desfecho óbito. A regressão por IPW com covariáveis apresentou *odds ratio* de 1,42 para o desfecho óbito. **Conclusão:** Não foi identificada diferença estatisticamente significativa entre o sevoflurano e o isoflurano na ocorrência de pneumonia e óbito.

Palavras-chave: sevoflurano, isoflurano, cirurgia cardíaca, anestesia e escore de propensão

ABSTRACT

Introduction: Cardiovascular surgery is a complex intervention, which can present complications related to pre and intraoperative periods, such as lung problems and death. Different factors can be determinant for the occurrence of this complications, such as anesthesia. Among inhaled anesthetics, sevoflurane and isoflurane are the most used. However, there is a preference for sevoflurane, which does not have a sufficient scientific basis or reason to justify the superiority of sevoflurane over isoflurane. **Objective:** Compare the safety of sevoflurane with that of isoflurane in reducing the occurrence of pneumonia and deaths in adults undergoing cardiac surgery. **Method:** In a retrospective cohort study of patients who underwent cardiac surgery at the National Institute of Cardiology, we compared the occurrence of pneumonia related to mechanical ventilation and postoperative death in patients undergoing sevoflurane and isoflurane. Compare the responses in the sevoflurane group and in the isoflurane group, three models were constructed that used the propensity score for comparison purposes: stratification, matching and regression. **Results:** Sevoflurane was used in 47% of the 1,083 surgeries included in the study. The outcome pneumonia associated with mechanical ventilation was identified in 2% patients (10 in the sevoflurane group and 10 in the isoflurane group) and the death outcome was identified in 10% of patients (50 in the isoflurane group and 62 in the sevoflurane group). The stratification models by propensity score and propensity score matching presented ATE of 0.8% and 0.9%, respectively, for the outcome of pneumonia related to mechanical ventilation. For the death outcome, the ATE was 2% and 2.9% for the same models respectively. IPW regression without covariables presented an odds ratio of 1.45 for the outcome pneumonia associated with mechanical ventilation and 1.40 for the outcome death. IPW regression with covariates presented an odds ratio of 1.42 for the outcome of death. **Conclusion:** No statistically significant difference was identified between sevoflurane and isoflurane in the occurrence of pneumonia and death.

Keywords: sevoflurane, isoflurane, thoracic surgery, anesthesia e propensity score

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

Figura 1- Processo de seleção das cirurgias.....	33
Figura 2– Box plot do escore de propensão.....	37

LISTA DE TABELAS

Tabela 1– Características dos pacientes.....	34
Tabela 2 – Comparativo do balanceamento das covariáveis.....	36
Tabela 3 – Comparativo de ATE entre os três modelos.....	38

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

ATE	Average Treatment Effect
CCIH	Centro de Controle de Infecção Hospitalar
DM	Diabetes Mellitus
DPOC	Doença Pulmonar Obstrutiva Crônica
FDA	Food and Drug Administration
GBM	Generalized Boosted Model
HAS	Hipertensão Arterial Sistêmica
IAM	Infarto Agudo do Miocárdio
IMC	Índice de Massa Corporal
INC	Instituto Nacional de Cardiologia
IPW	Inverse probability weighting
SUS	Sistema Único de Saúde
UTI	Unidade de Tratamento Intensivo
UTCIC	Unidade de Terapia Cardiointensiva Cirúrgica

Sumário

1	INTRODUÇÃO.....	13
1.1	SEVOFLURANO E ISOFLURANO.....	14
1.2	POTENCIAIS BENEFÍCIOS DOS ANESTÉSICOS INALATÓRIOS	15
1.3	JUSTIFICATIVA PARA A REALIZAÇÃO DO ESTUDO	16
1.4	REVISÃO DE LITERATURA	16
1.5	CONCEITOS RELEVANTES PARA REALIZAR A ANÁLISE DOS DADOS	18
1.5.1	MODELO DE RESPOSTAS POTENCIAIS	19
1.5.2	SCORE DE PROPENSÃO	20
1.5.3	MODELOS BALANCEANTES.....	22
1.5.4	ESTRATIFICAÇÃO POR SCORE DE PROPENSÃO.....	23
1.5.5	PAREAMENTO POR SCORE DE PROPENSÃO	23
1.5.6	REGRESSÃO LOGÍSTICA USANDO A PONDERAÇÃO PELO INVERSO DA PROBABILIDADE (INVERSE PROBABILITY WEIGHTING- IPW)	24
2	OBJETIVO	26
3	MÉTODO	27
3.1	PICO	27
3.2	COLETA DE DADOS.....	27
3.3	CENÁRIO E POPULAÇÃO DO ESTUDO	28
3.4	CRITÉRIOS DE INCLUSÃO E EXCLUSÃO	28
3.5	INTERVENÇÃO E CONTROLE	28
3.6	ANÁLISE ESTATÍSTICA	28
4	RESULTADOS.....	30
5	DISCUSSÃO	37
5.1	PERFIL DOS PACIENTES E DAS CIRURGIAS REALIZADAS	37
5.2	BALANCEAMENTO DAS COVARIÁVEIS.....	38
5.3	ANÁLISE DO EFEITO MÉDIO DO TRATAMENTO (ATE)	38
5.4	LIMITAÇÕES DO ESTUDO	40
6	CONCLUSÃO	41
7	REFERÊNCIAS	42
8	ANEXOS	46
8.1	ANEXO A.....	47
8.2	ANEXO B.....	50

1 INTRODUÇÃO

As doenças não transmissíveis foram responsáveis por 74% dos 55,4 milhões de mortes em todo o mundo em 2019. Apenas algumas doenças cardiovasculares (doença isquêmica do coração e acidente vascular cerebral) foram responsáveis por 14,9 milhões (27%) dessas mortes (1).

A doença cardiovascular às vezes requer cirurgias complexas, que são um grande fardo financeiro para os sistemas de saúde pública (2). Nos Estados Unidos da América, por exemplo, o custo estimado de hospitalização por doença cardiovascular em 2020 foi de 225 bilhões de dólares americanos (USD) (3). No Brasil, país de renda média com o maior sistema público de saúde do mundo, a cirurgia do aparelho circulatório é a segunda maior despesa cirúrgica (média de 112 milhões de reais por mês de ocorrência, equivalente a 20 milhões de dólares em valores de 2020) (4).

As complicações relacionadas a esse tipo de intervenção estão atreladas à diferentes fatores. Esses fatores de risco, para a ocorrência de alterações orgânicas no pós-operatório, incluem as características antropométricas, clínicas e os fatores relacionados à cirurgia e podem ser determinantes no prognóstico do paciente (5).

A cirúrgica cardíaca implica na permanência em ventilação mecânica no pós-operatório imediato até o momento que o paciente retome a consciência, e pode em algumas situações permanecer um período maior de tempo (6). Até um quarto dos pacientes submetidos à cirurgia cardíaca precisam permanecer em ventilação mecânica por longos períodos, o que pode resultar em complicações - incluindo mortes (7). Dentre elas, as complicações pulmonares que podem estar associadas à morbimortalidade. O procedimento anestésico - seja com drogas voláteis ou intravenosas - tem sido implicado neste tipo de complicação (8,9). A mortalidade durante a internação após cirurgia cardíaca, em pacientes em ventilação mecânica prolongada, pode chegar a 42% (6).

A anestesia pode ser descrita como um estado de narcose provocado por um medicamento que causa depressão do sistema nervoso central, que causa alterações na mecânica do sistema respiratório, nos volumes pulmonares e nas trocas gasosas.

O anestésico geral pode ser administrado por via intravenosa ou inalatória. O anestésico inalatório atinge o encéfalo através de uma pressão elevada capaz de ultrapassar a barreira hematoencefálica. Consistem em líquidos voláteis ou gases e são administrados simultaneamente com oxigênio e na maioria das vezes com óxido nítrico, empregado na manutenção da anestesia (10). Sevoflurano e isoflurano estão entre os anestésicos inalatórios mais utilizados (11). Entretanto, melhores resultados (rápida indução e recuperação pós anestésica) são atribuídos ao sevoflurano, o que o torna a droga de preferência (10,12).

1.1 SEVOFLURANO E ISOFLURANO

Apesar de ter sido desenvolvido no final da década de 1960, o sevoflurano não foi inserido no mercado dos Estados Unidos da América imediatamente devido a sua toxicidade (13). Foi aprovado somente no ano de 1995 pelo Food and Drug Administration (FDA) com o nome comercial ULTANE (14). O medicamento provoca efeitos no sistema cardiorrespiratório e no sistema nervoso central. Suas características incluem rápida indução e recuperação pós anestésica (15). É comercializado em forma líquida volátil. A indução anestésica ocorre por meio de inalação em adultos e crianças em intervenções cirúrgicas ou procedimentos ambulatoriais. O efeito anestésico ocorre em torno de 2 minutos após a administração do medicamento e é acompanhado da perda rápida e suave da consciência. A medicamento promove rápida recuperação quando a administração da anestesia é encerrada. No Brasil, é comercializado em um recipiente que contém frascos de 100 mL ou 250 mL (14,16).

No momento em que o sevoflurano foi inserido no mercado, o isoflurano já estava sendo comercializado desde 1979, quando foi aprovado pelo FDA, com o nome comercial FORANE, para fins sedativos em paciente adultos ou crianças que necessitam de suporte ventilatório em unidades de terapia intensiva. Sua utilização não deve exceder o período de 48 horas (17,18). O medicamento é disponibilizado em um recipiente com conteúdo da cor âmbar com 100 ml ou 240 ml. (18).

O preço atual com alíquota de 12% por frasco, consultado no dia 16/02/2021, para o isoflurano com 100 ml é R\$ 481,83 e com 240 ml a média de valor é de R\$ 1.042,86, e para o sevoflurano de 100 ml a média do preço é de R\$ 541,83 e para 250 ml R\$ 1.348,46 (19).

A utilização do sevoflurano e do isoflurano é contraindicada em indivíduos com pré-disposição à hipertermia maligna (elevação da temperatura do corpo de forma incomum) e sensibilidade a esses medicamentos, ou mesmo à outro anestésico. Os eventos adversos gerais que podem estar relacionados a utilização de qualquer anestésico inalatório vão desde eventos leves, como náuseas, vômito e delírios até a depressão respiratória dose-dependente. Os eventos comumente reportados e relacionados ao sevoflurano diferem de acordo com faixa etária. Frequentemente, todas as faixas etárias são acometidas por náuseas; a hipotensão ocorre mais em adultos e idosos e o vômito é mais recorrentes em crianças e adultos. Alguns sinais e sintomas são particulares à determinadas faixas etárias como bradicardia que ocorre em idosos; e agitação e tosse em crianças. Após início da comercialização foram relatados outros eventos adversos, como reação anafilática, reação anafilatoide, hipersensibilidade, convulsão, distonia, parada cardíaca (evento raro), broncoespasmo, dispneia, respiração com dificuldade, hepatite, falência hepática, necrose hepática, rash, urticária, prurido, dermatite de contato, edema de face, hipertermia maligna desconforto torácico. Entretanto, a incidência desses eventos é desconhecida é desconhecida (16,18).

As reações adversas ao isoflurano dependem da dose administrada e incluem depressão respiratória, hipotensão e arritmias. No período pós-operatório foram identificadas a ocorrência de calafrios, náusea, vômito e íleo adinâmico. A ocorrência de disfunção hepática e hepatite pós-operatória foram raras. Foram relatadas algumas reações adversas após comercialização como parada cardíaca, necrose hepática e insuficiência hepática. Para esses relatos não foi possível identificar a incidência devido à natureza espontânea (18).

1.2 POTENCIAIS BENEFÍCIOS DOS ANESTÉSICOS INALATÓRIOS

Potenciais benefícios são atribuídos ao uso de anestésicos inalatórios quando comparados aos intravenosos, como redução da mortalidade após cirurgia cardíaca (20,21). Ainda é desconhecido se esses efeitos cardioprotetores (menor ocorrência de lesão cardíaca e menor necessidade de suporte inotrópico) ou potencial benefício (redução da mortalidade) dos anestésicos voláteis são aplicados a todas as classes da mesma forma ou se há algum medicamento anestésico volátil que apresente melhores resultados do que outros (22). O sevoflurano e o isoflurano são os mais utilizados (11). Entretanto, o sevoflurano é apontado como o anestésico mais

escolhido pelos anestesistas pela facilidade na administração e pela rápida indução anestésica (10,12). A aparente preferência dos anestesistas pelo sevoflurano pode ter sido influenciada pela maior quantidade de estudos sobre o medicamento, que pode ter gerado uma confusão com possíveis benefícios (22).

1.3 JUSTIFICATIVA PARA A REALIZAÇÃO DO ESTUDO

A segurança comparativa de diferentes anestésicos voláteis tem sido pouco explorada. Em particular, os estudos que comparam sevoflurano e isoflurano têm um número pequeno de participantes (23), são antigos (23,24), restritos a um grupo específico (24) ou realizam comparação indireta (9). Os estudos existentes mostram baixa precisão estatística para desfechos importantes, incluindo complicações respiratórias e óbito (9,22). Apesar da ausência de evidências robustas para segurança superior e apesar dos custos mais elevados do sevoflurano, os anesthesiologistas atribuem “melhores resultados” ao anestésico (19,22,23,25).

O presente estudo pretende contribuir com achados que possam dar suporte à tomada de decisão no momento da escolha do medicamento anestésico, pois até o momento a literatura não apresenta dados consistentes (que apresente significância estatística) que possam dar suporte a escolha do medicamento. O estudo observacional, mais especificamente um estudo de coorte contribuiu para a realização do estudo por apresentar baixo custo e rapidez (26).

1.4 REVISÃO DE LITERATURA

No ano de 1968, durante uma investigação de éteres polifluoroisopropílicos halometílicos, o sevoflurano foi sintetizado pela primeira vez. Entretanto, devido a problemas no experimento que geravam toxicidade do medicamento, a comercialização do sevoflurano foi impedida e o isoflurano se mostrou mais atrativo para ser comercializado. Após a compra dos direitos pela Maruishi Company, houve continuidade das pesquisas e em 1990, o sevoflurano foi disponibilizado para uso clínico no Japão. Contudo, o sevoflurano foi reanalisado em meio à busca por um medicamento anestésico volátil após ser comprado pelos Laboratórios Abbott (13).

Estudos que comparam as duas tecnologias são escassos e apresentam estimativas com baixa precisão (9,22,23,24). Desfechos como tempo de intubação, recuperação pós anestésica e duração da cirurgia, em pacientes submetidos às duas

tecnologias, apresentam resultados com pouca diferença entre os grupos com uma pequena vantagem para sevoflurano (23).

Desfechos relevantes para análise de anestésicos como complicações pulmonares e óbito foram identificados na literatura em estudos de comparação direta e indireta do sevoflurano com isoflurano (9,22). Quando são analisadas as complicações pulmonares em cirurgias cardíacas e não cardíacas, os valores de *odds ratio* são distintos- 0,80 e 1,84 respectivamente- e não apresentam significância estatística. (9). O óbito intra-hospitalar em cirurgias cardíacas e não cardíacas apresentou valores de *odds ratio* próximos (0,89 e 0,71, respectivamente) Esses resultados também não apresentaram significância estatística (9). O estudo apresentou limitações, como a heterogeneidade dos grupos com alto risco de viés. A maior parte dos estudos incluídos são pequenos, mas foram tratados, e reportam poucos ou nenhum evento adverso. Há comprometimento da validade interna e externa. As complicações pulmonares foram agrupadas, independente da gravidade. Os desfechos podem ter sido influenciados pelos tipo de cirurgia. A taxa de mortalidade nas cirurgias cardíacas foram baixas e podem ter sido impactadas pelo viés de amostragem dos ensaios pequenos (9).

O único ensaio clínico randomizado, recuperado pela busca, que comparou diretamente sevoflurano e isoflurano, e apresentou um dos desfechos de interesse (óbito), contemplou 464 pacientes adultos. O objetivo do estudo consistiu em determinar se o sevoflurano não é inferior ao isoflurano em desfechos clinicamente importantes. O estudo apresentou como desfecho primário o tempo de prolongado (mais de 48 horas) em Unidades de Tratamento Intensivo (UTI) e morte por qualquer causa em 30 dias em indivíduos submetidos a cirurgias cardíacas. Os desfechos secundários foram: permanência prolongada na UTI, morte por qualquer causa em até 30 dias, uso de inotrópicos ou vasopressores, novo episódio de hemodiálise, nova fibrilação atrial, uso de bomba de balão intra-aórtico, readmissão na UTI, infarto perioperatório e morte por qualquer causa em até 365 dias (22).

A partir da margem de 10%, o resultado gerado para o desfecho primário sugere que o risco diminui quando o paciente está exposto ao sevoflurano. Entretanto, o intervalo de confiança inclui a medida nula de efeito. Para os desfechos secundários tempo prolongado em UTI e uso de algum inotrópico ou vasocompressor, o risco relativo sugere que o uso do sevoflurano é fator de proteção. Para os demais desfechos, os riscos são superiores à 1, ou seja, o uso do sevoflurano é fator de risco.

O desfecho morte por qualquer causa em 30 dias apresentou risco relativo alto para pacientes submetidos ao sevoflurano (2,02). Todos os riscos relativos apresentaram intervalos de confiança largos que incluíram a medida nula de efeito. O estudo concluiu que o sevoflurano não é inferior ao isoflurano para os desfechos escolhidos. O estudo apresentou como limitação a não possibilidade de cegamento dos anestesistas e perfusionistas. A anestesia também não foi protocolada com intuito de focar na eficácia, o que não gerou impactos, segundo o autor. Os resultados, por serem provenientes de um único centro, não podem ser extrapolados. Os grupos apresentaram diferenças nas características dos pacientes, o que pode comprometer a comparação dos grupos (22).

1.5 CONCEITOS RELEVANTES PARA REALIZAR A ANÁLISE DOS DADOS

Os estudos observacionais são questionados a respeito da não comparabilidade dos grupos no momento anterior à designação do tratamento, quando utilizados para analisar o efeito dessa intervenção. Os resultados alcançados por meio da comparação de indivíduos semelhantes em termos de covariáveis medidas podem sofrer influência de covariáveis que não foram medidas, que tornam esses indivíduos diferentes e não comparáveis. Essas covariáveis podem ser compreendidas como “*quantidades determinadas anteriormente à designação do tratamento*” e por ser determinada a priori, não modifica seus valores mediante a atribuição a um tratamento ou a outro (27).

As possíveis associações identificadas nesse tipo de situação podem ser espúrias, ou seja, não causais. As relações não causais são caracterizadas pela existência de um terceiro fator interligado tanto ao tratamento/exposição quanto ao desfecho que atua com agente confundidor. Esse terceiro fator está associado, mas não é resultante do tratamento/exposição, e na sua ausência, não há associação. Isto é, a associação é resultado do fator de confusão (28).

As relações causais podem ocorrer de forma direta (tratamento/exposição e desfecho estão diretamente ligados) ou indireta. A relação indireta possui em seu fluxo causal um ou mais fatores intermediários necessários para a ocorrência do desfecho mediante ao tratamento/exposição. Essas relações podem ser necessárias e suficientes (onde a doença ocorre somente na presença de um determinado fator); necessária, mas insuficiente (a doença não se desenvolve sem esse fator associado

a um ou mais fatores); suficiente, mas necessária (a doença se desenvolve na presença desse fator isoladamente ou mediante a presença de outros fatores sozinhos) e, por fim o fator não é suficiente e também não é necessária (o fator não é necessário e também não é suficiente para desencadear o desfecho) (28).

Além do confundimento, outros pontos a serem considerados e tratados quando tratamos de inferência causal incluem o viés de informação, viés de seleção e interação (28) (29). O viés pode ser compreendido como *“algum erro sistemático no desenho, condução ou análise de um estudo que apresente como resultado uma falsa estimativa de efeito de uma exposição no risco de doença”*. O viés de seleção é identificado em estudos onde o grupo selecionado não representa a população estudada. Está relacionada a forma como os expostos e não expostos são selecionados. O viés de informação é gerado pela maneira inadequada como as informações são coletadas, que podem fornecer informações erradas sobre a exposição e o desfecho. Por fim, a interação pode ser identificada quando a incidência do desfecho mediante a dois ou mais fatores distintos é diferente da incidência esperada da doença pela combinação dos efeitos dos fatores isolados. Esses tipos de situações sugerem associação entre exposição e desfecho quando na verdade não há (28).

Existem diferentes modelos estatísticos que estudam a causalidade. Entretanto, alguns buscam somente identificar se há efeito causal (determinísticos), outros (probabilísticos) buscam inferir esse efeito. Contudo, independente do modelo que será usado, o modo como a atribuição do tratamento foi feita deve suficientemente clara, pois se trata de um elemento essencial na análise causal (29).

Na análise do efeito causal de uma intervenção sobre um determinado desfecho, somente observaremos as respostas alcançadas por um indivíduo submetido a uma intervenção específica. A comparação das respostas de um mesmo indivíduo à duas intervenções distintas em um mesmo momento nunca poderá ser observada. Ver o efeito causal torna-se impossível, pois se trata da comparação de potenciais resultados que o indivíduo apresentaria caso tivesse sido submetido a dois tratamentos distintos (27).

1.5.1 Modelo de respostas potenciais

Se pudéssemos submeter um único indivíduo a dois tratamentos distintos, poderíamos observar o efeito causal, o que é impossível no mundo real. Como

alternativa a essa impossibilidade, o modelo de respostas potenciais proposto por Rubin apresenta uma metodologia que nos permite comparar as respostas de grupos de indivíduos a duas ou mais intervenções distintas, onde cada componente pode ser submetido a qualquer uma das intervenções (27) (29).

O modelo de respostas potenciais agrega a lógica contrafactual, onde a desfecho de interesse é identificado por meio da construção de um vetor de respostas potenciais, ou seja, os valores que compõem o modelo são hipotéticos. Com isso, o modelo tem por objetivo buscar efeitos de causas hipotéticas (29).

O modelo é composto por um grupo de indivíduos, pelos agentes causais (tratamento ou controle), e uma variável resposta (que será dicotômica quando a ocorrência ou não da doença for analisada) e dependente do agente causal. Cada indivíduo produz uma resposta à intervenção (tratamento ou controle) a que foi submetido. O efeito causal pode ser definido como a diferença entre a resposta do tratamento e do controle para o mesmo indivíduo (efeito médio individual). Em situações onde o tratamento e a resposta são dicotômicos, três resultados são possíveis: -1, 0 e 1. Dependendo do desfecho, essa diferença remete a um efeito positivo ou negativo. Quando o desfecho é uma doença, a diferença igual a 1 significa que o tratamento favorece a doença; caso a diferença seja igual à zero, não há diferença entre tratados e não tratados para esse desfecho e para diferença igual a -1, significa que o tratamento não favorece a ocorrência do desfecho (27) (29).

Com isso, o efeito causal médio pode ser calculado a partir da esperança da diferença do efeito causal individual, e pode ser expresso da seguinte forma (27) (29):

$$T = E(Y_t) - E(Y_c)$$

Onde Y_t é a resposta do indivíduo submetido ao tratamento e Y_c é a resposta indivíduo submetido ao controle.

1.5.2 Escore de propensão

Em estudos observacionais, o escore de propensão é indicado para analisar a causalidade. Trata-se de um mecanismo eficiente na remoção de viés que considera um vetor de covariáveis observadas (29) (30). Por meio da sua utilização, é possível obter um escore balanceador como uma técnica de designação de tratamento, e permite que sejam realizadas inferências de efeitos causais isentas dos efeitos gerados pelas covariáveis utilizadas no cálculo do escore (29).

O escore de propensão pode ser definido como “*probabilidade condicional de designação de um particular tratamento dado um vetor de covariáveis observadas*” (29). A técnica é amplamente utilizada em estudos observacionais que comparam apenas dois grupos de intervenção, e tem por objetivo identificar indivíduos do grupo controle e indivíduos do grupo tratado que se assemelham em termos de covariáveis observadas, ou seja informações referentes ao período pré-intervenção (30,31). O emprego da ponderação por escore de propensão supera as demais técnicas de ajuste de variáveis por meio da regressão, pois reduz a dimensão com intuito de analisar o efeito médio do tratamento sintetizado em uma única variável (30).

Os modelos tradicionais, como a regressão logística, normalmente utilizados para calcular o escore de propensão, são baseados em parâmetros. Apesar da literatura apresentar um guia de modelagem causal, não há uma orientação de como escolher as variáveis que devem compor o modelo ou mesmo como ajustar no contexto do modelo paramétrico. A utilização de um modelo interativo com adaptações significativas foi proposta por Zanutto et al (2005) em estudos com múltiplas intervenções (30) (31). Quando se trata de estimação do escore de propensão em estudos com dois tratamentos, a aprendizagem de máquina apresenta maior eficiência quando comparada aos métodos convencionais de regressão logística quando se trata de diminuição de viés e erro quadrático médio (30).

Em estudos com dois tratamentos, o Generalized Boosted Model (GBM) é uma das técnicas de aprendizagem de máquina mais utilizadas. O GBM foi criado para realizar previsões, entretanto McCaffrey et al. adaptaram o GBM de forma que o modelo se tornou capaz de estimar o escore de propensão, para tratamentos binários, com capacidade de inclusão de um grande volume covariáveis devido a sua característica flexível e ajustável. O processo iterativo do modelo é composto por múltiplas árvores de regressão que é capaz de identificar o modelo que melhor equilibra as covariáveis, ou seja, o modelo que torna os grupos de indivíduos tratados e controle comparáveis em termos de covariáveis (30,33).

O processo de modelagem tem como origem exclusivamente uma árvore de regressão simples, onde cada iteração é capaz de produzir uma nova árvore. Para a produção dessas novas árvores, o modelo busca o melhor ajuste aos resíduos do modelo gerado anteriormente e o maior incremento na probabilidade de log para os

dados. As múltiplas iterações contribuem para o aperfeiçoamento do modelo e no momento que um número satisfatório de iterações é alcançado, o modelo apresenta flexibilidade e se torna ajustável aos dados. Para alcançar uma iteração satisfatória são empregadas diferentes regras de parada, como estatísticas de viés padronizado, ou a estatística *Kolmogorov-Smirnov* (30).

O viés padronizado para o efeito médio do tratamento (average treatment effect- ATE) consiste no módulo da diferença entre a média ponderada da covariável dos pacientes submetidos ao tratamento e a média ponderada da covariável dos pacientes submetidos controle dividido pelo desvio padrão da covariável do grupo tratado (30).

Para análise do balanceamento, em tratamentos binários, o viés padronizado é capaz de mensurar o tamanho da diferença tanto entre os grupos dos tratados e controle. Não há consenso quanto ao valor limítrofe para apontamento de desequilíbrio, pois enquanto alguns convergem com o valor de 0,2, outros autores apontam que acima de 0,25 apresentam desequilíbrio. Sua utilização é relevante na comparação de diferentes modelos (30).

A estatística Kolmogorov-Smirnov é utilizada para diferenciar os modelos por meio da comparação das médias ou das distribuições das covariáveis de pré-tratamento, utilizadas no modelo, do grupo da tratado e controle (30). O critério de parada consiste no número de iterações que minimiza a diferença média padronizada absoluta (33).

McCaffrey et al. desenvolveram um pacote Twang (Toolkit for Weighting and Analysis of Nonequivalent Groups) do software R que é capaz de estimar o escore de propensão por meio da utilização do GBM que aplica a(s) regra (s) de parada acima citada (s) para o alcance do modelo ótimo de iteração (30,33).

Um pressuposto é essencial para verificação do equilíbrio das covariáveis e implica na similaridade da distribuição do escore de propensão de indivíduos submetidos ao tratamento ao controle. A área de suporte comum adequada permite verificar que existam controles para cada tratado que sejam semelhantes em termos de escore de propensão (31).

1.5.3 Modelos balanceantes

Guo e Fraser apresentam três modelos comumente utilizados para realização do balanceamento de covariáveis, são eles: estratificação, pareamento e regressão.

Apesar da diferença metodológica, os modelos têm a mesma finalidade, entretanto apresentam limitações no que tange à redução do viés de seleção (33).

1.5.4 ESTRATIFICAÇÃO POR ESCORE DE PROPENSÃO

A estratificação consiste na segmentação de indivíduos em grupos menores com base em covariáveis evidentemente desbalanceadas. O agrupamento é realizado a partir da escolha da quantidade de estratos que devem conter quantidade inferior ao total de participantes do estudo. Com intuito de balancear as informações, a estratificação é baseada no percentil dessa covariável (33).

O método é utilizado para estimar o efeito médio do tratamento isento da influência dessa covariável, e conseqüente remoção de viés de seleção pela ausência da mesma. Alguns estudos usam mais de uma covariável na estratificação, entretanto essa forma de agrupamento enfrenta um problema de dimensionalidade. O número de classes aumenta exponencialmente quando aumenta o número de covariáveis. O escore de propensão é uma alternativa para essa questão, pois é capaz de reduzir a dimensionalidade na estratificação, que viabiliza a utilização da estratificação baseada no escore (33).

A estratificação por escore de propensão é realizada em cinco passos: ordenar a amostra pelo escore de propensão de forma ascendente, segmentar os indivíduos em estratos por quantil, calcular a média da diferença do desfecho nos tratados e controles dentro de cada estrato, estimar o ATE e testar se a diferença do desfecho nos tratados e controles é significativa (33).

1.5.5 Pareamento por escore de propensão

O pareamento costumava ser amplamente utilizado antes da criação dos novos métodos. Seu objetivo consiste em parear indivíduos tratados com um ou mais indivíduos do grupo controle e posteriormente comparar a média das respostas do grupo tratado com a média da resposta do grupo controle. Essa diferença entre os grupos é o efeito médio do tratamento (33). Com intuito de identificar os indivíduos tratados e do grupo controle, pressupomos que a atribuição ao tratamento ocorre mediante as características observáveis (31). O pareamento permite que sejam realizadas inferências de efeitos causais isentas dos efeitos gerados pelas covariáveis utilizadas no cálculo do escore (29).

Existem diferentes formas de realizar o pareamento, entretanto emprego do pareamento ótimo tem aumentado expressivamente devido sua capacidade de otimização da correspondência. Para a aplicação desse método, é necessário diferenciar os pareamentos potenciais desejáveis e indesejáveis, realizando o pareamento de forma com que os pares desejáveis sejam construídos (33).

No presente modelo, os sujeitos tratados que estiverem fora da área de suporte comum (região que contém indivíduos comparáveis em termos de escore de propensão) são removidos. Os indivíduos restantes são pareados pelo escore de propensão e no momento que um par é formado, os pares subsequentes levam em consideração os pares formados previamente. O benefício apresentado pelo pareamento ótimo consiste em construir pares de forma que otimizem a distância global do grupo de dados (33).

O pareamento depende da estrutura dos dados (quantidade de tratados e de controles), podendo ocorrer a formação de pares entre um tratado e um controle (pair matching), entre um tratado no máximo quatro controles que respeitem uma área de abrangência e cada tratado pareado com mais de um controle (full matching) (33).

A escolha dessa correspondência afeta eficiência (quanto maior a eficiência, menor a variância) e a capacidade de redução de viés. Para escolher a melhor forma de pareamento, é necessário identificar a proporção de controles para tratados. Caso o número de tratados seja similar ao número de controles, a alternativa será o pareamento de um para um. Se o número de controles for superior ao de tratados (para cada tratado temos três controles, por exemplo), existem múltiplas opções. Para escolher a melhor forma de pareamento, se faz necessário testar as diferentes possibilidades (por meio da avaliação de diferentes quantidades para o mínimo e o máximo de controles) e comparar as respostas (efeito médio do tratamento com menor erro e com melhor intervalo de confiança) (33).

1.5.6 Regressão logística usando a ponderação pelo inverso da probabilidade (inverse probability weighting- ipw)

Fatores de confusão eventualmente distorcem o efeito do tratamento no desfecho, entretanto a regressão logística é amplamente utilizada para ajuste desses confundidores (35). Para corrigir esse problema, o IPW baseado no escore de propensão pode ser utilizado para equilibrar as covariáveis. Pode ser descrito como o

inverso da probabilidade de atribuição do tratamento que efetivamente o indivíduo recebeu. Essa pontuação constrói uma população fictícia, onde a atribuição do tratamento e as covariáveis do modelo apresentam dependência (30,33).

A regressão logística é utilizada para estimar a probabilidade de ocorrência de um determinado evento, quando há variável dependente categórica dicotômica, com base em um conjunto de variáveis (34). A regressão quando utiliza a ponderação por IPW é capaz de estimar o efeito médio do tratamento de forma consistente, desde que todas as variáveis de confusão sejam medidas. Quando empregada dessa forma, pode ser considerada um modelo estrutural marginal (35). Esse modelo está incluso em uma nova classe de modelos causais, e para estudos observacionais são ideais para realizar inferências causais por produzir inferências imparciais em tratamentos que são dependentes do tempo em desfechos binários. O modelo permite realizar ajustes no efeito do tratamento em estudos observacionais (35,36). É considerado marginal por modelar distribuição marginal da variável resposta contrafactual e são modelos estruturais por modelar a probabilidade da variável resposta contrafactual, pois as variáveis contrafactuais são consideradas estruturais em modelos econométricos (36).

2 OBJETIVO

Comparar a segurança de sevoflurano e isoflurano em adultos submetidos à cirurgia cardiovascular.

3 MÉTODO

3.1 PICO

A partir do que foi exposto o PICO foi estruturado da seguinte forma:

Paciente	Adultos que realizaram cirurgia cardiovascular no INC
Intervenção	Sevoflurano
Comparador	Isoflurano
Desfechos	Morte
	Ocorrência de pneumonia

3.2 COLETA DE DADOS

O presente estudo foi submetido e aprovado pela Comissão Científica e pelo Comitê de Ética do INC (ANEXOS A e B). Após aprovação, os dados foram coletados no banco de dados da Unidade de Terapia Cardiointensiva Cirúrgica (UTCIC), no Centro de Controle de Infecção Hospitalar (CCIH) e a ficha anestésica presente no prontuário dos pacientes.

O estudo consiste em uma coorte retrospectiva que utilizou informações segmentadas em covariáveis e desfechos. As covariáveis foram coletadas do banco de dados da UTCIC e dos prontuários dos pacientes. A base de dados da UTCIC possui informações demográficas, antropométricas, clínicas e cirúrgicas dos pacientes. Da base original, foram utilizadas no modelo as seguintes covariáveis: idade, sexo, peso, altura, índice de massa corporal (IMC), tabagismo, diabetes mellitus (DM), insuficiência renal, hipertensão arterial sistêmica (HAS), doença pulmonar obstrutiva crônica (DPOC), pressão arterial pulmonar, doença vascular periférica, função do ventrículo esquerdo, fração de ejeção do ventrículo esquerdo, diâmetro do átrio esquerdo, infarto agudo do miocárdio prévio (IAM), angina instável, endocardite ativa e disfunção de prótese mitral e/ou aórtica, EuroSCORE, caráter de cirurgia (eletiva ou urgência ou emergência), tipo de cirurgia (correção de comunicação interventricular congênita, valvar, revascularização do miocárdio e outras) e cirurgia cardíaca prévia. O desfecho óbito foi extraído da base da UTCIC e o desfecho pneumonia foi extraído da base do CCIH. Informações referentes ao uso do sevoflurano e do isoflurano foram extraídas das fichas de avaliação pré-anestésicas já existentes inseridas nos prontuários dos pacientes.

3.3 CENÁRIO E POPULAÇÃO DO ESTUDO

O estudo foi realizado no Instituto Nacional de Cardiologia (INC), situado no município do Rio de Janeiro, e se restringiu aos indivíduos submetidos a cirurgia cardiovascular no período de 2012 e 2013. O período escolhido teve como critério a disponibilidade de dados estruturados para a construção do escore de propensão. No momento da coleta dos dados, as informações estavam atualizadas até o ano de 2013.

3.4 CRITÉRIOS DE INCLUSÃO E EXCLUSÃO

Foram incluídos no estudo indivíduos que realizaram cirurgia cardiovascular no INC nos anos de 2012 e 2013 e que utilizaram os anestésicos inalatórios sevoflurano ou isoflurano. Indivíduos com idade inferior a 18 anos foram excluídos do estudo. Cirurgias secundárias (que ocorreram em até 2 dias após a primeira cirurgia) também foram excluídas.

3.5 INTERVENÇÃO E CONTROLE

A intervenção escolhida foi o medicamento anestésico volátil sevoflurano e o comparador, o medicamento anestésico volátil isoflurano. Como desfechos relevantes foram escolhidos: morte e ocorrência de pneumonia.

3.6 ANÁLISE ESTATÍSTICA

Todos os dados coletados foram unificados em uma tabela para melhor visualização e análise. Ao unificar os dados da UTCIC, CCIH as fichas anestésicas dos pacientes foram identificadas 1.595 cirurgias no período de 2012 a 2013. Somente foram avaliados os desfechos óbito e pneumonia relacionada à ventilação mecânica.

Os dados foram organizados, ajustados e analisados no software estatístico STATA 14.2. O escore de propensão foi estimado, a partir das covariáveis coletadas, no software STATA com auxílio do software R. Com o escore de propensão pronto, três técnicas foram utilizadas para comparar os pacientes submetidos ao sevoflurano com os pacientes submetidos ao isoflurano. A utilização de três técnicas (estratificação por escore de propensão, pareamento por escore de propensão e regressão por IPW) foi adotada para fins de comparação e para dar maior consistência aos resultados encontrados. A estratificação por quintil foi realizada por meio da especificação do número de quantis e o escore de propensão como covariável do

modelo. O comando nos forneceu cinco grupos construídos por indivíduos que apresentam valor de escore de propensão que estão entre o limite inferior e superior do quintil a que pertence. O balanceamento foi testado e apresentou resultado satisfatório, ou seja, as covariáveis foram balanceadas. O cálculo do efeito médio do tratamento foi verificado pela regressão do desfecho no tratamento por quintil.

Outra técnica utilizada foi pareamento por escore de propensão, onde os pares foram construídos por meio do pareamento ótimo. Como o número de pacientes submetidos ao isoflurano é superior ao de pacientes submetidos ao sevoflurano, 67 pacientes do grupo sevoflurano foram pareados com mais de um paciente do grupo isoflurano. A partir da formação dos pares, foi calculada a diferença de desfecho entre os pacientes que usaram sevoflurano e os pacientes que usaram isoflurano. O efeito médio do tratamento foi calculado por meio de um modelo de efeitos fixos que verifica a diferença entre os pares formados.

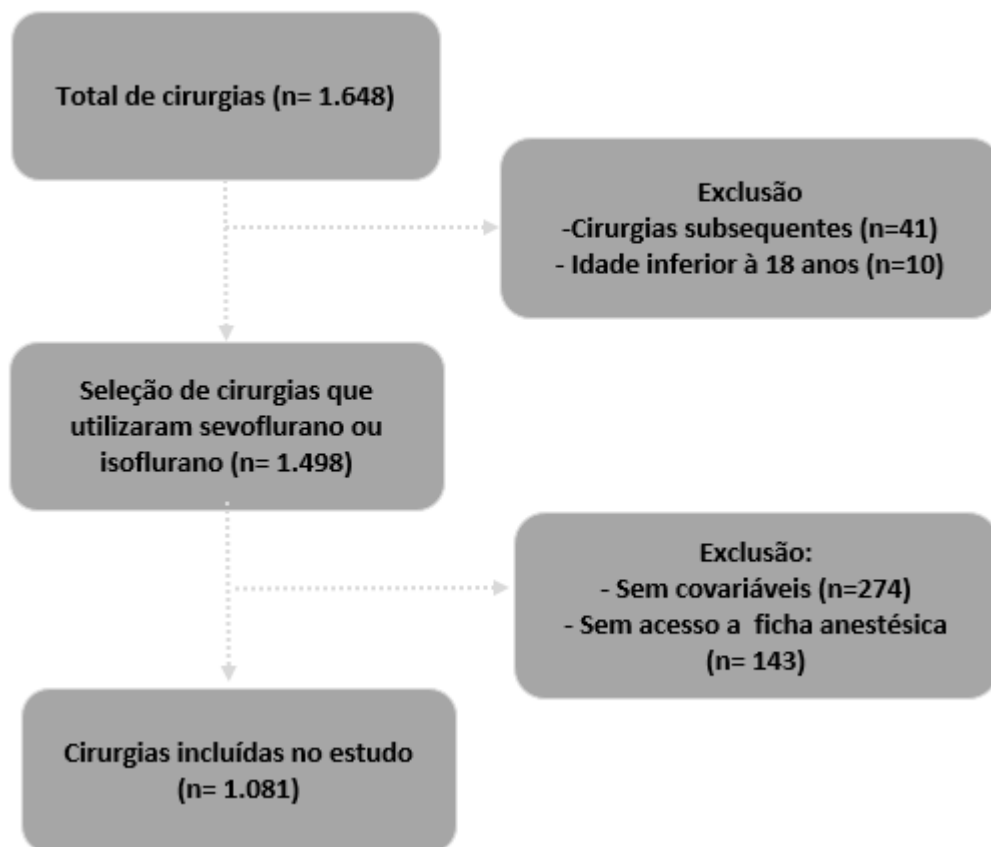
Para a comparar os grupos (pacientes submetidos ao sevoflurano e os pacientes submetidos ao isoflurano) com auxílio da ponderação pelo inverso da probabilidade, o primeiro passo foi calcular o IPW. Para os tratados, IPW é o inverso do escore de propensão e para os não tratados é o inverso de um menos o escore de propensão. Foram adotadas duas formas para estimar o ATE. Ambos consistem na regressão do desfecho no tratamento ponderadas por IPW. Entretanto, um modelo considera covariáveis e o outro não considera.

O modelo com covariáveis foi construído a partir da escolha de covariáveis relevantes, isto é, covariáveis que apresentem forte relação com os desfechos. Foi realizada a regressão logística do desfecho no tratamento para cada covariável, entretanto somente foram selecionadas as covariáveis que apresentaram regressões com coeficientes e p-valor significativos. Em seguida, foram feitas novas regressões do tratamento em cada covariável selecionada. O ajuste foi verificado para cada regressão e as covariáveis foram ordenadas em ordem decrescente de ajuste. Por fim, foi realizada a regressão do desfecho no tratamento por conjunto de covariáveis. O critério para a inserção das covariáveis foi o melhor ajuste. Foi selecionado o grupo de covariáveis que apresentou o melhor ajuste ao conjunto de dados.

4 RESULTADOS

A base total contemplou 1.648 cirurgias, inclusive as cirurgias localizadas nos prontuários e que não estavam na base inicial (117). Após o ajuste da base, foram aplicados os critérios de inclusão e exclusão. Somente 1.081 cirurgias foram incluídas no estudo (590 em 2012 e 491 em 2013) conforme pode ser observado no flowchart abaixo.

Figura 1: Processo de seleção das cirurgias



O estudo contemplou 1.077 pacientes que realizaram 1.081 cirurgias nos anos de 2012 e 2013. Quando são analisadas as covariáveis demográficas, observa-se que 59,5% dos pacientes são do sexo masculino, com média de idade de 59 anos em ambos os grupos e média de IMC igual a 26. HAS (74,5%), diabetes (25,3%) e IAM prévio (13,1%) foram as comorbidades mais frequentes em todo o grupo, mas o grupo submetido ao isoflurano apresentou maior frequência de HAS (75,6%) e diabetes (26,7%). A tabela 1 contém todas as covariáveis da base original de análise.

Tabela 1: Características dos pacientes (N=1.081)

	Isoflurano	Sevoflurano	p-valor
N	574	507	
Sexo (feminino)	234 (40,8%)	204 (40,2%)	0,860
Tabagismo	210 (36,6%)	170 (33,5%)	0,290
Insuficiência renal	35 (6,1%)	34 (6,7%)	0,680
Hipertensão Arterial Sistêmica	434 (75,6%)	371 (73,2%)	0,360
Diabetes mellitus	153 (26,7%)	121 (23,9%)	0,290
DPOC	21 (3,7%)	20 (3,9%)	0,810
Infarto Agudo do Miocárdio prévio	75 (13,1%)	67 (13,2%)	0,940
Pressão arterial pulmonar	32 (5,6%)	25 (4,9%)	0,640
Angina instável	34 (5,9%)	30 (5,9%)	1,000
Endocardite ativa	12 (2,1%)	14 (2,8%)	0,470
Doença vascular periférica	35 (6,1%)	25 (4,9%)	0,400
Cirurgia cardíaca prévia	32 (5,6%)	26 (5,1%)	0,740
Tipo de cirurgia			
• Aneurismectomia	10 (1,7%)	5 (1,0%)	0,290
• Ablação	49 (8,5%)	28 (5,5%)	0,055
• Aorta	1 (0,2%)	11 (2,2%)	0,002
• Mixoma	5 (0,9%)	2 (0,4%)	0,330
• CIV	0 (0,0%)	1 (0,2%)	0,290
• CIA	3 (0,5%)	4 (0,8%)	0,590
• Valvar	272 (47,4%)	268 (52,9%)	0,072
• Revascularização	316 (55,1%)	232 (45,8%)	0,002
• Outras cirurgias	29 (5,1%)	59 (11,6%)	<0,001
Idade, mediana (IQR)	59 (51; 66)	59 (49; 67)	0,990
Peso, mediana (IQR)	70 (61; 80)	69 (60; 80)	0,420
Altura, mediana (IQR)	1,64 (1,57; 1,7)	1,63 (1,55; 1,7)	0,130
IMC, mediana (IQR)	25,86 (22,89; 29,00)	26,22 (22,37; 29,33)	0,760
Função do ventrículo esquerdo, mediana (IQR)	0 (0; 1)	0 (0; 1)	0,500
Eco do átrio esquerdo, mediana (IQR)	41 (36, 48)	41 (35, 49)	0,900
Caráter da cirurgia			0,280
• Eletiva	558 (97,2%)	499 (98,6%)	
• Emergência	7 (1,2%)	3 (0,6%)	
• Urgência	9 (1,6%)	4 (0,8%)	
EuroSCORE			0,120
• 0	70 (12,2%)	86 (17,0%)	
• 1	157 (27,4%)	121 (23,9%)	
• 2	89 (15,5%)	76 (15,0%)	
• 3	88 (15,3%)	59 (11,6%)	
• 4	63 (11,0%)	53 (10,5%)	
• 5	43 (7,5%)	41 (8,1%)	
• 6	30 (5,2%)	28 (5,5%)	

• 7	12 (2,1%)	24 (4,7%)	
• 8	11 (1,9%)	11 (2,2%)	
• 9	4 (0,7%)	3 (0,6%)	
• 10	5 (0,9%)	2 (0,4%)	
• 11	2 (0,3%)	1 (0,2%)	
• 12	0 (0,0%)	2 (0,4%)	
Número de válvulas			0,150
• 0	302 (52,6%)	239 (47,1%)	
• 1	180 (31,4%)	191 (37,7%)	
• 2	69 (12,0%)	61 (12,0%)	
• 3	23 (4,0%)	16 (3,2%)	
Número de enxertos			0,027
• 0	273 (47,6%)	290 (57,2%)	
• 1	71 (12,4%)	65 (12,8%)	
• 2	58 (10,1%)	39 (7,7%)	
• 3	107 (18,6%)	71 (14,0%)	
• 4	60 (10,5%)	37 (7,3%)	
• 5	5 (0,9%)	4 (0,8%)	
• 6	0 (0,0%)	1 (0,2%)	
Óbito	50 (8,7%)	62 (12,2%)	0,058
Pneumonia (ventilação mecânica)	10 (1,7%)	10 (2,0%)	0,780
Tempo de permanência em UTI, mediana (IQR)	3 (2; 5)	3 (2; 5)	0,710
Tempo de intubação, mediana (IQR)	0 (0; 0)	0 (0; 1)	<0,001
Tempo de internação, mediana (IQR)	24 (17; 35)	25 (18; 36)	0,310

No grupo em questão somente 5,4% dos pacientes foram reoperados e 55,4% apresentaram EuroScore no intervalo de 0 a 2. Com relação ao perfil das cirurgias, observa-se que 47% dos pacientes foram submetidos ao sevoflurano, 98% das cirurgias eram eletivas e mais de 50% das cirurgias foram do tipo valvar ou revascularização. Quanto ao pós-operatório, a pneumonia acometeu 20 pacientes (1,85%), com percentual um pouco mais elevado no grupo sevoflurano (2%). O tempo médio de internação é de 25 dias, com uma pequena diferença entre os grupos analisados. Cerca de 10,3% dos pacientes apresentou o desfecho óbito, com percentual superior no grupo isoflurano (12,2%).

Com o intuito de balancear as covariáveis que estavam inicialmente desbalanceadas, o escore de propensão foi estimado. Para alcançar um escore de propensão balanceante para os dados foram necessárias 15.650 interações com nível

de interações igual a 2 e ajuste de 0,01. O balanceamento do escore de propensão foi testado e verificou-se que o escore foi eficiente para equilibrar as covariáveis. Altura, ablação (tipo de cirurgia), aorta (tipo de cirurgia), outras cirurgias, número de enxertos e válvula aórtica estavam evidentemente desbalanceadas. A média das diferenças dessas covariáveis entre grupo sevoflurano e o grupo isoflurano antes balanceamento estavam acima de 0,1. A tabela 2 apresenta as médias das diferenças de todas as covariáveis do estudo antes e após o balanceamento e mostra que as covariáveis mencionadas acima foram balanceadas.

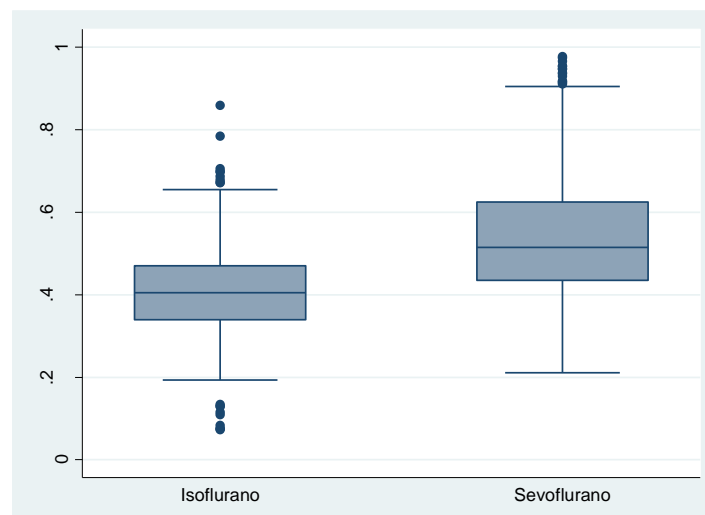
Tabela 2: Balanceamento das covariáveis

	Antes	Após
Altura	0,101	0,021
Idade	0,026	0,007
Sexo (feminino)	0,011	0,032
Peso	0,025	0,013
IMC	0,050	0,031
Tabagismo	0,064	0,006
Angina instável	0	0,023
DPOC	0,015	0,030
Doença Vascular Periférica	0,051	0,024
Endocardite ativa	0,044	0,015
EuroSCORE	0,022	0,007
Hipertensão Pulmonar	0,029	0,030
IAM	0,004	0,015
Cirurgia cardíaca prévia	0,020	0,022
Diabetes mellitus	0,064	0,034
Insuficiência renal	0,025	0,009
Hipertensão Arterial Sistêmica	0,056	0,003
Mixoma	0,059	0,052
Número de enxertos	0,203	0,062
Tipo de cirurgia		
• Ablação	0,117	0,029
• Aneurismectomia	0,065	0,036
• CIA	0,033	0,050
• CIV	0,065	0,060
• Aorta	0,190	0,087
• Outras Cirurgias	0,241	0,045
Válvula aórtica	0,100	0,045
Válvula mitral	0,004	0,024
Outras válvulas	0,053	0,036
Válvula pulmonar	0,065	0,038
Válvula tricúspide	0,044	0,034

Função do ventrículo esquerdo		
• 0	0,053	0,017
• 1	0,038	0,013
• 2	0,097	0,039
• 3	0,053	0,024
Caráter da internação		
• Eletiva	0,082	0,028
• Emergência	0,066	0,021
• Urgência	0,071	0,041

A figura 3 apresenta o comparativo entre a distribuição do escore de propensão dos pacientes submetidos aos sevoflurano com o escore de propensão dos pacientes submetidos ao isoflurano. Nela pode ser verificado que o escore de propensão grupo isoflurano possui distribuição simétrica. Os *outliers* estão distribuídos tanto acima do limite superior quanto abaixo do limite inferior. O grupo sevoflurano apresenta valores de escore mais elevados que o grupo isoflurano e distribuição assimétrica. A maior parte dos escores do grupo sevoflurano estão acima da mediana e os *outliers* estão concentrados acima do limite superior.

Figura 2- Box plot do escore de propensão.



Com escore de propensão balanceante foram construídos três modelos diferentes. A estratificação foi o primeiro modelo testado e após a criação dos estratos, o balanceamento foi testado e apresentou resultado satisfatório. O ATE foi calculado por meio da regressão do desfecho (pneumonia relacionada a ventilação mecânica e óbito) no tratamento (sevoflurano) por estrato.

Outro modelo construído foi o pareamento por escore de propensão e como o conjunto de dados apresenta mais pacientes submetidos ao isoflurano do que que pacientes submetidos ao sevoflurano, o comando utilizado teve como parâmetros no mínimo um controle e no máximo dois controles. Para calcular o ATE foi utilizado um modelo de efeitos fixos, que compara a diferença entre os pares.

O último modelo testado foi a regressão logística por IPW. Duas formas distintas foram utilizadas, mas a regressão por IPW que utiliza covariáveis não foi realizada para o desfecho pneumonia relacionada a ventilação mecânica devido à baixa quantidade de indivíduos com esse desfecho (20 pacientes com pneumonia). E para verificar o ATE do óbito foram escolhidas apenas quatro covariáveis: IMC, tempo de circulação extracorpórea, idade e EuroSCORE. A regressão por IPW é um modelo robusto, cuja metodologia é mais complexa e busca gerar efeitos não vulneráveis a modificações nos parâmetros.

Os resultados estão resumidos na tabela abaixo.

Tabela 3: Comparativo entre os modelos que utilizaram o escore de propensão					
Desfecho	Estratificação			Pareamento	
	ATE	IC [95%]		ATE	IC [95%]
Óbito	0,028	-0,012	0,068	0,029	-0,005 0,063
Pneumonia	0,008	-0,009	0,026	0,005	-0,012 0,022

Tabela 3: Comparativo entre os modelos que utilizaram o escore de propensão					
Desfecho	Regressão por IPW		Regressão por IPW (com covariáveis)		
	ATE (OR)	IC [95%]	ATE (OR)	IC [95%]	
Óbito	1,401	0,934 2,103	1,424	0,928	2,185
Pneumonia	1,476	0,588 3,702	-	-	

O comparativo apresentado na tabela 3 apresenta os três modelos utilizados. O sevoflurano apresentou efeito médio igual a 2,8% e 2,9 %, segundo os modelos de estratificação e pareamento para o desfecho óbito. Para a regressão logística sem e com covariáveis a medida de efeito é identificada por meio do *odds ratio* e apresentou valores iguais à 1,40 e 1,42, respectivamente. Entretanto o intervalo de confiança para essas estimativas apresentadas pelos três modelos é largo e passa pela medida nula de efeito.

Para o desfecho pneumonia relacionada a ventilação mecânica, as medidas de efeito para modelos de estratificação e pareamento foram iguais a 0,8% e 0,5%,

respectivamente. Para o modelo de regressão logística por IPW sem covariáveis, o *odds ratio* foi alto (1,47). Para todos os modelos os intervalos de confiança são largos e também passam pela medida nula de efeito.

5 DISCUSSÃO

5.1 PERFIL DOS PACIENTES E DAS CIRURGIAS REALIZADAS

A base de cirurgias realizadas nos anos de 2012 e 2013 é composta principalmente por homens, adultos e pré-obesos. Ainda que a maioria dos pacientes sejam não tabagistas, o percentual de tabagistas (35%) é expressivo. As comorbidades, embora com alta frequência em ambos os grupos (HAS e DM), são superiores no grupo isoflurano tanto quantitativamente quanto proporcionalmente, o que evidencia que o grupo é mais vulnerável. Mais da metade dos pacientes apresentaram risco baixo, segundo o EuroScore. O percentual de pacientes com cirurgia cardíaca prévia é baixo em todo o grupo analisado.

A clara preferência pelo sevoflurano não foi evidenciada no grupo de estudo, pois 47% dos pacientes foram submetidos ao sevoflurano. Esse percentual pode ter sido influenciado pela perda de 1/3 das cirurgias ocorridas nesse período ou mesmo pela disponibilidade do anestésico no momento da cirurgia. Apesar dos dois anestésicos apresentarem preços bem próximos para a apresentação do frasco de 100 ml, o valor do isoflurano (R\$ 318,79 e R\$ 338,83 para o sevoflurano) é inferior e pode ter influenciado na escolha e disponibilidade do anestésico (19).

Grande parte das cirurgias (98%) são de caráter eletivo, com maior frequência no grupo sevoflurano. As cirurgias do tipo valvar ou revascularização foram os tipos de cirurgia mais recorrentes. A revascularização foi mais realizada pelo grupo sevoflurano e a cirurgia do tipo valvar foi mais realizada pelo grupo isoflurano. As cirurgias em sua maior parte não necessitaram de enxertos ou válvulas, mas a diferença percentual entre os grupos é expressiva.

Os grupos sevoflurano e isoflurano apresentaram tempo médio de internação similar e o mesmo tempo médio de internação em UTI. Os pacientes normalmente são extubados no mesmo dia da internação, mas para uma inferência mais precisa seria ideal que o tempo de intubação fosse aferido em horas. Entretanto, o tempo médio de intubação foi analisado em dias porque na base de dados fornecida, essa informação foi disponibilizada nessa unidade de medida. O grupo estudado apresentou baixa frequência de pacientes com o desfecho pneumonia relacionada a ventilação mecânica, com diferença percentual quase nula entre os grupos. O

desfecho óbito foi identificado em ambos os grupos, entretanto acometeu mais pacientes do grupo sevoflurano com diferença percentual significativa.

5.2 BALANCEAMENTO DAS COVARIÁVEIS

A tabela 2 sinaliza o desbalanceamento de quatro covariáveis (altura, ablação, aorta, número de enxertos e outras cirurgias). As médias das diferenças após o balanceamento das covariáveis apresentou valores inferiores a 0,087, o que confirma a eficiência do score para balancear essas covariáveis. Ao analisar as médias das diferenças das demais covariáveis apresentadas na tabela 2, pode-se concluir que permaneceram balanceadas.

No box plot construído para o score de propensão para ambos os grupos pode ser observado que embora os pacientes do grupo sevoflurano apresentem valores de score de propensão superiores ao grupo isoflurano, a área de suporte comum é adequada. Essa informação agregada as informações fornecidas pela tabela 2 nos permite comparar os grupos analisados.

5.3 ANÁLISE DO EFEITO MÉDIO DO TRATAMENTO (ATE)

A partir dos resultados apresentados na tabela 3 pode-se inferir que o efeito médio de tratamento de 2,8% e 2,9% estimados pelos modelos de estratificação e pareamento, respectivamente, são pequenos para o desfecho óbito. Entretanto, os valores de *odds ratio* de 1,40 e 1,42 estimados pelos modelos de regressão por IPW sem e com covariáveis, respectivamente, são altos. A diferença da intensidade do efeito está relacionada à forma como é estimado o efeito.

Caso o efeito seja analisado de forma isolada, pode-se identificar que o uso de sevoflurano aumenta a ocorrência de óbito. Contudo, o intervalo de confiança para as estimativas dos três modelos é grande e passa pela medida nula de efeito. Essas informações analisadas de forma conjunta nos permitem afirmar que a estimativa apresenta baixa precisão e não é estatisticamente significativa, o que não nos permite diferenciar as tecnologias para ocorrência do desfecho óbito. A conclusão do único ensaio clínico randomizado para o desfecho óbito entram em concordância com os resultados do presente estudo, pois também não encontrou resultados que pudessem diferenciar as tecnologias para o desfecho óbito.

O ensaio clínico que realizou comparação direta e a revisão sistemática que realizou a comparação indireta recuperados apresentaram risco relativo e *odds ratio*, respectivamente, apontaram conclusões distintas para o desfecho óbito (9,22). O risco relativo apresentado pelo ensaio clínico (2,02) sugere que o sevoflurano é fator de risco para óbito, e entra em concordância com os resultados de dois modelos adotados no presente estudo (estratificação e pareamento). O *odds ratio* calculado na revisão sistemática de 0,89 para cirurgias cardíacas e 0,70 para cirurgias não cardíacas diferem expressivamente do *odds ratio* calculado no presente estudo de 1,40 e 1,42 pelos dois modelos de regressão. Ainda que a revisão sistemática apresente valores que sugerem que o sevoflurano é fator de proteção e o ensaio clínico apresente risco relativo que sugere que o sevoflurano é fator de risco, os estudos também apresentaram intervalos de confiança largos que passam pela medida nula de efeito. Ou seja, os estudos convergem no que tange a significância estatística dos resultados encontrados (9,22).

Para o desfecho pneumonia relacionada a ventilação mecânica, os efeitos estimados pelos modelos de estratificação e pareamento, 0,8% e 0,5% respectivamente, foram similares e baixos. O modelo de regressão por IPW sem covariáveis, assim como para o óbito, apresentou estimativa de efeito alta de 1,47. Esses resultados isolados também sugerem que o uso de sevoflurano aumenta a ocorrência de pneumonia associada a ventilação mecânica. Os aparentes efeitos médios obtidos pelos modelos também apresentaram intervalo de confiança grande e também passa pela medida nula de efeito, o que demonstra que o efeito apresenta baixa precisão e não é estatisticamente significativo.

Ao analisar os resultados da pneumonia relacionada a ventilação mecânica e os resultados identificados pela revisão sistemática para o desfecho complicações respiratórias, os valores de *odds ratio* para cirurgias cardíacas e cirurgias não cardíacas foram bem distintos (0,8, 1,84 respectivamente). O valor apresentado pela revisão sistemática sugere que o sevoflurano é um fator de proteção, diferente do presente estudo que sugere que o sevoflurano é fator de risco para o desfecho em questão. Entretanto, o *odds ratio* de 1,84 das cirurgias não cardíacas converge com o resultado do presente estudo, pois sugere que o sevoflurano é fator de risco para o desfecho em questão. O intervalo de confiança para essa estimativa também é largo e passa pela medida nula de efeito, convergindo com o presente estudo com relação a significância das estatísticas calculadas (9,22).

5.4 LIMITAÇÕES DO ESTUDO

O presente estudo apresentou algumas limitações que podem ter influenciado no resultado do estudo. A impossibilidade de acessar todos os prontuários no período de análise é uma limitação e pode ser justificada pelo fato do paciente estar em atendimento ou mesmo internado no momento da coleta de dados. Alguns prontuários quando analisados, não apresentavam a ficha anestésica ou quando a ficha anestésica foi acessada não houve possibilidade de compreensão de escrita.

Dados mais atuais não foram usados devido a indisponibilidade de sua versão consolidada. Outra limitação é a disponibilidade do anestésico no momento da escolha do sedativo.

6 CONCLUSÃO

Com base nos resultados do presente estudo, os modelos escolhidos convergem nos resultados para os desfechos escolhidos. O estudo concluiu que não há diferença estatisticamente significativa entre o sevoflurano e o isoflurano na ocorrência de pneumonia e de óbito, ou seja, esse resultado entra em concordância com as conclusões do único estudo recuperado pela busca realizada. O estudo não encontrou evidência estatística que confirme a superioridade do sevoflurano em relação ao isoflurano no que tange a segurança para os desfechos selecionados.

REFERÊNCIAS

1. World Health Organization [Internet]. The top 10 causes of death [cited 2020 December 27]. Available from: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/the-top-10-causes-of-death#:~:text=The%20top%20global%20causes%20of,birth%20asphyxia%20and%20birth%20trauma%2C>.
2. World Health Organization [Internet]. Cardiovascular diseases (CVDs) [Internet]. [cited 2020 December 29]. Available from: [https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/cardiovascular-diseases-\(cvds\)](https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/cardiovascular-diseases-(cvds)).
3. American Heart Association [Internet]. Heart Disease and Stroke Statistics—2020 Update: A Report From the American Heart Association | Circulation [cited 2020 December 24]. Available from: <https://www.ahajournals.org/doi/10.1161/CIR.0000000000000757>.
4. Ministério da saúde [Internet]. Informações de Saúde [cited 2020 September 10]. Available from: <http://tabnet.datasus.gov.br/cgi/tabcgi.exe?sih/cnv/qiuf.def>.
5. Laizo A, Delgado FE da F, Rocha GM. (PDF) Complicações que aumentam o tempo de permanência na unidade de terapia intensiva na cirurgia cardíaca [Internet]. Minas Gerais, BR: Revista Brasileira de Cardiologia; 2010 [citado 10 de setembro de 2020]. Disponível em: https://www.researchgate.net/publication/242722198_Complicacoes_que_aumentam_o_tempo_de_permanencia_na_unidade_de_terapia_intensiva_na_cirurgia_cardiaca.
6. Trouillet J-L, Combes A, Vaissier E, Luyt C-E, Ouattara A, Pavie A, et al. Prolonged mechanical ventilation after cardiac surgery: Outcome and predictors. *The Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery*. 2009;138(4):948–53.
7. Kollef M H, Wragge T, Pasque C. Determinants of Mortality and Multiorgan Dysfunction in Cardiac Surgery Patients Requiring Prolonged Mechanical Ventilation. *Chest*. 1995; 107(5): 1395–1401.
8. Mali S, Haghaninejad H. Pulmonary complications following cardiac surgery. *Archives of Medical Science*. 2019; 4: 280–285.
9. Uhlig C, Bluth T, Schwarz K, Deckert S, Heinrich L, De Hert S, et al. Effects of Volatile Anesthetics on Mortality and Postoperative Pulmonary and Other Complications in Patients Undergoing Surgery: A Systematic Review and Meta-analysis. *Anesthesiology*. Junho de 2016;124(6):1230–45..
10. Hinkle, J; Cheever, KH. Tratado de enfermagem médico-cirúrgica. Rio de Janeiro, BR: Guanabara Koogan; 2016.
11. Freeman BS, Berger JS. Anesthesiology Core Review Part One: A Advanced Exam. New york: McGraw Hill Education; 2014.

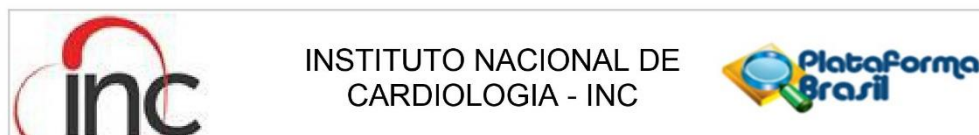
12. Micks, E., Edelman, A., Botha, R., Bednarek, P., Nichols, M., & Jensen, J. T. (2015). The effect of sevoflurane on interventions for blood loss during dilation and evacuation procedures at 18–24 weeks of gestation: a randomized controlled trial. *Contraception*, 91(6), 488–494.
13. Smith I, Nathanson M, White PF. Sevoflurane-a long-awaited volatile anaesthetic [Internet]. Texas, US: British Journal of Anaesthesia; 1996 [citado em 29 Jun 2019]. Disponível em: [https://bjanaesthesia.org/article/S0007-0912\(17\)43552-5/pdf](https://bjanaesthesia.org/article/S0007-0912(17)43552-5/pdf).
14. U.S. FOOD AND DRUG ADMINISTRATION. Drugs@FDA: FDA-Approved Drugs [Internet]. Silver Spring, MD: FOOD AND DRUG ADMINISTRATION; 2020 [citado 10 de setembro de 2020]. Disponível em: <https://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/daf/index.cfm?event=overview.process&AppNo=020478>.
15. Fonseca M de C. Efeito dos anestésicos gerais inalatórios Sevoflurano e Isoflurano na exocitose de vesículas sinápticas em junção neuromuscular de diafragma de camundongo [dissertação]. Belo Horizonte, BR: Universidade Federal de Minas Gerais; 2014.
16. ANVISA. Bulário eletrônico [Internet]. Brasília, DF: ANVISA; 2020 [citado 10 de setembro de 2020]. Disponível em: <https://consultas.anvisa.gov.br/#/bulario/q/?nomeProduto=SEVOFLURANO>.
17. U.S. FOOD AND DRUG ADMINISTRATION. Drugs @ FDA: FDA- Approved Drugs [Internet]. Silver Spring, MD: FOOD AND DRUG ADMINISTRATION; 2020 [citado 10 de setembro de 2020]. Disponível em: <https://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/daf/index.cfm?event=overview.process&AppNo=017624>.
18. ANVISA. Bulário eletrônico [Internet]. Brasília, DF: ANVISA; 2020 [citado 10 de setembro de 2020]. Disponível em: <https://consultas.anvisa.gov.br/#/bulario/q/?nomeProduto=ISOFLURANO>.
19. Ministério da Saúde. Listas de preços de medicamentos - Anvisa [Internet]. Brasília, DF: ANVISA; 2020 [citado 10 de setembro de 2020]. Disponível em: <http://antigo.anvisa.gov.br/listas-de-precos>.
20. Landoni G, Biondi-Zoccai G G L, Zangrillo A, Bignami E et al. Desflurane and Sevoflurane in Cardiac Surgery: A Meta-Analysis of Randomized Clinical Trials. *Journal of Cardiothoracic and Vascular Anesthesia*. 2007; 21(4): 502–511.
21. Landoni G, Fochi O, Torri G. Cardiac protection by volatile anaesthetics: a review. *Current Vascular Pharmacology*. 2008; 6(2):108-11.
22. Jones PM, Bainbridge D, Chu MWA, Fernandes PS, Fox SA, Iglesias I, et al. Comparison of isoflurane and sevoflurane in cardiac surgery: a randomized non-inferiority comparative effectiveness trial. [Internet]. London, UK: Canadian Journal of Anesthesia; 2016 [citado em 28 Jun 2019]. Disponível em:

- https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5023754/pdf/12630_2016_Article_706.pdf.
23. Bennett SR, Griffin SC. Sevoflurane versus isoflurane in patients undergoing valvular cardiac surgery. *Journal Cardiothoracic Vascular Anesthesia*. 2001;15(2):175–8.
 24. Delphin E, Jackson D, Gubenko Y, Botea A, Esrig B, Fritz W, et al. Sevoflurane provides earlier tracheal extubation and assessment of cognitive recovery than isoflurane in patients undergoing off-pump coronary artery bypass surgery. *Journal Cardiothoracic Vascular Anesthesia*. 2007;21(5):690–5.
 25. Zorrilla-Vaca A, Núñez-Patiño RA, Torres V, Salazar-Gomez Y. The Impact of Volatile Anesthetic Choice on Postoperative Outcomes of Cardiac Surgery: A Meta-Analysis. *BioMed Research International*. 2017.
 26. Kleinbaum DG, Sullivan KM, Barker ND. *ActivEpi companion textbook* [internet]. New York, US: Springer; 2003 [citação desconhecida]. Disponível em: http://www.kmpk.ugm.ac.id/images/Semester_1/Epidemiologi/TUTORIAL_D.G.Kleinbaum%20-%20ActivEpi%20Companion%20Textbook.pdf.
 27. Rosenbaum PR. *Observation and Experiment: An introduction to Causal Inference*. Cambridge, MA: Harvard University Press; 2017.
 28. Gordis, L. *Epidemiology*. 5ª edição. Philadelphia, PA: Elsevier; 2014.
 29. Luiz RR, Struchiner CJ. Inferência causal em epidemiologia: o modelo de respostas potenciais [Internet]. Rio de Janeiro, BR: Editora FIOCRUZ; 2002 [citado 13 de setembro de 2020]. Disponível em: <http://books.scielo.org/id/p2qh6>.
 30. McCaffrey DF, Griffin BA, Almirall D, Slaughter ME, Ramchand R, Burgette LF. A Tutorial on Propensity Score Estimation for Multiple Treatments Using Generalized Boosted Models [internet]. National Institutes of Health; 2014 [citado em 01 Jul 2020]. Disponível: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3710547/pdf/nihms461153.pdf>.
 31. Vaitsman, J; Paes-Souza, R. Avaliação de Políticas e Programas do MDS Resultados - PDF Free Download [Internet]. Brasília, DF: Ministério do Desenvolvimento Social e Combate à Fome; 2007 [citado 13 de setembro de 2020]. Disponível em: <https://docplayer.com.br/8232242-Avaliacao-de-politicas-e-programas-do-mds-resultados.html>.
 32. Zanutto E; Lu B; Hornik R. Using Propensity Score Subclassification for Multiple Treatment Doses to Evaluate a National Antidrug Media Campaign. Washington, US: *Journal of Educational and Behavioral Statistics*; 2005.
 33. Guo S, Fraser MW. *Propensity score analysis: statistical methods and applications*. Second edition. Los Angeles: SAGE; 2015.

34. Zanini A. Regressão logística e redes neurais artificiais: um problema de estrutura de preferência do consumidor e classificação de perfis de consumo [dissertação]. [Juiz de Fora, BR: Universidade Federal de Juiz de Fora; 2007. Disponível em: https://www2.ufjf.br/poseconomia//files/2010/01/td_007_20071.pdf.
35. Yu Y, Li H, Sun X, Su P, Wang T, Liu Y, et al. The alarming problems of confounding equivalence using logistic regression models in the perspective of causal diagrams [internet]. London, UK: BMC Medical Research Methodology, 2017. Disponível em: <https://doi.org/10.1186/s12874-017-0449-7>.
36. Robins JM, Hernán MA, Brumback B. Marginal structural models and causal inference in epidemiology. Boston, US: Epidemiology; 2000.

ANEXOS

ANEXO A



PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

Título da Pesquisa: Análise da efetividade do sevoflurano comparado ao isoflurano em cirurgia cardíaca

Pesquisador: Bernardo Rangel Tura

Área Temática:

Versão: 1

CAAE: 26255119.0.0000.5272

Instituição Proponente: Instituto Nacional de Cardiologia - INC

Patrocinador Principal: Instituto Nacional de Cardiologia - INC

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 3.741.164

Apresentação do Projeto:

Projeto de dissertação de mestrado do programa de pós-graduação em avaliação de tecnologias em saúde, de Iane Coutinho.

As doenças cardiovasculares são a principal causa de mortalidade no Brasil e no mundo. Alguns tipos de patologia desse grupo necessitam de tratamento cirúrgico, que consiste em uma intervenção de alto custo e de grande porte, podendo apresentar complicações relacionadas ao período pré-operatório e ao procedimento cirúrgico em si. Em cirurgias de revascularização do miocárdio, a principal causa de morbimortalidade são as complicações pulmonares, sendo o procedimento anestésico um dos fatores que podem ocasionar esse tipo de complicação. Dos medicamentos anestésicos inalatórios, os medicamentos que se destacaram são o sevoflurano e o isoflurano, entretanto o sevoflurano é o mais utilizado. A preferência pelo sevoflurano ainda não tem um motivo bem definido e além disso, não existem dados suficientes que possam dar suporte à potencial superioridade do sevoflurano em relação ao isoflurano. O objetivo do presente estudo consiste em analisar a efetividade do sevoflurano comparado ao isoflurano em cirurgia cardíaca. Para alcançar o objetivo do estudo serão analisados dos seguintes desfechos: morte, tempo de internação, tempo de permanência em UTI, tempo de permanência em ventilação mecânica e incidência de pneumonia. Trata-se uma coorte retrospectiva. O cenário do estudo será o Instituto Nacional de Cardiologia, situado no município do Rio de Janeiro e a população será composta por todos os indivíduos submetidos a cirurgia cardíaca no período de 2012 a 2013. Os dados

Endereço: Rua das Laranjeiras 374 - 5º andar

Bairro: Laranjeiras

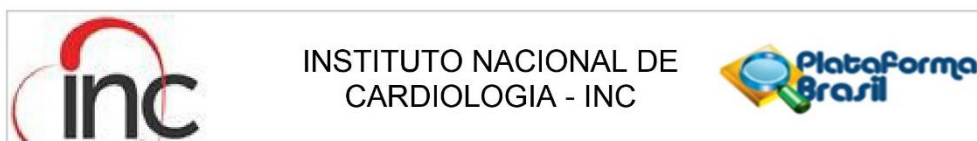
CEP: 22.240-006

UF: RJ

Município: RIO DE JANEIRO

Telefone: (21)3037-2307

E-mail: cepinclaranjeiras@gmail.com



Continuação do Parecer: 3.741.164

necessários para realização do estudo serão extraídos da base de dados da Unidade De Terapia Cardiointensiva Cirúrgica (UTCIC) e dos prontuários dos pacientes. Será realizado o pareamento pelo método do vizinho mais próximo com auxílio do escore de propensão para composição dos grupos de tratados e não tratados. Os desfechos escolhidos serão analisados por meio da estimativa do efeito médio da intervenção no grupo não tratado, estimativa do efeito médio da intervenção no grupo tratado e estimativa de efeito médio da intervenção. As análises serão realizadas no software estatístico Stata, versão 15.1 (StataCorp 2017).

Objetivo da Pesquisa:

Objetivo Primário:

Analisar a efetividade do sevoflurano comparado ao isoflurano em cirurgia cardíaca.

Hipótese:

A hipótese do presente estudo é que há efetivamente diferença nos desfechos apresentados pelos pacientes e que o sevoflurano é mais efetivo quando comparado ao isoflurano.

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

Riscos: O presente estudo não irá gerar riscos diretamente aos participantes, pois os dados que irão compor o estudo referem-se a uma intervenção já ocorrida. Esses dados serão coletados de uma base de dados já existente da Unidade De Terapia prontuários dos pacientes, o que pode gerar risco de quebra de confidencialidade dos dados. Entretanto, esta anexado no cadastro de pesquisa um documento onde garanto a confidencialidade dos dados que serão extraídos.

Benefícios:

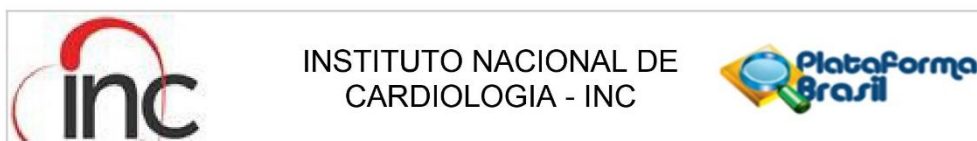
Os resultados obtidos pelo presente estudo poderão embasar melhor a prática clínica dos profissionais de saúde fornecendo uma intervenção eficiente e que apresenta desfechos satisfatórios.

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

As informações necessárias para realização do presente estudo serão coletadas da ficha anestésica, que fica armazenada nos prontuários dos pacientes e do banco de dados Unidade de Terapia Cardiointensiva Cirúrgica (UTCIC).

Serão estudados 1.000 pacientes, sendo 393 do grupo denominado não tratado (anestesia com Isoflurano) e 607 do grupo tratado (anestesia com Sevoflurano).

Endereço: Rua das Laranjeiras 374 - 5º andar
Bairro: Laranjeiras **CEP:** 22.240-006
UF: RJ **Município:** RIO DE JANEIRO
Telefone: (21)3037-2307 **E-mail:** cepinclaranjeiras@gmail.com



Continuação do Parecer: 3.741.164

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

Foi solicitada dispensa de TCLE, já que o presente estudo é uma coorte retrospectiva, ou seja, não intervencionista e que não necessita a coleta de dados diretamente aos pacientes. Será um levantamento realizado a partir de uma base de dados e do prontuário dos pacientes, que não irá interferir na intervenção recebida pelo paciente e não irá gerar risco físico ou biológico para o paciente. Por se tratar de uma base dos anos de 2012 e 2013, existe risco de perda de segmento ou morte, não sendo possível entrar em contato com todos os participantes do estudo. O risco que o estudo está suscetível é o de quebra de confidencialidade dos dados. Entretanto, está anexado no cadastro de pesquisa um documento onde o pesquisador garante a confidencialidade dos dados que serão extraídos (TCUD).

Foi apresentado termo de anuência da da chefia do serviço.

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

Não há pendências.

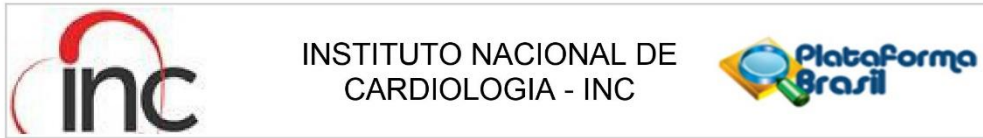
Considerações Finais a critério do CEP:

Conforme Resolução CNS/MS 466/12 Capítulo XI Item 2.d cabe ao pesquisador responsável elaborar e apresentar os relatórios parciais e final ao Comitê de Ética em que foi submetido o projeto.

Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:

Tipo Documento	Arquivo	Postagem	Autor	Situação
Informações Básicas do Projeto	PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_DO_PROJETO_1478783.pdf	28/11/2019 08:02:29		Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	Projeto_completo.docx	27/11/2019 21:52:26	Bernardo Rangel Tura	Aceito
Folha de Rosto	folha_de_Rosto.pdf	26/11/2019 15:00:12	Bernardo Rangel Tura	Aceito
Outros	Avaliacao_Comissao_cientifica.pdf	26/11/2019 14:53:17	Bernardo Rangel Tura	Aceito
Outros	Formulario_ciencia.pdf	26/11/2019 14:52:41	Bernardo Rangel Tura	Aceito
Orçamento	Orcamento.docx	26/11/2019 14:46:07	Bernardo Rangel Tura	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de	Dispensa_TCLE.pdf	26/11/2019 14:42:27	Bernardo Rangel Tura	Aceito

Endereço: Rua das Laranjeiras 374 - 5º andar
Bairro: Laranjeiras **CEP:** 22.240-006
UF: RJ **Município:** RIO DE JANEIRO
Telefone: (21)3037-2307 **E-mail:** cepinclaranjeiras@gmail.com



Continuação do Parecer: 3.741.164

Ausência	Dispensa_TCLE.pdf	26/11/2019 14:42:27	Bernardo Rangel Tura	Aceito
Outros	TCUD.pdf	25/11/2019 17:05:35	Bernardo Rangel Tura	Aceito
Cronograma	Cronograma.docx	25/11/2019 16:58:17	Bernardo Rangel Tura	Aceito

Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

Não

RIO DE JANEIRO, 03 de Dezembro de 2019

Assinado por:
Eduardo Vera Tibiriçá
(Coordenador(a))

Endereço: Rua das Laranjeiras 374 - 5º andar
Bairro: Laranjeiras **CEP:** 22.240-006
UF: RJ **Município:** RIO DE JANEIRO
Telefone: (21)3037-2307 **E-mail:** cepinclaranjeiras@gmail.com

ANEXO B



**MINISTÉRIO DA SAÚDE
SECRETARIA DE ATENÇÃO A SAÚDE
INSTITUTO NACIONAL DE CARDIOLOGIA
COMISSÃO CIENTÍFICA**

FORMULÁRIO DE AVALIAÇÃO DE PROJETO DE PESQUISA

Título do Projeto: Análise da efetividade do sevoflurano comparado ao isoflurano em cirurgia cardíaca

Investigador (es): Iane Coutinho

Equipe de projeto: Bernardo Tura, Braulio Santos

Data Avaliação: 05 novembro de 2019

1. A pesquisa envolve seres humanos/pacientes? **Sim (revisão de prontuário)**
2. O objetivo do projeto e pesquisa está claro? **Sim. Tem relevância clínica ou científica? Sim.**
3. A hipótese do trabalho está bem formulada e tem relevância? **Sim.**
4. Há adequação do desenho do estudo com objetivo e hipótese formulados? **Sim.**
5. Foi apresentado orçamento detalhado e indicação de recursos financeiros? **Sim.**
6. Foi apresentado cronograma de execução do projeto? **Sim.**
7. No caso de projeto envolvendo seres humanos, foi anexado Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE)? **Anexada dispensa.**
8. Está presente telefone e email de contato do pesquisador principal? **Sim. Foi informado Currículo Lattes ou link para acesso do pesquisador principal e dos demais participantes da equipe? Do autor principal.**

9. Está anexada ciência da chefia do setor aonde os pacientes serão recrutados ou onde será executado? Não se aplica.

10. Observações adicionais: Dissertação de mestrado sob orientação do Dr Bernardo Tura e Braulio Santos.

RESULTADO DA AVALIAÇÃO

Parecer Geral:

- Liberado para a tomada de ciência do Diretor do INC
- Pendente. (precisa de modificações)
- Não aprovado
- Outros:


Helena Cramer Veiga Rey
Coordenadora da Comissão Científica


Aurora Felice Castro Issa
Coordenadora Hospitalar


João Manoel de Almeida Pedroso
Diretor Geral