

## EVIDÊNCIA ATUAL DA PROTAMINA EM CIRURGIA CAROTÍDEA

### CURRENT EVIDENCE OF PROTAMINE IN CAROTID SURGERY

Eduardo Silva<sup>1</sup>, Mafalda Correia<sup>1</sup>, Celso Nunes<sup>1</sup>, Vânia Constâncio<sup>1</sup>, Joana Silva<sup>1</sup>, Pedro Lima<sup>1</sup>, Joana Moreira<sup>1</sup>, Manuel Fonseca<sup>1</sup>

1. Serviço de Angiologia e Cirurgia Vascular; Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra; Coimbra; Portugal

Recebido em: 18/09/2021

Aceite para publicação em: 19/11/2021

### RESUMO

**Introdução e Objetivos:** A administração de heparina constitui um passo standardizado na cirurgia carotídea dada a redução de complicações tromboembólicas no período perioperatório. Esta prática não está livre de riscos visto que as complicações hemorrágicas estão associadas a um aumento de reintervenções. Historicamente, a protamina, enquanto agente capaz de reverter os efeitos anticoagulantes da heparina, tem gerado controvérsia pela alegada associação a trombose carotídea e AVC.

Este artigo tem como objetivo rever a literatura publicada sobre a reversão com protamina na cirurgia carotídea.

**Métodos:** Com recurso à plataforma *Pubmed* foram selecionados todos os artigos publicados desde janeiro de 2010 até à presente data tendo sido selecionados 10 artigos, onde se incluem duas meta-análises, uma revisão sistemática e seis estudos observacionais multicêntricos de larga escala, num total de 96.708 doentes. Procurou-se avaliar o risco de enfarte, AVC ou morte, bem como as complicações hemorrágicas com a administração de protamina.

**Resultados:** De entre os artigos selecionados, seis avaliaram o efeito da protamina durante endarterectomia carotídea, três no *stenting* carotídeo transfemoral e um no *stenting* transcarotídeo (TCAR).

Nos doentes submetidos a endarterectomia, todos os estudos demonstraram uma diminuição estatisticamente significativa na redução de complicações hemorrágicas nos doentes em que se administrou protamina, nomeadamente com redução nas reintervenções e na necessidade de transfusões, não tendo sido relatado em nenhum destes estudos uma diferença estatisticamente significativa na mortalidade, ocorrência de AVC ou enfarte. O único estudo que analisou a utilização da protamina no TCAR obteve resultados semelhantes aos da endarterectomia.

O uso de protamina no *stenting* carotídeo transfemoral, não demonstrou diferenças na incidência de AVC, enfarte, morte ou redução de complicações hemorrágicas em estudos observacionais, no entanto, relacionou-se a um aumento de AVC aos 30 dias numa revisão sistemática.

Analisando os doentes submetidos a reintervenção cirúrgica concluiu-se que independentemente do uso de protamina, houve um aumento estatisticamente significativo no enfarte, AVC e morte.

**Conclusão:** A reversão com protamina na cirurgia carotídea mostrou-se eficaz e segura, à luz da evidência científica publicada na última década. Não se observou um aumento de eventos trombóticos e a diminuição das complicações hemorrágicas, devem contrariar a controvérsia relacionada com o uso de protamina resultante de estudos históricos com base em análises de amostras de pequenas dimensões ou na experiência da própria instituição. Os estudos reforçam a importância da administração rotineira de protamina na abordagem carotídea.

### Palavras-chave

Protamina; Cirurgia Carotídea; Endarterectomia carotídea; *Stenting* carotídeo

---

\*Autor para correspondência.

Correio eletrónico: eduardodmgsilva@gmail.com (E. Silva).

### ABSTRACT

**Introduction and Objectives:** Heparin administration is a standardized step in carotid surgery due to the reduced thromboembolic complication rate during perioperative period. This practice is not free of risks since hemorrhagic complications are associated with a need of reinterventions. Historically, protamine, as an agent capable of reverting the anticoagulant effects of heparin has raised controversy due to its association with carotid thrombosis and stroke. This article aims to review the published literature about the role of protamine reversal in carotid surgery.

**Methods:** Using Pubmed, 10 articles published from January 2010 until the present date were selected, including two meta-analysis, one systematic review and six large-scale multicentric observational studies, in a total of 96.708 patients. The aim of this study was to identify the risk of myocardial infarction, stroke and death, as well as hemorrhagic complications after the administration of protamine.

**Results:** Six of the selected articles focused on the effects of protamine during carotid endarterectomy, three on transfemoral carotid stenting and one on transcarotid stenting (TCAR).

All the studies related to patients undergoing carotid endarterectomy where protamine had been administered, showed a statistically significant reduction in bleeding rate with a reduction in the number of patients undergoing surgical reintervention and the number of blood transfusions required. There was no statistical difference in the rate of myocardial infarction, stroke and death. The only study that analyzed the use of protamine on TCAR showed similar results to endarterectomy.

Observational studies showed no differences in the incidence of stroke, myocardial infarction, death and bleeding complications with the use of protamine on transfemoral carotid stenting, yet a systematic review identified protamine as a risk factor for higher 30-day stroke rate.

Patients submitted to surgical reinterventions showed higher rates of stroke, myocardial infarction and death, independently of the administration of protamine.

**Conclusion:** The scientific data published on the last decade supports the safety of protamine reversal during carotid surgery, lowering hemorrhagic complications without showing an increase in thrombotic events. This is supported by meta-analysis and large-scale observational studies, going against the historical controversy surrounding protamine usage based on small sample analysis and local experience.

#### Keywords

Protamine; Carotid Surgery; Carotid endarterectomy; Carotid stenting

### INTRODUÇÃO

A administração de heparina tem o objetivo de diminuir o risco de eventos tromboembólicos, quer durante a clampagem carotídea na endarterectomia, quer durante o *stenting*, sendo considerada um passo standardizado na prática clínica<sup>(1-3)</sup>.

A protamina é um péptido catiónico que quando administrado por via endovenosa liga-se à heparina (anião), formando um complexo inativo e estável que inibe a ação da heparina e, por isso, as suas propriedades anticoagulantes. A protamina tem um tempo de ação rápido, neutralizando a heparina em cerca de 5 minutos após a sua administração, e uma semivida curta (10 minutos), sendo que 1 mg de protamina inibe, aproximadamente, 140 unidades de heparina<sup>(4, 5)</sup>.

Paradoxalmente, quando administrada em dose excessiva, a protamina possui efeito anticoagulante, pela interação com a função plaquetária e interferência com a cascata de coagulação<sup>(6)</sup>.

O uso de protamina tem gerado controvérsia pela descrição de efeitos adversos, como trombose carotídea, enfarte ou AVC, bem como reações anafiláticas e hipertensão pulmonar. Por outro lado, os seus proponentes defendem que a sua utilização reduz os efeitos hemorrágicos adversos inerentes à heparina, sem aumentar o risco de AVC ou de outras complicações trombóticas<sup>(7)</sup>.

O objetivo desta revisão é avaliar a segurança e a eficácia da reversão com protamina durante a intervenção carotídea, com base na literatura publicada na última década.

## MÉTODOS

### Pesquisa da Literatura Publicada

Com recurso à base de dados *Pubmed* pesquisaram-se artigos com as palavras-chave “*carotid*” e “*protamine*”, obtendo-se um total de 115 resultados publicados entre 1968 e 2021. Posteriormente, restringiram-se os critérios de pesquisa de modo a incluir apenas os artigos publicados na última década (janeiro 2010 até junho 2021), os quais foram considerados como constituindo uma representação daquilo que é a prática clínica e a evidência científica mais atual sobre este tema, obtendo-se um total de 44 artigos.

### Critérios de Inclusão

Incluíram-se apenas estudos publicados em inglês. Após revisão dos artigos selecionados, com base no título e *abstract*, foram excluídos estudos com modelos *in vitro* e/ou em modelos animais.

Os estudos onde foi avaliado o efeito da reversão com protamina na cirurgia carotídea após administração de heparina, nomeadamente os relativos a complicações trombóticas ou hemorrágicas, risco de morte, AVC ou enfarte ou ainda taxa de reintervenção cirúrgica, foram submetidos a análise integral do texto. Após o processo de revisão foram incluídos neste trabalho 10 artigos, entre os quais duas meta-análises, uma revisão sistemática e seis estudos observacionais multicêntricos de larga escala.

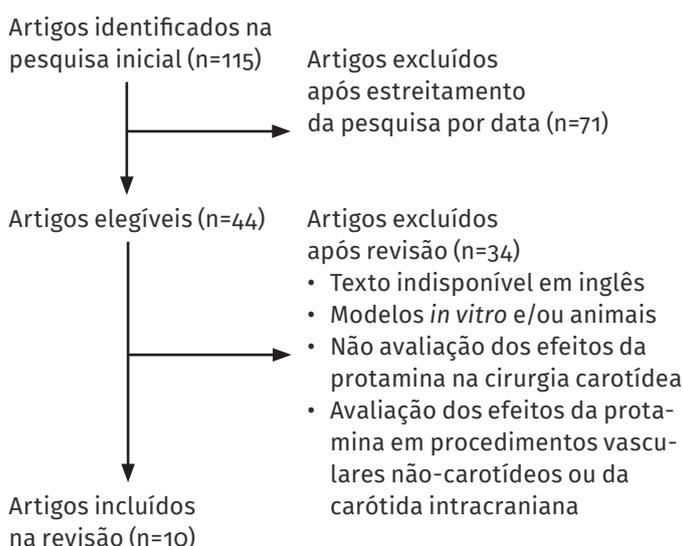


Figura 1 Fluxograma da pesquisa bibliográfica e seleção de artigos.

## DISCUSSÃO E RESULTADOS

Da literatura publicada na última década houve um maior foco no estudo do papel da protamina na endarterectomia carotídea, sendo a informação relativa a procedimentos endovasculares (transcarotídeos e transfemorais) mais escassa. De entre os artigos selecionados, seis avaliaram os efeitos da protamina na endarterectomia carotídea, três no *stenting* carotídeo transfemoral e um no *stenting* transcarotídeo (TCAR).

### Reversão com protamina na endarterectomia carotídea

A administração sistêmica de heparina durante a endarterectomia precede a clampagem da carótida, visando diminuir o risco de trombose e embolia arterial. No entanto, o *timing* da administração de protamina é menos consensual. Nos estudos em que é feita referência ao momento de administração de protamina, esta é realizada após a desclampagem da carótida.

Entre as principais complicações do uso da protamina analisadas estão a ocorrência de eventos tromboembólicos (AVC, morte ou enfarte) ou hemorrágicos e a necessidade de reintervenção cirúrgica.

Todos os artigos selecionados avaliaram a incidência de AVC (0%-1,6% vs 0,5%-2%) e 5 estudos avaliaram a incidência de enfarte (0%-1,1% vs 0,06%-1,1%) e de morte intra-hospitalar (0%-1,2% vs 0%-1,7%), com ou sem reversão com protamina, respetivamente. Foram incluídos doentes com doença carotídea sintomática e assintomática, não tendo sido feita a distinção nos estudos incluídos relativamente à técnica cirúrgica utilizada, nem ao modo de encerramento (direto vs *patch* carotídeo). Em nenhum destes estudos se identificaram diferenças estatisticamente significativas relativamente a estas complicações (TABELA 1-3).

Por outro lado, todos os artigos demonstraram uma redução estatisticamente significativa no risco de complicações hemorrágicas após administração de protamina, nomeadamente na redução do número de reintervenções (0%-1,7% vs 1,4%-4,7%, com ou sem protamina, respetivamente) (TABELA 4). Dois estudos de (Stone D.H. et al.), verificaram que, independentemente da administração de protamina, os doentes submetidos a reintervenções apresentavam maior risco de enfarte (4 a 7 vezes), AVC (7 a 8 vezes) e mortalidade hospitalar (13 a 30 vezes), além de uma duplicação no tempo de internamento<sup>(7,8)</sup>.

TABELA 1 Uso de protamina e risco de AVC após endarterectomia carotídea.

	AVC		P
	Protamina	Sem Protamina	
Stone et al <sup>8</sup> , 2010	0,78%	1,15%	0,20
Patel et al <sup>9</sup> , 2013	1,10%	1,00%	0,74
Mazzalai et al <sup>10</sup> , 2013	0,00%	0,50%	0,27
Newhall et al <sup>1</sup> , 2016	1,59%	2,02%	0,43
Kakisis et al <sup>11</sup> , 2016	1,50%	1,90%	0,07
Stone et al <sup>7</sup> , 2020	0,96%	1,10%	0,20

TABELA 2 Uso de protamina e risco de enfarte após endarterectomia carotídea.

	Enfarte		P
	Protamina	Sem Protamina	
Stone et al <sup>8</sup> , 2010	1,10%	0,91%	0,51
Patel et al <sup>9</sup> , 2013	1,10%	1,10%	>0,99
Mazzalai et al <sup>10</sup> , 2013	0,00%	0,06%	0,69
Newhall et al <sup>1</sup> , 2016	0,10%	0,10%	0,67
Stone et al <sup>7</sup> , 2020	0,68%	0,83%	0,023

TABELA 3 Uso de protamina e risco de morte após endarterectomia carotídea.

	Morte		P
	Protamina	Sem Protamina	
Stone et al <sup>8</sup> , 2010	0,23%	0,32%	0,57
Patel et al <sup>9</sup> , 2013	1,10%	1,00%	0,74
Mazzalai et al <sup>10</sup> , 2013	0,00%	0,00%	-
Newhall et al <sup>1</sup> , 2016	1,20%	1,70%	0,56
Stone et al <sup>7</sup> , 2020	0,20%	0,21%	0,70

TABELA 4 Uso de protamina e risco de hemorragia com necessidade de reintervenção após endarterectomia carotídea.

	Hemorragia com necessidade de reintervenção		P
	Protamina	Sem Protamina	
Stone et al <sup>8</sup> , 2010	0,64%	1,66%	0,001
Patel et al <sup>9</sup> , 2013	0,60%	1,44%	0,001
Mazzalai et al <sup>10</sup> , 2013	0,00%	4,70%	0,001
Newhall et al <sup>1</sup> , 2016	1,70%	3,50%	0,004
Kakisis et al <sup>11</sup> , 2016	1,10%	3,60%	0,008
Stone et al <sup>7</sup> , 2020	0,70%	1,40%	<0,001

Dos estudos incluídos nesta revisão, três procuraram dividir os cirurgiões em 3 grupos: os que “raramente” utilizavam a reversão com protamina (<10% das intervenções), os que utilizavam de forma “seletiva” (10–80% das intervenções) e os que utilizavam de forma “rotineira” (>80% das intervenções) (TABELA 5). Numa análise de grupos, Patel R.B. et al. verificaram que os cirurgiões que utilizavam a reversão com protamina de forma “rotineira” tiveram uma redução, estatisticamente significativa ( $p < 0,001$ ), no número de complicações hemorrágicas a necessitar de reintervenção (0,5%), quando comparado com os cirurgiões que utilizavam a protamina “seletivamente” (1,4%) ou “raramente” (1,5%), não se identificando uma diferença estatisticamente significativa na incidência de enfarte, AVC ou morte entre os três grupos<sup>(9)</sup>.

TABELA 5 Frequência do uso de protamina entre cirurgiões.

	Modo de Uso de Protamina		
	Raramente (<10%)	Seletivamente (10–80%)	Rotineiramente (>80%)
Stone et al <sup>8</sup> , 2010	44,00%	18,00%	38,00%
Patel et al <sup>9</sup> , 2013	30,15%	30,15%	39,70%
Stone et al <sup>7</sup> , 2020	20,00%	30,00%	50,00%

Como se pode observar na TABELA 5, de entre os estudos selecionados, houve um incremento na proporção de cirurgiões a utilizar a protamina de forma “seletiva” ou “rotineira” ao longo da última década. Tal é suportado pelo aumento do uso da protamina em cirurgiões norte-americanos de 43% em 2003 para 62% em 2010<sup>(12)</sup>.

#### Reversão com protamina no stenting carotídeo

Com a evolução dos procedimentos endovasculares, também na patologia carotídea, houve um número crescente de casos de stenting. O stenting transfemoral geralmente é realizado via punção percutânea da artéria femoral, enquanto que o stenting transcarotídeo é realizado por abordagem cirúrgica da carótida comum.

#### Stenting carotídeo transfemoral

Apesar do stenting carotídeo transfemoral ser feito geralmente por via percutânea, complicações do acesso ocorrem em 2,4% dos doentes e ainda que as complicações hemorrágicas sejam relativamente baixas, sabe-se que os doentes que necessitam de transfusões sanguíneas no período perioperatório têm uma maior taxa de AVC<sup>(2)</sup>.

Tal como na endarterectomia carotídea, procurou-se analisar a incidência de complicações tromboembólicas com a administração de protamina (AVC, morte ou enfarte), bem como de complicações hemorrágicas. Dois dos estudos incluídos<sup>(2, 13)</sup> não relataram diferenças estatisticamente significativas a nível da incidência de AVC, morte ou enfarte, nem diferenças em termos de risco hemorrágico<sup>(2, 13)</sup> (TABELA 6) no entanto, um deles verificou um aumento no número de transfusões sanguíneas nos doentes que realizaram protamina. Os autores sugerem que este achado se deve ao facto da protamina ter sido administrada a doentes que já tinham uma complicação hemorrágica<sup>(13)</sup>

TABELA 6 Efeitos da reversão com protamina no *stenting* carotídeo transfemoral.

Outcomes do <i>stenting</i> transfemoral	Mcdonald J. S. et al (2013)		
	Protamina	Sem Protamina	P
Morte	1,3%	0,4%	0,12
AVC	3,8%	3,6%	0,77
Enfarte	2,0%	1,3%	0,29
Hemorragia a necessitar de reintervenção	0,4%	0,2%	0,57
Hemorragia a necessitar de transfusão	1,4%	0,2%	0,05
Outcomes do <i>stenting</i> transfemoral	Liang P. et al (2020)		
	Protamina	Sem Protamina	P
Morte	0,9%	0,8%	0,63
AVC	1,8%	2,3%	0,22
Enfarte	0,5%	0,4%	0,67
Hemorragia a necessitar de reintervenção	0,9%	0,5%	0,05
Hemorragia a necessitar de transfusão	1,2%	1,2%	0,78

Numa sub-análise, Liang P. et al. avaliaram apenas os doentes com estenoses carotídeas sintomáticas, sendo que se obteve uma redução estatisticamente significativa na ocorrência de AVC (2% vs 3,2%) e de AVC ou morte (3% vs 4,3%) nos doentes com reversão com protamina ou sem reversão, respetivamente. Os autores não conseguiram justificar o motivo deste achado, uma vez que não se verificaram diferenças a nível do risco hemorrágico<sup>(2)</sup>.

Neste mesmo estudo, não foram identificadas diferenças significativas em termos de complicações tromboembólicas ou hemorrágicas nos doentes com estenoses assintomáticas (TABELA 7).

TABELA 7 Comparação do efeito da protamina entre doentes com estenose sintomática e assintomática no *stenting* carotídeo transfemoral<sup>2</sup>.

Outcomes do <i>stenting</i> transfemoral	Estenose Carotídea Sintomática		
	Protamina	Sem Protamina	P
Morte ou AVC	3,0%	4,3%	0,048
AVC	2,0%	3,2%	0,05
Morte	1,3%	1,3%	0,87
Enfarte	0,6%	0,9%	0,39
Hemorragia a necessitar de reintervenção	0,8%	0,5%	0,35
Hemorragia a necessitar de transfusão	1,0%	1,5%	0,25
Outcomes do <i>stenting</i> transfemoral	Estenose Carotídea Assintomática		
	Protamina	Sem Protamina	P
Morte ou AVC	1,6%	1,0%	0,28
AVC	1,5%	0,7%	0,16
Morte	0,2%	0,2%	>0,99
Enfarte	0,4%	0,2%	0,65
Hemorragia a necessitar de reintervenção	1,2%	0,6%	0,20
Hemorragia a necessitar de transfusão	1,4%	1,0%	0,49

Dos artigos incluídos, apenas uma revisão sistemática considerou a administração de protamina como um fator de risco para AVC aos 30 dias, no entanto este trabalho teve em conta unicamente fatores de risco para AVC nos doentes submetidos a *stenting* carotídeo, não avaliando o risco hemorrágico ou de outras complicações após a reversão com protamina<sup>(14)</sup>. Uma das críticas feita em relação a alguns dos fatores que se consideraram como sendo de risco para AVC, foi o facto de não se conseguir precisar se este risco se deveu à exposição a estes fatores ou às circunstâncias da sua ocorrência, nomeadamente à administração de protamina em doentes com risco hemorrágico elevado ou à presença de múltiplas comorbilidades.

À semelhança do que se observou na endarterectomia carotídea, doentes com complicações hemorrágicas submetidos a reintervenção tiveram uma incidência três vezes superior de morte ou AVC<sup>(2)</sup>. Alguns autores advogam que na endarterectomia este facto se deva à isquemia cerebral durante a re-clampagem carotídea.

No *stenting* transfemoral as complicações hemorrágicas tipicamente ocorrem no local do acesso, pelo que a manipulação da carótida não é necessária durante uma reintervenção. *Liang P. et al.* verificaram que não só os doentes submetidos a reintervenção cirúrgica, mas também aqueles que tiveram necessidade de receber transfusões sanguíneas apresentavam um aumento da incidência de AVC, pelo que sugeriram que a anemia e a instabilidade hemodinâmica poderiam ser outras das causas que justificam um aumento de AVCs no período perioperatório.

### Stenting transcarotídeo (TCAR)

No *stenting* carotídeo transfemoral é possível a utilização de dispositivos de proteção embólica, o que pode aumentar o risco de tromboembolização. O TCAR mudou o paradigma da abordagem endovascular da carótida evitar a manipulação do arco aórtico<sup>(16)</sup>.

Um estudo que comparou o *stenting* transcarotídeo com o *stenting* transfemoral verificou que o transcarotídeo está associado a uma diminuição significativa do risco de AVC ou morte, apesar de um maior risco de complicações do acesso que resultou num maior número de reintervenções cirúrgicas quando comparado com o transfemoral<sup>(17)</sup>.

Da bibliografia publicada na última década, apenas um artigo de 2020 avaliou o impacto do uso da protamina no TCAR, verificando-se uma diminuição estatisticamente significativa nas complicações hemorrágicas, bem como nas hemorragias a necessitar de reintervenção ou transfusão<sup>(16)</sup>. Em relação ao risco de morte, AVC ou enfarte não se verificaram diferenças estatisticamente significativas com o uso da protamina, no entanto, à semelhança da endarterectomia carotídea, houve uma tendência para a diminuição do número de AVC, provavelmente decorrente da diminuição do risco hemorrágico e do número de reintervenções, embora esta não tenha atingido significância estatística (TABELA 8).

Verificou-se ainda que cirurgiões que utilizaram protamina de forma “rotineira” (>80%) apresentaram uma diminuição estatisticamente significativa nas complicações hemorrágicas do acesso (2,8% vs 5,3%;  $p < 0,001$ ) e das complicações hemorrágicas a necessitar de reintervenção (0,9% vs 2,1%;  $p < 0,011$ ), quando comparados aos cirurgiões que utilizaram a protamina

TABELA 8 Efeitos da reversão com protamina no TCAR<sup>16</sup>.

Outcomes do TCAR	Protamina	Sem Protamina	P
Morte ou AVC	1,6%	2,2%	0,32
Morte	0,5%	0,7%	0,56
AVC	1,1%	2,0%	0,09
Enfarte	0,4%	0,8%	0,25
Complicações hemorrágicas	2,8%	8,3%	<0,001
Hemorragia a necessitar de reintervenção	1,0%	3,6%	<0,001
Hemorragia a necessitar de transfusão	1,2%	3,9%	<0,001

de forma seletiva (<80%), respetivamente. Não houve diferença estatisticamente significativa entre estes dois grupos em termos de morte e AVC, nem de complicações hemorrágicas a carecer de transfusão<sup>(16)</sup>.

### CONCLUSÃO

A bibliografia publicada na última década aponta no sentido da utilização rotineira da reversão com protamina, sobretudo durante procedimentos que envolvam abordagens cervicais como a endarterectomia carotídea e o TCAR, atendendo aos efeitos benéficos na diminuição do risco hemorrágico e no número de reintervenções, sem contribuir para um aumento nos eventos tromboembólicos ou na mortalidade. Deste modo, contraria-se a histórica controvérsia baseada em resultados institucionais de pequena dimensão.

Em relação ao *stenting* carotídeo transfemoral não se obtiveram diferenças estatisticamente significativas entre as complicações tromboembólicas e hemorrágicas com a reversão com protamina, provavelmente em resultado da ausência de necessidade de reabordar a carótida em caso de complicações do acesso. No entanto, os resultados do uso da protamina em doentes sintomáticos parece promissor na redução do risco de AVC, constituindo uma área de importância que deve ser analisada em estudos futuros.

Por último, importa salientar que a maioria dos artigos publicados consiste em estudos observacionais retrospectivos, pelo que a aparente eficácia e perfil de segurança da protamina poderão contribuir para que surjam mais estudos experimentais e prospetivos relativos a este tema, sobretudo na área da cirurgia endovascular onde a literatura é atualmente escassa.

### Conflitos de Interesse

Os autores declaram não haver conflitos de interesse.

### REFERÊNCIAS

1. Newhall KA, Saunders EC, Larson RJ, Stone DH, Goodney PP. Use of Protamine for Anticoagulation During Carotid Endarterectomy: A Meta-analysis. *JAMA Surg.* 2016;151(3):247-255.
2. Liang P, Motaganahalli R, Swerdlow NJ, Dansey K, Varkevisser RRB, Li C, et al. Protamine use in transfemoral carotid artery stenting is not associated with an increased risk of thromboembolic events. *J Vasc Surg.* 2021 Jan;73(1):142-150.e4.
3. McDonald JS, Kallmes DF, Lanzino G, Cloft HJ. Protamine does not increase risk of stroke in patients with elective carotid stenting. *Stroke.* 2013 Jul;44(7):2028-30.
4. Applefield D, Krishnan S. Protamine. [Updated 2020 May 24]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2021 Jan-.
5. Baracchini C, Ballotta E. The Benefit of Heparin Reversal With Protamine During Carotid Endarterectomy. *JAMA Surg.* 2016;151(3):255-256.
6. Boer C, Meesters MI, Veerhoek D, Vonk ABA. Anticoagulant and side-effects of protamine in cardiac surgery: a narrative review. *Br J Anaesth.* 2018 May;120(5):914-927.
7. Stone DH, Giles KA, Kubilis P, Suckow BD, Goodney PP, Huber TS, et al. Editor's Choice — Protamine Reduces Serious Bleeding Complications Associated with Carotid Endarterectomy in Asymptomatic Patients without Increasing the Risk of Stroke, Myocardial Infarction, or Death in a Large National Analysis. *Eur J Vasc Endovasc Surg.* 2020 Dec;60(6):800-807.
8. Stone DH, Nolan BW, Schanzer A, Goodney PP, Cambria RA, Likosky DS, et al. Vascular Study Group of Northern New England. Protamine reduces bleeding complications associated with carotid endarterectomy without increasing the risk of stroke. *J Vasc Surg.* 2010 Mar;51(3):559-64, 564.e1.
9. Patel RB, Beaulieu P, Homa K, Goodney PP, Stanley AC, Cronenwett JL, et al. Vascular Study Group of New England. Shared quality data are associated with increased protamine use and reduced bleeding complications after carotid endarterectomy in the Vascular Study Group of New England. *J Vasc Surg.* 2013 Dec;58(6):1518-1524.e1.
10. Mazzalai F, Piatto G, Toniato A, Lorenzetti R, Baracchini C, Ballotta E. Using protamine can significantly reduce the incidence of bleeding complications after carotid endarterectomy without increasing the risk of ischemic cerebral events. *World J Surg.* 2014 May;38(5):1227-32.
11. Kakisis JD, Antonopoulos CN, Moulakakis KG, Schneider F, Geroulakos G, Ricco JB. Protamine Reduces Bleeding Complications without Increasing the Risk of Stroke after Carotid Endarterectomy: A Meta-analysis. *Eur J Vasc Endovasc Surg.* 2016 Sep;52(3):296-307.
12. Naylor AR, Ricco JB, de Borst GJ, Debus S, de Haro J, Halliday A, et al. Editor's Choice — Management of Atherosclerotic Carotid and Vertebral Artery Disease: 2017 Clinical Practice Guidelines of the European Society for Vascular Surgery (ESVS). *Eur J Vasc Endovasc Surg.* 2018 Jan;55(1):3-81.
13. McDonald JS, Kallmes DF, Lanzino G, Cloft HJ. Protamine does not increase risk of stroke in patients with elective carotid stenting. *Stroke.* 2013 Jul;44(7):2028-30.
14. Khan M, Qureshi AI. Factors Associated with Increased Rates of Post-procedural Stroke or Death following Carotid Artery Stent Placement: A Systematic Review. *J Vasc Interv Neurol.* 2014 May;7(1):11-20.
15. Aronow HD, Gray WA, Ramee SR, Mishkel GJ, Schreiber TJ, Wang H. Predictors of neurological events associated with carotid artery stenting in high-surgical-risk patients: insights from the Cordis Carotid Stent Collaborative. *Circ Cardiovasc Interv.* 2010 Dec;3(6):577-84.
16. Liang P, Motaganahalli RL, Malas MB, Wang GJ, Eldrup-Jorgensen J, Cronenwett JL, Nolan BW, Kashyap VS, Schermerhorn ML. Protamine use in transcarotid artery revascularization is associated with lower risk of bleeding complications without higher risk of thromboembolic events. *J Vasc Surg.* 2020 Dec;72(6):2079-2087.
17. Schermerhorn ML, Liang P, Eldrup-Jorgensen J, et al. Association of Transcarotid Artery Revascularization vs Transfemoral Carotid Artery Stenting With Stroke or Death Among Patients With Carotid Artery Stenosis. *JAMA.* 2019;322(23):2313-2322.