

Aprotinina não influencia troponina I, NTproBNP e função renal em crianças operadas com circulação extracorpórea

High-dose aprotinin does not affect troponin I, N-Terminal pro-B-type natriuretic peptid and renal function in children submitted to surgical correction with extracorporeal circulation

Cesar Augusto FERREIRA¹, Walter Villela de Andrade VICENTE², Paulo Roberto Barbosa ÉVORA³, Alfredo José RODRIGUES⁴, Jyrson Guilherme KLAMT⁵, Ana Paula de Carvalho Panzeri CARLOTTI⁶, Fábio CARMONA⁷, Paulo Henrique MANSO⁸

RBCCV 44205-1127

Resumo

Objetivo: Avaliar se o uso de aprotinina em altas doses hemostáticas pode influenciar as funções miocárdicas, renais e metabólicas em crianças operadas com circulação extracorpórea (CEC).

Métodos: Estudo prospectivo randomizado em crianças de 30 dias a 4 anos de idade, submetidas à correção de cardiopatia congênita acianogênica, com CEC e divididas em dois grupos, um denominado Controle (n=9) e o outro, Aprotinina (n=10). Neste, a droga foi administrada antes e durante a CEC. As disfunções miocárdicas e multiorgânicas foram analisadas por marcadores clínicos e bioquímicos. Foram consideradas significantes as diferenças com $P < 0,05$.

Resultados: Os grupos foram semelhantes quanto às variáveis demográficas e intra-operatórias, exceto por maior

hemodiluição no Grupo Aprotinina. Não houve benefício quanto aos tempos de ventilação pulmonar mecânica, permanência no Centro de Terapia Intensiva Pediátrica (CTIP) e hospitalar, nem quanto ao uso de inotrópicos e função renal. A relação PaO_2/FiO_2 (pressão parcial de oxigênio arterial/fração inspirada de oxigênio) apresentou queda significativa com 24h PO, no Grupo Controle. As perdas sanguíneas foram semelhantes nos dois grupos. Os marcadores troponina I cardíaca (cTnI), fração MB da creatinofosfoquinase (CKMB), transaminase glutâmico-oxalacética (TGO) e fração amino-terminal do peptídeo natriurético tipo B (NT-proBNP) não apresentaram diferenças marcantes inter-grupos. A lactatemia e acidose metabólica pós-CEC foi maior no Grupo Aprotinina. Não houve complicações tromboembólicas, neurológicas ou de hipersensibilidade com o uso da aprotinina.

1. Doutor; Médico Assistente da Disciplina de Cirurgia Torácica e Cardiovascular do Departamento de Cirurgia e Anatomia do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo (HC FMRP-USP).
2. Professor Associado; Chefe da Disciplina de Cirurgia Torácica e Cardiovascular do Departamento de Cirurgia e Anatomia do HC FMRP-USP.
3. Professor Titular da Disciplina de Cirurgia Torácica e Cardiovascular do Departamento de Cirurgia e Anatomia do HC FMRP-USP.
4. Professor Doutor da Disciplina de Cirurgia Torácica e Cardiovascular do Departamento de Cirurgia e Anatomia do HC FMRP-USP.
5. Professor Doutor do Serviço de Anestesiologia do Departamento de Biomecânica, Medicina e Reabilitação do Aparelho Locomotor do HC FMRP-USP.

6. Professora Doutora; Chefe do Centro de Terapia Intensiva do Departamento de Pediatria do HC FMRP-USP.
7. Doutor; Médico Assistente do HC FMRP-USP.
8. Mestre; Assistente do HC FMRP-USP.

Trabalho realizado no Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto - Universidade de São Paulo. Ribeirão Preto, SP, Brasil.

Endereço para correspondência:
César Augusto Ferreira – Av. Bandeirantes, 3900, Campus Universitário - Monte Alegre - Ribeirão Preto, SP, Brasil. CEP: 14048-900.
E-mail: cesarmonica@directnet.com.br

Artigo recebido em 10 de maio de 2009
Artigo aprovado em 24 de setembro de 2009

Conclusão: A aprotinina em altas doses não influenciou significativamente nos marcadores séricos troponina I e NT-proBNP e de função renal, porém foi associado com maior hemodiluição, lactatemia e acidose metabólica.

Descritores: Procedimentos cirúrgicos cardiovasculares. Circulação extracorpórea. Aprotinina. Troponina I. Peptídeos natriuréticos.

Abstract

Objective: To evaluate if the use of hemostatic high-dose aprotinin seems influence to myocardial, renal and metabolic functions in children submitted to surgical correction with extracorporeal circulation (ECC). **Material and Methods** A prospective randomized study was conducted on children aged 30 days to 4 years submitted to correction of acyanogenic congenital heart disease with ECC and divided into two groups: Control (n=9) and Aprotinin (n=10). In the Aprotinin Group the drug was administered before and during ECC and the myocardial and multiorgan dysfunctions were analyzed on the basis of clinical and biochemical markers. Differences were considered to be significant when $P < 0.05$.

Results: The groups were similar regarding demographic

and intraoperative variables, except for a greater hemodilution in the Aprotinin Group. The drug had no benefit regarding time of mechanical pulmonary ventilation, permanence in the pediatric postoperative intensive care unit (ICU) and length of hospitalization, or regarding the use of inotropic drugs and renal function. The partial arterial oxygen pressure/inspired oxygen fraction ratio (PaO_2/FiO_2) was significantly reduced 24h after surgery in the Control Group. Blood loss was similar for both groups. Cardiac troponin I (cTnI), creatine kinase MB fraction (CKMB), serum glutamic-oxaloacetic transaminase (SGOT) and the aminoterminal fraction of natriuretic peptide type B (NT-proBNP) did not differ significantly between groups. Post-ECC blood lactate concentration and metabolic acidosis was more intense in the Aprotinin Group. There were no complications with the use of aprotinin.

Conclusion: High-dose aprotinin did not significant influence in serum markers troponin I, NT-proBNP and renal function, but did associated with hemodilution, blood lactate concentration and metabolic acidosis more intense.

Descriptors: Cardiovascular surgical procedures. Extracorporeal circulation. Aprotinin. Troponin I, Natriuretic peptides.

INTRODUÇÃO

As técnicas cirúrgicas e a abordagem multidisciplinar perioperatória utilizadas em crianças portadoras de cardiopatia congênita têm apresentado importantes avanços nos últimos anos, porém ainda com importantes riscos de disfunção sistêmica multiorgânica pós-perfusão, expressa por depressão miocárdica, disfunção vasomotora, insuficiências respiratória, renal e hepática, desajustes neurocognitivos e de regulação térmica, e sangramento por coagulopatia (síndrome da resposta inflamatória sistêmica - SRIS), desencadeada pela limitada biocompatibilidade dos materiais durante a circulação extracorpórea (CEC). Esses fatores podem determinar exposição a maior número de doadores de hemoderivados, tempo prolongado de hemostasia na sala de operações, necessidade de fechamento esternal tardio, com consequente prolongamento da ventilação mecânica e da estadia no Centro de Terapia Intensiva Pediátrica (CTIP), e preocupante morbi-mortalidade associada a elevados custos hospitalares [1-4].

O uso de aprotinina, um inibidor inespecífico de serina proteases constituída por cadeia polipeptídica de 6512 Daltons, hidrofílica e básica, cuja propriedade hemostática reduz perdas sanguíneas pós-CEC em crianças, foi uma das estratégias farmacológicas utilizadas para prevenir, evitar

ou combater a coagulopatia e as referidas complicações frequentes nesta população [1].

A propriedade hemostática da aprotinina expressa pela redução de perdas sanguíneas pós-CEC foi descoberta casualmente no Hospital Hammersmith, pois se investigava seu papel antiinflamatório com posologia denominada de alta dose, mensurado em unidades inibidoras de calicreína (UIC). Identificou-se que, embora concentrações plasmáticas de, aproximadamente, 50 a 125 UIC/ml (aproximadamente $1 \mu M$) inibam a plasmina, a inibição da calicreína, dos fatores de coagulação e da elastase neutrofílica requer concentrações maiores, de 200 a 400 UIC/ml (aproximadamente $4 - 8 \mu M$) [1]. Doses muito superiores a essas parecem bem toleradas, uma vez que não ocorreram efeitos colaterais em pacientes politraumatizados tratados com 17,5 milhões de UIC da droga, num período de 24h [5].

Nas doses hemostáticas, relataram-se efeitos antiinflamatórios da aprotinina [1], podendo amenizar a lesão de isquemia-reperfusão em diferentes órgãos, inclusive do coração [6]. A preservação e/ou recuperação da função miocárdica mediada por alta dose de Aprotinina, e expressa por menos suporte inotrópico nas primeiras 48h pós-CEC, foi demonstrada por Wippermann et al. [7], em 1999. Coube, por sua vez, a Broche et al. [8], em 2002, relataram a redução

da geração de radicais livres e do estresse oxidativo sistêmico, pela aprotinina, em crianças sob suporte cardiorrespiratório mecânico, com redução secundária da síndrome de baixo débito cardíaco e de arritmias, enquanto que Mössinger et al. [2], em 2003, demonstraram que a droga reduz índices de disfunção pulmonar e hemostática.

Não se demonstrara maior incidência de infarto miocárdico (IAM), insuficiência renal aguda (IRA) e acidente vascular cerebral (AVC) com aprotinina em adultos, até que um estudo observacional não aleatório relatou o oposto [9], inclusive estabelecendo maior mortalidade em 5 anos após cirurgia. Com os resultados do *Canadian BART study (Blood conservation using Anti-fibrinolytics: a Randomized Trial in a cardiac surgery population study)*, sugerindo aumento no risco de morte [10], a fabricação da aprotinina foi suspensa em novembro de 2007.

Os estudos pediátricos com aprotinina pecam por difícil interpretação, devido à ampla variação na posologia, à grande variabilidade do metabolismo e da ação antifibrinolítica da aprotinina em neonatos, à hemodiluição, à dispersão na idade das coortes estudadas nos diversos estudos e às diferentes intervenções cirúrgicas efetuadas, com consequente variabilidade nos tempos de CEC e tipo de cirurgia [2,3]. Há dados insuficientes para afirmar que a aprotinina é segura e eficaz em crianças [4], não obstante, dos 36 centros membros da *Pediatric Cardiac Intensive Care Society* (22 deles localizados nos Estados Unidos), 83% empregavam rotineiramente a droga em cirurgia cardíaca pediátrica, com CEC [11].

Não há estudos comprovando toxicidade e influência na morbidade e na mortalidade das altas doses hemostáticas de aprotinina em crianças operadas com CEC, principalmente na população mais susceptível de neonatos e lactentes. Não se observou maior risco de eventos tromboembólicos ou, mais recentemente, associação com disfunção renal, diálise, complicações neurológicas e mortalidade em crianças com o uso de aprotinina [1,3,12-14].

Questionou-se, também, se deveria ser suspenso o uso de aprotinina em cirurgia cardíaca pediátrica pela associação da droga com os efeitos adversos em adultos. A aplicação de dados de segurança em adultos para a prática pediátrica exige cautela e é de questionável validade, pois são duas populações distintas, com fatores de risco distintos, e drogas que têm maior risco de complicações em adultos podem ser seguras em crianças, e vice-versa. As perspectivas para futuros estudos pediátricos randomizados e controlados com aprotinina revelam-se limitadas no momento [4,15].

Com base no exposto, tendo em vista as implicações médico-legais da suspensão temporária da fabricação da aprotinina, associado ao fato de não se relatarem efeitos adversos significativos em crianças, especialmente renais,

e de haver escassas informações disponíveis sobre os efeitos metabólicos, miocárdicos e neuro-humorais das altas doses da Aprotinina, quando utilizada com finalidade hemostática, o que desperta ainda atualmente intenso interesse científico, o presente trabalho foi efetuado na tentativa de demonstrar estes possíveis efeitos em subgrupo de crianças com cardiopatia congênita acianogênica operadas em nosso serviço.

Objetivo

Verificar os efeitos miocárdios, renais e metabólicos da administração intra-operatória de altas doses hemostáticas de aprotinina em crianças submetidas à correção de cardiopatias congênitas acianogênicas com CEC.

MÉTODOS

Pacientes

Foram estudadas 19 crianças, de ambos os sexos, submetidas à correção de cardiopatia congênita acianogênica, com CEC, de janeiro a dezembro de 2004. Os pacientes foram distribuídos, aleatoriamente, em dois grupos: Grupo Aprotinina (n = 10) e Grupo Controle (n = 9). O estudo foi clínico, prospectivo, randomizado e não cego. Os critérios de inclusão foram operações eletivas e idade entre um mês e quatro anos, e os critérios de exclusão: operação cardiovascular prévia, exposição à aprotinina nos seis meses anteriores à intervenção cirúrgica; uso de salicilatos até 7 dias antes da operação; distúrbios alérgico-imunológicos, hepáticos, renais ou de coagulação e episódios de parada cardíaca, sepse e vasculite, há menos de dois meses.

Os pais ou o responsável legal assinaram termo de consentimento informado. O estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa em Seres Humanos do HC FMRP-USP, sob o processo nº 6665/2004.

Metodologia

A distribuição dos pacientes, nos dois grupos, deu-se por sorteio, após a indução anestésica.

Técnica anestésica

Na sala de pré-anestesia foi administrado midazolam. Na sala cirúrgica, as crianças em decúbito dorsal horizontal, sobre colchão térmico e sob fluxo de ar aquecido, foram monitorizadas com eletrocardiograma (ECG) e oximetria. A indução anestésica constou de injeções endovenosas (EV) de midazolam, fentanil ou sulfentanil, e o relaxamento muscular, com vecurônio ou pancurônio. O plano anestésico foi mantido com fentanil ou sulfentanil associado à inalação de isoflurane. Intubação orotraqueal e ventilação pulmonar mecânica. A monitorização invasiva da pressão arterial (PA) foi por punção da artéria radial ou

femoral. A veia jugular interna direita ou a veia femoral foi canulada para infusão de líquidos e controle da pressão venosa central (PVC) e as temperaturas orofaríngea e periférica (face plantar do pé) foram registradas. A diurese foi medida. A anestesia peridural caudal, com morfina e clonidina, foi executada a critério da equipe anestésica (três pacientes de cada grupo). Não foi utilizado corticosteróide. Após a indução anestésica, administraram-se amicacina 7,5 mg/kg EV, associada à cefazolina (40 mg/kg EV), nas crianças internadas há menos de 48h. Nas demais, a associação foi com vancomicina (10 mg/kg EV). Dose adicional de vancomicina (5 mg/kg) foi acrescentada no reservatório do oxigenador. A aprotinina (Trasylol®, Bayer, Leverkusen, Alemanha), na dose de 240mg/m² EV, foi infundida por 20 a 30 min, a partir do início da incisão cirúrgica, seguindo-se infusão contínua de aprotinina, de 56mg/m²/h até completar-se o curativo. A droga (240mg/m²) foi também adicionada ao perfusato do oxigenador. Dez minutos antes da infusão de aprotinina fez-se teste de sensibilidade com minidose de 10.000 UIC EV.

Técnica cirúrgica e CEC

Sob antisepsia tópica com iodo polivinilpirrolidona, fez-se esternotomia mediana e timectomia total. As crianças foram heparinizadas (3mg/kg EV) (Heparina sódica, Roche, Basle, Suíça), sob controle do Tempo de Coagulação ativada (TCA) (Hemotec ACT II®, Medtronic, Englewood, CO, Estados Unidos), de modo a manter TCA acima de 480s, nos dois grupos (com doses adicionais de heparina, 0,5 mg/kg EV). A aorta ascendente e as veias cavas foram canuladas separadamente. Na CEC, efetuada com drenagem venosa passiva, utilizaram-se quatro tipos similares de oxigenadores de membrana de fibra capilar oca, principalmente Polystan Safe Mini ou Micro (MAQUET GmbH & Co, KG, Medical Systems Com. Ind. Medica Ltda., SP, Brasil) ou D901 Lilliput 1 DIDECO (Cobe CV, Sorin Group Company, Mirandola, Itália), com os respectivos filtros arteriais. Empregaram-se bombas de roletes, com fluxo arterial, em normotermia, de 2,5 l/m²/min. A temperatura orofaríngea, na CEC, foi reduzida para 28°C, por termopermutação, no oxigenador.

O perfusato foi calculado para resultar com hematócrito de 30% e consistiu de concentrado de hemácias, solução de Ringer, plasma fresco congelado, manitol a 20% (4 a 5ml/kg), heparina sódica (Roche Pharma, Basle, Suíça) 1mg/10 ml de hemoderivado e bicarbonato de sódio a 8,4% 1mEq/kg. No grupo Aprotinina, o volume da droga adicionado ao perfusato foi incluído no cálculo. Hemoconcentradores com membrana de poliarietersulfona serviram para ultrafiltração, iniciada no reaquecimento. O hematócrito durante a CEC foi mantido por adição de concentrado de hemácias. Após o pinçamento aórtico, a cardioplegia anterógrada hipercalêmica (10 ml/kg), a 4°C, suspensa a um metro de

altura, em relação à mesa cirúrgica, foi infundida passivamente, na raiz aórtica e repetida a cada 30 min. A primeira dose foi cristalóide e as demais, sanguíneas. O reaquecimento sistêmico, até 37°C, foi iniciado simultaneamente com a infusão (0,5 a 1,5 µg/kg/min) de nitroprussiato de sódio. Finda a CEC, as cânulas aórtica e da veia cava superior eram removidas, e a linha arterial era conectada à cânula da veia cava inferior.

O volume presente no oxigenador passou a ser ultrafiltrado, nos intervalos entre as reposições de volume, infundidas pela cânula da veia cava inferior. Administraram-se cloridrato de protamina (ICN Farmacêutica Ltda., Valeant Pharmaceuticals International, Estados Unidos), proporção de 1:1, em relação à dose total de heparina utilizada, e confirmou-se o retorno do TCA aos níveis basais. O sangue restante no circuito da CEC foi recuperado em bolsas de transferência sem anticoagulante para, após a descanulação, infusão EV pelo cateter venoso. O pericárdio foi fechado, caso não gerasse instabilidade hemodinâmica. Dreno mediastinal com suspiro foi implantado, sob aspiração de 20 cm de água. Síntese habitual.

Características clínicas pré-operatórias

Foram analisadas variáveis demográficas (idade, sexo, peso, altura e superfície corpórea) e calculada a categoria de risco segundo os escores *The Risk Adjusted Classification for Congenital Heart Surgery* (RACHS-1) e Aristóteles Básico, bem como o de Ross e Reithmann, modificado, para insuficiência cardíaca congestiva (ICC). As medicações em uso, a presença de arritmias, ECG, radiografia do tórax, ecoDopplercardiograma, cateterismo cardíaco e o diagnóstico cirúrgico foram registrados, e as variáveis hemodinâmicas documentadas (pressão arterial pulmonar e sistêmica), e obtido hemograma, coagulograma e testes de função renal (uréia e creatinina plasmáticas) e hepática (transaminase glutâmico-oxalacética - TGO e bilirrubinas).

Dados cirúrgicos

Foram coletados dados como operação realizada, vias de acesso intracardíaco, duração da operação, da anestesia e da CEC, tempo de pinçamento aórtico, temperatura mínima na orofaringe, balanço hídrico, diurese, volume de concentrado de hemácias e de plasma fresco e de concentrado plaquetas, TCA antes, durante e após a CEC e complicações.

Condições clínicas pós-operatórias

Os pacientes foram tratados de acordo com protocolo de tratamento pós-operatório. Na chegada ao CTIP, foi calculado o escore PRISM (*Pediatric Risk Index Score for Mortality*). Os escores inotrópicos I e II [16,17] (Quadro 1) foram verificados nas 48h seguintes.

Quadro 1. Escores Inotrópicos I e II

<p>Escore inotrópico I [16] foi calculado como segue (soma dos escores): <i>Dobutamina (dopamina)</i> <5mcg/kg/min = 1; ≥5mcg/kg/min = 2 (Nor) <i>epinefrina</i> <0,05mcg/kg/min = 1; <0,1 mcg/kg/min = 2; <0,2 mcg/kg/min = 3; ≥0,2 mcg/kg/min = 4 <i>Milrinone</i> <0,4 mcg/kg/min = 1; <0,7 mcg/kg/min = 2; ≥0,7 mcg/kg/min = 3</p> <p>Escore inotrópico II [17] foi calculado conforme a fórmula: <i>dopamina em µg/kg/min</i> + <i>dobutamina em µg/kg/min</i> + <i>milrinona</i> 10 x <i>µg/kg/min</i> + (nor) <i>epinefrina µg/kg/min</i> x 100</p>
--

Retrospectivamente, calculou-se o índice recentemente proposto por Mattos et al. [18], em 2006. Os tempos de uso de inotrópicos, drogas vasoativas EV, óxido nítrico, e de permanência na CTIP e o decorrido até a alta hospitalar ou o óbito foram medidos, assim como a duração da ventilação pulmonar mecânica (VM). O sangramento pós-operatório (PO) acumulado nas 4, 12, 24 e 48h, e a utilização de hemoderivados, com 6 e 24h de PO, foram expressos em ml/kg, e o número de doadores a que os pacientes foram expostos foi registrado. Disfunção renal foi avaliada pelo volume de diurese, dosagem de uréia e creatinina plasmáticas e depuração estimada de creatinina pela fórmula de Schwartz. Quadros hemodinâmico, respiratório e metabólico, escala de coma de Glasgow e a disfunção hepática foram computados [19], bem como as complicações PO.

Avaliação bioquímica e hematológica

Amostras de sangue arterial (3 ml) foram coletadas nos seguintes momentos: T1 – Após indução da anestesia, antes do início da administração da Aprotinina; T2 – 15 min após o início da CEC; T3 – Imediatamente antes do término da CEC; T4 – 5 min após a administração de protamina; T5 – 4 h após T4; T6 – 12 h após T4; T7 – 24 h após T4; T8 – 48 h após T4. As concentrações dos íons Na, K, Ca, de uréia, creatinina, fração MB da creatino fosfoquinase (CKMB), TGO e bilirrubinas, bem como os tempos de protrombina (TP) pelo INR (*International Normalised Ratio*) e tromboplastina parcial ativada (TTPA) foram medidas. As taxas de hemoglobina e hematócrito, contagens de leucócitos e plaquetas foram verificadas nos tempos T1 a T8. A gasometria e o lactato sérico foram determinados no sangue arterial (analisador RapiLab 860, Bayer AG, Leverkusen, Alemanha), nos tempos T1 a T8. Três ml de sangue de cada amostra foram preservados em tubos sem anticoagulante, com gel separador (BD Vacutainer Systems®, Belliver Industrial State, Plymouth, Reino Unido) a 4°C, e, posteriormente, centrifugadas à mesma temperatura (10 min, a 3000 rpm).

O soro obtido foi pipetado e armazenado a temperatura

de - 70°C, em tubos tipo Eppendorf, para posterior processamento por ensaio imunoenzimático (ELISA), para dosagem de troponina I cardíaca (cTnI) (IMMULITE®, Diagnostic Products Corporation, Los Angeles, CA, Estados Unidos) em alíquotas de 150µl ou mais de plasma. A análise foi realizada no Laboratório de Endocrinologia do HC-FMRP-USP. A fração amino-terminal do peptídeo natriurético tipo B (Nt-proBNP) foi dosado por imuno-ensaio enzimático competitivo (ALPCO®, #catálogo 04-BI-20852, Diagnostics Biomédica, Viena, Áustria), cujos valores de referência para indivíduos sadios são: < 250 fmol/ml – resultado negativo; < 250 – 350 fmol/ml – resultado limítrofe; > 350 fmol/ml – resultado positivo. O perfil cinético dos níveis séricos de cTnI e de Nt-proBNP foram quantificados e corrigidos para a hemodiluição pela albumina sérica. A albumina foi dosada no plasma, por método de colorimetria, em espectrofotômetro marca Bausch & Lomb (Modelo SPECTRONIC 70.1, Estados Unidos), nos tempos T1 a Tn (T2 a T4) (valores normais de 3,5 a 5,5 g/dl). A correção foi feita utilizando-se a seguinte fórmula:

$$Tn = \frac{\text{Concentração corrigida em } Tn \times \text{albuminemia inicial (T1)}}{\text{Albuminemia correspondente detectada em } Tn}$$

Análise estatística

As variáveis qualitativas foram expressas em frequências relativas e absolutas. As quantitativas foram expressas pelos valores mínimos e máximo, média, mediana e desvio-padrão. A comparação intergrupos por análise utilizando modelo misto (pacote PROC MIXED®, do programa SAS/STAT®, versão 9, SAS Institute Inc., Cary, NC, Estados Unidos) pressupôs distribuição normal, e foi complementada pelo coeficiente de correlação de Pearson (pacote PROC CORR®, do programa SAS/STAT®, versão 9, SAS Institute Inc., Cary, NC, Estados Unidos). Nas comparações de subgrupos, bem como nas intra e intergrupos, foi utilizado o teste não-paramétrico exato de Wilcoxon (programa Software R Development Core Team (2005). R Foundation for Statistical Computing, Vienna, Áustria. ISBN 3-900051-07-0, URL <http://www.R-project.org>). Nas figuras com representações tipo caixas, os limites horizontais correspondem ao 25° e ao 75° percentis, a linha no interior da caixa corresponde à mediana e os limites e linhas externas às caixas refletem a variância da variável. O ponto cheio expressa a média, e os pontos vazios, os valores discrepantes. Valores de $P < 0,05$ foram considerados estatisticamente significantes.

RESULTADOS

Na comparação entre médias e desvios padrões dos grupos, as do grupo Aprotinina precederão. Nas Figuras, as diferenças

estatisticamente significativas intragrupos, em relação a T1, estão identificadas por *, e as intergrupos, por **.

Pré-operatório

Os grupos foram semelhantes quanto à idade e variáveis antropométricas (Tabela 1). Exceto pelo escore de Ross, modificado, pouco mais acentuado no grupo Aprotinina (medianas 5,5 vs. 3) ($P=0,56$), os de RACHS-1 (mediana 2) ($P=0,11$) e Aristóteles básico (mediana 6) ($P=0,82$) foram semelhantes nos dois grupos. As malformações cardíacas foram similares nos dois grupos (Tabela 2), bem como as operações realizadas. Os grupos foram considerados estatisticamente comparáveis.

Tabela 1. Idade (d), peso (g), altura (cm) e superfície corpórea (m^2) (média \pm desvio padrão), dos grupos Aprotinina e Controle. A mediana aparece entre parênteses.

	Grupo	
	Aprotinina(n=10)	Controle(n=9)
Idade (d)	300 \pm 406(123)	286 \pm 449(132)
Peso (g)	6067 \pm 3714(4665)	6173 \pm 4009(4800)
Altura (cm)	63 \pm 16(59)	63 \pm 14(60)
Superfície corpórea (m^2)	0,31 \pm 0,14(0,26)	0,32 \pm 0,16(0,27)

Intra-operatório

Nos grupos Aprotinina e Controle, a duração da operação (192,5 \pm 39,3, mediana=185 min vs. 194,44 \pm 35,30, mediana=210 min; $P=0,87$), da anestesia (319,5 \pm 39,04, mediana=325 min vs. 288,33 \pm 32,01, mediana=270 min; $P=0,09$), de CEC (64 \pm 21,05, mediana=62,50 vs. 69,44 \pm 10,13, mediana=70 min; $P=0,27$), de pinçamento aórtico (39 \pm 17,12, mediana= 36 min vs. 44,11 \pm 7,11, mediana=45 min; $P=0,13$) e da temperatura orofaríngea mínima em CEC (28,9 \pm 2,1, mediana = 28,7°C vs. 28,2 \pm 2,7, mediana=29,1°C; $P=0,81$) não apresentaram diferenças estatisticamente significativas. Os oxigenadores tiveram distribuição semelhante nos grupos. O volume total de perfusato e adições não apresentaram diferenças significativas intergrupos (384 \pm 185 ml vs. 430 \pm 206 ml; $P=0,45$). A volemia estimada foi semelhante nos grupos ($P=0,90$). A quantidade total de aprotinina administrada foi de 177,56 \pm 77,76 mg, correspondendo a 126,84 \pm 55,55 ml de Trasylol. A quantidade total de heparina empregada foi similar entre os grupos (39,2 \pm 15,3 mg, mediana = 33,5 mg vs. 39,0 \pm 16,7 mg, mediana = 30 mg), e correspondeu aos valores médios nos grupos de 7,4 \pm 2,9 mediana = 7,3 vs. 7,1 \pm 3,8 mediana = 6,6 mg/kg peso.

Tabela 2. Idade (dias), sexo, peso (g), escores pré-operatórios de Ross, RACHS-1 e básico de Aristóteles e índice clínico-cirúrgico de Mattos dos pacientes operados com os respectivos diagnósticos.

Paciente Nº ordem	Idade (dias)	Sexo	Peso (g)	Ross GRUPO	RACHS-1	Arist	Mattos	Diagnóstico pré e intra-operatório
GRUPO APROTININA								
1	137	F	4300	7	2	6	6	CIV + PCA
2	47	M	3450	5	2	6	6	CIV + CIA + PCA
3	189	M	5150	1	3	10,3	8	DVSVD + PCA + FOP
4	519	M	8175	0	2	5,6	3	EPV + PCA
5	86	M	3320	7	3	10,3	8	DVSVD + PCA
6	408	M	9000	8	2	6	4	CIV + Bandagem AP* + FOP
7	1366	M	15000	1	2	4	1	DSAV parcial + CIA + PCA
8	110	M	5030	4	2	6	5	CIV + PCA + FOP
9	109	F	3650	7	2	9	7	CIVs múltiplas + CIA + PCA
10	33	M	3600	6	2	5,6	5	EPV + PCA + FOP
GRUPO CONTROLE								
1	256	F	6870	2	2	6	5	CIV + PCA
2	37	M	2200	6	2	6	6	CIV + CIA + PCA
3	121	M	4800	3	2	6	6	CIV
4	242	F	6650	2	1	3	4	CIA
5	1468	F	15800	0	2	6,3	1	CIV + M SubAo + PCA
6	63	F	2890	5	2	6	6	CIV + CIA
7	185	F	7310	2	2	6	4	CIV
8	77	M	4520	8	2	6	5	CIV
9	132	M	4520	6	2	6	6	CIV + FOP

Arist – Aristóteles F – feminino; M – masculino; CIV – comunicação interventricular; CIA – comunicação interatrial; PCA – persistência do canal arterial; DVSVD – dupla via de saída do ventrículo direito (diagnóstico intra-operatório); EPV – estenose pulmonar valvar; AP – artéria pulmonar; FOP – forame oval patente; DSAV – defeito do septo atrioventricular; M SubAo – membrana subaórtica. *Bandagem AP = ligadura de PCA realizada cirurgicamente com 18 dias de idade

A utilização de concentrado de hemácias, em CEC, (221 ± 55 ml vs. 248 ± 73 ml; $P=0,64$) e o volume hemofiltrado (378 ± 244 ml vs. 335 ± 319 ml) foi similar ($P>0,05$). A diurese (ml/kg) dos dois grupos, antes ($4,60 \pm 4,39$ vs. $2,64 \pm 2,64$; $P=0,41$), durante ($19,22 \pm 18,53$ vs. $18,13 \pm 17,81$; $P=0,82$) e após ($21,22 \pm 31,64$ vs. $11,93 \pm 5,66$, $P=0,66$) a CEC, foi semelhante. O tempo de fechamento do tórax foi superponível ($28,5 \pm 9,1$ min vs. $28,8 \pm 17,4$ min). Quanto ao balanço sanguíneo intra-operatório, houve balanço negativo no grupo Aprotinina, mas sem diferença significativa intergrupos (-12 ± 166 ml, mediana=15 ml vs. 125 ± 81 ml, mediana=150 ml; $P=0,05$).

Ambos os grupos eram moderadamente hypoalbuminêmicos, com taxas basais (T1) semelhantes ($2,81 \pm 0,38$ g/dl vs. $2,81 \pm 0,59$ g/dl; $P=0,94$). A CEC (T2) reduziu acentuadamente essa variável nos dois grupos ($1,32 \pm 0,67$ g/dl vs. $1,63 \pm 0,47$ g/dl; $P<0,01$), até o seu final. Entretanto, logo após a administração da protamina (T4), a albuminemia do grupo Aprotinina mostrou-se estatisticamente menor que a do grupo Controle ($P=0,04$) (Figura 1).

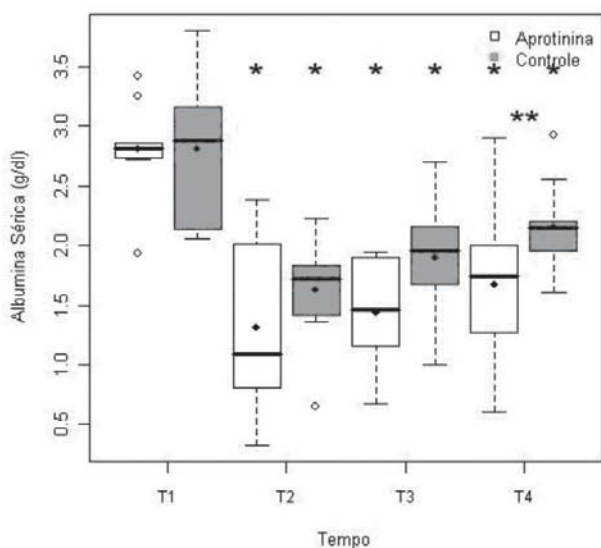


Fig. 1 - Albuminemia (g/dl) dos grupos Aprotinina e Controle, nos tempos T1 a T4

Pós-operatório

Quanto ao balanço hídrico na admissão na CTIP, foi semelhante nos grupos (24 ± 77 ml/kg, mediana = 25 ml/kg vs. 31 ± 32 ml/kg, mediana = 35 ml/kg; $P = 0,60$). O escore PRISM foi pior no grupo Controle ($4,3 \pm 3,4$, mediana = 3 vs. $7,6 \pm 4,2$, mediana = 7), porém sem diferença significativa ($P = 0,07$). Os dois grupos foram semelhantes quanto ao índice clínico-cirúrgico de Mattos ($5,3 \pm 2,2$, mediana = 5,5 vs. $4,7 \pm 1,6$, mediana = 5; $P > 0,05$), confirmando que os dois grupos são homogêneos e comparáveis. 70% das crianças do grupo Aprotinina e 88,8% das do grupo Controle

estavam na categoria de risco intermediário (idades entre 1 mês e 1 ano). Desnutrição protéico-calórica ocorreu em 90% vs. 77,7% das crianças, e em quase todas, com critério de alto risco (abaixo do 5º percentil). Pela presença de insuficiência cardíaca, hipertensão pulmonar e/ou síndrome genética (fatores clínicos de risco associados), praticamente a metade (50% vs. 55,5%) das crianças dos dois grupos eram de alto risco. Todas as crianças do grupo Controle se enquadraram na categoria de baixo risco quanto à complexidade cirúrgica (escore Aristóteles básico), ocorrendo em 80% do grupo Aprotinina. Quanto ao tempo de CEC, todos os pacientes, exceto por um do grupo Aprotinina que excedeu 90 min, foram de risco intermediário.

Não houve diferenças significativas intergrupos nos tempos de utilização de óxido nítrico (1 caso grupo aprotinina e 2 casos no controle) (216 vs. 118 h), ventilação mecânica ($79,50 \pm 90,55$, mediana 36 h vs. $79,77 \pm 120,73$ h, mediana 16h; $P = 0,81$), permanência no CTIP ($6,4 \pm 4,92$, mediana = 5,5 vs. $4,86 \pm 4,80$ dias, mediana = 3 dias; $P=0,27$) e de estadia hospitalar ($9,30 \pm 4,99$, mediana = 7,5 vs. $10,22 \pm 11,68$ dias, mediana = 5 dias). Os grupos assemelharam-se quanto ao tempo de uso de inotrópicos ($122,40 \pm 118,36$ h, mediana = 132 h vs. $78,55 \pm 89,40$ h, mediana = 48 h; $P = 0,12$). Os maiores escores inotrópicos ocorreram em T7 (escore I - $4,5 \pm 4$ vs. $2,4 \pm 2$; escore II - $23,5 \pm 20$ vs. $10,0 \pm 5$), maior no grupo Aprotinina, porém sem diferença estatisticamente significativa ($P=0,35$ e $P=0,30$, respectivamente).

Nos grupos Aprotinina e Controle, detectaram-se congestão pulmonar grave (4 vs. 3 pacientes), choque circulatório (5 vs. 3 pacientes), anasarca em 4 (dois deles com ascite) vs. 2 pacientes e efusões pleurais, dois em cada grupo. Ambos os grupos apresentaram hipertermia ($37,8 \pm 1,2$ °C vs. $37,07 \pm 1,1$ °C) 4 h após a administração de protamina (T5) ($P=0,09$), praticamente, normalizando em T7 e T8. A relação PaO_2/FiO_2 foi semelhante, nos dois grupos. A queda em T7 em relação a T5 ($246,38 \pm 129,39$ vs. $224,14 \pm 165,71$) foi significativa apenas no Grupo Controle ($P = 0,04$). O sangramento, nas primeiras 48h de PO, foi semelhante em ambos os grupos (17,6 vs. 18,1 ml/kg) ($P > 0,05$). Um paciente do grupo Aprotinina foi transfundido com concentrado de hemácias (10 ml/kg), em T5, por anemia, conforme protocolo do CTIP. Houve maior infusão de albumina humana no grupo Aprotinina ($27,58 \pm 30,27$ vs. $12,95 \pm 18,58$ ml/kg), porém não estatisticamente significativa ($p>0,05$). Concentrado de plaquetas (12 ml/kg) foi utilizado em dois pacientes no grupo Controle (T6 e T7, respectivamente). O número de doadores de hemoderivados a que foram expostas as crianças dos dois grupos foi semelhante (mediana de 2).

A diurese, até T5 (4 h após protamina), foi semelhante nos dois grupos ($19,7 \pm 7,8$ vs. $22,1 \pm 22,3$ ml/kg; $P = 0,39$), seguindo-se de queda discreta em T6 ($11,2 \pm 5,6$ vs. $14,7 \pm$

5,6 ml/kg; $P=0,16$), com aumento significativo subsequente, em ambos os grupos, em T8 ($43,0 \pm 13,8$ vs. $69,7 \pm 32,4$; $P=0,19$) (Figura 2). Em T5, houve grande semelhança intergrupos quanto à uremia ($18,0 \pm 5,2$ vs. $17,4 \pm 6,9$ g/dl) e concentração plasmática de creatinina ($0,3 \pm 0,1$ vs. $0,3 \pm 0,1$ mg/dl), que aumentaram significativamente de T5 para T8, quando a uremia correspondeu a $37,2 \pm 11,5$ vs. $28,0 \pm 11,4$ g/dl ($P<0,01$ para ambos os grupos), e a concentração plasmática de creatinina, a $0,56 \pm 0,15$ vs. $0,48 \pm 0,22$ mg/dl ($P<0,01$ e $P=0,02$, respectivamente). Não houve diferença intergrupos ($P>0,05$). A depuração de creatinina manteve-

se estável até as primeiras 24h de pós-operatório ($P=0,36$). No 2º dia PO, notou-se queda abaixo de 50 ml/min/1,73 m² em 3 pacientes do grupo Aprotinina e em 2, do Controle, com boa evolução, sem necessidade de diálise.

As taxas de hemoglobina ($9,6 \pm 1,1$ vs. $8,9 \pm 1,3$; $P=0,40$) e hematócrito ($29,3 \pm 2,8$ vs. $27,5 \pm 4,2\%$; $P=0,49$) basal foram menores em T1, no grupo Controle, sem diferença significativa. Ambos tiveram queda significativa de T1 para T2 ($7,6 \pm 1,9$ vs. $9,59 \pm 1,5$ g/dl e $23,4 \pm 5,6$ vs. $29,5 \pm 3,9\%$), sucedida por hemoconcentração progressiva até T5 ($12,1 \pm 1,9$ vs. $12,7 \pm 2,9$ g/dl e $37,6 \pm 4,9$ vs. $40,2 \pm 8,6\%$), cujo

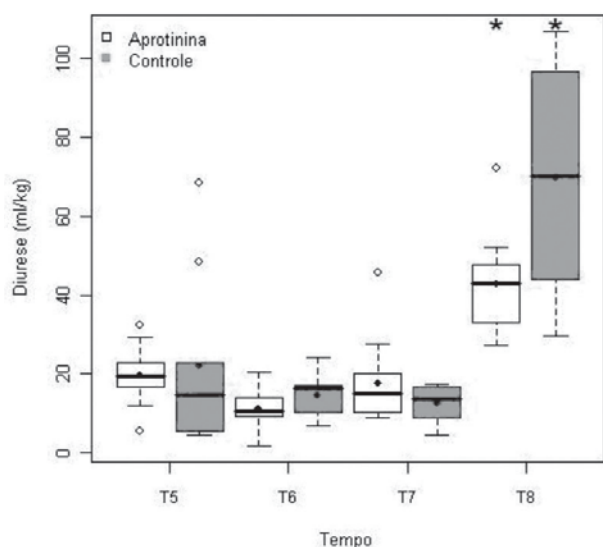


Fig. 2 - Diurese (ml/kg) dos grupos Aprotinina e Controle nos tempos de T5 a T8. As diferenças intragrupos estatisticamente significativas estão assinaladas

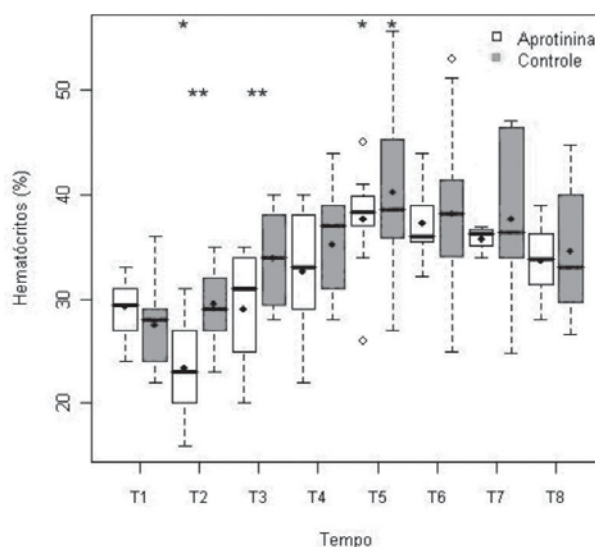


Fig. 3 - Taxas de hematócrito (%) nos grupos Aprotinina e Controle, nos tempos T1 a T8. As diferenças estatisticamente significativas estão assinaladas

Tabela 3. Dados laboratoriais: cTnI e NT-proBNP

Variável	Grupos	Tempos							
		T1	T2	T3	T4	T5	T6	T7	T8
cTnI (ng/ml)	Aprotinina	0,20 (0,00)	1,18 (0,69)	11,22 (19,08)	19,04 (27,93)	14,35 (12,17)	18,29 (17,32)	15,67 (13,86)	9,07 (8,45)
	Controle	0,20 (0,00)	1,36 (0,91)	4,86 (2,52)	10,76 (4,72)	18,82 (8,43)	13,08 (10,23)	9,64 (6,70)	5,06 (4,40)
NT-pro BNP (fmol/ml)	Aprotinina	403,64 (401,1)	329,09 (450,53)	437,02 (648,63)	1692,96 (4537,90)	773,11 (692,76)	1282,23 (888,01)	1015,66 (490,24)	876,42 (427,43)
	Aprotinina ^a	283,54 (136,87)	207,04 (246,59) ^a	236,35 (142,47)	259,31 (210,29)	580,74 (351,63)	1061,00 (580,11)	868,63 (164,95)	794,84 (374,61)
	Controle	380,8 (324,84)	390,41 (276,28)	278,92 (184,56)	291,88 (235,42)	471,99 (427,42)	1245,78 (1118,67)	1015,94 (795,97)	885,88 (963,82)

Dados são média \pm Desvio-padrão; Aprotinina (n=10); Controle (n=9).

^a Excluindo paciente nº 10 do grupo aprotinina, devido aos valores muito discrepantes em relação a todos os outros pacientes dos dois grupos (T1=1484,5; T2=1427,4; T3=2243; T4=14596; T5=2504,3; T6=3273,3; T7=2338,8; T8=1529,1 fmol/ml).

Tempos: T1 – Após indução da anestesia, antes do início da administração da Aprotinina; T2 – 15 min após o início da CEC; T3 – Imediatamente antes do término da CEC; T4 – Cinco min após a administração de protamina; T5 – Quatro h após T4; T6 – Doze h após T4; T7 – Vinte e quatro h após T4; T8 – Quarenta e oito h após T4

valor foi estatisticamente maior que T1 ($P < 0,01$). Em T2 e T3, a hemoglobina e o hematócrito foram significativamente menores no grupo Aprotinina ($P < 0,01$ e $P < 0,05$, respectivamente) (Figura 3).

Quanto aos marcadores miocárdicos, os níveis séricos basais de cTnI (Figura 4) foram semelhantes nos dois grupos ($P = 0,98$) e aumentaram, acentuadamente, com a CEC, nos dois grupos, com picos de T4 a T6 ($P < 0,01$) (Tabela 3). Não houve diferença intergrupos de T2 a T8 ($P > 0,12$). A concentração sérica de CK-MB foi semelhante nos dois grupos, 4 h ($100,01 \pm 51,10$ vs. $94,34 \pm 44,72$ U/l) e 12 h ($69,97 \pm 14,94$ U/l vs. $62,51 \pm 30,93$) após administração da protamina ($P > 0,36$).

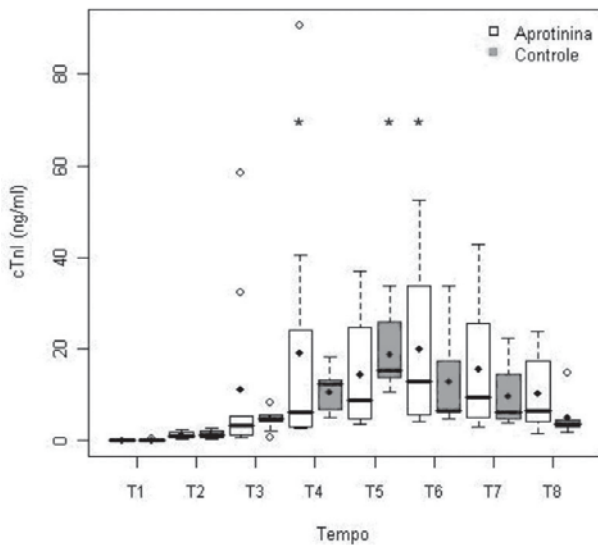


Fig. 4 - Troponina I cardíaca (cTnI) (ng/ml), nos grupos Aprotinina e Controle. As diferenças intragrupo estatisticamente significativas estão assinaladas

Os níveis séricos basais de Nt-proBNP (fmol/ml) (Figura 5) apresentaram-se supranormais e semelhantes nos dois grupos ($P = 0,66$), com 45% das crianças apresentavam valores acima de 400 fmol/ml (Tabela 2). Os dois grupos tiveram comportamento quase superponível, com aumento progressivo de T4 a T6, quando atingiu significância estatística ($P < 0,01$). Houve diferença intergrupos em T2 ($P = 0,04$), após excluir da análise estatística um paciente do grupo Aprotinina, com valores muito discrepantes. A dosagem da enzima transaminase glutâmico oxalacética (TGO) foi semelhante nos dois grupos, 4 ($106,18 \pm 41,96$ vs. $92,37 \pm 44,72$) e 12 h ($107,00 \pm 54,78$ vs. $98,42 \pm 37,49$) após administração da protamina ($P > 0,30$).

Os níveis basais de lactato sérico arterial foram semelhantes nos dois grupos ($0,98 \pm 0,24$ vs. $1,35 \pm 0,51$ mmol/l; $P = 0,09$) e seguiram-se, em ambos, de acentuada elevação, com o início da CEC (T2) ($3,67 \pm 2,00$ vs. $3,11 \pm$

$2,83$ mmol/l; $P < 0,01$). Nos dois grupos, houve um segundo pico, 5 min após administração da protamina (T4) ($3,67 \pm 2,00$ vs. $2,89 \pm 1,45$; $P < 0,01$). No pós-operatório, a lactatemia diminuiu nos dois grupos até normalizar-se em 48 horas (Figura 6). A hiperlactatemia foi estatisticamente significativa de T2 a T8 no grupo Aprotinina ($P < 0,01$), e de T2 até T5 no Grupo Controle ($P < 0,01$). Houve diferença intergrupos estatisticamente significativa nos tempos T3, T4 e T6.

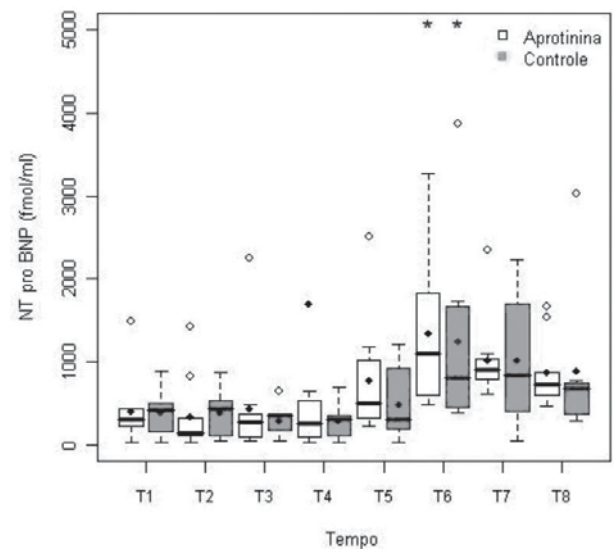


Fig. 5 - Níveis de NT-proBNP (fmol/ml) nos grupos Aprotinina e Controle, nos tempos T1 a T8. As diferenças intragrupo estatisticamente significativas estão assinaladas

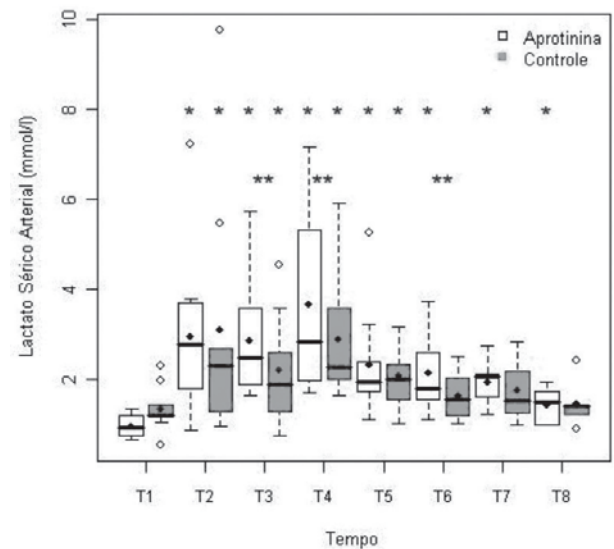


Fig. 6 - Lactatemia (mmol/l) nos grupos Aprotinina e Controle, nos tempos T1 a T8. As diferenças significativas intra e intergrupos estão assinaladas

Após indução anestésica (T1), o pH do sangue arterial foi significativamente menor (7,31 vs. 7,43; $P=0,01$) e a PaCO_2 cursou maior e supranormal no grupo Aprotinina ($48,03 \pm 15,95$ vs. $38,12 \pm 5,45$ mmHg), embora sem diferença significativa intergrupos ($P=0,14$).

No grupo Aprotinina, 50% dos pacientes apresentaram acidose respiratória em T1 ($\text{pH} = 7,23 \pm 0,10$ e $\text{pCO}_2 = 58,7 \pm 16$ mmHg), o que não ocorreu no grupo Controle. O pH mostrou-se com diferenças intergrupos em T4 ($P=0,04$), e a PaCO_2 apresentou significativa queda no grupo Aprotinina, 4 e 12 h após a protaminização (T5 e T6) ($33,48 \pm 9,17$ e $34,60 \pm 7,18$ mmHg, respectivamente) em relação à T1 ($P<0,01$ e $P=0,02$, respectivamente). A diferença intergrupos de PaCO_2 , em T5, foi estatisticamente significativa ($P=0,02$), com alcalose respiratória em seis pacientes do grupo Aprotinina e acidose respiratória em dois pacientes do grupo Controle. Em T5 e T6, 70% dos pacientes do grupo aprotinina, e 66,6% e 55,5%, respectivamente, dos pacientes do controle, estavam em ventilação pulmonar mecânica. A PaCO_2 foi normal nos dois grupos em 24 e 48 horas PO.

No grupo Aprotinina, houve queda significativa da concentração arterial de bicarbonato plasmático arterial, de T5 a T7, com nadir em T6 ($18,94 \pm 2,02$ mmol/l; $P<0,01$), enquanto, no grupo Controle, o nadir também ocorreu significativamente em T6 ($21,42 \pm 3,22$ mmol/l; $P=0,02$). Acidose metabólica ocorreu em T6 nos dois grupos, principalmente no grupo Aprotinina (6 vs. 2 pacientes). Entretanto, não houve diferença estatística intergrupos ($P=0,69$) (Figura 7).

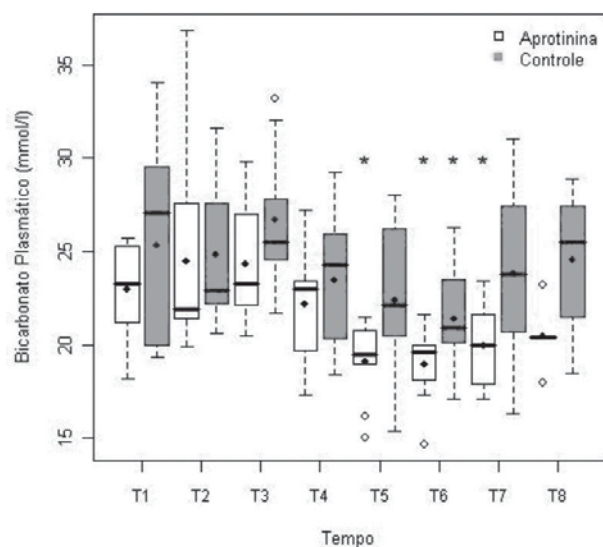


Fig. 7 - Concentração arterial de bicarbonato (mmol/l) nos grupos Aprotinina e Controle, nos tempos T1 a T8. As diferenças estatisticamente significativas intragrupo estão representadas

Nos dois grupos, ocorreram disfunções cardiovasculares (60 vs. 33,3%), renais (30 vs. 22,2%) e respiratórias (40 vs. 22,2%), sem diferença estatisticamente significativa ($P>0,05$). Duas crianças do grupo Controle sofreram disfunção hematológica. Não houve casos de disfunção neurológica ou hepática. Complicações pulmonares infecciosas ocorreram em ambos os grupos (20 vs. 33,3%).

Os tempos de internação no CTIP e hospitalar não foram alterados significativamente pelas disfunções orgânicas observadas. Não houve óbitos. Todos os pacientes receberam alta hospitalar, em boas condições clínicas e de cicatrização. A avaliação ecocardiográfica com Doppler pós-operatória demonstrou bom resultado cirúrgico em todos os pacientes. Não se observaram problemas alérgicos, hipotensão e, tampouco, trombose como efeitos adversos da aprotinina.

DISCUSSÃO

Neste estudo, procuramos avaliar o impacto e as consequências da utilização da aprotinina em altas doses sobre a evolução clínica e variáveis metabólicas intra e pós-operatórias, bem como sobre os marcadores séricos miocárdicos e renais, em crianças acianóticas submetidas a procedimentos cirúrgicos de mesma complexidade e tempos de CEC e anóxia semelhantes. A utilização da aprotinina em cirurgia cardíaca era cercada de discussão quanto à relação custo-benefício, pois muitos julgavam que o custo e os eventuais efeitos adversos contra-indicassem seu emprego em casos de menor risco, não tendo sido considerada uma droga de primeira escolha. Todavia, foi referida como um antifibrinolítico de evidência classe A nível 1 com eficácia comprovada e havia utilidade potencial de seu uso em crianças predispostas à síndrome de hiperpermeabilidade capilar, a sangramento excessivo e à falência miocárdica pós-operatória [1-4,8], como estas operadas neste estudo, de peso corpóreo baixo, em geral decorrente de importante grau de desnutrição. Essas considerações suscitaram a presente investigação, com renovado interesse, uma vez que em nosso serviço se utilizava rotineiramente a aprotinina e tendo em vista os recentes relatos de sua associação com maiores riscos cardíacos, cerebrais, renais e de mortalidade em adultos.

A faixa etária foi restrita ao período entre 30 dias a quatro anos de vida, a fim de reduzir a dispersão da idade, que ofusca estudos semelhantes. Neonatos foram excluídos, devido à maior propensão às complicações da CEC, secundárias à intensa resposta neuroendócrina à lesão tecidual [1,18].

O encontro de acidose respiratória após a indução anestésica, em pacientes do grupo aprotinina, salienta a presença de casos de ICC grave, com intenso hiperfluxo e congestão pulmonares, determinantes de provável edema

intersticial do órgão, com maior risco de morte [20,21]. Não obstante a estimativa de mortalidade intra-hospitalar ou em 30 dias, de 1 a 5%, com base nos escores de risco mais difundidos (RACHS-1 e Aristóteles), não ocorreram óbitos neste estudo. Esse bom resultado cirúrgico ficou reforçado pelo índice clínico-cirúrgico mais recente proposto no Brasil [18], cujos escores (5,5 vs. 5) correspondem a riscos de morte de 11,70% a 23,98%, devidos, principalmente, à prevalência de baixo peso corpóreo, indicativo de desnutrição, e de síndromes genéticas, hipertensão pulmonar e ICC, que certamente influenciaram a morbidade.

Como se acredita que a aprotinina reduza o sangramento e a necessidade de transfusões por mecanismo dose-dependente [2], optamos pela utilização do protocolo pioneiro (Hammersmith Hospital), denominado de alta dose, proporcional à superfície corpórea, com o intuito de aperfeiçoar o benefício clínico. Infelizmente, a posologia, com certeza, teve o efeito colateral de introduzir um viés de maior hemodiluição no grupo tratado, como observado pela queda acentuada dos níveis de hemoglobina e albuminemia, uma vez que os volumes de perfusato, hemofiltrado e cardioplegia, bem como de concentrado de hemácias, a diurese e os tempos de perfusão e de anóxia foram semelhantes aos do Controle. Houve semelhança do sangramento pós-operatório total entre os grupos, abaixo do relatado na literatura [2], porém a disfunção hematológica (plaquetopenia com sangramento) ocorreu apenas no grupo controle (2 casos).

Conforme esperado, as concentrações séricas pré-operatórias de troponina-I e lactato estavam dentro da normalidade, indicando que nenhum paciente apresentava isquemia miocárdica ou insuficiência cardíaca terminal. O escore PRISM, na admissão na CTIP (3 vs. 7) sugeriu que a droga favoreceu a estabilidade metabólica e hemodinâmica inicial no grupo Aprotinina, mas a evolução clínica dos grupos não diferiu. A similaridade dos grupos quanto à duração, associações e dose de inotrópicos nas primeiras 48h pós-CEC, assim como quanto aos tempos de ventilação pulmonar mecânica e de permanência na CTIP, implica que a aprotinina não influenciou favoravelmente nestas variáveis clínicas. Isto está em desacordo com estudos nos quais a aprotinina reduziu o uso de inotrópicos [7], a incidência de síndrome de baixo débito e arritmias [8], a permanência na CTIP, a internação hospitalar e a duração da ventilação mecânica [2,4]. No grupo Aprotinina, entretanto, houve tendência à maior incidência de disfunções orgânicas, tanto cardiovasculares (60% vs. 33,3%) quanto respiratórias (40% vs. 22,2%), embora sem diferença estatisticamente significativa. Essas taxas, porém, se situaram dentro do esperado para a faixa etária, pois se aceita que 50% dos pacientes apresentem disfunções pulmonares e cardiovasculares [22].

O escore inotrópico e a reposição volêmica tenderam a

umentar no grupo aprotinina, quiçá, como efeitos colaterais indesejáveis da maior hemodiluição a que foi submetido. Inclusive, essa tendência aos maiores escores inotrópicos em crianças operadas com CEC com o uso de aprotinina foi relatada recentemente, com maiores escores em cardiopatias mais simples, sendo paradoxalmente menor a necessidade de suporte inotrópico nas cardiopatias mais complexas [23].

Tendo em conta que as incisões cardíacas e os tempos de CEC e de pinçamento aórtico foram semelhantes, não ocorreu diferença significativa intergrupos nos valores de troponina I cardíaca (cTnI). Quanto à cTnI, a ausência de efeito miocárdio-protetor da Aprotinina se contrapôs tanto a relatos prévios, indicativos de benefício [7,8] como a outros, em que foi detrimental [9]. O mesmo vale para as dosagens de CKMB, que não diferiu do grupo controle, com perfil sérico semelhante aos de outros estudos em crianças [24].

A hiperlactatemia é frequentemente observada em crianças submetidas à cirurgia cardíaca, sendo que a acidose láctica pode ocorrer em 10% dos casos [25], em geral, devido à intensa hemodiluição, associada à hipotensão, nas fases iniciais da CEC [16]. Nesse trabalho, a hiperlactatemia, embora, em média, considerada discreta, de 2 a 4 mmol/l [26], foi maior no grupo Aprotinina. Conforme observação de Koliski et al. [27], em 2005, o maior nível de lactato, ao final da CEC e 5 min após administração da protamina pode ter decorrido de hipoperfusão e inadequada oxigenação tecidual secundárias à hemodiluição intra-operatória, que provavelmente não foi suficientemente eliminada pelo fluxo arterial e pela reposição de concentrado de hemácias durante a CEC, com a hemoconcentração próximo ao final da CEC. Usualmente, os níveis de lactato são menores quando se utiliza perfusato sanguíneo [16,28]. Os valores foram semelhantes aos de Carmona [24], em 2006, especialmente nas crianças sem disfunção miocárdica. Pode ter ocorrido influência da Aprotinina nesse achado, embora esta possibilidade não tenha sido detectada por Wippermann et al. [7], em 1999. A hiperlactatemia 12 horas após protaminização, no grupo Aprotinina, com hemoglobina normalizada, pode ter resultado de melhor perfusão tecidual, desencadeado pelo aumento da glicólise anaeróbica induzida por catecolaminas [26] ou então por um efeito paradoxal decorrente de “wash out” tecidual resultante de re-expansão volêmica pós-operatória e vasodilatação periférica [25].

Hatherill et al. [29], em 1997, salientaram que vários fatores de confusão interferem na lactatemia, como a redução na extração de oxigênio tecidual, o desequilíbrio entre a produção e o “clearance” hepático, e a técnica e duração da perfusão e da anestesia. Não houve disfunção hepática clinicamente evidente, embora, laboratorialmente, houvesse aumento de TGO, mas que não diferiu entre os grupos. A

duração da anestesia e da perfusão foi similar entre os grupos. A acidose metabólica observada no período de 4 a 12 horas pós-operatórias, principalmente em 6 de 10 pacientes do grupo Aprotinina, não deve ser decorrente dos níveis de lactato (< 4 mmol/l). Uma possibilidade explicativa consiste em eventual acidose hiperclorêmica ou aumento de ácidos teciduais não mensurados [25], ressaltando-se que a hipoalbuminemia, presente em nossas crianças, pode subestimar a interpretação do grau de acidose metabólica [30]. Com base em achados experimentais de Marin-Grez et al. [31], em 1995, é ainda possível que a acidose metabólica possa estar relacionada ao bloqueio da calicreína renal pela aprotinina. Esse parafefeito adicional da droga requer, no entanto, maiores investigações.

O NT-proBNP, sensível marcador neuro-humoral de disfunção ventricular [16], advém dos ventrículos, na forma de um pró-hormônio inativo (pró-BNP). Da clivagem enzimática desse último, na circulação, resultam o BNP biologicamente ativo e o marcador, como resíduo inativo. Os níveis de NT-proBNP aumentam na insuficiência cardíaca congestiva e nas cardiopatias congênitas [16], sendo possível a “*up-regulation*” do BNP cardíaco por citocinas inflamatórias [24]. Nessa pesquisa, a detecção de taxas basais elevadas de NT-proBNP em, praticamente, metade dos casos, certamente, deveu-se à presença de ICC. A Aprotinina não interferiu na concentração circulante desse resíduo bioquímico, cuja concentração se elevou, de forma semelhante, no final da CEC, com pico 12h após a infusão de protamina, conforme valores obtidos por outros autores e não sugestivos de disfunção miocárdica [16,24].

A diminuição significativa da relação $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ pós-operatória, no grupo Controle, compatível com lesão pulmonar aguda, não foi significativa no grupo Aprotinina, podendo-se inferir efeito protetor da Aprotinina, embora clinicamente ineficaz, pois não houve diferença significativa no tempo de ventilação mecânica. Essa observação é contrária ao relato de Mössinger et al. [2], em 2003, que observaram redução do tempo de ventilação mecânica com o uso da droga.

Não ocorreram diferenças significativas intergrupos quanto à diurese, aos níveis séricos de uréia e creatinina, à depuração de creatinina e à ocorrência de insuficiência renal aguda. Esses achados, embora superponíveis a vários estudos em crianças [2,24,32] e adultos, contrastam com os que detectaram prejuízo da função renal [9]. Em estudos recentes retrospectivos de coorte de crianças operadas com CEC, não houve associação entre o uso de aprotinina e IRA, diálise, complicações neurológicas e mortalidade [12], sendo relatado que o tempo de CEC acima de 100 minutos foi o principal marcador de disfunção renal pós-operatória em neonatos e não o uso da droga [13]. Ressaltamos que o tempo de CEC foi inferior a 100 minutos

em nossos pacientes. Em outro estudo, realizado por Székely et al. [23], em 2008, não obstante a maior taxa de disfunção renal e diálise em grupo tratado com aprotinina do que no grupo total, em 657 crianças menores de 18 anos, não houve associação significativa e independente da droga após ajuste às taxas de risco nas variáveis clínicas e procedimentos realizados, o que foi relatado também por Manrique et al. [14], em 2009, em 395 crianças (das quais 67 neonatos). Em outro estudo recente e prospectivo em neonatos também não se observaram complicações renais [15]. Foi relatado também que os níveis de aprotinina urinária 2 horas após o início da CEC foram excelentes biomarcadores precoces para o desenvolvimento subsequente de lesão renal aguda e suas complicações, sendo, inclusive, sua monitorização uma possível estratégia profilática de diagnóstico de disfunção renal pós-operatória [33].

Entretanto, uma limitação deste nosso estudo é a série pequena de casos para comparação entre os grupos, sendo a ampliação da amostragem desejável e necessária, porém dificultada atualmente pela retirada da aprotinina do mercado. Por outro lado, foi utilizado o teste mais poderoso para amostra comparado com o teste não-paramétrico, sendo que a análise estatística através do referido modelo (regressão múltipla), com efeitos fixos (grupo e tempo fixados) e aleatórios (particularidades de cada criança), permitiu demonstrar que a amostra foi viável para análise. O risco é de não ser detectada uma possível significância entre os grupos que pode vir a existir se houvesse amostra maior, como no sangramento. O erro que pode ocorrer é do tipo I. A certeza de acerto é de 95% (intervalo de confiança). Assim, o tamanho amostral pode justificar alguns dos resultados adversos. Encontramos neste estudo evidências de efeitos adversos relacionados à maior hemodiluição, com tendência a maiores níveis de lactato sérico e acidose metabólica e com indícios, não estatisticamente significantes, de disfunção cardiovascular e respiratória e escores inotrópicos mais acentuados no grupo aprotinina em relação ao controle. A ampliação da amostragem é, portanto, desejável e necessária, para maior elucidação destes efeitos, em estudos multicêntricos e/ou em serviços e equipes cirúrgicas com maior número de crianças operadas neste tipo de cardiopatia, porém dificultada atualmente pela retirada da aprotinina do mercado.

CONCLUSÕES

A Aprotinina em altas doses hemostáticas não influenciou significativamente os marcadores séricos troponina I, NT-proBNP e de função renal, porém foi associado com maior hemodiluição, lactatemia e acidose metabólica.

REFERÊNCIAS

1. Wegner J. Biochemistry of serine protease inhibitors and their mechanisms of action: a review. *J Extra Corpor Technol.* 2003;35(4):326-38.
2. Mössinger H, Dietrich W, Braun SL, Jochum M, Meisner H, Richter JA. High-dose aprotinin reduces activation of hemostasis, allogeneic blood requirement, and duration of postoperative ventilation in pediatric cardiac surgery. *Ann Thorac Surg.* 2003;75(2):430-7.
3. Arnold DM, Fergusson DA, Chan AK, Cook RJ, Fraser GA, Lim W, et al. Avoiding transfusions in children undergoing cardiac surgery: a meta-analysis of randomized trials on aprotinin. *Anesth Analg.* 2006;102(3):731-7.
4. Twite MD, Hammer GB. The use of aprotinin in pediatric cardiac surgery: should we bid 'good riddance' or are we throwing out the baby with the bath water? *Paediatr Anaesth.* 2008;18(9):809-11.
5. Clasen C, Jochum M, Mueller-Esterl W. Feasibility study of very high aprotinin dosage in polytrauma patients. *Prog Clin Biol Res.* 1987;236A:175-83.
6. Khan TA, Bianchi C, Voisine P, Feng J, Baker J, Hart M, et al. Reduction of myocardial reperfusion injury by aprotinin after regional ischemia and cardioplegic arrest. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2004;128(4):602-8.
7. Wippermann CF, Schmid FX, Eberle B, Huth RG, Kampmann C, Schranz D, et al. Reduced inotropic support after aprotinin therapy during pediatric cardiac operations. *Ann Thorac Surg.* 1999;67(1):173-6.
8. Broche F, Romero A, Olembe E, Céspedes E, Peña M, Romay C, et al. Aprotinin mediated antioxidant effect in Cardiosurgery with mechanical cardiorespiratory support (CMCS). *J Cardiovasc Surg (Torino).* 2002;43(4):429-36.
9. Mangano DT, Tudor IC, Dietzel C; Multicenter Study of Perioperative Ischemia Research Group; Ischemia Research and Education Foundation. The risk associated with aprotinin in cardiac surgery. *N Engl J Med.* 2006;354(4):353-65.
10. Fergusson DA, Hébert PC, Mazer CD, Fremes S, MacAdams C, Murkin JM, et al. A comparison of aprotinin and lysine analogues in high-risk cardiac surgery. *N Engl J Med.* 2008;358(22):2319-31.
11. Checchia PA, Bronicki RA, Costello JM, Nelson DP. Steroid use before pediatric cardiac operations using cardiopulmonary bypass: an international survey of 36 centers. *Pediatr Crit Care Med.* 2005;6(4):441-4.
12. Backer CL, Kelle AM, Stewart RD, Suresh SC, Ali FN, Cohn RA, et al. Aprotinin is safe in pediatric patients undergoing cardiac surgery. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2007;134(6):1421-6.
13. Guzzetta NA, Evans FM, Rosenberg ES, Fazlollah TM, Baker MJ, Wilson EC, et al. The impact of aprotinin on postoperative renal dysfunction in neonates undergoing cardiopulmonary bypass: a retrospective analysis. *Anesth Analg.* 2009;108(2):448-55.
14. Manrique A, Jooste EH, Kuch BA, Lichtenstein SE, Morell V, Munoz R, et al. The association of renal dysfunction and the use of aprotinin in patients undergoing congenital cardiac surgery requiring cardiopulmonary bypass. *Anesth Analg.* 2009;109(1):45-52.
15. Williams GD, Ramamoorthy C, Pentcheva K, Boltz MG, Kamra K, Reddy VM. A randomized, controlled trial of aprotinin in neonates undergoing open-heart surgery. *Paediatr Anaesth.* 2008;18(9):812-9.
16. Gessler P, Knirsch W, Schmitt B, Rousson V, von Eckardstein A. Prognostic value of plasma N-terminal pro-brain natriuretic peptide in children with congenital heart defects and open-heart surgery. *J Pediatr.* 2006;148(3):372-6.
17. Saraiya NR, Sun LS, Jonassen AE, Pesce MA, Queagebeur JM. Serum cardiac troponin-I elevation in neonatal cardiac surgery is lesion-dependent. *J Cardiothorac Vasc Anesth.* 2005;19(5):620-5.
18. Mattos SS, Neves JR, Costa MC, Hatem TP, Luna CF. An index for evaluating in paediatric cardiac intensive care. *Cardiol Young.* 2006;16(4):369-77.
19. Goldstein B, Giroir B, Randolph A; International Consensus Conference on Pediatric Sepsis. International pediatric sepsis consensus conference: definitions for sepsis and organ dysfunction in pediatrics. *Pediatr Crit Care Med.* 2005;6(1):2-8.
20. Abellan DM, Gimenez SC. Insuficiência cardíaca congestiva: diagnóstico e tratamento. In: Santana MVT, ed. *Cardiopatas congênitas no recém-nascido: diagnóstico e tratamento.* 1ª ed. São Paulo: Atheneu; 2000. p.102-14.
21. Moura MR. Emergências em cardiologia pediátrica. In: Macruz R, Snitcowsky R, eds. *Cardiologia pediátrica.* 1ª ed. São Paulo: Sarvier; 1988. p.657-74.
22. Hoffman TM, Wernovsky G, Atz AM, Kulik TJ, Nelson DP, Chang AC, et al. Efficacy and safety of milrinone in preventing low cardiac output syndrome in infants and children after corrective surgery for congenital heart disease. *Circulation.* 2003;107(7):996-1002.
23. Székely A, Sági E, Breuer T, Kertai MD, Bodor G, Vargha P, et al. Aprotinin and renal dysfunction after pediatric cardiac surgery. *Paediatr Anaesth.* 2008;18(2):151-9.
24. Carmona F. Avaliação dos fatores de risco para disfunção miocárdica e mortalidade intra-hospitalar em neonatos e lactentes submetidos a cirurgia cardíaca com circulação extracorpórea

- [Dissertação de Mestrado]. Ribeirão Preto: Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo;2006. 153p.
25. Murray DM, Olhsson V, Fraser JI. Defining acidosis in postoperative cardiac patients using Stewart's method of strong ion difference. *Pediatr Crit Care Med*. 2004;5(3):240-5.
26. Atik FA. Monitorização hemodinâmica em cirurgia cardíaca pediátrica. *Arq Bras Cardiol*. 2004;82(2):199-208.
27. Koliski A, Cat I, Giraldo DJ, Cat ML. Lactato sérico como marcador prognóstico em crianças gravemente doentes. *J Pediatr (Rio J)*. 2005;81(4):287-92.
28. Toda Y, Duke T, Shekerdemian LS. Influences on lactate levels in children early after cardiac surgery: prime solution and age. *Crit Care Resusc*. 2005;7(2):87-91.
29. Hatherill M, Sajjanhar T, Tibby SM, Champion MP, Anderson D, Marsh MJ, et al. Serum lactate as a predictor of mortality after paediatric cardiac surgery. *Arch Dis Child*. 1997;77(3):235-8.
30. Hatherill M, Waggle Z, Purves L, Reynolds L, Argent A. Correction of the anion gap for albumin in order to detect occult tissue anions in shock. *Arch Dis Child*. 2002;87(6):526-9.
31. Marin-Grez M, Vallés P, Odigie PI. Involvement of renal kallikrein in the regulation of bicarbonate excretion in rats. *J Physiol*. 1995;488(Pt 1):163-70.
32. Skidmore KL, Azakie A. Aprotinin and sevoflurane do not affect renal function during single-ventricle palliative surgery. *Anesth Analg*. 2006;103(6):1614-5.
33. Nguyen MT, Dent CL, Ross GF, Harris N, Manning PB, Mitsnefes MM, et al. Urinary aprotinin as a predictor of acute kidney injury after cardiac surgery in children receiving aprotinin therapy. *Pediatr Nephrol*. 2008;23(8):1317-26.