

Aprotinina preserva plaquetas em crianças com cardiopatia congênita acianogênica operadas com circulação extracorpórea?

Does aprotinin preserve platelets in children with acyanogenic congenital heart disease undergone surgery with cardiopulmonary bypass?

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

RBCCV 44205-1103

Resumo

Objetivo: Avaliação dos efeitos hemostáticos e plaquetários em crianças submetidas a correção de cardiopatias congênitas acianogênicas com circulação extracorpórea que receberam aprotinina.

Métodos: Estudo prospectivo randomizado em crianças de 30 dias a 4 anos de idade, submetidas a correção de cardiopatia congênita acianogênica, com circulação extracorpórea (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. A disfunção hemostática foi analisada

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 e hospitalar, nem quanto ao uso de inotrópicos e função renal. Ocorreu preservação da concentração plaquetária com a Aprotinina, enquanto no grupo Controle houve plaquetopenia desde o início da CEC. As perdas sanguíneas

Nota do Editor:

O artigo "Aprotinina preserva plaquetas em crianças com cardiopatia congênita acianogênica operadas com circulação extracorpórea?" está sendo publicado, apesar da retirada da aprotinina do mercado, em virtude de apresentar dados importantes a respeito da droga e sua ação.

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 - Universidade de São Paulo.
2. Professor Associado; Chefe da Disciplina de Cirurgia Torácica e Cardiovascular do Departamento de Cirurgia e Anatomia da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto - Universidade de São Paulo.
3. Professor Titular da Disciplina de Cirurgia Torácica e Cardiovascular do Departamento de Cirurgia e Anatomia da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto - Universidade de São Paulo.
4. Professor Doutor da Disciplina de Cirurgia Torácica e Cardiovascular do Departamento de Cirurgia e Anatomia da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto - Universidade de São Paulo.

5. Professor Doutor do Serviço de Anestesiologia do Departamento de Biomecânica, Medicina e Reabilitação do Aparelho Locomotor do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto - Universidade de São Paulo.
6. Professor Doutor do Centro de Terapia Intensiva Pediátrica do Departamento de Pediatria do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto - Universidade de São Paulo.
7. Doutor; Médico Assistente do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto - Universidade de São Paulo.
8. Mestre; Médico Assistente do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto - Universidade de São Paulo.

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

Endereço para correspondência: Cesar Augusto Ferreira
Avenida dos Bandeirantes, 3900 - Campus Universitário - Ribeirão Preto, SP, Brasil. CEP: 14049-900.
E-mail: cesarmonica@directnet.com.br

Artigo recebido em 9 de maio de 2009
Artigo aprovado em 13 de agosto de 2009

foram semelhantes nos dois grupos. Não houve complicações com o uso da Aprotinina. Conclusão: A Aprotinina preservou quantitativamente as plaquetas em crianças com cardiopatia congênita acianogênica.

Descritores: Circulação extracorpórea com oxigenador de membrana. Aprotinina. Hemostasia. Plaquetas. Procedimentos cirúrgicos cardiovasculares.

Abstract

Objective: Evaluation of the hemostatic and platelets effects in children with acyanogenic congenital heart disease undergone on-pump surgery who received aprotinin.

Methods: A prospective randomized study was performed on children aged 30 days to 4 years who had undergone correction of acyanogenic congenital heart disease using cardiopulmonary bypass (CPB) and were divided into two groups: Control (n=9) and Aprotinin (n=10). In the Aprotinin Group the drug was administered before and during CPB

and the hemostatic dysfunction was analyzed by 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 presented no benefit regarding time of mechanical pulmonary ventilation, stay in the postoperative intensive care unit and hospital, or regarding the use of inotropic drugs and renal function. Platelet concentration was preserved with the use of Aprotinin, whereas thrombocytopenia occurred in the Control Group since the initiation of CPB. Blood loss was similar for both groups. There were no complications with the use of Aprotinin.

Conclusion: Aprotinin quantitatively preserved the blood platelets in children with acyanogenic congenital heart disease.

Descriptors: Extracorporeal membrane oxygenation. Aprotinin. Hemostasis. Blood platelets. Cardiovascular surgical procedures.

INTRODUÇÃO

A morbidade e a mortalidade da circulação extracorpórea (CEC) decorrem, em grande parte, da limitada biocompatibilidade dos materiais, desencadeando a disfunção sistêmica multiorgânica pós-perfusão, caracterizando a síndrome da resposta inflamatória sistêmica (SRIS), incluindo sangramento por coagulopatia, pela ativação dos sistemas de coagulação e fibrinólise [1,2].

Embora os adultos, na maioria, se recuperem bem, as crianças de baixo peso corpóreo, em especial neonatos e lactentes, com frequência, apresentam complicações. Estas complicações determinam 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 morbidade e mortalidade associadas a elevados custos hospitalares. Estratégias para prevêê-las, evitá-las ou combatê-las são de grande interesse, destacando-se os escores pré-operatórios de estratificação do risco, o refinamento anestésico e cirúrgico, e a otimização dos circuitos de CEC. O uso de aprotinina (Trasylo1®, Bayer Pharmaceuticals Corporation), um inibidor não-específico de serina proteases constituída por cadeia polipeptídica de 6512 Daltons, hidrofílica e básica, foi uma destas estratégias farmacológicas, cuja propriedade hemostática reduz perdas sanguíneas pós-CEC [1-3]. Recentemente, em 2006, Arnold et al. [4], em meta-análise de 12 estudos randomizados, envolvendo 612 crianças submetidas a CEC, constataram redução de 33% na taxa de transfusão com a aprotinina.

Os estudos pediátricos com aprotinina pecam por difícil interpretação [5], 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 e às diferentes intervenções cirúrgicas efetuadas, com consequente variabilidade nos tempos e no manejo da CEC e cirurgia [2,5]. Os primeiros trabalhos datam dos anos 80, com Masiak & Bross [6], sendo os publicados nos anos 90 conflitantes, com vários estudos pediátricos placebo-controlados relatando sangramento intra e pós-operatórios reduzidos. A aprotinina reduziu o número de transfusões sanguíneas, o consumo de hemoderivados, o tempo de sala cirúrgica, o tempo para fechamento esternal, a duração da hospitalização e as despesas hospitalares em reoperações com CEC, principalmente nos casos de operação de Jatene e em cianóticos [4,7]. Mössinger et al. [2], em 2003, demonstraram que a droga reduz índices de disfunção hemostática e pulmonar.

Não se demonstrara aumento da incidência de infarto miocárdico (IM), insuficiência renal (IRA) e acidente vascular cerebral (AVC) com aprotinina, em adultos, até que um estudo observacional não aleatório relatou o oposto, estabelecendo maior mortalidade em 5 anos após cirurgia. A fabricação da aprotinina foi suspensa em novembro de 2007. Com os resultados do *Canadian BART study (Blood conservation using Anti-fibrinolytics: a Randomized Trial in a cardiac surgery population study)*, confirmou-se o maior risco de mortalidade com uso de aprotinina em adultos [8].

Muitos centros empregavam rotineiramente a aprotinina em cirurgia cardíaca pediátrica, com CEC. 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 [9]. A aplicação de dados de segurança em adultos para a prática pediátrica exige cautela e é de questionável validade, pois são duas populações distintas, 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 [10].

Com base no exposto, o presente trabalho foi efetuado na tentativa de demonstrar a utilidade hemostática da aprotinina num subgrupo de crianças acianóticas com alta prevalência nos Serviços de Cardiologia Pediátrica, mas que tem recebido pouca atenção dos investigadores.

O objetivo é verificar os efeitos hemostáticos e plaquetários da administração intra-operatória da aprotinina em crianças submetidas a correção de cardiopatias congênitas acianogênicas com CEC.

MÉTODOS

Pacientes

Foram estudadas 19 crianças, de ambos os sexos, submetidas a 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 prospectivo e não cego. Os critérios de inclusão foram operações eletivas e idade entre um mês e quatro anos; os critérios de exclusão foram: 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, sepses 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.

Técnicas anestésica e cirúrgica

Na sala de pré-anestesia, por veia periférica 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 endovenosa (EV) de midazolam, fentanil ou sulfentanil, e o relaxamento muscular, com vecurônio ou pancurônio. O plano anestésico foi mantido com infusão

EV contínua de fentanil ou sulfentanil associada à inalação de isoflurane. Após intubação orotraqueal, foi iniciada ventilação pulmonar mecânica. A monitorização invasiva da pressão arterial (PA) foi por punção percutânea 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 por sondagem vesical de demora. 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, administrou-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 (UIC = unidades inibidoras de calicreína) EV. Sob antisepsia tópica com iodo polivinilpirrolidona (PVP-I), fez-se esternotomia mediana e timentomia 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, EUA), 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 através de suturas em bolsa com fio de polipropileno. Na CEC, efetuada com drenagem venosa passiva, utilizaram-se oxigenadores de membrana de fibra capilar oca. 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 (Hto) de 30% e consistiu de concentrado de hemácias, solução de Ringer, plasma fresco congelado, Manitol a 20% (4 a 5 ml/kg), heparina sódica 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 Hto durante a CEC foi mantido por adição de concentrado de hemácias. Após o pinçamento aórtico, a cardioplegia anterógrada hipercalêmica (10ml/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. Administrou-se cloridrato de protamina (ICN Farmacêutica Ltda., Valeant Pharmaceuticals International, USA), 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. Nas crianças com até 10 kg de peso, a síntese esternal foi efetuada com pontos separados de poliglactina e, nas demais, fio de aço 1. Dreno mediastinal com suspiro foi implantado, sob aspiração de 20 cm de água.

Características clínicas pré-operatórias

Foram analisadas variáveis demográficas (idade, sexo, peso, altura e superfície corpórea) e calculadas as categorias de risco segundo os escores RACSH-1 e Aristóteles Básico, bem como o escore de Ross e Reithmann, modificado para insuficiência cardíaca congestiva (ICC). As medicações em uso, a presença de arritmias, eletrocardiograma, radiografia do tórax, ecocardiograma com Doppler, cateterismo cardíaco e o diagnóstico cirúrgico foram registrados, e as variáveis hemodinâmicas documentadas (pressão arterial pulmonar e sistêmica), e obtido hemograma, coagulograma e outros testes, como os 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-op. (pós-operatório). Retrospectivamente, calculou-se o índice recentemente proposto por Mattos et al. [3], 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-op. acumulado nas 4, 12, 24 e 48h,

e a utilização de hemoderivados, com 6 e 24h de pós-op., foram expressos em ml/kg, e o número de doadores a que os pacientes foram expostos foi registrado.

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 - 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. Os tempos de protrombina (TP), pelo INR (*International Normalised Ratio*), e de tromboplastina parcial ativada (TTPA) foram medidas, bem como os exames rotineiros mensurando as concentrações dos íons sódio, potássio e cálcio, de uréia, creatinina, fração MB da creatinofosfo quinase - CKMB, TGO, bilirrubinas, gasometria e lactato sérico. As taxas de hemoglobina (Hb) e hematócrito (Hto) e a contagem de plaquetas foram verificadas nos tempos T1 a T8. A albumina foi dosada no plasma, por método de colorimetria, em espectrofotômetro marca BAUSCH & LOMB (Modelo SPECTRONIC 70.1, USA), nos tempos T1 a Tn (T2 a T4) (valores normais de 3,5 a 5,5 g/dl).

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, EUA) 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, EUA). 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, Austria. 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. O nível de significância foi de 5%.

RESULTADOS

Nas comparações 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 às variáveis antropométricas (Tabela 1). Exceto pelo escore de Ross, modificado, pouco mais acentuado no grupo Aprotinina (mediana 5,5 vs. 3), os de RACHS-1 (mediana 2) e Aristóteles básico (mediana 6) foram idênticos nos dois grupos. As malformações cardíacas foram similares nos dois grupos (Tabela 2), bem como as operações realizadas.

Tabela 1. Idade (d), peso (g), altura (cm) e superfície corpórea (m²) (média ± desvio padrão), dos grupos Aprotinina e Controle. A mediana aparece entre parênteses.

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

Intra-operatório

Nos grupos Aprotinina e Controle, a duração da operação (192,5 ± 39,3, mediana=185 min vs. 194,44 ± 35,30, mediana=210 min), da anestesia (319,5 ± 39,04, mediana=325 min vs. 288,33 ± 32,01, mediana=270 min), de CEC (64 ± 21,05, mediana=62,50 vs. 69,44 ± 10,13, mediana=70 min), de pinçamento aórtico (39 ± 17,12, mediana= 36 min vs. 44,11 ± 7,11, mediana=45min), e da temperatura orofaríngea mínima em CEC (28,9 ± 2,1, mediana=28,7°C vs. 28,2 ± 2,7, mediana=29,1°C) foram semelhantes. Os oxigenadores tiveram distribuição semelhante nos grupos. O volume total de perfusato e adições foram ligeiramente maior no grupo Controle (384 ± 185 ml vs. 430 ± 206 ml). A volemia estimada foi semelhante nos grupos. A quantidade total de Aprotinina administrada foi de 177,56 ± 77,76 mg, correspondendo a 126,84 ± 55,55 ml de Trasylol.

A quantidade total de heparina empregada foi similar (39,2 ± 15,3 mg, mediana = 33,5 mg vs. 39,0 ± 16,7 mg, mediana = 30 mg), e correspondeu, em média, a 7,4 ± 2,9 vs. 7,1 ± 3,8 mg/kg peso corpóreo. A utilização de concentrado de hemácias, em CEC, (221 ± 55 ml vs. 248 ± 73 ml) e o volume

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) GRUPO	Sexo GRUPO	Peso (g)	Ross	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	DVS.VD + PCA + FOP
4	519	M	8175	0	2	5,6	3	EPV + PCA
5	86	M	3320	7	3	10,3	8	DVS.VD + 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; DVS.VD - dupla via de saída do ventrículo direito; 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

hemofiltrado (378 ± 244 ml vs. 335 ± 319 ml) foi similar. A diurese (ml/kg) dos dois grupos, antes ($4,60 \pm 4,39$ vs. $2,64 \pm 2,64$), durante ($19,22 \pm 18,53$ vs. $18,13 \pm 17,81$) e após ($21,22 \pm 31,64$ vs. $11,93 \pm 5,66$) 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 forte tendência a balanço negativo no grupo Aprotinina (-12 ± 166 ml, mediana=15 ml vs. 125 ± 81 ml, mediana=150 ml).

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). 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). Setenta por cento 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 (score 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 (216 vs. 118 h), ventilação mecânica ($79,50 \pm 90,55$, mediana 36 h vs. $79,77 \pm 120,73$ h, mediana 16h), permanência no CTIP ($6,4 \pm 4,92$, mediana=5,5 vs. $4,86 \pm 4,80$ dias, mediana=3 dias) 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).

O sangramento, nas primeiras 48h de pós-operatório, foi semelhante em ambos os grupos (17,6 vs. 18,1 ml/kg). Um paciente do grupo Aprotinina foi transfundido com concentrado de hemácias (10ml/kg), em T5, por anemia, conforme protocolo do CTIP. Houve tendência à maior infusão de albumina humana no grupo Aprotinina ($27,58 \pm 30,27$ vs. $12,95 \pm 18,58$ ml/kg). 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).

As taxas de Hb ($9,6 \pm 1,1$ vs. $8,9 \pm 1,3$) e Hto ($29,3 \pm 2,8$ vs. $27,5 \pm 4,2$ %) basal foram discretamente menores em T1, no grupo Controle. 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 valor foi estatisticamente maior que T1. Em T2 e T3, a Hb e Hto foram significativamente menor, no grupo Aprotinina (Figuras 1 e 2).

A contagem de plaquetas (n°/mm^3) em T1 foi semelhante nos dois grupos (183500 ± 86053 vs. 250777 ± 59736). Com o início da CEC (T2), houve queda em ambos, com nadir em T4 (106700 ± 56631 vs. 82211 ± 44655), ou seja, cinco min após a administração de protamina. No grupo Controle, essa queda manteve-se estatisticamente significativa de T2 a T8 (exceto por T7). De T2 a T5, a contagem de plaquetas foi significativamente maior no grupo Aprotinina (Figura 3). Com 48h de pós-op. (T8), a contagem de plaquetas tendeu à recuperação, apenas no grupo Aprotinina (141333 ± 31878), enquanto no grupo Controle, permaneceu significativamente menor que em T1.

Houve aumento estatisticamente significativo no TTPA no Grupo Aprotinina em T5 (2,64 vs. 1,56). Nos dois grupos, manteve-se discretamente aumentado em T6. Houve aumento significativo do INR nos dois grupos, em T5 (1,97 vs. 1,61), com diferença intergrupos significativa. Em T6, o INR normalizou-se no Grupo controle (INR = 1,32), mas manteve-se significativamente elevado no Aprotinina (INR = 1,74). Não houve óbitos. Todos os pacientes receberam alta hospitalar, em boas condições clínicas e de cicatrização. A avaliação EcoDopllercardiográfica pós-op. demonstrou bom resultado cirúrgico em todos os pacientes. Não se observaram problemas alérgicos, hipotensão e tampouco trombose, como efeitos adversos da Aprotinina.

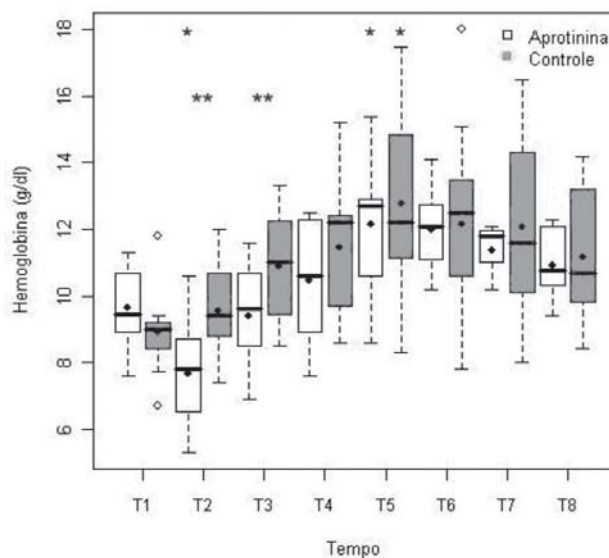


Fig. 1 - Taxas de hemoglobina (g/dl) nos grupos Aprotinina e Controle, nos tempos T1 a T8. As diferenças estatisticamente significativas estão assinaladas

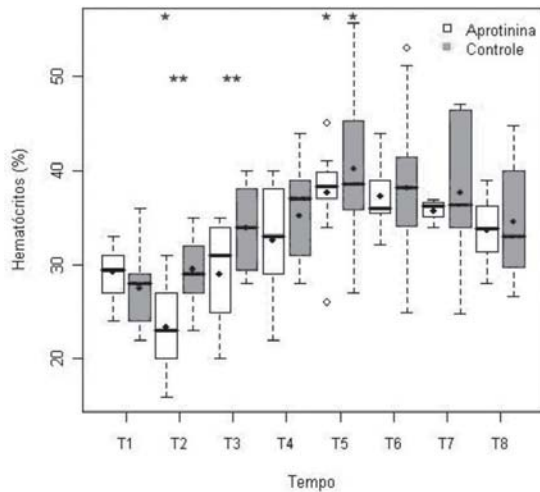


Fig. 2 - Taxas de hematócrito (%) nos grupos Aprotinina e Controle, nos tempos T1 a T8. As diferenças estatisticamente significativas estão assinaladas

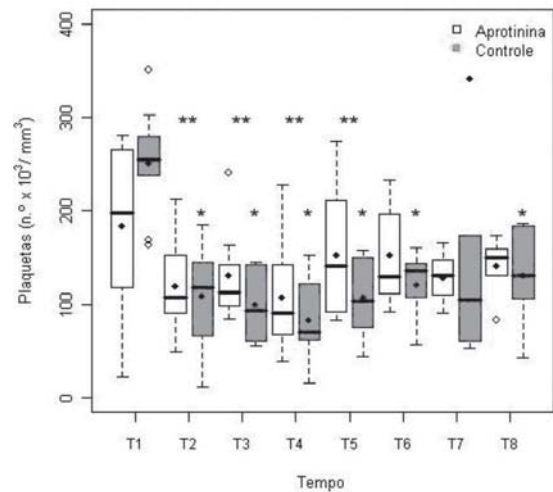


Fig. 3 - Contagem de plaquetas ($n^{\circ} \times 10^3/mm^3$) nos grupos Aprotinina e Controle. As diferenças intragrupos e intergrupos estatisticamente significativas estão assinaladas

DISCUSSÃO

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-indiquem seu emprego em casos de menor risco, não tendo sido considerada uma droga de primeira escolha, porém, teve utilização rotineira em vários grupos [9]. Todavia, pairavam poucas dúvidas acerca de sua utilidade potencial em crianças predispostas a sangramento excessivo pós-operatório [4,5], como as operadas no Brasil, de peso corpóreo cada vez mais baixo, geralmente decorrente de importante grau de desnutrição. Essas considerações suscitaram a presente investigação em crianças acianóticas operadas com CEC, nas quais não observamos benefício quanto ao sangramento e necessidade transfusional, porém uma interessante preservação quantitativa das plaquetas.

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 [2]. Neonatos foram excluídos, devido à maior propensão às complicações da CEC secundárias à intensa resposta neuroendócrina à lesão tecidual [3].

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. O bom resultado cirúrgico ficou reforçado pelo índice clínico-cirúrgico, mais recente, proposto no Brasil por Mattos et al. [3], em 2006, 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 insuficiência cardíaca congestiva (ICC), que certamente influenciaram a morbidade.

Como se acredita que a Aprotinina reduza o sangramento e a necessidade de transfusões por mecanismo dose-dependente [2-5], 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, 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. A semelhança do sangramento pós-op. total entre os grupos Aprotinina e Controle (17,62 vs. 18,11 ml/kg/48 h) foi inesperada e, provavelmente, foi gerada pelo empenho na hemostasia intra-operatória minuciosa e pelo menor risco de sangramento nos portadores de cardiopatias acianogênicas [11]. Os volumes de sangramento pós-operatório estão abaixo do relatado na literatura [7,12]. Embora uma criança de 15 kg do grupo Aprotinina tenha sido transfundida (Hb = 8,6 g/dl), seu sangramento foi muito pequeno e a conduta obedeceu ao protocolo do CTIP. Esse fato reforça as conhecidas críticas aos limiares protocolares de transfusão, dentre as quais a de dificultarem a comparação das pesquisas publicadas. Não se observaram quadros trombóticos, nem evidências de heparinização insuficiente, em CEC. Essa constatação se coaduna com as instituições de grande experiência com a Aprotinina em cirurgia cardíaca pediátrica [4,9,12]. As causas mais comuns de sangramento pós-CEC incluem disfunção plaquetária e hiperfibrinólise

[1], considerando-se que a primeira é mais importante [12], e passível de exarcebação pela plaquetopenia, típica da CEC com hemodiluição, pela adesão e consumo no circuito extracorpóreo e pelo efeito agregante plaquetário da heparina [13]. Neste estudo, a Aprotinina preservou quantitativamente as plaquetas circulantes, ao passo que o grupo Controle cursou com plaquetopenia desde o início da CEC, até o término do estudo, de modo a corroborar os achados de Masiak & Bross [6] e de Royston et al. [14]. Como as plaquetas sofrem dano mecânico direto, por forças de cisalhamento e acabam sequestradas por vários órgãos, a preservação numérica plaquetária pela Aprotinina pode, ainda, ter decorrido da atenuação do sequestro e acúmulo de plaquetas na microcirculação [15]. A preservação da concentração circulante de plaquetas decorrente do menor sequestro microcirculatório tem efeito salutar, diminui o risco de trombose vascular, microembolizações e vasoconstrição associadas à CEC e deve ter sido determinada pela inibição tanto da ativação de receptores protease-ativados (PAR), como da produção de tromboxano. Como resultado, a agregação plaquetária mediada pela trombina é bloqueada [16,17].

Sabe-se que a adesão de proteínas plasmáticas, como o fibrinogênio, à superfície do circuito de CEC promove forte ativação e deposição plaquetária local. Por essa razão, Wendel et al. [18], em 1999, argumentaram que altas doses de Aprotinina possam competir no revestimento do circuito de CEC, tornando-o mais biocompatível e, conseqüentemente, favorecendo a manutenção da população plaquetária e sua viabilidade, de modo a contribuir para a hemostasia pós-CEC. Por outro lado, a afinidade da Aprotinina pelas proteínas GPIIb-IIIa do receptor plaquetário é citoprotetora, pois impede a ligação das plaquetas às superfícies estranhas dos circuitos de CEC [19]. Também se sabe que a Aprotinina reduz a ligação da heparina nas plaquetas. Como resultado, a disfunção plaquetária induzida por esse anticoagulante é minimizada pela droga [1] e pode, inclusive, ser restaurada a capacidade de adesão das plaquetas tornadas disfuncionais pela heparina [20]. Devido à maior redução da contagem plaquetária na CEC hipotérmica [19], se suspeita, também, que nela a ação plaqueta-protetora da Aprotinina seja ainda mais substancial [21], mas pode, também, ser útil em preservar funcionalmente as plaquetas mesmo em normotermia [1].

É importante ressaltar que no grupo Controle, os dois (22%) pacientes que tiveram sangramento mais intenso, um pelo dreno mediastinal (49,97 ml/kg) e o outro, pelos acessos vasculares, apresentaram plaquetopenia (70.000 e 73.000 plaquetas/mm³, respectivamente) e precisaram receber transfusão de plaquetas. Com a Aprotinina, o uso de concentrado de plaquetas foi relatado ser reduzido em neonatos e, inclusive, aos submetidos a operação de Jatene, como observado por Williams et al. [22] e por Murugesan et al. [7], em 2008, bem como a taxa de reexploração cirúrgica

por sangramento pós-op. em crianças abaixo de 20 kg, como relatado por Breuer et al. [23], em 2009. A dramática redução da contagem plaquetária subsequente à infusão da protamina, embora mais expressiva no grupo Controle, reflete que o efeito agregante plaquetário da protamina não é intensamente anulado pela Aprotinina [16].

Habitualmente, logo após o término da CEC, o TTPa se normaliza, em crianças entre um mês e 5 anos de idade [12], podendo se prolongar, levemente, até os três meses de idade, devido a menores taxas circulantes dos fatores de contato XII, pré-caliceína e cininogênio. Apenas três pacientes em cada grupo achavam-se nessa faixa etária. No entanto, o TTPa medido 4h após a administração de protamina estava prolongado, significativamente, no grupo Aprotinina, podendo-se conjecturar que nesse grupo, ou persistiu o efeito terapêutico da aprotinina (que prolonga o TTPa), ou o prolongamento do TTPa foi causado por resíduos e/ou efeito rebote da heparina, cuja ação é potencializada pela Aprotinina [24]. Foi relatado recentemente por Nguyen et al. [25], em 2008, que os níveis urinários de atividade de aprotinina 2 horas após início da CEC alcançam $434,2 \pm 52$ UIC/ml em crianças, em dose semelhante à que utilizamos. Despotis et al. [24], em 1996, demonstraram que a Aprotinina não prolonga o TP. Destarte, o discreto e transitório aumento do INR dos dois grupos, 4h após a protaminização, denota que o consumo de fatores de coagulação durante a CEC não foi inteiramente evitado pela droga.

Uma limitação deste 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. Desse modo, foi utilizado o teste mais poderoso para a amostra, comparado com o teste não-paramétrico. A análise estatística, por meio do modelo acima referido na metodologia (regressão múltipla), permitiu demonstrar que a amostra é viável e confiável 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 a diferença no volume de sangramento. O erro que pode ocorrer é do tipo I. Assim, sob estas considerações, observamos neste estudo que a aprotinina não influenciou significativamente no sangramento pós-operatório destas crianças acianóticas submetidas à correção da cardiopatia com CEC, mas propiciou uma interessante preservação quantitativa das plaquetas, o que poderá ser foco de futuras investigações com maior casuística.

CONCLUSÕES

A Aprotinina preservou quantitativamente as plaquetas, mas não influiu significativamente no sangramento pós-operatório, nestas crianças operadas por cardiopatia congênita acianogênica.

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. 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.
4. 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 of aprotinin. *Anesth Analg.* 2006;102(3):731-7.
5. Oliver WC Jr, Fass DN, Nuttall GA, Dearani JA, Schrader LM, Schroeder DR, et al. Variability of plasma aprotinin concentrations in pediatric patients undergoing cardiac surgery. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2004;127(6):1670-7.
6. Masiak M, Bross W. Zastosowanie Trasylolu jako leku hamującego proteazy układu fibrynolizy w krążeniu pozaustrojowym (ECC). *Folia Med Cracov.* 1980;22(3-4):455-61.
7. Murugesan C, Banakal SK, Garg R, Keshavamurthy S, Muralidhar K. The efficacy of aprotinin in arterial switch operations in infants. *Anesth Analg.* 2008;107(3):783-7.
8. 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.
9. 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.
10. 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? *Pediatr Anesth.* 2008;18(9):809-11.
11. Chiravuri SD, Voepel-Lewis T, Devaney EJ, Malviya S. The use of aprotinin in children undergoing operative repair of isolated atrial septal defects. *Pediatr Anesth.* 2008;18(2):145-50.
12. Williams GD, Bratton SL, Riley EC, Ramamoorthy C. Coagulation tests during cardiopulmonary bypass correlate with blood loss in children undergoing cardiac surgery. *J Cardiothorac Vasc Anesth.* 1999;13(4):398-404.
13. Day JR, Punjabi PP, Randi AM, Haskard DO, Landis RC, Taylor KM. Clinical inhibition of the seven-transmembrane thrombin receptor (PAR1) by intravenous aprotinin during cardiothoracic surgery. *Circulation.* 2004;110(17):2597-600.
14. Royston D, Bidstrup BP, Taylor KM, Sapsford RN. Effect of aprotinin on need for blood transfusion after repeat open-heart surgery. *Lancet.* 1987;2(8571):1289-91.
15. Birk-Sorensen L, Fuglsang J, Sorensen HB, Kerrigan CL, Petersen LC, Ravn HB, et al. Aprotinin attenuates platelet accumulation in ischaemia-reperfusion-injured porcine skeletal muscle. *Blood Coagul Fibrinolysis.* 1999;10(4):157-65.
16. Nagaoka H, Innami R, Murayama F, Funakoshi N, Hirooka K, Watanabe M, et al. Effects of aprotinin on prostaglandin metabolism and platelet function in open heart surgery. *J Cardiovasc Surg.* 1991;32(1):31-7.
17. Khan TA, Bianchi C, Voisine P, Sandmeyer J, Feng J, Sellke FW. Aprotinin inhibits protease-dependent platelet aggregation and thrombosis. *Ann Thorac Surg.* 2005;79(5):1545-50.
18. Wendel HP, Schulze HJ, Heller W, Hoffmeister HM. Platelet protection in coronary artery surgery: benefits of heparin-coated circuits and high-dose aprotinin therapy. *J Cardiothorac Vasc Anesth.* 1999;13(4):388-92.
19. Weerasinghe A, Taylor KM. The platelet in cardiopulmonary bypass. *Ann Thorac Surg.* 1998;66(6):2145-52.
20. Bradfield JF, Bode AP. Aprotinin restores the adhesive capacity of dysfunctional platelets. *Thromb Res.* 2003;109(4):181-8.
21. Shore-Lesserson L. Aprotinin has direct platelet protective properties: fact or fiction? *J Cardiothorac Vasc Anesth.* 1999;13(4):379-81.
22. Williams GD, Ramamoorthy C, Pentcheva K, Boltz MG, Kamra K, Reddy VM. A randomized, controlled trial of aprotinin in neonates undergoing open-heart surgery. *Pediatr Anesth.* 2008;18(9):812-9.
23. Breuer T, Martin K, Wilhelm M, Wiesner G, Schreiber C, Hess J, et al. The blood sparing effect and the safety of aprotinin compared to tranexamic acid in paediatric cardiac surgery. *Eur J Cardiothorac Surg.* 2009;35(1):167-71.
24. Despotis GJ, Filos KS, Levine V, Alsoufiev A, Spitznagel E. Aprotinin prolongs activated and nonactivated whole blood clotting time and potentiates the effect of heparin in vitro. *Anesth Analg.* 1996;82(6):1126-31.
25. 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.