**UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO
FACULDADE DE MEDICINA DE RIBEIRÃO PRETO
DEPARTAMENTO DE CIRURGIA E ANATOMIA**

**EFEITOS DA APROTININA EM CRIANÇAS COM
CARDIOPATIA CONGÊNITA ACIANOGENICA OPERADAS
COM CIRCULAÇÃO EXTRACORPÓREA**

Cesar Augusto Ferreira

**UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO
FACULDADE DE MEDICINA DE RIBEIRÃO PRETO
DEPARTAMENTO DE CIRURGIA E ANATOMIA**

**EFEITOS DA APROTININA EM CRIANÇAS COM
CARDIOPATIA CONGÊNITA ACIANOGENICA OPERADAS
COM CIRCULAÇÃO EXTRACORPÓREA**

Cesar Augusto Ferreira

Trabalho apresentado à Área de Clínica Cirúrgica do Departamento de Cirurgia e Anatomia da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo, para a obtenção do Título de Doutor.

Orientador: Prof. Dr. Walter Villela de Andrade
Vicente

Ribeirão Preto
– 2006 –

FICHA CATALOGRÁFICA

Ferreira, Cesar Augusto

EFEITOS DA APROTININA EM CRIANÇAS COM CARDIOPATIA CONGÊNITA ACIANOGENICA OPERADAS COM CIRCULAÇÃO EXTRACORPÓREA.

169 p:il; 29,7 cm

Tese de Doutorado, apresentada a Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto/USP, Departamento de Cirurgia e Anatomia. Área de concentração: Clínica Cirúrgica.

Orientador: Prof. Dr. Walter Villela de Andrade Vicente

1. Cirurgia cardíaca pediátrica. 2. Circulação extracorpórea (CEC). 3. Aprotinina. 4. Síndrome da Resposta Inflamatória Sistêmica (SRIS). 5. Síndrome do Extravasamento Capilar Sistêmico (SECS). 6. Proteção miocárdica.

A DEUS, princípio e fim de tudo ...

Aos meus pais *ANTONIO FERREIRA SOBRINHO* (“in memoriam”) e *ELY MARQUES FERREIRA*, pelas orações, pelo exemplo de vida, pelo trabalho e incentivo à minha formação médica e humana.

A minha querida esposa e companheira,

MÔNICA CONSUELO ARANTES ROSA, pela paciência, compreensão, críticas e sugestões, nas diversas fases da elaboração deste trabalho, muito amor e carinho.

À minha querida filha,

LARA MARIA ARANTES MARQUES FERREIRA, incentivo da nossa vida e fé, que não esconde a esperada finalização deste trabalho, que lhe furtou muitas horas de nossa convivência, muito amor e carinho.

Ao meu irmão,

LUIZ FERNANDO FERREIRA, apesar da distância, não deixou de transmitir confiança no sucesso desse trabalho.

AGRADECIMENTOS

Ao Prof. Dr. Walter Villela de Andrade Vicente, pela orientação persistente e questionadora, buscando sempre a síntese nas exaustivas leituras de inúmeras páginas que foram manuscritas, colaborando com a sua experiência na realização deste trabalho.

A Prof. Dr. Alfredo José Rodrigues, pela oportuna sugestão que levou a concretização deste estudo e ao aperfeiçoamento do trabalho da equipe.

Ao Prof. Dr. Paulo Roberto Barbosa Évora, pelo exemplo que representa em nossa formação científica.

Ao Prof. Dr. Jyrson Guilherme Klamt, pela dedicação e cuidado com as crianças operadas e pela pronta disponibilidade para o desenvolvimento da anestesia e da cirurgia cardíaca pediátrica.

À Prof. Dra. Ana Paula C. P. Carlotti, pela dedicação incansável e perseverança à beira do leito na orientação e no tratamento das crianças operadas.

Ao Prof. Dr. Edson Zangiacomi Martinez e ao estagiário Roberto Molina de Souza do Centro de Métodos Quantitativas (CEMEQ), pela excelência e disponibilidade na análise estatística realizada.

Ao Dr. Paulo Henrique Manso e Dr. Fábio Carmona, pela indispensável colaboração na execução deste trabalho.

Aos médicos assistentes da Divisão de Cirurgia Torácica e Cardiovascular e do Centro de Terapia Intensiva Pediátrica do Hospital das Clínicas de Ribeirão Preto, pela colaboração, apoio e incentivo.

Aos médicos residentes, que atenderam e cuidaram das crianças operadas.

Às perfusionistas, instrumentadoras e funcionários do Centro Cirúrgico e do Centro de Terapia Intensiva Pediátrica, que colaboraram para a realização deste estudo.

À Marlene Lúcio, pela correção ortográfica e exaustiva revisão e formatação.

Ao Alex Adriano da Silva, pelo trabalho de digitação e formatação.

SUMÁRIO

LISTA DE FIGURAS	x
LISTA DE TABELAS	xii
ABREVIATURAS E SIGLAS	xiii
RESUMO	xvi
ABSTRACT	xviii
INTRODUÇÃO	1
OBJETIVO	10
CASUÍSTICA E MÉTODOS	12
1. PACIENTES.....	13
1.1. População	13
2. METODOLOGIA.....	13
2.1. Sorteio.....	13
2.2. Técnicas anestésica e cirúrgica	13
2.3. Características clínicas pré-operatórias.....	18
2.4. Dados cirúrgicos.....	18
2.5. Condições clínicas pós-operatórias.....	19
2.6. Avaliação bioquímica e hematológica.....	19
2.7. Análise estatística.....	21
RESULTADOS	23
1. CARACTERÍSTICAS DEMOGRÁFICAS	24
2. ESCORES DE RICOS CIRÚRGICO.....	25
3. VARIÁVEIS PERI-OPERATÓRIAS.....	25
3.1. Achado cirúrgico, vias de acesso intracardíaco, operações realizadas.....	25
3.2. Duração da operação, anestesia, CEC e pinçamento aórtico, e temperatura esofágica mínima em CEC	25
3.3. Oxigenadores e hemofiltros empregados.....	27
3.4. Volume total de perfusato e volemia estimada.....	27
3.5. Dose total de aprotinina.....	28
3.6. Dose total de Heparina.....	28
3.7. Utilização de concentrado de hemácias utilizado na CEC e volume de hemofiltrado.....	28
3.8. Albuminemia.....	28
3.9. Pressão arterial média (PAM) durante a CEC	29
3.10. Temperatura orofaríngea média durante a CEC	30
3.11. Diurese peri-operatória.....	31
3.12. Tempo de fechamento do tórax.....	32

3.13. Balanço de sangue intra-operatório.....	32
4. VARIÁVEIS PÓS-OPERATÓRIAS.....	33
4.1. Balanço hídrico na admissão na CTIP.....	33
4.2. Escore PRISM, na admissão na UTIP.....	33
4.3. Índice clínico-cirúrgico, segundo Mattos et al. (2006).....	33
4.4. Tempos de utilização de óxido nítrico, ventilação mecânica, permanência no CTIP e estadia hospitalar.....	34
4.5. Variáveis hemodinâmicas.....	36
4.5.1. Frequência cardíaca média (FC).....	36
4.5.2. Pressão arterial média (PAM).....	36
4.5.3. Pressão venosa central (PVC).....	36
4.6. Tempo de uso de inotrópicos.....	36
4.7. Escores inotrópicos I e II.....	36
4.8. Incidência de choque, anasarca, derrame pleural e congestão pulmonar, no pós-operatório.....	37
4.9. Temperatura esofágica pós-operatório.....	37
4.10. Relação PaO ₂ /FiO ₂ no pós-operatório.....	38
4.11. Perdas sangüíneas nas primeiras 48h de PO	39
4.12. Utilização de hemoderivados nas 48 horas PO.....	40
4.13. Exposição a doadores de hemoderivados.....	40
4.14. Diurese e provas de função renal.....	41
4.14.1. Diurese.....	41
4.14.2. Uremia e concentração plasmática de creatinina.....	42
4.14.3. Depuração de creatinina (SCHWARTZ).....	42
4.15. Hemograma e estudo básico da hemostasia.....	43
4.15.1. Taxa de hemoglobina (Hb).....	43
4.15.2. Hematócrito (Hto).....	44
4.15.3. Contagem de plaquetas.....	45
4.15.4. Tempo de tromboplastina parcial ativada (TTPA).....	46
4.15.5. Tempo de Protrombina (TP).....	46
4.15.6. Contagem de leucócitos.....	46
5. MARCADORES INFLAMATÓRIOS DA RESPOSTA INFLAMATÓRIA SISTÊMICA.....	47
5.1. Concentração sérica do fator de necrose tumoral - α (TNF- α)....	47
5.2. Concentração sérica de interleucina (IL) - 6.....	48
5.3. Concentração sérica de interleucina (IL) - 8.....	50
5.4. Concentração sérica de interleucina (IL) - 10.....	51
5.5. Proporção IL – 6 / IL - 10.....	52
6. MARCADORES DE LESÃO E FUNÇÃO MIOCÁRDICA.....	53
6.1. Concentração sérica de troponina-I cardíaca (cTnI).....	53
6.2. Concentração sérica de CKMB.....	54
6.3. Nt-proBNP.....	54

7. FUNÇÃO HEPÁTICA – TGO	56
8. LACTATO SÉRICO E EQUILÍBRIO ÁCIDO BÁSICO.....	56
8.1. Lactato sérico arterial.....	56
8.2. pH arterial.....	57
8.3. PaCO ₂	58
8.4. Concentração arterial de Bicarbonato.....	59
9. INCIDÊNCIA DE SÍNDROME DA RESPOSTA INFLAMATÓRIA SISTÊMICA (SRIS), DE SÍNDROME DO EXTRA-VA-SAMENTO CAPILAR SISTÊMICO (SECS) E DE DISFUNÇÕES ORGÂNICAS PÓS OPERATÓRIAS.....	61
10. INFLUÊNCIA DA PRESENÇA DE SRIS E/OU SECS NAS VARIÁVEIS CLÍNICAS PO	61
11. PERFIL DOS MARCADORES PARA SRIS E MIOCÁRDICAS NOS PACIENTES COM SRIS.....	62
12. AVALIAÇÃO ECODOPPLERCARDIOGRÁFICA PO	63
13. MORBIDADE.....	63
13.1. Complicações respiratórias.....	63
13.2. Complicações neurológicas.....	63
13.3. Complicações cardíacas:.....	63
13.4. Complicações hemorrágicas.....	64
13.5. Complicações renais.....	64
13.6. Complicações da ferida cirúrgica (esternotomia).....	64
13.7. Outras complicações.....	64
13.8. Complicações relacionadas à Aprotinina.....	64
DISCUSSÃO	65
CONCLUSÕES	83
REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	85
ANEXOS	119

LISTA DE FIGURAS

FIGURA 1. Albuminemia (g/dl) dos grupos Aprotinina e Controle, nos tempos T1 a T4.....	29
FIGURA 2. Pressão arterial média (PAM) (mmHg) durante a CEC nos Grupos Aprotinina (tratamento) e Controle. À esquerda, PAM antes e até 60 minutos de CEC. À direita, PAM nos tempos T1 (antes da CEC), T2 (15 min) e T3 (antes da saída de CEC).....	30
FIGURA 3. Temperatura orofaríngea média (°C) durante a CEC nos Grupos Aprotinina (tratamento) e Controle. À esquerda, temperatura antes e até 60 minutos de CEC. À direita, temperatura nos tempos T1 (antes da CEC), T2 (15 min) e T3 (antes da saída de CEC).....	31
FIGURA 4. Diurese (ml/Kg), nos grupos Aprotinina e Controle, antes, durante e depois da CEC. As diferenças intergrupos não são estatisticamente significantes.....	32
FIGURA 5. Balanço de sangue intra-operatório (ml), nos pacientes dos grupos Aprotinina e Controle.....	33
FIGURA 6. Temperatura esofágica (°C) horária dos grupos Aprotinina (T) e Controle (C), desde a admissão na CTIP até 76 h mais tarde.....	38
FIGURA 7. Relação PaO ₂ /FiO ₂ dos grupos Aprotinina (T) vs Controle (C), nos tempos de T5 a T8. Não houve diferença significativa intergrupos.....	39
FIGURA 8. Drenagem mediastinal (ml/Kg) no PO dos grupos Aprotinina e Controle nos tempos de T5 a T8.....	40
FIGURA 9. Diurese (ml/kg) dos grupos Aprotinina e Controle nos tempos de T5 a T8. As diferenças intergrupos estatisticamente significativas estão assinaladas.....	41
FIGURA 10. Depuração de creatinina dos grupos Aprotinina e Controle, no pré-operatório, no PO imediato (PoI) e no 1º dia PO (1º PO). Não houve diferenças estatisticamente significantes intergrupos.....	42
FIGURA 11. Taxa de hemoglobina (g/dl) nos grupos Aprotinina e Controle, nos tempos T1 a T8. As diferenças significativas estão assinaladas.....	43
FIGURA 12. Taxa de hematócrito (%) nos grupos Aprotinina e Controle, nos tempos T1 a T8. As diferenças estatisticamente significantes estão identificadas.....	44
FIGURA 13. Contagem de plaquetas (n° x 10 ³ /mm ³) nos grupos Aprotinina e Controle. As diferenças intragrupos e intergrupos estatisticamente significativas estão assinaladas.....	45
FIGURA 14. Contagem de leucócitos (n°/mm ³) nos grupos Aprotinina e Controle, nos tempos T1 a T8. As diferenças intragrupos e intergrupos estatisticamente significativas estão assinaladas.....	47

FIGURA 15. Perfil sérico bifásico da concentração sérica do Fator de Necrose Tumoral alfa (TNF- α) em pg/ml nos grupos Aprotinina e Controle, nos tempos de T1 a T8. As diferenças estatisticamente significativas intragrupo estão apontadas.....	48
FIGURA 16. Níveis séricos de IL-6 (pg/ml) nos grupos Aprotinina e Controle, nos tempos T1 a T8. As diferenças intragrupos, estatisticamente significativas, estão expostas.....	49
FIGURA 17. Níveis séricos de IL-8 (pg/ml) nos grupos Aprotinina e Controle, nos tempos T1 a T8. As diferenças estatisticamente significativas intragrupo estão indicadas.....	50
FIGURA 18. Níveis séricos de IL-10 (pg/ml) nos grupos Aprotinina e Controle, nos tempos T1 a T8. As diferenças estatisticamente significativas, intra e intergrupos estão indicadas.....	51
FIGURA 19. Proporção IL-6/IL10 nos grupos Aprotinina e Controle, nos tempos T1 a T8. As diferenças estatisticamente significativas intra-grupo estão assinaladas.....	52
FIGURA 20. Troponina I cardíaca (cTnI) (ng/ml), nos grupos Aprotinina e Controle. As diferenças intragrupo estatisticamente significativas estão assinaladas.....	53
FIGURA 21. Níveis de NT-proBNP (fmol/ml) nos grupos Aprotinina e Controle, nos tempos T1 a T8. As diferenças intra-grupo estatisticamente significativas estão assinaladas.....	55
FIGURA 22. Níveis séricos médios de NT-proBNP (fmol/ml) nos grupos Aprotinina (T) vs grupo Controle (C), excluindo o caso 45. Houve diferença estatisticamente significativa intergrupos no tempo T2.....	55
FIGURA 23. Lactatemia (mmol/l) nos grupos Aprotinina e Controle, nos tempos T1 a T8. As diferenças significativas intra e intergrupos estão assinaladas.....	57
FIGURA 24. Medidas do pH nos grupos Aprotinina e Controle, nos tempos T1 a T8. As diferenças significativas intra e intergrupos estão assinaladas..	58
FIGURA 25. PaCO ₂ (mmHg) nos grupos Aprotinina e Controle, nos tempos T1 a T8. As diferenças significativas intra e intergrupos estão assinaladas.....	59
FIGURA 26. Concentração arterial de bicarbonato (mmol/l) nos grupos Aprotinina e Controle, nos tempos T1 a T8. As diferenças estatisticamente significativas intragrupo estão representadas.....	60
FIGURA 27. Níveis de IL-6 (pg/ml), IL-10 (pg/ml) e proporção IL-6/IL-10 no grupo Aprotinina, nos pacientes com critérios para SRIS (linha cheia contínua) comparado com aos demais (linha descontinua),.....	62

LISTA DE TABELAS

TABELA 1. Idade (d), peso (g), altura (cm) e superfície corpórea (m ²) (média ± desvio padrão), dos grupos Aprotinina e Controle. A mediana aparece entre parênteses.....	24
TABELA 2. Duração (min) da operação, anestesia, circulação extracorpórea (CEC) e do pinçamento aórtico, e temperatura orofaríngea mínima em CEC (°C), nas crianças do grupo Aprotinina.....	26
TABELA 3. Duração (min) da operação, anestesia, circulação extracorpórea (CEC) e do pinçamento aórtico, e temperatura orofaríngea mínima em CEC (°C), nas crianças do grupo Controle.....	27
TABELA 4. Tempos de utilização de óxido nítrico (h), ventilação mecânica (h), permanência no CTIP (dias), de estadia hospitalar (dias) e de uso de drogas inotrópicas, dos grupos Aprotinina e Controle.....	35

ABREVIATURAS E SIGLAS

Abreviatura	Significado
BNP	Peptídeo natriurético tipo B
bpm	Batimentos por minuto
C3a	Anafilatoxina C3a, fragmento proteolítico de C3 do complemento
C5a	Anafilatoxina C5a, fragmento proteolítico de C5 do complemento
CD	<i>Cluster of diferenciatio</i> (grupo de diferenciação)
CD11b	Cadeia integrina α M, ligada não-covalentemente a CD18
CD18	Subunidade β 2 da integrina, ligada não-covalentemente a CD11b
CEC	Circulação extracorpórea
CIA	Comunicação interatrial
CIV	Comunicação interventricular
CK-MB	Fração MB da creatinofosfoquinase
CoAo	Coarctação da aorta
cTnI	Troponina cardíaca I
CTPI	Centro de Terapia Intensiva Pediátrica
DDH	Decúbito dorsal horizontal
downregulation	Redução do número ou da expressão de receptores para uma substância ou droga sobre superfícies celulares em uma determinada área.
DVSVD	Dupla via de saída do ventrículo direito
EACA	Ácido épsilon-aminocapróico
ECG	Eletrocardiograma
ECG	Eletrocardiograma
ELISA	Ensaio imunoenzimático
EP	Estenose pulmonar
EV	Endovenoso
FAP	Fator ativador de plaquetas
Fator XIIa	Fator XII (Hageman) ativado
FC	Frequência cardíaca
FE	Fração de ejeção
fmol	Fentomol
FOP	Forame oval patente
h	Hora
Hb	Hemoglobina
HP	Hipertensão pulmonar
Ht	Hematócrito
IAM	Infarto agudo do miocárdio
ICC	Insuficiência cardíaca congestiva

IL-10	Interleucina-10
IL-1β	Interleucina-1 beta
IL-6	Interleucina-6
IL-8	Quimiocina Interleucina-8
INR	<i>International normalised ratio</i>
kg	Quilograma
kg	Quilograma
l	Litro
mg	Miligramma
ml	Mililitro
mmHg	Milímetros de mercúrio
n/a	Não se aplica
ng	Nanograma
NOS	Óxido nítrico sintetase
Nt-proBNP	Fração aminoterminal do peptídeo natriurético tipo B
PaCO₂	Pressão parcial arterial de gás carbônico
PAM	Pressão arterial média
PaO₂/FiO₂	Relação pressão parcial arterial de oxigênio com a fração Inspirada de oxigênio
PAR1	Receptor protease-ativada 1
PCA	Persistência do canal arterial
pg	Picograma
PO	Pós-operatório
PRISM	<i>Pediatric Risk Index Score for Mortality</i>
proBNP	Precursor do peptídeo natriurético tipo B
PVC	Pressão venosa central
PVP-I	Polivinil pirrolidona iodo (iodopovidona)
RACSH-1	<i>Risk adjustment for congenital heart surgery</i>
SECS	Síndrome do extravazamento capilar sistêmico
SRIS	Síndrome da resposta inflamatória sistêmica
TCA	Tempo de coagulação ativada
TGO	Transaminase glutâmico-oxalacética (aspartato-aminotransferase)
TNF-α	Fator de necrose tumoral - alfa
TP	Tempo de protrombina
TTPA	Tempo de tromboplastina parcial ativada
UIC	Unidades inibidoras de calicreína
upregulate	Aumento do número ou da expressão de receptores para uma substância ou droga sobre superfícies celulares em uma dada área na qual as células são mais reativas aos efeitos do agente
VD	Ventrículo direito
VE	Ventrículo esquerdo

VM	Ventilação mecânica
VSVD	Via de saída do ventrículo direito
VSVE	Via de saída do ventrículo esquerdo
μg	Micrograma
μM	Micromol

RESUMO

Introdução. A Aprotinina parece reduzir o uso de transfusões, o processo inflamatório e o dano miocárdico, pós-CEC. **Material e 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 imediatamente antes da CEC. A resposta inflamatória sistêmica e disfunções hemostáticas 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 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 24 h PO, no Grupo Controle. Ocorreu preservação da concentração plaquetária com a Aprotinina enquanto no grupo Controle houve plaquetopenia desde o início da CEC. As perdas sangüíneas foram semelhantes nos dois grupos. No grupo Aprotinina surgiu leucopenia significativa, em CEC, seguida de leucocitose. Fator de necrose tumoral alfa ($TNF-\alpha$), Interleucinas (IL)-6, IL-8, IL-10, proporção IL-6/IL-10, 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 intergrupos. A proporção IL-6/IL-10 PO aumentou no grupo Controle. A lactatemia e acidose metabólica pós-CEC foi mais intensa no grupo Aprotinina. Não houve complicações com o uso da Aprotinina. **Conclusão.** A Aprotinina não minimizou as manifestações clínicas e os marcadores séricos de resposta inflamatória sistêmica e miocárdicos, mas preservou quantitativamente as plaquetas.

ABSTRACT

Introduction. Aprotinin seems to reduce the need for transfusion, the inflammatory process and myocardial damage after 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 immediately before ECC and the systemic inflammatory response and hemostatic 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 postoperative ICU and length of hospitalization, or regarding the use of inotropic drugs and renal function. The partial arterial oxygen pressure/inspired oxygen fraction ratio ($\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$) was significantly reduced 24 h after surgery in the Control Group. Platelet concentration was preserved with the use of Aprotinin, whereas thrombocytopenia occurred in the Control Group since the beginning of ECC. Blood loss was similar for both groups. Significant leukopenia was observed in the Aprotinin Group during ECC, followed by leukocytosis. Tumor necrosis factor alpha ($\text{TNF-}\alpha$), interleukins (IL)-6, IL-8, IL-10, IL-6/IL-10 ratio, cardiac troponin I (cTnI), creatine kinase MB fraction (CKMB), glutamic-oxaloacetic transaminase (GOT) and the aminoterminal fraction of natriuretic peptide type B (NT-proBNP) did not differ significantly between groups. The postoperative IL-6/IL-10 fraction increased significantly in the Control Group. 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.** Aprotinin did not minimize the clinical manifestations or serum markers of the inflammatory, systemic and myocardial response, but quantitatively preserved the platelets.

INTRODUÇÃO

A morbi-mortalidade da circulação extracorpórea (CEC) decorre, em grande parte, da limitada biocompatibilidade dos materiais nela utilizados que, rapidamente, ativam, por contato, fatores bioquímicos e elementos figurados do sangue. Esses, por sua vez, desencadeiam resposta inflamatória sistêmica, potencialmente grave, de cunho, primordialmente, endotelial (LARMANN et al., 2004; LI et al., 2005; RINDER et al., 2006).

A disfunção sistêmica multiorgânica pós-perfusão, expressa por depressão miocárdica, disfunção vasomotora, insuficiências respiratória, renal e hepática, desajustes cognitivos e de regulação térmica, e sangramento por coagulopatia (KIRKLIN, 1991), caracteriza a síndrome da resposta inflamatória sistêmica (SRIS) (BONE et al., 1992; LEVY et al., 2003).

Entre os mediadores bioquímicos, destacam-se as citocinas IL-1 β , TNF- α , IL-6 e IL-8, ativadas em cascata (MOURA et al., 2001; SHERWOOD et al., 2004; DAY et al., 2005) e que, em conjunto com outros reagentes, determinam importante ativação leucocitária, endotelial, plaquetária e de células parenquimatosas (LAFFEY et al., 2002; SEGHAIE, 2003). Esses agentes bioquímicos, além de desencadear adesão endotelial de neutrófilos e monócitos, ativam os sistemas de contato (calicreína-cininogênio-cinina), do complemento e de coagulação e fibrinólise (WACHTFOGEL et al., 1989; PETÄJÄ et al., 1996; LAFFEY et al., 2002).

Dentre outros fatores desencadeadores da SRIS, encontram-se os tempos de CEC e isquemia miocárdica, os fenômenos de reperfusão tecidual, a mudança do padrão de fluxo, de pulsátil para laminar, a eventual hipoperfusão cerebral, hepática, renal e intestinal, a hipotermia tecidual, a endotoxemia, a lesão de cisalhamento dos elementos figurados do sangue, a disfunção hemostática induzida por hemodiluição e transfusões, e para-efeitos da utilização de heparina e protamina (BRIX-CHRISTENSEN, 2001; LAFFEY et al., 2002; MENASCHE et al., 2003; RINDER, 2006).

Curiosamente, o trauma cirúrgico, por si só, pode ser muito mais importante do que a CEC, na indução da SRIS (MENDER et al., 2004; PRONDZINSKI et al., 2005). Por outro lado, embora os adultos, na maioria,

se recuperem bem (ROYSTON et al., 2003; RINDER, 2006), as crianças de baixo peso corpóreo, em especial neonatos e lactentes, com frequência, apresentam SRIS e sangramento pós-op. excessivo (POUARD, 1998). Essas complicações determinam exposição a mais doadores de hemoderivados, tempo prolongado de hemostasia na sala de operações, necessidade, por vezes, de fechamento esternal tardio, com conseqüente prolongamento da ventilação mecânica e da estadia na CTIP, e preocupante morbi-mortalidade associada à elevados custos hospitalares (POUARD, 1998).

Esse fato ajuda a explicar porque a taxa de artigos sobre complicações pós-operatórias em cirurgia cardíaca pediátrica, em relação ao total de publicações cirúrgicas na especialidade (31% = 295/951) é, proporcionalmente, 14 vezes maior do que a observada (2,3% = 209 / 8973) em relação aos adultos (Levantamento pela PubMed, em 05/07/2006).

Além dessas disfunções orgânicas pós-operatórias englobadas como SRIS (PAPARELLA et al., 2002), neonatos e lactentes são susceptíveis a outra síndrome, denominada síndrome do extravasamento capilar sistêmico (SECS), com mediadores específicos ainda desconhecidos, caracterizando-se por edema tecidual generalizado, efusões pericárdicas, pleurais e/ou ascite (SEGHAYE et al., 1996; ZHANG et al., 2004).

Devido às preocupações com a morbi-mortalidade e incremento de custos decorrentes dessas complicações, particularmente, nas crianças de baixo peso e/ou desnutridas, estratégias para prevê-la, evitá-la ou combatê-la são de intenso interesse (REDDY et al., 1995; SHEN et al., 2003).

Nesse sentido, ganharam destaque os escores pré-operatórios de estratificação do risco, o refinamento anestésico e cirúrgico, e a otimização dos circuitos de CEC (LAFHEY et al., 2002; PAPARELLA et al., 2002; CARMONA, 2006; MATTOS et al., 2006).

Continua, entretanto, controversa a aplicação profilática e/ou terapêutica antiinflamatória e/ou hemostática de agentes farmacológicos (BRASIL et al., 1999; ASIMAKOPOULOS et al., 2003; MAHARAJ et al., 2004; LARMANN et al., 2004;), como os corticóides, os ácidos tranexâmico

e épsilon-aminocapróico (EACA), a Aprotinina, e o azul de metileno, introduzido no Brasil para reversão da vasoplegia pós-CEC (ANDRADE et al., 1996; ÉVORA, 2000; RIBEIRO et al., 2004).

A Aprotinina é um inibidor de serina protease constituída por uma cadeia polipeptídica de 6512 Daltons, hidrofílica e básica, tem como sítio ativo o resíduo lisina na posição 15, capaz de ligar-se à serina de proteases como a calicreína e a tripsina, formando complexos inativos, estequiometricamente reversíveis (PETERS et al., 1999; ALSTON, 2004). Esse mecanismo de ação dificulta estabelecer a posologia ideal para obter-se o efeito inibitório substancial e persistente sobre uma protease específica, cuja concentração se desconhece, especialmente ao considerar a coexistência de muitas outras (ROYSTON, 1996).

A propriedade hemostática da Aprotinina expressa pela redução de perdas sanguíneas pós-CEC, foi descoberta casualmente no Hospital Hammersmith, pois investigava-se seu papel antiinflamatório com posologia denominada de alta dose, inibidora da calicreína (ROYSTON et al., 1987). Mais tarde identificou-se que embora concentrações plasmáticas de, aproximadamente, 50 a 125 UIC/ml ($\sim 1 \mu\text{M}$) inibam a plasmina, a inibição da calicreína, dos fatores de coagulação e da elastase neutrofílica requer concentrações maiores, de 200 a 400 UIC/ml ($\sim 4 - 8 \mu\text{M}$) (ROYSTON, 1992; DAVIS et al., 1995).

É importante salientar que 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 24 h (CLASEN et al., 1987).

Conquanto a eficácia hemostática do fármaco pareça depender de concentrações plasmáticas entre 127-191 UIC/ml, conformes ao protocolo original de ROYSTON et al. (1992) e capazes de inibir mais a atividade excessiva da plasmina que a calicreína (WEGNER, 2003), essa relação dose/resposta se dá de forma inconstante e explica as controvérsias posológicas, em adultos operados com CEC (BEATH et al., 2000; ROYSTON et al., 2001). No entanto, devido à curta meia-vida bifásica

plasmática, com meias vidas de distribuição e eliminação de 0,32 a 0,50h e 5,25 a 8,28h para as duas fases, respectivamente (ANDERSON et al., 2004), há consenso quanto à recomendação de infusão contínua (HOFFMANN et al., 1989).

Nas doses hemostáticas, o efeito antiinflamatório da Aprotinina inclui a manutenção da função e da contagem plaquetária, graças à antagonização da proteólise do principal receptor de trombina existente nas plaquetas, denominado receptor protease ativada 1 (PAR1) (DAY et al., 2004; WEGNER, 2003; LEVY et al., 2003). Paralelamente, há redução da expressão de P-selectina e da formação de conjugados plaqueta-leucócitos (WEERASINGHE et al., 1998), bem como da liberação de elastase (WENDEL et al., 1996), com menor ativação do complemento (HIMMELFARB et al., 1994) e inibição da "up-regulation" de moléculas de adesão de monócitos e granulócitos (GILLILAND et al., 1999), e redução da transmigração endotelial de neutrófilos (GREILICH et al., 2004; PRUEFER et al., 2003; ASIMAKOPOULOS et al., 2000).

A Aprotinina também diminui a concentração plasmática de IL-1 β , IL-6, IL-8, e TNF- α (TÜRKÖZ et al., 2001), reduz a produção de IL-8 nas vias aéreas e aumenta o nível sérico da citocina antiinflamatória IL-10 (HILL et al., 1998; LEI et al., 2003). Além do mais, como inibe competitivamente as óxido nítrico sintases, pode amenizar a lesão de isquemia-reperfusão em diferentes órgãos, inclusive o coração (FRUMENTO et al., 2003; KHAN et al., 2004; SHIMOYAMA et al., 2005).

Embora discutível, LEVI et al. (1999), em uma meta-análise, concluíram que, em adultos submetidos à cirurgia cardíaca com CEC, a Aprotinina reduz as taxas de mortalidade (1,5% vs 2,8%), de transfusão (42,5% vs 62,7%) e de reexploração cirúrgica (1,8% vs 5,0%). Outras informações são as de que reduz em 30% a proporção de pacientes expostos ao menos a uma unidade de concentrado de hemácias (HENRY et al., 2001) e em 39%, a taxa de pacientes transfundidos (SEDRAKYAN et al., 2004).

Não se conseguiu demonstrar, ainda, por meta-análises, aumento de infarto miocárdico, insuficiência renal e acidente vascular cerebral (SEDRAKYAN et al., 2006; ROYSTON et al., 2006), embora MANGANO et al. (2006) em um estudo observacional não aleatório tenham relatado o oposto. No entanto, esse artigo é visto como tendencioso, pois incluiu pacientes de alto risco, com maior número de comorbidades e de operações prévias (FERRARIS et al., 2006; HUNTER, 2006; BLANLOEIL, 2006).

Atualmente, é quase inconteste o benefício hemostático da Aprotinina em adultos com predisposição a sangramento (OZIER et al., 2006).

Não obstante crianças com menos de um ano de vida sangrem mais e recebam mais hemoderivados que as demais, com incidência de até 35% de perda sangüínea PO excessiva (SILVEIRA et al., 1998), podendo ultrapassar 100ml/Kg em 12 horas e implicar na exposição de até 6 doadores diferentes (MANNO et al., 1991), os estudos pediátricos com Aprotinina pecam por difícil interpretação (OLIVER et al., 2004).

Isso se deve à ampla variação na posologia, à grande variabilidade do metabolismo e da ação antifibrinolítica da Aprotinina em neonatos (ZENKER et al., 2002), à hemodiluição (MOSSINGER et al., 2003), à dispersão na idade das coortes estudadas, às diferentes intervenções cirúrgicas efetuadas, com conseqüente variabilidade nos tempos de CEC e cirurgia (OLIVER et al., 2004).

Os primeiros trabalhos datam dos anos 80 (MASIAK et al., 1980; POPOV-CENIC et al., 1982; URBAN et al., 1984) e embora o uso da Aprotinina em crianças operadas com CEC tenha aumentado a partir de 1987, os resultados publicados nos anos 90 foram conflitantes (ELLIOTT et al., 1990; HAZAN et al., 1991; MÜLLER et al., 1992; DIETRICH et al., 1993; BOLDT et al., 1993; BOLDT et al., 1994; RANUCCI et al., 1994; JAVORSKI et al., 1995; PENKOSKE et al., 1995; GOMAR et al., 1995).

É importante salientar que o primeiro estudo pediátrico placebo-controlado foi feito no Brasil, por HERYNKOPF et al, em 1994. De trinta crianças envolvidas, 14 delas receberam Aprotinina, em baixa dose (7mg/Kg

ou 50.000 UIC/Kg), 40% dela após indução, 40% no perfusato e os 20% restantes, como dose de manutenção. O sangramento intra-operatório foi reduzido em 30% e o PO em 31%, e implicou em menos transfusão de concentrado de hemácias, em que pese não se tenha podido confirmar menor atividade fibrinolítica, devido à subdosagem. Contudo, além de não informar o volume do perfusato, nem as operações efetuadas, a coorte estudada foi bastante heterogênea, pois incluiu pacientes com idades entre um mês e 11 anos, com peso corpóreo de 5 Kg a 60 Kg.

Investigação semelhante, em população mais homogênea, foi relatada por D'ERRICO et al. (1996), comparando doses alta e baixa de Aprotinina com placebo, em reoperações com CEC. A Aprotinina reduziu o número de transfusões sangüíneas, diminuiu o tempo de sala cirúrgica, encurtou a duração da hospitalização e reduziu as despesas hospitalares. Merece referência que, embora planejada para 80 pacientes, a investigação foi encerrada após a inclusão de 61 deles, devido à constatação de significativa diminuição de transfusões no grupo tratado com Aprotinina na dose de Hammersmith, tornando antiética a inclusão aleatória de novos casos. Essa pesquisa também salientou que a avaliação subjetiva do aspecto do campo cirúrgico, se exangue ou não, deveria ser valorizada, não obstante a dificuldade de quantificação.

Acresce que TWEDELL et al. (1996) demonstraram que a Aprotinina reduz a drenagem torácica em intervenções paliativas de ventrículo único, de modo a refletir um provável efeito antiinflamatório.

CARRELL et al. (1998), por sua vez, compararam a eficácia de duas doses de Aprotinina, uma baixa e outra alta, em crianças abaixo de 15 Kg e concluíram que somente nos casos de operação de Jatene, reputada como de alto risco de sangramento, e tratados com dose alta, houve redução significativa, tanto das perdas sangüíneas, como no consumo de hemoderivados.

No mesmo sentido, em uma investigação multicêntrica envolvendo 226 crianças menores de 16 anos, notou-se tendência a menor necessidade

de hemoderivados em pacientes tratados com dose alta de Aprotinina (CONIFF, 1998).

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 WIPPERMAN et al. (1999), num estudo randomizado de 34 crianças, sendo 17 tratadas com Aprotinina.

CHAUHAN et al. (2000) investigaram 300 crianças portadoras de cardiopatia congênita cianogênica, tratadas com baixa dose de Aprotinina, EACA, uma combinação de ambos, ou com placebo. O tempo para fechamento esternal, o sangramento nas primeiras 24h de PO e as transfusões diminuíram significativamente com a associação Aprotinina/EACA, em relação ao grupo controle. A combinação das drogas foi ligeiramente mais efetiva, provavelmente, por ação complementar, uma vez que a EACA inibe a ativação do plasminogênio e a Aprotinina, a plasmina, a calicreína e outras proteases.

Coube, por sua vez, a BROCHE et al. (2002) relataram a redução da geração de radicais livres e do estresse oxidativo sistêmico, pela Aprotinina, em crianças sob suporte cardio-respiratório mecânico, com redução secundária da síndrome de baixo débito cardíaco e de arritmias, enquanto MÖSSINGER et al. (2003) demonstraram, em 60 crianças com cardiopatias acianogênicas e cianogênicas, que a droga reduz índices de disfunção pulmonar e hemostática.

COSTELLO et al (2003) relataram que a Aprotinina diminui o tempo de fechamento do tórax, e BULUTCU et al. (2005), num estudo prospectivo, randomizado, duplo-cego, com 100 crianças portadoras de cardiopatia cianogênica, submetidas à correção com CEC, verificaram ainda que tanto a Aprotinina quanto o ácido tranexâmico foram efetivos na redução de sangramento e de transfusões. Entretanto, a combinação de Aprotinina e ácido tranexâmico não sobrepujou cada uma das drogas, isoladamente.

Em 2006, ARNOLD et al., numa meta-análise de 12 estudos randomizados, envolvendo 612 crianças submetidas à CEC, constataram, com a Aprotinina, redução de 33% na taxa de transfusão, sem que

ocorresse diminuição no volume total transfundido nem na intensidade da drenagem torácica pós-operatória.

Os estudos publicados sobre a utilização da Aprotinina em cirurgia cardíaca pediátrica na literatura, entre 1980 e 2006, estão relacionados na tabela 1 do Anexo I.

Embora, como nos adultos, os benefícios pareçam ganhar evidência nos casos mais complexos (ALSTON, 2004), 83% dos 36 centros da *Pediatric Cardiac Intensive Care Society* (22 deles localizados nos Estados Unidos) empregam rotineiramente a droga em cirurgia cardíaca pediátrica, com CEC, não obstante o custo elevado da medicação (CHECCHIA et al., 2005).

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

OBJETIVO

Verificar os efeitos hemostático, antiinflamatório e na proteção do miocárdio da Aprotinina, quando administrada no intra-operatória, em crianças submetidas à correção de cardiopatias congênitas acianogênicas com CEC.

CASUÍSTICA E MÉTODOS

1. PACIENTES

1.1. População

Foram estudadas 19 crianças, de ambos os sexos, submetidas à correção de cardiopatia congênita acianogênica, com CEC, de janeiro a dezembro de 2004. Essas crianças foram distribuídas, aleatoriamente, em dois grupos: Grupo Aprotinina (n =10) e Grupo Controle (n = 9).

O estudo foi prospectivo, não cego, e executado pelas mesmas equipes, anestésica, cirúrgica, de perfusão e de terapia intensiva, sendo previamente aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa em Seres Humanos do HC FMRP-USP. Os pais ou o responsável legal assinaram termo de consentimento informado (anexo 4).

Os critérios de inclusão foram operações eletivas e idade entre um mês e quatro anos e os 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, sepses e vasculite, há menos de dois meses.

2. METODOLOGIA

2.1. Sorteio

A distribuição dos pacientes, nos dois grupos, deu-se por sorteio. No início do estudo, após a indução anestésica, extraiu-se, às cegas, de dentro de uma caixa, uma cédula dentre 20 idênticas, 10 das quais identificadas com Aprotinina e 10 sem Aprotinina, não sendo repostas.

2.2. Técnicas Anestésica e Cirúrgica

Na sala de pré-anestesia, puncionou-se uma veia periférica utilizando-se cateteres Insyte® ou Abocath® de vialon, 22 ou 24 GA e a seguir foi administrado midazolan (0,2mg/Kg EV). Em sala cirúrgica, as

crianças foram posicionadas em DDH, sobre colchão térmico (Gaymar®, Medi-Therm, Gaymar Industries, INC., Orchard Park, NY, EUA) e mantidas sob fluxo de ar aquecido (aquecedor Thermacare®, Gaymar Industries, INC., Orchard Park, NY, EUA).

Foram colocados eletrodos adesivos de ECG, e dois oxímetros de pulso digitais e/ou auricular conectados ao oxicapnógrafo (DIXTAL CO2 SMO Dx 7100 ETCO2/SpO2, Biomédica Ind. e Com. Ltda., Zona Franca de Manaus, AM, BR). Mediu-se a PA não-invasiva, no membro inferior. A indução anestésica constou de injeções EV de midazolan (0,10 a 0,20 mg/kg), fentanil (10 a 125 µg/kg), ou sulfentanil (5,0 a 10,0 µg/kg), e o relaxamento muscular, com vecurônio ou pancurônio (0,15 a 0,80 mg/kg/EV). O plano anestésico foi mantido com infusão EV contínua de fentanil ou sulfentanil (2mcg/kg/h), associada à inalação de isoflurane (0-1%) e a doses extras de midazolan e vecurônio ou pancurônio.

Após intubação orotraqueal, foi iniciada ventilação mecânica (ventilador Takaoka NIKKEI®, K. TAKAOKA Ind. e Com. Ltda., São Paulo, SP, BR), procurando obter-se SvO₂ de 40-60%, antes, e de 70 a 100%, após a CEC. A monitorização invasiva da PA, na artéria radial, preferencialmente, por punção percutânea (cateter BD Insyte® ou Abocath® de vialon, 22 ou 24 GA) foi iniciada. A artéria femoral foi puncionada quando houve insucesso na punção radial.

A veia jugular interna D ou a femoral foi canulada (cateter de poliuretano ARROW® International, Erding, Germany, de duplo-lúmen, 5 ou 7F) para infusão de líquidos e controle da PVC, as temperaturas orofaríngea e periférica (face plantar do pé) foram registradas por meio de termistores CE PHILIPS, CE, Medizin Systeme, Boeblingen, Germany, e a diurese foi medida por sondagem vesical de demora (sonda de silicone 6 ou 8, FOLYSIL, MENTOR, Minnesota, Canadá).

Anestesia peridural caudal com morfina e clonidina foi executada em 3 pacientes do grupo Aprotinina e em 3 do grupo Controle, a critério da equipe anestésica. Não foi utilizado corticosteróides.

Após a indução anestésica, administrou-se Amicacina 7,5 mg/kg EV associada à Cefazolina (40 mg/kg EV) para as crianças internadas há menos de 48h. Nas demais, a associação foi com vancomicina (10 mg/kg EV). Uma dose adicional de vancomicina (5 mg/kg) foi acrescentada no reservatório do oxigenador. Os antibióticos foram suspensos 48 h após iniciados.

A Aprotinina (Trasylo®l®, Bayer, Leverkusen, Germany), na dose de 240mg/m² EV (ROYSTON, 1992), foi infundida por 20 a 30 min, a partir do início da incisão cirúrgica. Essa dose seguiu-se da infusão contínua de Aprotinina, de 56mg/m²/h, mantida até completar-se o curativo, no final do procedimento. A droga (240mg/m²) foi também adicionada ao perfusato do oxigenador. Dez minutos antes do início do tratamento com Aprotinina, fez-se teste de sensibilidade à droga, com minidose de 10.000 UIC (1ml) EV.

Sob antisepsia tópica com PVP-I (Riodeine®, São José do Rio Preto, SP, BR), foi feita esternotomia mediana e timectomia total. Em seguida, fixou-se o pericárdio, aberto na linha mediana, à pele com fios de algodão e dois cateteres radiopacos 18 (Venocath®, Abbott, Sligo, Ireland) foram exteriorizados, por contra-abertura subcostal direita.

As crianças foram heparinizadas (3mg/kg – EV) com heparina sódica, (Roche, Basle, Suíça), sob controle do TCA (Hemotec ACT II®, Medtronic, Englewood, CO, EUA), de modo a mantê-la acima de 480s, nos dois grupos, com doses adicionais de heparina (0,5 mg/kg – EV), 15 minutos após o início da CEC e a cada 60 min, consecutivos.

A aorta ascendente (cânula reta DLP, 8 a 14, Medtronic®, Minneapolis, Minnesota, EUA) e as veias cavas (cânulas anguladas aramadas DLP, 12 a 20, Medtronic® Minneapolis, Minnesota, EUA) foram canuladas através de suturas em bolsa com fio de polipropileno (PROLENE® 6.0, ETHICON, Johnson & Johnson Produtos profissionais Ltda, São José dos Campos, SP, BR). Na aorta usou-se bolsa dupla, na VCS, bolsa elíptica, e na VCI, bolsa em “U”, apoiada em selos de teflon ou pericárdio bovino.

Na CEC, efetuada com drenagem venosa passiva, utilizaram-se quatro tipos similares de oxigenadores, Polystan Safe Mini ou Micro

(MAQUET GmbH & Co, KG, Medical Systems Com. Ind. Medica Ltda., SP, BR), D901 Lilliput 1 DIDECO (Cobe CV, Sorin Group Company, Mirandola, Italy), DMG Vital 1500 Baby (DMG Eq. Médicos Ltda, Duque de Caxias, RJ, BR, em parceria com DIDECO, Sorin Group Company, Mirandola, Italy), e Oxim II 06 (MACCHI, Engenharia Biomédica Ltda, SP, BR), com os respectivos filtros arteriais. Empregaram-se bombas de roletes, com fluxo arterial, em normotermia, de 2,5 l/m²/min. A temperatura da orofaringe, na CEC, foi reduzida para 28°C, por termopermutação, no oxigenador.

O perfusato foi calculado para resultar com Hto de 30% (SANT'ANNA et al., 1994) e consistiu de concentrado de hemácias, solução de Ringer, plasma fresco congelado, Manitol® a 20% (J.P. Indústria Farmacêutica S.A., Ribeirão Preto, BR) 4 a 5ml/Kg, heparina sódica (Roche Pharma, Basle, Suíça) 1mg/10 ml de hemoderivado e Bicarbonato de sódio a 8,4%® (Hypofarma, Instituto de Hypodermia e Farmácia Ltda, Ribeirão das Neves, MG, BR) 1mEq/kg. O volume inicial de perfusato foi de 147 ± 40 ml (mediana = 137,50 ml) (Polystam Micro), 350 ± 130 ml (mediana = 363 ml) (Polystan Mini), 247 ± 49 ml (mediana 238 ml)(Lilliput), 260 ml (DMG) e 960 ml (Oxim II 6), sendo que no grupo Aprotinina, o volume da droga adicionado ao perfusato foi incluída no cálculo. Durante a CEC o Hto foi mantido por adição de concentrado de hemácias.

Um de dois hemoconcentradores similares, com membrana de poliariletersulfona, Aquamac HFO3 (Edwards Lifesciences AG, Irvine, CA, USA) ou Polystan BC 20 plus (MAQUET GmbH & co., KG, Medical Systems Com. Ind. Medica Ltda., SP, BR) serviu para ultrafiltração, iniciada no reaquecimento.

Após o pinçamento aórtico realizou-se cardioplegia anterógrada hipercalêmica (10ml/kg), a 4°C e suspensa a um metro de altura, em relação à mesa cirúrgica, que foi infundida passivamente, na raiz aórtica. A cardioplegia foi repetida a cada 30 min, sendo que a primeira dose foi cristalóide e as demais sangüíneas.

O reaquecimento sistêmico, até 37°C, foi iniciado simultaneamente com a infusão (0,5 a 1,5 µg/Kg/min) de nitroprussiato de sódio (Lebon Laboratórios, Porto Alegre, RS, BR) pelo reservatório do oxigenador.

Nos pacientes com hipertensão pulmonar pré-operatória antes do despinçamento aórtico, os dois cateteres transtorácicos foram posicionados no AE e na artéria pulmonar, por via trans-atrial D. Nos demais, ambos os dois átrios foram cateterizados.

Terminada a CEC, a cânula da aorta e da veia cava superior foram removidas e a linha arterial conectada à cânula da veia cava inferior. O volume presente no oxigenador passou a ser ultrafiltrado, nos intervalos entre as reposições de volume e infundido pela cânula da veia cava inferior.

Administrou-se cloridrato de protamina (ICN Farmacêutica Ltda., Valeant Pharmaceuticals International, USA, filiada a Medley S/A Indústria Farmacêutica, Sumaré - SP) na 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 (JP Indústria Farmacêutica, Ribeirão Preto, SP) sem anticoagulante para, após a descanulação, infusão EV pelo cateter venoso.

Completada a descanulação, revisou-se a hemostasia e as bolsas foram reforçadas com pontos em X de polipropileno (PROLENE® 6.0 ETHICON, Johnson & Johnson Produtos Profissionais Ltda, São José dos Campos, SP, Brasil).

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 (VICRYL® 0, ETHICON, Johnson & Johnson Produtos profissionais Ltda, São José dos Campos, SP, BR) e nas demais empregou-se fio de aço 1 (ACIFLEX monofilamento, ETHICON, Johnson & Johnson Produtos Profissionais Ltda, São José dos Campos, SP, BR). Um dreno mediastinal com suspiro foi implantado, sob aspiração de 20 cm de água.

2.3. Características Clínicas Pré-Operatórias

Foram analisadas as variáveis demográficas (idade, sexo, peso, altura e superfície corpórea) e calculada a categoria de risco dos pacientes segundo os escores RACSH-1 e Aristóteles Básico (JENKINS et al., 2002; LACOUR-GAYET et al., 2004), bem como o de Ross e Reithmann, modificado (ROSS et al., 1992; REITHMANN et al., 1997), para ICC (Anexo I), que foram correlacionados com as condições clínicas pós-operatórias. Para as variáveis, foram incluídas comparações intragrupo dos subgrupos, cujo escore de Ross foi $>$ ou $<$ 5.

As medicações, eventualmente em uso, assim como os exames diagnósticos da cardiopatia (eletrocardiograma, radiografia do tórax ecoDopplercardiograma e Cateterismo cardíaco) e o diagnóstico cirúrgico foram registrados, bem como as variáveis hemodinâmicas documentadas no pré-operatório (pressão arterial pulmonar e sistêmica) e a presença de arritmias.

Também foi protocolado obter hemograma, coagulograma e testes de função renal (uréia e creatinina plasmáticas) e hepática (TGO e bilirrubinas).

2.4. Dados Cirúrgicos

Foram coletadas as seguintes informações: operação realizada, vias de acesso intracardíaco, duração da operação, da anestesia e da CEC, tempo de pinçamento aórtico e de parada circulatória total, temperatura mínima na orofaringe, balanço hídrico no centro cirúrgico, diurese pré, durante e após a CEC, volume de concentrado de hemácias e de plasma fresco durante e após a CEC, transfusão de concentrado de plaquetas, volume de albumina pós-CEC, TCA antes, durante e após a CEC e complicações intra-operatórias.

2.5. Condições Clínicas Pós-Operatórias

Os pacientes foram tratados de acordo com um protocolo padronizado de tratamento intensivo PO (CARLOTTI, 2005). Na chegada na CTIP, foi calculado o escore PRISM (POLLACK et al., 1988). Os escores inotrópicos I e II (GESSLER et al., 2006; SARAIYA et al., 2005) e os critérios para SRIS e SECS (BONE et al., 1992; SEGHAIE et al., 1996; LEVY et al., 2003; GOLDSTEIN et al., 2005) (em anexo), foram verificados nas 48h seguintes. Para algumas variáveis clínicas e laboratoriais, foram incluídas comparações intragrupo e intergrupo dos subgrupos com e sem SRIS / SECS.

Retrospectivamente, calculou-se o índice recentemente proposto por MATTOS et al (2006) (Anexo I).

Foram medidos os tempos de uso de inotrópicos, de drogas vasoativas EV, de óxido nítrico e de permanência na CTIP, bem como o decorrido até a alta hospitalar ou o óbito. O mesmo foi feito quanto à duração da ventilação pulmonar mecânica.

O sangramento PO acumulado nas 4, 12, 24 e 48h, e a utilização de hemoderivados, com 6 e 24h de PO, foram expressos em ml/kg.

O grau de disfunção renal foi avaliado pelo volume horário de diurese e, laboratorialmente, pela dosagem de uréia e creatinina plasmáticas e depuração estimada de creatinina (SCHWARTZ et al., 1987). Os quadros hemodinâmico, respiratório e metabólico, escala de coma de Glasgow e a disfunção hepática foram computados (GOLDSTEIN et al., 2005) (vide anexo).

Complicações pós-operatórias de qualquer natureza, incluídas as hemorrágicas, da ferida cirúrgica, e do uso de Aprotinina foram investigados.

2.6. Avaliação Bioquímica e Hematológica

Amostras de sangue arterial (3ml) 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

No sangue venoso central, foram medidas no POI e nos dois dias subsequentes, as concentrações dos íons Na, K, Ca, de uréia, creatinina, CKMB, TGO e bilirrubinas, bem como os tempos de protrombina (TP) e tromboplastina parcial ativada (TTPA), por métodos padronizados no Laboratório Central do HC FMRP-USP. As taxas de Hb e Hto, 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, Germany), nos tempos T1 a T8.

Três ml de sangue de cada amostra foram preservados a 4° C, em tubos sem anticoagulante, com gel separador (BD Vacutainer Systems®, Belliver Industrial State, Plymouth, UK) e, posteriormente, centrifugados à mesma temperatura (10 min, a 3000 rpm). O soro obtido foi pipetado e armazenado à temperatura de -70°C, em tubos tipo Eppendorf, para posterior processamento por ensaio imunoenzimático (ELISA), para dosagem de TNF- α , IL-6, IL-8 e IL-10 (BD OptEIA set e kit II, BD Biosciences Pharmingen, San Diego, CA, EUA) e cTnl (IMMULITE®, Diagnostic Products Corporation, Los Angeles, CA) em alíquotas de 150 μ l ou mais de plasma. A análise foi realizada no Laboratório de Endocrinologia do HC-FMRP-USP.

O 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 citocinas TNF- α , IL-6, IL-8 e IL-10, 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, USA), 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:

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

2.7. Análise Estatística

As variáveis qualitativas foram expressas em freqüências relativas e absolutas e as quantitativas pelos valores mínimos e máximo, média, mediana e desvio-padrão. No texto, os valores referentes ao grupo Aprotinina sempre precederam aos do grupo Controle.

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>).

Os valores de $p < 0,05$ foram considerados estatisticamente significantes.

Nas figuras com representações tipo caixas, os limites horizontais correspondem ao 25º e ao 75º 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.

RESULTADOS

Para melhor esclarecimento dos resultados, nas figuras, as diferenças estatisticamente significativas intragrupos, em relação a T1, estão identificadas por um asterisco (*), e as intergrupos, por dois (**).

Sempre que for expressa a comparação entre as médias e desvios padrões dos grupos, as do grupo Aprotinina terão precedência.

Dados individuais encontram-se no anexo.

1. CARACTERÍSTICAS DEMOGRÁFICAS

Os grupos foram semelhantes quanto à idade e às variáveis antropométricas (Tabela. 1). Em ambos os grupos houve predomínio da raça branca, sendo que o sexo masculino foi predominante no grupo Aprotinina. (Anexo I)

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

	Grupos	
	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)

Todos os pacientes receberam alta hospitalar, em boas condições clínicas e de cicatrização.

2. ESCORES DE RISCO CIRÚRGICO

Exceto pelo escore de Ross, modificado, pouco mais acentuado no grupo Aprotinina (medianas 5,5 vs 3), os de RACHS-1 (mediana 2) e Aristóteles básico (mediana 6) foram idênticos nos dois grupos (Anexo I).

3. VARIÁVEIS PERI-OPERATÓRIAS

3.1. Achado cirúrgico, vias de acesso intracardíaco e operações realizadas

As malformações cardíacas foram similares nos dois grupos, e associaram-se a obstruções da via de saída do VD em dois pacientes do grupo Aprotinina e da via de saída do VE, em um paciente do grupo controle. As operações realizadas também foram semelhantes (Anexo II).

3.2. Duração da operação, anestesia, CEC e pinçamento aórtico, e temperatura orofaríngea mínima em CEC

Essas variáveis foram semelhantes em ambos os grupos (Anexo II), conforme demonstradas nas tabelas 2 e 3.

TABELA 2. Duração (min) da operação, anestesia, circulação extracorpórea (CEC) e do pinçamento aórtico, e temperatura orofaríngea mínima em CEC (°C), nas crianças do grupo Aprotinina.

Pacientes	Tempo operatório (min)	Tempo anestesia (min)	Tempo CEC (min)	Tempo pinçamento aórtico (min)	Temperatura orofaríngea (°C)
1	225	300	45	37	31,6
7	220	340	80	40	26
13	270	400	110	80	27
24	180	270	35	20	30,9
25	170	300	50	30	28
32	205	320	65	23	31,6
35	190	340	55	30	27,4
37	150	265	65	45	30,7
40	135	330	75	50	26,7
45	180	330	60	35	29,5
Média ±	192,5 ± 39,3	319,5 ± 39,04	64 ± 21,05	39 ± 17,12	28,9 ± 2,1
desvio-padrão	185	325	62,50	36	28,7
Mediana					

TABELA 3. Duração (min) da operação, anestesia, circulação extracorpórea (CEC) e do pinçamento aórtico, e temperatura orofaríngea mínima em CEC (°C), nas crianças do grupo Controle.

Pacientes	Tempo operatório (min)	Tempo anestesia (min)	Tempo CEC (min)	Tempo pinçamento aórtico (min)	Temperatura orofaríngea (°C)
3	210	330	70	50	29,1
6	220	320	85	45	23,6
10	225	255	70	45	28,1
11	180	270	55	30	29,7
12	210	330	85	56	30,6
34	130	250	65	45	24,2
36	170	300	60	40	27,4
49	240	270	65	41	30,4
53	165	270	70	45	31
Média ±	194,44 ± 35,30	288,33 ± 32,01	69,44 ± 10,13	44,11 ± 7,11	28,2 ± 2,7
Desvio-padrão	210	270	70	45	29,1
Mediana					

3.3. Oxigenadores e hemofiltros empregados

Os oxigenadores utilizados tiveram distribuição semelhante nos dois grupos. Uma criança de cada grupo não foi submetida à hemofiltração (em anexo), devido indisponibilidade do equipamento (Anexo II).

3.4. Volume total de perfusato e volemia estimada

O volume total de perfusato foi ligeiramente maior no grupo Controle (384 ± 185 ml vs 430 ± 206 ml). A volemia estimada foi semelhante nos dois grupos (Anexo II).

3.5. Dose total de aprotinina

A quantidade total de Aprotinina administrada foi de $177,56 \pm 77,76$ mg, correspondendo a $126,84 \pm 55,55$ ml de Trasylol (em anexo), correspondendo às doses inicial + infundida, continuamente, no intra-op. e adicionada ao perfusato. O grupo Controle não recebeu a droga.

3.6. Dose total de heparina

A quantidade total de heparina empregada nos dois grupos foi similar ($39,2 \pm 15,3$ mg, mediana = 33,5 mg vs $39,0 \pm 16,7$ mg, mediana = 30 mg), e correspondeu, em média, a $7,4 \pm 2,9$ vs $7,1 \pm 3,8$ mg/kg do peso corpóreo (Anexo II).

3.7. Utilização de concentrado de hemácias na CEC e volume de hemofiltrado

A utilização de concentrado de hemácias, em CEC, foi similar em ambos os grupos (221 ± 55 ml vs 248 ± 73 ml) (Anexo II), como também em relação ao volume hemofiltrado (378 ± 244 ml vs 335 ± 319 ml).

3.8. Albuminemia

Ambos os grupos eram moderadamente hipoalbuminêmicos, com taxas basais (T1) semelhantes ($2,81 \pm 0,38$ g/dl vs $2,81 \pm 0,59$ g/dl). 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), 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 (Fig.1).

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

3.9. Pressão arterial média (PAM) durante a CEC

A PAM pré-CEC foi semelhante (64,7 vs 63,6 mmHg) e caiu no início da CEC nos dois grupos e no momento T2 (15 minutos de CEC), entretanto foi significativamente menor no Grupo Aprotinina ($54,1 \pm 11,7$ vs $70,2 \pm 23,0$ mmHg), cuja diferença desapareceu em T3, imediatamente antes do final da CEC (62,0 vs 67,4 mmHg) (Fig. 2).

FIGURA 2. Pressão arterial média (PAM) (mmHg) durante a CEC nos Grupos Aprotinina (tratamento) e Controle. À esquerda, PAM antes e até 60 minutos de CEC. À direita, PAM nos tempos T1 (antes da CEC), T2 (15 min) e T3 (antes da saída de CEC).

3.10. Temperatura orofaríngea média durante a CEC

Essa variável foi quase igual nos dois grupos, antes da CEC ($36,2 \pm 0,9$ vs $36,5 \pm 0,7$ °C), no nadir da hipotermia ($29,7 \pm 1,9$ vs $28,9 \pm 2,3$ °C) (T2) e após o reaquecimento, antes da saída de CEC (T3) ($36,5 \pm 0,3$ vs $36,9 \pm 0,3$ °C) (Fig. 3).

FIGURA 3. Temperatura orofaríngea média (°C) durante a CEC nos Grupos Aprotinina (tratamento) e Controle. À esquerda, temperatura antes e até 60 minutos de CEC. À direita, temperatura nos tempos T1 (antes da CEC), T2 (15 min) e T3 (antes da saída de CEC).

3.11. Diurese peri-operatória

O comportamento da diurese (ml/kg) nos 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 (Fig. 4).

FIGURA 4. Diurese (ml/Kg), nos grupos Aprotinina e Controle, antes, durante e depois da CEC. As diferenças intergrupos não são estatisticamente significantes.

3.12. Tempo de fechamento do tórax

Os valores dessa variável foram quase superponíveis em ambos os grupos ($28,5 \pm 9,1$ min vs $28,8 \pm 17,4$ min) (Anexo II)

3.13. Balanço de sangue intra-operatório

A figura 5 mostra acentuado contraste entre os grupos, pois houve forte tendência ($p=0,05$) a balanço de sangue negativo, no grupo Aprotinina (-12 ± 166 ml, mediana = 15 ml vs 125 ± 81 ml, mediana = 150 ml) (Anexo II).

FIGURA 5. Balanço de sangue intra-operatório (ml), nos pacientes dos grupos Aprotinina e Controle.

4. VARIÁVEIS PÓS-OPERATÓRIAS

4.1. Balanço hídrico na admissão na CTIP

Os resultados foram semelhantes em ambos os grupos (24 ± 77 ml/kg, mediana= 25 ml/Kg vs 31 ± 32 ml/kg, mediana= 35 ml/kg) (Anexo III).

4.2. Escore PRISM, na admissão na CTIP

O escore tendeu à piora no grupo Controle ($4,3 \pm 3,4$, mediana = 3 vs $7,6 \pm 4,2$, mediana = 7), porém sem diferença significativa. Escores individuais encontram-se no anexo III.

4.3. Índice clínico-cirúrgico, segundo Mattos et al. (2006)

Os dois grupos foram semelhantes quanto a esse índice ($5,3 \pm 2,2$, mediana = 5,5 vs $4,7 \pm 1,6$, mediana = 5) (Anexo III).

Pelo critério de idade, 70% das crianças do grupo Aprotinina e 88,8% das do grupo Controle estavam na categoria de risco intermediário (entre 1 mês e 1 ano).

Desnutrição protéico-calórica esteve presente em 90% vs 77,7% das crianças dos dois grupos e em quase todas, com critério de alto risco (abaixo do 5º percentil). Devido, principalmente, à presença de insuficiência cardíaca, hipertensão pulmonar e/ou síndrome genética (fatores clínicos de risco associados), praticamente a metade das crianças dos dois grupos eram de alto risco (50% vs 55,5%).

Por outro lado, enquanto todas as crianças do grupo Controle enquadraram-se 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 um do grupo Aprotinina, cujo tempo de CEC excedeu 90 min, foram categorizados como de risco intermediário.

4.4. Tempos de utilização de óxido nítrico, ventilação mecânica, permanência no CTIP e de estadia hospitalar

Não houve diferenças significativas intergrupos (tabela 4). No entanto, as crianças dos dois grupos (6 vs 4 pacientes) com escore de Ross modificado ≥ 5 apresentaram tempo significativamente maior de permanência no CTIP (medianas de 8,0 d vs 8,5 d) que as demais (medianas de 2 d vs 1,6 d). O mesmo ocorreu quanto aos tempos de ventilação pulmonar mecânica (medianas de 133,5 h vs 168 h) em comparação às outras (medianas de 3 h vs 4 h), e aos de internação hospitalar (medianas de 11,5 d vs 12 d), em relação às crianças com escore < 5 (medianas de 5 d vs 3 d), respectivamente (vide anexo).

TABELA 4. Tempos de utilização de óxido nítrico (h), ventilação mecânica (h), permanência no CTIP (dias), de estadia hospitalar (dias) e de uso de drogas inotrópicas, dos grupos Aprotinina e Controle.

Grupo Aprotinina	Tempo de Óxido nítrico (horas)	Tempo de Ventilação Pulmonar Mecânica (horas)	Tempo de Permanência CTIP (dias)	Tempo de Estadia Hospitalar (dias)	Tempo de uso inotrópicos (h)
1	-	123	6	8	144
7	+ 216	264	15	18	312
13	-	18	2	5	-
24	-	2	2	5	48
25	-	144	7	9	144
32	-	168	12	14	336
35	-	0	2	6	-
37	-	4	2	4	48
40	-	24	9	17	72
45	-	48	5	7	120
Média/ DP	-	79,50 ± 90,55	6,4 ± 4,92	9,30 ± 4,99	122,40 ± 118,36
Mediana	-	36	5,5	7,5	132

Grupo Controle	Tempo de Óxido nítrico (h)	Tempo de Ventilação Pulmonar Mecânica (horas)	Tempo de Permanência CTIP (dias)	Tempo de Estadia Hospitalar (dias)	Tempo de uso inotrópicos (h)
3	-	0	1,6	3	25
6	-	39	3	8	17
10	-	16	3,7	5	79
11	-	3	1	3	-
12	-	4	1,5	3	34
34	+ 144	312	14	39	192
36	-	8	2	8	48
49	-	72	5	7	48
53	+ 192	264	12	16	264
Média/ DP	-	79,77 ± 120,73	4,86 ± 4,80	10,22 ± 11,68	78,55 ± 89,40
Mediana	-	16	3	5	48

4.5. VARIÁVEIS HEMODINÂMICAS

4.5.1. Frequência cardíaca média (FC)

A FC basal (128 ± 19 vs 123 ± 23 bpm) elevou-se, significativamente, no PO., tanto em T5 (145 vs 151 bpm) como em T7 (150 vs 144 bpm). Não houve diferença intergrupos (Anexo III).

4.5.2. Pressão arterial média (PAM)

A PAM basal foi semelhante ($68,3 \pm 10,4$ vs $60,4 \pm 17,5$ mmHg). Exceto em T7, quando a PAM do grupo Controle foi significativamente maior ($64,5$ vs $71,0$ mmHg), não ocorreram diferenças intergrupos (Anexo III).

4.5.3. Pressão venosa central (PVC)

As variações foram semelhantes, nos dois grupos, mantendo valores médios ao redor de 10mmHg (Anexo III).

4.6. Tempo de uso de inotrópicos

Os grupos assemelharam-se quanto à essa variável ($122,40 \pm 118,36$ h, mediana = 132 h vs $78,55 \pm 89,40$ h, mediana = 48 h). Contudo, no grupo Aprotinina, esse tempo foi significativamente maior nas crianças com escore de Ross modificado ≥ 5 , que nas demais (144 vs 24h).

4.7. Escores inotrópicos I e II

Houve tendência a maiores escores inotrópicos I e II no grupo Aprotinina. Nesse grupo, os dois escores foram significativamente maiores nas crianças com escore de Ross modificado ≥ 5 , comparadas às demais

com escore < 5 (medianas de 6 vs 1 e 32,5 vs 2, respectivamente) (Anexo III).

4.8. Incidência de choque, anasarca, derrame pleural e congestão pulmonar, no pós-operatório

Detectou-se congestão pulmonar severa em 4 pacientes do grupo Aprotinina, sendo dois deles na forma de asma cardíaca, e em 3 pacientes do grupo Controle. Ocorreu choque circulatório em 5 pacientes do grupo Aprotinina e em três, do Controle. Anasarca foi detectada em quatro pacientes do grupo Aprotinina (dois deles com ascite), e em dois do Controle. Houve quatro casos de efusões pleurais, sendo dois em cada grupo (Anexo III).

4.9. Temperatura esofágica no pós operatório

Ambos os grupos (fig 6), apresentaram hipertermia ($37,8 \pm 1,2$ °C vs $37,07 \pm 1,1$ °C) 4 h após a administração de protamina (T5), mas, a temperatura esofágica manteve-se praticamente normal com 24 h (T7) e 48 h (T8.) de PO. No grupo Aprotinina, a normalização da temperatura atingiu significância estatística em relação a T5 (Anexo III).

FIGURA 6. Temperatura esofágica (°C) horária dos grupos Aprotinina (T) e Controle (C), desde a admissão na CTIP até 76 h mais tarde.

4.10. Relação $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$

Essa variável teve comportamento semelhante, nos dois grupos (Fig. 7). Todavia, a queda em T7 em relação a T5 ($246,38 \pm 129,39$ vs $224,14 \pm 165,71$) foi significativo apenas no Grupo Controle.

FIGURA 7. Relação $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ dos grupos Aprotinina (T) vs Controle (C), nos tempos de T5 a T8. Não houve diferença significativa intergrupos.

4.11. Perdas sangüíneas nas primeiras 48h de pós operatório

O sangramento nas primeiras 48h de PO foi semelhante em ambos os grupos (17,6 vs 18,1 ml/kg), embora no momento T6 note-se tendência a menor drenagem mediastinal no grupo Aprotinina (Fig.8) (Anexo III).

FIGURA 8. Drenagem mediastinal (ml/Kg) no PO dos grupos Aprotinina e Controle nos tempos de T5 a T8.

4.12. Utilização de hemoderivados nas 48 horas PO.

Um paciente do grupo Aprotinina foi transfundido com concentrado de hemácias (10ml/kg), em T5. Houve tendência à maior consumo 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 do grupo Controle, nos tempos T6 e T7, respectivamente (Anexo III).

4.13. Exposição a doadores de hemoderivados

O número de doadores de hemoderivados (concentrado de hemácias e de plaquetas e plasma fresco congelado) a que foram expostas

as crianças dos grupos Aprotinina e Controle foi semelhante, com mediana de 2, no período de internação hospitalar (Anexo III).

4.14. Diurese e Provas de Função Renal

4.14.1. Diurese

A diurese (Fig. 9), até T5 (4 h após protamina), foi semelhante nos dois grupos ($19,7 \pm 7,8$ vs $22,1 \pm 22,3$ ml/kg), seguindo-se de queda discreta em T6 ($11,2 \pm 5,6$ vs $14,7 \pm 5,6$ ml/kg), com aumento significativo subsequente, em ambos os grupos, em T8 ($43,0 \pm 13,8$ vs $69,7 \pm 32,4$) (Anexo III).

FIGURA 9. Diurese (ml/kg) dos grupos Aprotinina e Controle nos tempos de T5 a T8. As diferenças intergrupos estatisticamente significativas estão assinaladas.

4.14.2. Uremia e concentração plasmática de creatinina

Em T5, houve grande semelhança intergrupos: 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). Ambas as variáveis aumentaram significativamente de T5 para T8, momento em que a uremia correspondeu a $37,2 \pm 11,5$ vs $28,0 \pm 11,4$ g/dl, e a concentração plasmática de creatinina, a $0,56 \pm 0,15$ vs $0,48 \pm 0,22$ mg/dl. Não houve diferença intergrupos.

4.14.3. Depuração de creatinina

Essa variável (Fig 10) manteve-se, praticamente, estável, até as primeiras 24h de PO (Anexo III)

FIGURA 10. Depuração de creatinina dos grupos Aprotinina e Controle, no pré-operatório, no PO imediato (PoI) e no 1º dia PO (1º PO). Não houve diferenças estatisticamente significantes intergrupos.

No 2º dia de PO notou-se queda abaixo de 50 ml/min/1,73 m², em 3 pacientes do grupo Aprotinina e em 2, do Controle (Anexo III).

4. 15. HEMOGRAMA E ESTUDO BÁSICO DA HEMOSTASIA

4.15.1. Taxa de hemoglobina (Hb)

A taxa de Hb basal foi discretamente menor no grupo Controle (9,6 $\pm$ 1,1 vs 8,9 $\pm$ 1,3). No grupo Aprotinina, a Hb teve queda significativa de T1 para T2 (7,6 $\pm$ 1,9 vs 9,59 $\pm$ 1,5 g/dl), sucedida por hemoconcentração progressiva até T5 (12,1 $\pm$ 1,9 vs 12,7 $\pm$ 2,9 g/dl), cujo valor foi estatisticamente maior que T1, em ambos os grupos. Em T2 e T3, a Hb foi significativamente menor, no grupo Aprotinina (Fig. 11).

FIGURA 11. Taxa de hemoglobina (g/dl) nos grupos Aprotinina e Controle, nos tempos T1 a T8. As diferenças significativas estão assinaladas.

4.15.2. Hematócrito (Hto)

A taxa de Hto basal foi discretamente menor no grupo Controle (29,3 $\pm$ 2,8 vs 27,5 $\pm$ 4,2 %). No grupo Aprotinina, houve queda inicial significativa de T1 para T2 (23,4 $\pm$ 5,6 vs 29,5 $\pm$ 3,9 %), seguida de elevação progressiva até T5, cujo valor foi estatisticamente maior que T1, em ambos os grupos (37,6 $\pm$ 4,9 vs 40,2 $\pm$ 8,6 %). Em T2 e T3, o Hto foi significativamente menor, no grupo Aprotinina (Fig 12).

FIGURA 12. Taxa de hematócrito (%) nos grupos Aprotinina e Controle , nos tempos T1 a T8. As diferenças estatisticamente significantes estão identificadas.

4.15.3. Contagem de plaquetas

A contagem de plaquetas (n° / mm^3) em T1 foi semelhante nos dois grupos (183500 ± 86053 vs 250777 ± 597366). 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 (fig 13).

Com 48h de PO (T8), a contagem de plaquetas tendeu à recuperação, apenas no grupo Aprotinina (141333 ± 31878), enquanto no grupo Controle, permaneceu significativamente menor que em T1.

FIGURA 13. Contagem de plaquetas ($n^\circ \times 10^3/\text{mm}^3$) nos grupos Aprotinina e Controle. As diferenças intragrupos e intergrupos estatisticamente significativas estão assinaladas.

4.15.4. Tempo de tromboplastina parcial ativada (TTPA)

Houve aumento estatisticamente significativo no Grupo Aprotinina em T5 (4 horas após protaminização) (2,64 versus 1,56). Em ambos os grupos, o TTPA manteve-se discretamente aumentado, em T6 (12 h após a protaminização).

4.15.5. Tempo de protrombina (TP)

Houve aumento significativo do INR nos dois grupos, em T5 (4 h após a infusão de protamina) (1,97 vs 1,61), sendo significativa a diferença intergrupos. Em T6 (12 h após protamina), o INR normalizou-se no grupo controle (INR = 1,32), mas manteve-se significativamente elevado no Grupo Aprotinina (INR = 1,74).

4.15.6. Contagem de leucócitos

A contagem leucocitária (n° células/mm³), semelhante nos dois grupos (7580 ± 2948 vs 6711 ± 1835), em T1, caiu em ambos os grupos com o início da CEC (T2). Esse nadir alcançou significância estatística intragrupo apenas no grupo Aprotinina (3722 ± 1115 vs 5411 ± 2599). Nesse momento (T2), a diferença intergrupos também foi estatisticamente significativa. Antes da saída de CEC (T3), a contagem de leucócitos tendeu à recuperação, apenas no grupo Controle (7675 ± 2961), enquanto no grupo Aprotinina, permaneceu pouco abaixo de T1 (6422 ± 3574) (Fig 14).

Após a CEC, a leucocitose foi significativa de T4 a T8 nos dois grupos, com pico em T7 (15866 ± 8991 vs $16680 \pm 4646,72$). Não houve diferença significativa intergrupos de T3 a T8.

FIGURA 14. Contagem de leucócitos (nº/mm³) nos grupos Aprotinina e Controle, nos tempos T1 a T8. As diferenças intragrupos e intergrupos estatisticamente significativas estão assinaladas.

5. MARCADORES DA RESPOSTA INFLAMATÓRIA SISTÊMICA

5.1. Concentração sérica do Fator de Necrose Tumoral – alfa (TNF-α)

O TNF-α basal foi detectável e semelhante nos dois grupos ($13,18 \pm 12,28$, mediana = 9,0 vs $6,81 \pm 5,40$, mediana = 3,98 pg/ml) e seguiu-se de dois picos de elevação no decorrer do estudo (fig.15). Com o início da CEC (T2), ocorreu elevação em ambos os grupos ($39,83 \pm 78,43$, mediana = 8,67 vs $19,35 \pm 15,82$, mediana = 13,05), embora significativa, intragrupo, apenas no grupo controle. Houve outro pico, em T4, no Grupo Aprotinina ($34,49 \pm$

54,67 mediana = 17,80) e um, mais discreto, em T5, no Grupo Controle ($12,21 \pm 17,60$, mediana = 9,60), seguido de queda em T7 e T8. Não houve diferença intergrupos de T2 a T8. (Anexo 3)

FIGURA 15. Perfil sérico bifásico da concentração sérica do Fator de Necrose Tumoral alfa (TNF- α) em pg/ml nos grupos Aprotinina e Controle, nos tempos de T1 a T8. As diferenças estatisticamente significativas intragrupo estão apontadas

5.2. Concentração sérica de interleucina 6 (IL-6)

Os níveis basais dos dois grupos (fig 16) foram supranormais e semelhantes ($160,34 \pm 217,46$, mediana = 93,97 vs $40,54 \pm 42,94$ pg/ml, mediana = 26,87 pg/ml), com comportamento ulterior bifásico.

No Grupo Aprotinina houve uma primeira elevação, significativa, com o início da CEC (T2) ($249,83 \pm 226,74$, mediana = 234,24 pg/ml), e outra de T4 ($374,00 \pm 186,78$ pg/ml, mediana = 456,29 pg/ml) a T5, ao passo que, no Grupo Controle, a IL-6 elevou-se, significativamente, a partir de T3, com um primeiro pico em T4 ($315,88 \pm 313,09$, mediana = 190,17) e outro, em T6 ($329,40 \pm 236,26$ pg/ml, mediana = 340,25 pg/ml).

O aumento da IL-6 persistiu até T7 em ambos os grupos. Em T8, no Grupo Controle, houve redução para valor ($189,67 \pm 170,37$ pg/ml, mediana = 173,59 pg/ml) ainda significativamente maior que o basal. No grupo Aprotinina, ocorreu redução mais acentuada em T8, com nível muito semelhante ao basal ($164,44 \pm 178,43$ pg/ml, mediana = 82,52 pg/ml).

Não houve diferença intergrupos de T2 a T8. (Anexo 3)

FIGURA 16. Níveis séricos de IL-6 (pg/ml) nos grupos Aprotinina e Controle, nos tempos T1 a T8. As diferenças intragrupos, estatisticamente significativas, estão expostas.

5.3. Concentração sérica de interleucina 8 (IL-8)

Os níveis séricos de IL-8 (pg/ml) foram semelhantes nos dois grupos ($10,27 \pm 4,16$, mediana = 9,24 vs $13,38 \pm 8,53$, mediana = 10,26).

Os níveis significativamente elevaram-se desde T2 a T8 nos dois grupos, em relação à T1, alcançando pico 5 minutos após a protamina (T4) ($281,50 \pm 275,21$, mediana = 170,63 vs $165,62 \pm 84,32$, mediana = 141,61). Os níveis diminuíram de 4 até 48 horas após protamina (T8), permanecendo ainda maiores que T1 ($70,05 \pm 88,87$, mediana = 50,82 vs $37,22 \pm 30,72$, mediana = 17,91) (fig 17).

Não houve diferença intergrupos de T2 a T8. (Anexo 3)

FIGURA 17. Níveis séricos de IL-8 (pg/ml) nos grupos Aprotinina e Controle, nos tempos T1 a T8. As diferenças estatisticamente significativas intra-grupo estão indicadas.

5.4. Concentração sérica de interleucina 10 (IL-10)

Os níveis séricos basais de IL-10 (fig.18) foram também supranormais e semelhantes nos dois grupos ($19,42 \pm 18,17$, mediana = 11,17 vs $10,77 \pm 10,43$, mediana = 7,71 pg/ml) e elevaram-se, ainda mais, de T2 a T7 com pico em T4 ($266,30 \pm 250,17$, mediana = 233,97 vs $449,72 \pm 659,08$, mediana = 214,33). Embora regredissem em T8 ($22,15 \pm 14,36$, mediana = 17,46 vs $20,43 \pm 11,66$ pg/ml, mediana = 17,42 pg/ml), no grupo Controle, a IL-10 continuou significativamente maior que a basal.

Não houve diferença intergrupos de T2 a T8, exceto em T3 (antes da saída da CEC), quando a IL-10 do grupo controle foi maior ($69,04 \pm 68,14$, mediana = 56,20 vs $156,48 \pm 262,12$ pg/ml, mediana = 78,09 pg/ml). (Anexo 3)

FIGURA 18. Níveis séricos de IL-10 (pg/ml) nos grupos Aprotinina e Controle, nos tempos T1 a T8. As diferenças estatisticamente significativas, intra e intergrupos estão indicadas.

5.5. Proporção IL – 6 / IL - 10

A proporção IL-6/IL-10 (fig 19) foi maior no grupo Aprotinina ($19,14 \pm 31,98$, mediana = 10,55 vs $5,72 \pm 7,59$, mediana = 2,36), em T1. Nesse grupo, a CEC induziu queda acentuada, com posterior tendência à recuperação, expressa por dois picos, um em T5 e outro, maior, em T7 ($13,77 \pm 14,08$, mediana = 6,88), sem, no entanto, atingir o valor constatado em T1., permanecendo abaixo da basal em T8 ($12,10 \pm 11,43$, mediana = 5,28).

No grupo Controle, a proporção variou menos, com a CEC, mas também teve aumento bifásico, em T5 ($14,07 \pm 14,97$, mediana = 10,35) e T7 ($20,58 \pm 16,74$, mediana = 15,70). Nesse grupo, ambos os picos foram significativamente maiores que T1, permanecendo com tendência acima da basal em T8 ($10,59 \pm 14,07$, mediana = 6,40).

Não houve diferença intergrupos. (Anexo 3)

FIGURA 19. Proporção IL-6/IL10 nos grupos Aprotinina e Controle, nos tempos T1 a T8. As diferenças estatisticamente significativas intra-grupo estão assinaladas.

6. MARCADORES DE LESÃO E FUNÇÃO MIOCÁRDICA

6.1. Concentração sérica de troponina-I cardíaca (cTnI)

Os níveis séricos basais de cTnI (fig 20) foram semelhantes nos dois grupos (0,20 ng/ml) e aumentaram, acentuadamente, com a CEC, nos dois grupos. No grupo Aprotinina, o padrão de elevação foi bifásico, com picos em T4 ($19,04 \pm 27,93$, mediana = 6,2) e em T6 ($18,29 \pm 17,32$, mediana = 10,05), enquanto no grupo Controle, notou-se somente um pico, em T5 ($18,82 \pm 8,43$, mediana = 15,2). Nos dois grupos, os valores pico foram significativamente maiores que os basais. Observou-se nítida tendência à queda de cTnI, nos dois grupos, em T7 e T8 ($9,06 \pm 8,45$, mediana = 5,7 vs $5,05 \pm 4,40$, mediana = 3,6), embora continuasse acima dos níveis basais. Não houve diferença intergrupos de T2 a T8. (Anexo 3)

FIGURA 20. Troponina I cardíaca (cTnI) (ng/ml), nos grupos Aprotinina e Controle. As diferenças intragrupo estatisticamente significativas estão assinaladas.

6.2. Concentração sérica de CK-MB

A concentração sérica de CK-MB foi semelhante nos dois grupos, 4 (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.

6.3. Nt-proBNP

Os níveis séricos de Nt-proBNP (fmol/l) (fig 21) apresentaram-se supranormais e semelhantes nos dois grupos (403,64 $\pm$ 401,1, mediana = 304,22 vs 380,79 $\pm$ 324,84, mediana = 409,99), com 45% das crianças apresentando valores acima de 400 fmol/ml. Os dois grupos tiveram comportamento quase superponível, com aumento progressivo de T4 a T6 (1282,23 $\pm$ 888,01, mediana = 971,47 vs 1245,78 $\pm$ 1118,67, mediana = 804,88), quando atingiu significância estatística. Embora tenha ocorrida queda progressiva, a partir de T6, os valores, em T8 (876,42 $\pm$ 427,43, mediana=717,31 vs 885,87+963,82, mediana= 675,69), ainda estavam muito superiores aos níveis basais. Não houve diferença intergrupos de T2 a T8. (Anexo 3)

Mesmo excluindo o caso 45 (grupo Aprotinina) da análise, porque seus valores basais (1484,50 fmol/ml) e picos em T4 (14596 fmol/ml) e em T6 (3273,30 fmol/ml) foram discrepantes, muito superiores aos dos demais pacientes, retornando próximo ao basal em T8 (1529,10 fmol/ml), não houve diferenças significativas intergrupos, exceto em T2, quando os níveis de Nt-proBNP foram menores no grupo Aprotinina (Fig. 22).

FIGURA 21. Níveis de NT-proBNP (fmol/ml) nos grupos Aprotinina e Controle, nos tempos T1 a T8. As diferenças intra-grupo estatisticamente significativas estão assinaladas.

FIGURA 22. Níveis séricos médios de NT-proBNP (fmol/ml) nos grupos Aprotinina (T) vs grupo Controle (C), excluindo o caso 45. Houve diferença estatisticamente significativa intergrupos no tempo T2.

7. FUNÇÃO HEPÁTICA

A dosagem da enzima transaminase glutâmico oxalacética (TGO) foi semelhante nos dois grupos, 4 h ($106,18 \pm 41,96$ vs $92,37 \pm 44,72$) e 12 h ($107,00 \pm 54,78$ vs $98,42 \pm 37,49$) após administração da protamina.

8. LACTATO SÉRICO E EQUILÍBRIO ÁCIDO-BÁSICO

8.1. Lactato sérico arterial

Os níveis basais foram semelhantes nos dois grupos ($0,98 \pm 0,24$ vs $1,35 \pm 0,51$ mmol/l) 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). Nos dois grupos, houve um segundo pico 5 min após administração da protamina (T4) ($3,67 \pm 2,00$ vs $2,89 \pm 1,45$). No PO, a lactatemia diminuiu nos dois grupos até normalizar-se em 48 horas (Fig 23).

A hiperlactatemia foi estatisticamente significativa de T2 a T8 no grupo Aprotinina, e de T2 até T5 no Grupo Controle. Houve diferença intergrupos estatisticamente significativa nos tempos T3, T4 e T6.

Acidose láctica (acidose metabólica com lactato do sangue arterial ≥ 45 mg/dl (5 mmol/l) e pH arterial $< 7,357$) (KOLISKI, 2005), transitória, verificou-se em 2 pacientes (casos 25 e 35) do grupo Aprotinina, em T4 e T5, respectivamente, e em 1 paciente do grupo Controle (caso 34), em T2 e T4.

FIGURA 23. Lactatemia (mmol/l) nos grupos Aprotinina e Controle, nos tempos T1 a T8. As diferenças significativas intra e intergrupos estão assinaladas.

8.2. pH arterial

A medida do pH do sangue arterial foi significativamente menor no grupo Aprotinina (7,31 vs 7,43) após indução anestésica (T1), em virtude de acidose respiratória em 50% de seus pacientes.

Com o início da CEC (T2), o pH mostrou-se normal nos dois grupos (7,40 vs 7,44), até o final do estudo (T8), com diferenças intergrupos em T4 (Fig 24).

Em relação aos níveis basais, o aumento do pH foi com tendência altamente significativa em T2 e T3 no grupo Aprotinina.

FIGURA 24. Medidas do pH nos grupos Aprotinina e Controle, nos tempos T1 a T8. As diferenças significativas intra e intergrupos estão assinaladas.

8.3. PaCO₂

A PaCO₂ (fig 25) cursou maior e supranormal no grupo Aprotinina ($48,03 \pm 15,95$ vs $38,12 \pm 5,45$ mmHg) após indução anestésica (T1), embora sem diferença significativa intergrupos. No grupo Aprotinina, 50% dos pacientes (casos 7, 13, 37, 40 e 45) 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. Durante a CEC, a PaCO₂ foi normal nos dois grupos, seguindo-se de 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). A diferença inter-grupos, em T5, foi estatisticamente significante.

Observou-se, em T5, alcalose respiratória em 6 pacientes (casos 1, 7, 13, 25, 40 e 45) do grupo Aprotinina e acidose respiratória em 2 pacientes (casos 10 e 49) 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.

FIGURA 25. PaCO_2 (mmHg) nos grupos Aprotinina e Controle, nos tempos T1 a T8. As diferenças significativas intra e intergrupos estão assinaladas.

8.4. Concentração arterial de bicarbonato

A concentração arterial basal de bicarbonato foi semelhante nos dois grupos (23 vs 25,36 mmol/l). Do início da CEC até 5 min após a administração da protamina, os valores permaneceram normais, nos dois

grupos. No entanto, no grupo Aprotinina, houve queda significativa de T5 a T7, com nadir em T6 ($18,94 \pm 2,02$ mmol/l), enquanto no grupo Controle, o nadir também ocorreu significativamente em T6 ($21,42 \pm 3,22$ mmol/l).

Acidose metabólica ocorreu em T6 nos dois grupos, principalmente no grupo Aprotinina (6 vs 2 pacientes).

Entretanto, não houve diferença estatística intergrupos.

FIGURA 26. Concentração arterial de bicarbonato (mmol/l) nos grupos Aprotinina e Controle, nos tempos T1 a T8. As diferenças estatisticamente significativas intragrupo estão representadas.

9. INCIDÊNCIA DE SÍNDROME DA RESPOSTA INFLAMATÓRIA SISTÊMICA (SRIS), DE SÍNDROME DO EXTRAVASAMENTO CAPILAR SISTÊMICO NO PO

A SRIS ocorreu em 30% dos casos do grupo Aprotinina e em 44,4% do grupo controle. A SECS incidu, respectivamente, em 40% e 22,2% deles (Anexo III). Dos pacientes que desenvolveram SIRS, dois apresentavam escore clínico de Ross modificado de 7 a 8 e de 2 a 8, respectivamente, enquanto nos demais, esses escores foram de 0 a 7 e de 0 a 6. O índice clínico-cirúrgico de Mattos nesses pacientes e/ou naqueles com SIRS e/ou SECS, a mediana foi 6 e, nos demais, 4,5 a 5,0.

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. Duas crianças do grupo Controle sofreram disfunção hematológica. Complicações pulmonares infecciosas ocorreram em ambos os grupos (20 vs 33,3%) e não houve casos de disfunção neurológica ou hepática.

10. INFLUÊNCIA DA PRESENÇA DE SRIS E/OU SECS NAS VARIÁVEIS CLÍNICAS PO

No grupo Aprotinina, os tempos de ventilação mecânica e de suporte inotrópico foram significativamente maiores na presença de SRIS e/ou SECS, em relação às demais, com medianas de 144 vs 11h e 144 vs 48 h, respectivamente. O mesmo notou-se em relação aos escores inotrópicos I (medianas 6 vs 2, respectivamente) e II (medianas 35 vs 4,5 respectivamente). Curiosamente, essas diferenças significantes não se repetiram no grupo Controle e nem atingiram significância estatística as diferenças intergrupos (Anexo III).

Com a presença de SRIS e/ou SECS, nos dois grupos, os tempos de ventilação mecânica (medianas 144 h vs 72 h) e de suporte inotrópico (medianas de 144 h e 48 h) e os escores inotrópicos I (medianas 6 vs 2) e II (medianas 35 vs 7,5) tenderam a ser maiores no Grupo Aprotinina .

Por sua vez, os tempos de internação no CTIP e hospitalar não foram alterados significativamente pela SRIS e/ou SECS.

11. PERFIL DOS MARCADORES PARA SIRS E MIOCÁRDICAS NOS PACIENTES COM SRIS

Não houve diferença significativa entre os pacientes com e sem SIRS quanto às variáveis TNF- α , IL-8, cTnl, NT-proBNP, CK-MB e TGO. Apenas no grupo Aprotinina, essa mesma comparação mostrou, nos casos com SRIS, níveis (em mediana) de IL-6 significativamente menores em T5 (177,65 vs 336,18 pg/ml), os de IL-10 maiores em T1 (25,76 vs 9,65 pg/ml) e a proporção IL-6 / IL-10 menor em T5 (1,73 vs 2,05) e T6 (9,20 vs 16,43), comparados aos pacientes sem SRIS.

No Grupo Controle, não houve diferenças entre todas estas variáveis e não houve diferenças intergrupos.

FIGURA 27. Níveis de IL-6 (pg/ml), IL-10 (pg/ml) e proporção IL-6/IL-10 no grupo Aprotinina, nos pacientes com critérios para SRIS (linha cheia contínua) comparado com aos demais (linha descontinua),

12. AVALIAÇÃO ECODOPLERCARDIOGRÁFICA NO PO

Essa avaliação demonstrou bom resultado cirúrgico em todos os pacientes (Anexo III).

13. MORBIDADE

13.1. Complicações respiratórias

No Grupo Aprotinina houve derrame pleural em duas crianças, atelectasia pulmonar em cinco, uma delas decorrente de paresia frênica esquerdo, edema de glote em uma, pneumonia em três, crise de hipertensão pulmonar em uma e hipoxemia aguda por distúrbio ventilatório em duas crianças.

No Grupo Controle ocorreu derrame pleural em uma criança, atelectasia pulmonar em outra, pneumonia em duas, em uma das quais foi confirmado após alta hospitalar; bronquiolite obliterante, traqueobronquite aguda em uma e crise de hipertensão pulmonar em dois casos.

13.2. Complicações neurológicas

No Grupo Aprotinina não houve distúrbios neurológicos, mas esses ocorreram em três pacientes do Grupo Controle, que apresentaram, respectivamente, agitação psicomotora e sonolência, crise convulsiva parcial complexa e crise convulsiva generalizada tônico-clônica.

13.3. Complicações cardíacas

No Grupo Aprotinina, houve um caso de bloqueio AV total transitório e episódios de bradicardia, em outro. No Grupo Controle, um paciente apresentou episódios de taquicardia supraventricular paroxística (TSVP).

13.4. Complicações hemorrágicas

No Grupo Controle, apenas dois pacientes apresentaram sangramento PO maior que o esperado, mas nenhum deles necessitou de reintervenção cirúrgica.

13.5. Complicações renais

No grupo Aprotinina, três crianças e no Controle, duas apresentaram depuração de creatinina abaixo de 50ml/min/1,73 m². Somente uma das cinco crianças teve oligo-anúria (caso 53, grupo Controle).

13.6. Complicações da ferida cirúrgica (esternotomia)

No grupo Aprotinina, ocorreu infecção superficial envolvendo pele e tecido celular subcutâneo em um paciente e deiscência da ferida cirúrgica em outro. No grupo Controle houve infecção superficial de ferida cirúrgica em um paciente e pseudoartrose esternal em outro.

13.7. Outras complicações

No grupo Aprotinina, uma criança apresentou monilíase oral e outra teve lesões fúngicas de pele, candidíase oral e perineal.

13.8. Complicações relacionadas à Aprotinina

Não se observaram problemas alérgicos, hipotensão e tampouco trombose, como efeitos adversos da Aprotinina.

DISCUSSÃO

A utilização da Aprotinina em Cirurgia Cardíaca é cercada de discussão quanto à relação custo-benefício (MILLER et al., 1998; SMITH et al., 2004), pois muitos julgam que o custo e os eventuais efeitos adversos contra-indiquem seu emprego em casos de menor risco, (LEVY, 2006; KARKOUTI et al., 2006).

Todavia, pairam, atualmente, poucas dúvidas acerca de sua utilidade potencial em crianças predispostas à síndrome de hiperpermeabilidade capilar, a sangramento excessivo e à falência miocárdica PO (OLIVER et al., 2004; ARNOLD et al., 2006), como as de peso corpóreo cada vez mais baixo, geralmente decorrente de importante grau de desnutrição, operadas no Brasil (SILVEIRA et al., 1998).

Essas considerações suscitaram a presente investigação, para avaliar o papel da droga em cardiopatias congênitas acianogênicas, operadas com CEC, em nossa instituição.

A faixa etária dos pacientes foi restrita ao período entre 30 dias a quatro anos de vida, a fim de reduzir a grande dispersão da idade, que ofusca os estudos semelhantes (POUARD, 1998). Os neonatos foram excluídos, devido à maior propensão às complicações da CEC (MATTOS et al., 2006), secundárias à intensa resposta neuro-endócrina à lesão tecidual (OKUR et al., 1995), à grande liberação de citocinas (ALCARAZ et al., 2005) e à menor resposta neutrofílica (ASHRAF et al., 1997).

O encontro de acidose respiratória após a indução anestésica, em muitos dos pacientes do grupo Aprotinina, desnutridos e com peso corpóreo inferior a 5 kg, 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 (ABELLAN et al., 2000; MOURA et al., 1988).

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. No entanto, o bom resultado cirúrgico ficou reforçado por um outro índice clínico-cirúrgico, mais recente, proposto no Brasil (MATTOS et al., 2006), cujos escores, nos

grupos Aprotinina e Controle atingiram, respectivamente, 5,5 e 5, correspondendo a riscos de morte de 11,70% a 23,98% e devidos, principalmente, à prevalência de baixo peso corpóreo, inferior ao 5º percentil, indicativo de desnutrição, bem como de síndromes genéticas, hipertensão pulmonar e ICC.

Estes fatores certamente influenciaram na morbidade PO desta tese, associada ao escore de Ross modificado ≥ 5 , que se acompanhou de maiores tempos de permanência na CTIP, de ventilação mecânica e de uso de inotrópicos, bem como de maior escore inotrópico, no grupo Aprotinina.

Como se acredita que a Aprotinina reduza o sangramento e a necessidade de transfusões por mecanismo dose-dependente (ROYSTON, 1992; MOSSINGER et al., 2003; OLIVER et al., 2004), optou-se pela utilização do protocolo pioneiro (Hammersmith Hospital), denominado de alta dose, proporcional à superfície corpórea, com o intuito de aperfeiçoar o benefício clínico (D'ERRICO, 1998). Do contrário, as atividades pró-coagulante e fibrinolítica do fármaco poderiam ficar restritas à fase inicial da CEC (JAQUISS et al., 1995), além da ação antiinflamatória não ser eficaz (SEGHAYE et al., 1996).

Tivemos, por essa razão, o cuidado de acrescentar uma dose adicional de Aprotinina no perfusato (MOSSINGER et al., 2003) e uma infusão de manutenção intra-operatória (HOFFMANN et al., 1989 e SPRAY et al., 1998), para manter uniforme os níveis plasmáticos da droga (OLIVER et al., 2004). Infelizmente, essas doses adicionais e o “bolus” inicial, com certeza, tiveram 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 ausência de reações de hipersensibilidade à Aprotinina era esperada uma vez que o risco dessa complicação é baixo em crianças, situando-se ao redor de 1%, na primeira exposição e de 1,6 a 2,9%, nas

seguintes (DIETRICH et al., 2001; JAQUISS et al., 2002; BEIERLEIN et al., 2005).

Limitações comerciais determinaram a inclusão de quatro modelos de oxigenadores, falha potencialmente grave, pela possível diferença de respostas biomaterial-dependentes nas interações sangue-circuito de CEC (RUBENS et al., 2004). É, no entanto, razoável supor que isso não tenha ocorrido, pois além da distribuição dos oxigenadores ter sido semelhante nos dois grupos, DUBOIS et al (2004), demonstraram desempenho e grau de hemólise semelhantes de dois (Lilliput e Safe Micro) mais empregados nesta pesquisa. Além disso, JENSEN et al, em 2003, constataram que oxigenadores de membrana de fibra oca, aqui empregados, atuam de forma semelhante, tanto nos sistemas de coagulação e fibrinólise, como nas concentrações séricas de citocinas TNF- α , IL-6 e IL-8, as quais mostraram-se, inclusive, similares quando se utilizaram outros oxigenadores, recobertos de heparina (EISSES et al., 2004).

Devido à maior redução da contagem plaquetária na CEC hipotérmica (WEERASINGHE et al., 1998), suspeita-se que nela a ação plaqueta-protetora da Aprotinina seja mais substancial (SHORE-LESSERSON et al., 1999). Além disso, como a resposta inflamatória à CEC em cirurgia cardíaca pediátrica parece independente da temperatura adotada (CAPUTO et al., 2005), empregou-se, neste estudo, hipotermia moderada, a fim de salientar a ação da Aprotinina (BOLDT et al., 1993).

A semelhança do sangramento PO total entre os grupos Aprotinina e Controle (17,62 vs 18,11 ml/Kg/ 48 h) foi inesperada e, provavelmente, deve ter sido gerada pelo empenho na hemostasia intra-operatória minuciosa e pelo menor risco de sangramento nos portadores de cardiopatias acianogênicas (CHAUHAN et al., 2000). Essa hipótese é reforçada pelo fato de que os volumes de sangramento PO representam cerca da metade do encontrado na faixa etária de um a 12 meses, e um pouco menos do que os 20,1 ml/Kg/12 h, verificados em crianças operadas por cardiopatia de um e 5 anos, segundo WILLIAMS et al (1999).

Embora uma criança de 15 kg (caso 35) do grupo Aprotinina tenha sido transfundida por anemia ($Hb = 8,6$ g/dl), seu sangramento foi muito pequeno e a conduta obedeceu ao rígido 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 (KOH et al., 2003; OZIER et al., 2006).

O caolin, poderoso adsorvente da Aprotinina, rapidamente a remove do plasma, impedindo sua influência sobre os reagentes da coagulação nos “kits” de dosagem do TCA (ALSTON et al., 2004). Por essa razão, O TCA com esse reagente, mantido acima de 480 s, foi empregado no controle da heparinização, embora se saiba que, em crianças, pode não refletir com exatidão, na presença de Aprotinina, a concentração de heparina circulante. Essa dificuldade surge em razão da concomitância de hemodiluição, ativação dos fatores hemostáticos, hipotermia e ativação plaquetária (DESPOTIS et al., 1995; CHAN et al., 1997).

Não se observaram quadros trombóticos, nem evidências de heparinização insuficiente, em CEC, como trombos ou fibrina nos oxigenadores, reservatórios e tubos. Essa constatação coaduna-se com as instituições de grande experiência com a Aprotinina em cirurgia cardíaca pediátrica (POUARD, 1998; WILLIAMS et al., 1999; TWEDDELL et al., 2002), em que pesem vozes discordantes a esse respeito (CARREL et al., 1998; PENKOSKE et al., 1995).

As causas mais comuns de sangramento pós-CEC incluem disfunção plaquetária e hiperfibrinólise (WEGNER et al., 2003), considerando-se que a primeira é mais importante (SILVEIRA et al., 1998; WILLIAMS et al., 1999), 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 (DAY et al., 2004; LAGA et al., 2005).

Nesta presente pesquisa, 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 et al (1980) e de ROYSTON et al. (1987).

Como as plaquetas sofrem dano mecânico direto por forças de cisalhamento e acabam seqüestradas por vários órgãos (BRIX-CHRISTENSEN, 2001), a preservação numérica plaquetária pela Aprotinina pode ter decorrido da atenuação do seqüestro e do acúmulo de plaquetas na microcirculação (BIRK-SORENSEN et al., 1999).

A preservação da concentração circulante de plaquetas decorrente do menor seqüestro microcirculatório tem efeito salutar, diminui o risco de trombose vascular, de 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 (NAGAOKA et al., 1991; KHAN et al., 2005).

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 (1999) argumentam que altas doses de Aprotinina podem competir no revestimento do circuito de CEC, tornando-o mais biocompatível e, conseqüentemente, favorecem a manutenção da população plaquetária e sua viabilidade, de modo a contribuir para a hemostasia pós-CEC (POULLIS et al., 2000).

Por outro lado, a afinidade da Aprotinina pelas proteínas GPIIb-IIIa do receptor plaquetário também é citoprotetora, pois impede a ligação das plaquetas às superfícies estranhas dos circuitos de CEC (WEERASINGHE et al., 1998). 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 (WEGNER et al., 2003) e pode, inclusive, ser restaurada a capacidade de adesão das plaquetas tornadas disfuncionais pelo anticoagulante (BRADFIELD et al., 2003).

É importante ressaltar que no grupo Controle, os dois pacientes (22%) 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.

A dramática redução da contagem plaquetária subsequente à infusão da protamina, embora seja mais expressiva no grupo Controle, reflete que o efeito agregante plaquetário da protamina não é intensamente anulado pela Aprotinina (NAGAOKA et al., 1991).

Habitualmente, logo após o término da CEC, o TTPa normaliza-se, em crianças entre um mês e 5 anos de idade (WILLIAMS et al., 1999). Embora o teste possa se prolongar, levemente, até os três meses de idade (GUAY, 2006), 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 medido 4 h após a administração de protamina estava significativamente prolongado no grupo Aprotinina. Por conseguinte, pode-se conjecturar que nesse grupo, persistiu o efeito terapêutico da droga (que prolonga o TTPa) (DESPOTIS et al., 1995), ou o prolongamento do TTPa foi causado por resíduos e/ou efeito rebote da heparina (SILVEIRA et al., 1998), cuja ação é potencializada pela Aprotinina (DESPOTIS, 1996).

DESPOTIS et al (1995) 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 (SILVEIRA et al., 1998).

No grupo Aprotinina, a contagem leucocitária foi significativamente menor que no Controle e permaneceu abaixo dos valores basais, do início ao término da CEC. Isso pode ter resultado da ação da droga sabidamente capaz, mesmo em baixas doses, de reduzir a mobilização neutrofílica, no final da CEC (SEGHAYE et al., 1996).

No entanto, a Aprotinina não afetou a leucocitose PO, com pico 24 horas após protaminização, reconhecida como parte da resposta inflamatória sistêmica (SEGHAYE et al., 1996), e que deve ter resultado da mobilização de neutrófilos marginados, liberação de novas células pela medula óssea,

menor leucopedese tecidual e/ou elevação do número de precursores intramedulares (KUMAR et al., 2005).

Conforme esperado (ROTH-ISIGKEIT et al., 2001; CHEW et al., 2001), as citocinas pró-inflamatórias circulantes, indetectáveis em crianças saudáveis, mostraram-se elevadas nas amostras pré-operatórias desta investigação, o mesmo valendo para a relação IL6/IL-10.

Como foram excluídos os casos com evidências clínicas, laboratoriais e radiográficas de infecção ou inflamação, esse achado sugere a presença de condição inflamatória subclínica (MOU et al., 2002; HÖVENS-GÜRICH et al., 2002) gerada por grave disfunção hemodinâmica crônica, indutora de síntese miocárdica de citocinas (QING, 2003), exacerbada por retro-alimentação pelos seus níveis sistêmicos (TORRE-AMIONE et al., 1996; DUVAL et al., 1999; HÖVELS-GÜRICH et al., 2002).

Um terço das crianças de cada grupo apresentava síndromes genéticas, consideradas fatores de risco associados ao resultado pós-operatório (MATTOS et al., 2006), principalmente a de Down, que cursa com *up regulation* de IL-6 (LICASTRO et al., 2001), o que pode também contribuir para explicar a grande variabilidade intragrupos, na liberação de citocinas (ROTH-ISIGKEIT et al., 2001).

A detecção pré-operatória de TNF- α , usualmente relacionada à endotoxemia (LEQUIER et al., 2000), cujo aumento, em geral, antecede ao das demais citocinas (MOU et al., 2002), pode ter sido influenciada pela indução anestésica (BRANCACCIO et al., 2005) e, juntamente com certa liberação adicional durante a CEC, pode ter desencadeado a cascata de manifestações clínicas pós-operatória, citocina dependentes (LAFHEY et al., 2002), constituídas por febre, hipotensão arterial sistêmica, SECS, SRIS, coagulopatia e disfunção renal (HALL et al., 1997; KHABAR et al., 1997; PAPARELLA et al., 2002).

Apesar da Aprotinina inibir a calicreína, o consumo de cininogênio e a formação de cininas (CONTI, 2001), sugerindo ação benéfica em cirurgia cardíaca pediátrica com CEC (NEUHOF et al., 2003), a semelhança intergrupos do quadro clínico PO refletiu ausência de efeito profilático

antiinflamatório da Aprotinina, como já haviam relatado SEGHAIE et al (1996) e MOSSINGER et al (2003). Todavia, cabe considerar que algumas dessas complicações podem ter sido deflagradas pela redução do *clearance* de complexos heparina-protamina, como determinada por homozigose “C4A null”, com desencadeamento de ativação do complemento e SECS (ZHANG et al., 2005).

Por outro lado, como as citocinas são mensageiras locais, as taxas circulantes podem não refletir a produção e efeitos em certos tecidos, onde reinam mecanismos autócrinos e parácrinos (BRIX-CHRISTENSEN et al., 2003; LARMANN et al., 2004).

Sabe-se, ainda, que o uso de concentrado de hemácias no perfusato pode fornecer citocinas exógenas e causar e/ou contribuir para o aumento da IL-6, tanto durante a CEC, como no PO (ROYSTON, 1997). Além disso, a autotransfusão na CEC ativa neutrófilos e gera citocinas, podendo ter influenciado na ocorrência de SRIS nos dois grupos (LAFHEY et al., 2002). Por sinal, duas crianças (casos 6 e 12) do grupo Controle receberam concentrados de plaquetas, que também contêm IL-6 e TNF- α (ARNESTAD et al., 1994; STACK et al., 1994).

O perfil cinético das citocinas, também não foi afetado pela Aprotinina e expressou típica elevação transitória, de padrão bifásico, com picos precoces de TNF- α no início da CEC e 4h após a protaminização (KHABAR et al., 1997; OZAWA et al., 2000; MOU et al., 2002; ALCARAZ et al., 2005), precedendo o prolongado aumento da IL-6 e da quimiocina IL-8, reguladora da leucodiapedese para sítios de inflamação (BRIX-CHRISTENSEN, 2001; PAPARELLA et al., 2002; LEVY et al., 2003).

Embora a Aprotinina, como a prednisolona, possa inibir a produção de TNF- α durante a CEC (HILL et al., 1995; ALONSO et al., 1999), isso não ocorreu nesta tese, à semelhança de outros estudos, em adultos (DEFRAIGNE et al., 2000; SCHMARTZ et al., 2003). Em investigação similar realizada em nosso Serviço, por CARMONA (2006), em 52 crianças operadas sob tratamento com Aprotinina, o perfil cinético de TNF- α foi similar ao deste presente trabalho.

Embora, curiosamente, também tenha atividade antiinflamatória (OPAL et al., 2000; MENDER et al., 2004), a IL-6 é marcador de lesão celular, com efeitos pirógeno e inflamatório prolongados, em crianças submetidas à CEC (HALL et al., 1997; ALCARAZ et al., 2005). Sua elevação tardia correlaciona-se positivamente com a liberação de TNF- α (ROTH-LSIGKEIT et al., 2001), os tempos de CEC (SAAVEDT et al., 1995), de pinçamento aórtico (KAWAMURA et al., 1993), bem como com o volume de sangue transfundido no intra-operatório (HAUSER et al., 1998), variáveis essas semelhantes nos dois grupos desta tese.

O fato da Aprotinina não ter atenuado a liberação dessa citocina concordante com os dois outros únicos estudos aleatórios precedentes, efetuados em crianças (SEGHAYE et al., 1996; MÖSSINGER et al., 2003) e com o estudo observacional de CARMONA (2006).

SEGHAYE et al (1996) investigaram crianças de 9 m a 5 a de idade, com cardiopatia acianogênica e obtiveram níveis similares de IL-6 com e sem Aprotinina. Entretanto, além de dose baixa da droga, utilizaram dexametasona na indução anestésica. MÖSSINGER et al (2003) detectaram perfil sérico de IL-6 semelhante ao observado neste estudo, embora com valores menores, também não atenuados pelo uso de Aprotinina. No entanto, o protocolo de uso de Aprotinina foi diferente, sendo estudadas crianças portadoras de cardiopatias acianogênicas e cianogênicas, bem como neonatos. Finalmente, no estudo de CARMONA et al. (2006), onde utilizou-se a mesma dose de aprotinina desta tese, o perfil sérico de IL-6 foi muito semelhante ao encontrado nos dois grupos há pouco citados.

Todavia, as crianças que receberam Aprotinina e apresentaram SRIS (casos 1, 25 e 32) cursaram com menores níveis circulantes de IL-6, 4h após administração da protamina e com tendência também a menores valores até 48h de pós-operatório. Esse achado é surpreendente, pois está em contradição com estudos nos quais os maiores níveis de IL-6 foram encontrados em crianças com maior escore PRISM, SRIS com extravasamento capilar pós-operatório e em não sobreviventes (HAUSER et al., 1998). A Aprotinina pode atenuar a produção e/ou liberação sistêmica de

IL-6 nestes pacientes e pode ter colaborado com a antiinflamação sistêmica (MUNFORD et al., 2001; MENDER et al., 2004). Entretanto, essa hipótese ainda não tem respaldo da literatura.

A IL-8, produzida por macrófagos, embora com papel fisiopatológico tido como limitado e controverso (OZAWA et al., 2000; GESSLER et al., 2003), é uma das quimiocinas mais estudadas (KUMAR et al., 2005), devido à potente ação recrutadora de leucócitos para focos inflamatórios, particularmente, pulmonares, mediando além da SRIS (HALL, 1997), a disfunção miocárdica (HÖVELS-GURICH et al., 2002; CARMONA, 2006).

Observou-se aumento intergrupos progressivo e similar de IL-8, coincidente com o da IL-6, sucedendo o reaquecimento e o despinçamento aórtico, com pico 5 min após a protaminização. Esse achado foi similar ao de outros estudos, em crianças (ASHRAF et al., 1997; OZAWA et al., 2000; GESSLER et al., 2003; ALCARAZ et al., 2005; CARMONA, 2006). Esta tese é concordante também com os estudos de MÖSSINGER et al (2003) e CARMONA (2006) ambos em crianças, e com outros, em adultos (TASSANI et al., 1999; DEFRAIGNE et al., 2000; SCHMARTZ et al., 2003), nos quais não se verificou diminuição da IL-8 com a administração de Aprotinina, em que pesem relatos recentes, em adultos, imputando à Aprotinina efeito comparável ao de corticóides, no que se refere à redução da IL-8 (TÜRKOZ et al., 2001; MING et al., 2001; GREILICH et al., 2003).

Resultado direto da interação do sangue com o circuito de CEC (McBRIDE et al., 1996), os níveis de IL-8 dependem da duração da CEC e do tempo de pinçamento aórtico (SEGHAYE et al., 1996; ALCARAZ et al., 2005), bem como da temperatura sistêmica (HALL et al., 1997; ALCARAZ et al., 2005), variáveis que não diferiram entre os grupos desta investigação. Não houve, inclusive, diferenças significativas quanto ao perfil sérico de IL-8, entre as crianças que desenvolveram critérios para SRIS e as demais.

A IL-10, cuja produção é estimulada pela $TNF\alpha$ (ABBAS et al., 2005), inibe a síntese das citocinas $TNF\alpha$, IL-1 β e IL-6, pode induzir *down regulation* da produção de IL-8 e inativar macrófagos e monócitos (PAPARELLA et al., 2002; CAPUTO et al., 2005).

Nesse estudo, observou-se aumento significativo da IL-10 sérica, desde o início da CEC até 48h após a infusão de protamina, com pico após 5 min da infusão da protamina. Este padrão está compatível com estudos prévios em crianças (SUGITA et al., 1996; TÁRNOK et al., 1998; ALCARAZ et al., 2002; CARMONA et al., 2006) que indicam liberação precoce de IL-10, com máxima concentração sérica durante a reperfusão, e regressão completa, um dia após, comportamento esse similar ao encontrado em adultos (TABARDEL et al., 1996; CAPUTO et al., 2005).

Em que pese a discordância com o dados, em adultos (HILL et al., 1998; HARIG et al., 1999; LEI et al., 2003; WEGNER et al., 2003), nesta Tese, o aumento da IL-10 sérica não foi afetado pela Aprotinina, achado esse similar aos obtidos em outros estudos, também, com crianças (MÖSSINGER et al., 2003; CARMONA, 2006).

No estudo de SEGHAIE et al (1996), ocorreram dois picos de liberação de IL-10, na CEC e 24 horas após a operação, e notou-se forte influência da hipotermia em CEC sobre a elevação dos níveis séricos da citocina. Essa observação sugeriu que a temperatura modula a geração da IL-10, como confirmaram experimentalmente QING et al (2001). Contudo, a controvérsia a esse respeito reparceu quando CAPUTO et al (2005) demonstraram que, pelo contrário, ocorre maior liberação de IL-10 em crianças operadas com CEC normotérmica. Nesta tese, o grau de hipotermia foi semelhante entre os grupos.

Houve diminuição significativa da relação $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ PO no grupo Controle, compatível com lesão pulmonar aguda. Como esta queda não foi significativa no grupo aprotinina, pode-se inferir seu efeito protetor, embora fosse clinicamente ineficaz. Essa observação é contrária ao relato de MOSSINGER et al (2003), que observaram redução do tempo de ventilação mecânica com o uso da droga.

O fato da Aprotinina não ter atenuado a liberação sistêmica da TNF- α , IL-6 e de IL-8 é intrigante e desafiador, consubstanciando a necessidade de associá-la a corticosteróides e/ou circuitos de CEC e oxigenadores revestidos de heparina (INUI et al., 1999), além de filtros de leucodepleção

(OLIVENCIA-YURVATI et al., 2004), embora essa conduta, nem sempre, tenha bons resultados (TASSANI et al., 1999; DEFRAIGNE et al., 2000).

Segundo TANIGUCHI et al (1999), nos pacientes que morreram por choque séptico e insuficiência de múltiplos órgãos, as concentrações de IL-6 aumentam gradualmente, enquanto surge *downregulation* da IL-10, fazendo com que a proporção IL-6/IL-10 cresça. Por isso, a proporção IL-6/IL-10 é um reconhecido previsor de mau resultado na sepsis (DOUGHTY et al., 1996).

Nessa tese, observou-se que essa fração aumentou a partir de 4h após a administração da protamina, com pico em 24h, nos dois grupos, mas foi significativa apenas no grupo Controle. Esse achado é de difícil discussão devido à falta de observações prévias, em estudos semelhantes a este.

Todavia, nas crianças tratadas com Aprotinina e que apresentaram SRIS (casos 1, 25 e 32), o aumento da proporção IL-6/IL-10 foi menos intenso que nos casos no grupo Controle, que também foram afetados (casos 6, 11, 34 e 49), o que pode sugerir um discreto benefício da droga.

Conforme esperado, as concentrações séricas pré-operatório de lactato e troponina-I estavam dentro da normalidade, indicando que nenhum paciente apresentava isquemia miocárdica ou insuficiência cardíaca terminal.

O escore PRISM, na admissão na CTIP, de três, no grupo Aprotinina, e de sete, no grupo Controle, sugeriu que a droga favoreceu a estabilidade metabólica e hemodinâmica. Portanto, embora a evolução clínica dos grupos tenha sido similar, cabe lembrar que a sensibilidade preditiva do resultado do escore PRISM é muito menor nos pacientes operados (17%) que nos não operados (71%) (BALAKRISHNAN et al., 1992).

A similaridade dos grupos quanto à duração, associações e dose de inotrópicos nas primeiras 48h pós-CEC, assim como quanto aos tempos de ventilação mecânica e de permanência na UTI, 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

(WIPPERMANN et al., 1999), a incidência de síndrome de baixo débito e arritmias (BROCHE et al., 2002), a permanência na CTIP, a internação hospitalar (MILLER et al., 1998) e a duração da ventilação mecânica (MÖSSINGER et al., 2003).

No grupo Aprotinina, houve, praticamente, o dobro de incidência de de disfunções orgânicas, tanto cardiovasculares (60% vs 33,3%) quanto respiratórias (40% vs 22,2%), embora sem diferença significativa. Entretanto, essas taxas situaram-se dentro do esperado para a faixa etária, pois aceita-se que cerca de 50% dos pacientes apresentem disfunções pulmonares e cardiovasculares (SEGHAYE et al., 1993; HOFFMAN et al., 2003).

A hiperlactatemia é freqüentemente observada em crianças submetidas à cirurgia cardíaca, mas a acidose láctica pode ocorrer em 10% dos casos (MURRAY et al., 2004). Níveis plasmáticos de lactato > 5 mmol/l, necessários para provocar acidose láctica, ocorreu transitoriamente em 2 crianças do grupo Aprotinina e em uma, do Controle. Acredita-se que surja, em geral, devido à intensa hemodiluição, associado à hipotensão, nas fases iniciais da CEC (KOLISKI et al., 2005; GESSLER et al., 2006). A redução inicial do hematócrito na CEC, no grupo Aprotinina, resultou em queda de 25% da pressão arterial do valor inicial, por diminuição da viscosidade plasmática não contrabalançada pela elevação da resistência vascular periférica e maior viscosidade sangüínea secundária à hipotermia (SANT'ANNA et al., 1994).

Neste trabalho, a hiperlactatemia, embora considerada discreta, de 2 a 4 mmol/l (ATIK et al., 2004), foi surpreendentemente maior no grupo Aprotinina. Segundo KOLISKI et al (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 foram suficientemente eliminadas pelo fluxo arterial (SANT'ANNA et al., 1994), e sua neutralização pode ter ocorrido parcialmente com a reposição de concentrado de hemácias durante a CEC e com a hemoconcentração próximo ao final da CEC. Usualmente, os níveis de lactato são menores quando se utiliza perfusato sangüíneo

(GESSLER et al., 2006; TODA et al., 2005). Os valores foram semelhantes aos de CARMONA (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 (1999).

A hiperlactatemia 12 h após protaminização, no grupo Aprotinina, com Hb normalizada, pode ter resultado de melhor perfusão tecidual, desencadeado pelo aumento da glicólise anaeróbica induzida por catecolaminas (ATIK, 2004) ou então por um efeito paradoxal decorrente de “wash out” tecidual resultante de reexpansão volêmica PO e vasodilatação periférica (MIANA et al., 2004). O escore inotrópico e a reposição volêmica tenderam a aumentar no grupo aprotinina, quiçá, como efeitos colaterais indesejáveis da maior hemodiluição a que foi submetido.

HATHERILL et al (1997) salientam que vários fatores de confundimento 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 acidose metabólica observada no período de 4 a 12 horas PO, principalmente em 6 de 10 pacientes do grupo Aprotinina, não deve ser decorrente dos níveis de lactato ($< 4\text{ mmol/l}$). Uma possibilidade explicativa consiste em eventual acidose hiperclorêmica ou aumento de ácidos teciduais não mensurados (cetoácidos e ácidos orgânicos como sulfatos) (MURRAY et al., 2004).

Com base em achados experimentais de MARIN-GREZ et al (1995), é ainda possível que a acidose metabólica possa estar relacionada ao bloqueio da calicreína renal pela aprotinina. Este para-efeito adicional da droga requer, no entanto, maiores investigações.

Tendo em conta que as incisões cardíacas e os tempos de CEC e de pinçamento aórtico foram semelhantes, não ocorrendo diferença significativa intergrupos. Quanto à cTnI, a ausência de efeito miocárdio-protetor da Aprotinina se contrapõe tanto a relatos prévios, indicativos de

benefício (PRUEFER et al., 2002; BULL et al., 2003), como a outros, em que foi detrimental (BUKHARI et al., 1995; MANGANO et al., 2006). O mesmo vale para as dosagens de CKMB, com perfil sérico semelhante aos de outros estudos em crianças, com ou sem disfunção miocárdica (CARMONA., 2006).

O NT-proBNP, sensível marcador neuro-humoral de disfunção ventricular (MUELLER et al., 2004; COHEN et al., 2005; GESSLER et al., 2006), advém dos ventrículos, na forma de um pró-hormônio inativo (pró-BNP). Da clivagem enzimática deste último, na circulação, resultam o BNP biologicamente ativo e o marcador, como resíduo inativo (LEVIN et al., 1998).

Os níveis de NT-proBNP aumentam na insuficiência cardíaca congestiva (MIR et al., 2002; WU et al., 2005) e nas cardiopatias congênitas (GESSLER et al., 2006), sendo controversa a possibilidade de *up-regulation* do BNP cardíaco por citocinas inflamatórias (MA et al., 2004; GESSLER et al., 2006; CARMONA et al., 2006).

Nesta 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 elevou-se, de forma semelhante, no final da CEC, com pico 12h após a administração de protamina, conforme também verificaram KOCH et al, em 2006, com valores obtidos não sugestivos de disfunção miocárdica moderada ou grave (CARMONA, 2006).

Não ocorreram diferenças significativas intergrupos quanto à diurese, nem quanto 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 (POUARD, 1998; SCHWEIZER et al., 2000; MOSSINGER et al., 2003; CARMONA, 2006), contrastam com os que detectaram prejuízo da função renal (BLAUHUT et al., 1991; RANUCCI et al., 1994; ROYSTON, 1996; MANGANO et al., 2006), embora, em geral, sem repercussão clínica (PETERS et al., 1999).

Considerando que os pacientes estudados incluíam-se na categoria de risco 2 pelo escore RACHS-1, a incidência esperada de diálise peritoneal situava-se entre 12 e 17% (CHAN et al, 2003).

Uma criança do grupo Aprotinina apresentou disfunção renal transitória, revertida no 3º PO, que também se manifestou em outros quatro pacientes, dois de cada grupo, com peso inferior a 4,5Kg. Essas crianças desenvolveram SECS, com anasarca e derrame pleural, associada a importante disfunção cardiovascular e escores inotrópicos elevados, e evoluíram com ventilação mecânica prolongada, duas delas com hipertensão pulmonar tratada com óxido nítrico, mas não chegaram a necessitar de diálise peritoneal. Essas observações concordam com a sugestão de CHAN et al (2003), de que o baixo peso corpóreo, a síndrome do baixo débito cardíaco e a hipertensão pulmonar PO constituem fatores de risco para insuficiência renal aguda.

Eventos neurológicos relacionados à cirurgia cardíaca com CEC ocorreram somente no grupo Controle, com dois casos de crise convulsiva e um de agitação psicomotora e sonolência, mas o tamanho da amostra não permite imputar efeito neuroprotetor à Aprotinina (ALSTON et al., 2000). No entanto, MURKIN et al (2002) e FRUMENTO et al (2003) relataram menor incidência de lesão cerebral com altas doses de Aprotinina.

Não houve diferença intergrupos quanto à incidência de infecção PO. Embora em algumas investigações clínicas com Aprotinina argumentasse-se que a droga aumenta o risco de mediastinite (PENKOSKE et al., 1995; CARREL et al., 1998), ao mesmo tempo, há outros grupos que a empregam em transplantes cardíacos e pulmonares, sem incremento na taxa de infecção (JAQUISS et al., 1995).

Embora o tema seja controverso (GAYNOR, 2003; BRANCACCIO et al., 2005), julga-se que a hemofiltração tenha efeitos antiinflamatórios benéficos (LARMANN et al., 2004), particularmente em crianças (LAFHEY et al., 2002), graças à remoção de mediadores pró-inflamatórios como TNF- α , e interleucinas 1, 6, 8 e 10, além de C3a e mieloperoxidase (CHEW, 2004).

Por outro lado, em cirurgia cardíaca pediátrica, argumenta-se que aumenta a estabilidade hemodinâmica, melhora a oxigenação no PO precoce e reduz tanto o sangramento PO, como a duração da ventilação mecânica (JOURNOIS et al., 1994) e o uso de hemoderivados durante e pós-CEC (SOUZA et al., 2004), devido à redução do acúmulo de água corporal durante a CEC (MALUF et al., 1999; CHEW et al., 2004) e, por essa razão, foi adotada neste estudo. O volume ultrafiltrado foi semelhante nos dois grupos.

É discutível se a Aprotinina é também removida pela ultrafiltração (McDONOUGH et al., 2003). Relatos iniciais (CLAR et al., 1995) sugerem que sim, pois a molécula, de 6512 daltons, é suficientemente pequena para atravessar as membranas de hemofiltração. No entanto, como a carga elétrica da droga é negativa, sua passagem, através das membranas, também negativamente carregadas, pode ser tolhida (CLAR et al., 1995).

De fato, os níveis séricos de Aprotinina em pacientes submetidos à cirurgia com CEC prolongada e ultrafiltração não diferem muito dos detectados na ausência da última (DIETRICH et al., 1990; VAN NORMAN et al., 2000) e não há, até o momento, evidência de que a eficácia clínica da Aprotinina seja afetada pela hemofiltração.

CONCLUSÕES

Pode-se concluir que:

A Aprotinina preservou quantitativamente as plaquetas, mas não influenciou significativamente no sangramento pós-operatório e não minimizou manifestações clínicas e marcadores séricos de resposta inflamatória sistêmica e miocárdicos.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

ABBAS,A.K.; LICHTMAN,A.H. **Imunologia Celular e Molecular**. Trad. Reali,C., do original Cellular and Molecular Immunology, Rio de Janeiro, RJ: Elsevier Editora Ltda., 5ª ed.; 2005.

ABELLAN,D.M.; GIMENEZ,S.C. Insuficiencia cardíaca congestiva – diagnóstico e tratamento. In: SANTANA,M.V.T. **Cardiopatias Congênitas no Recém-nascido – diagnóstico e tratamento**, 1ªed. São Paulo (SP), Rio de Janeiro (RJ), Belo Horizonte (MG): Editora Atheneu, cap.9, p. 102-114; 2000.

ALCARAZ,A.J.; MANZANO,L.; SANCHO,L.; VIGIL,M.D.; ESQUIVEL,F.; MAROTO,E.; REYES,E.; ALVAREZ-MON,M. Different proinflammatory cytokine serum pattern in neonate patients undergoing open heart surgery. Relevance of IL-8. **J Clin Immunol**, 25(3): 238- 245, 2005.

ALCARAZ,A.J.; SANCHO,L.; MANZANO,L.; ESQUIVEL,F.; CARRILLO,A.; PRIETO,A.; BERNSTEIN,E.D.; ALVAREZ-MON,M. Newborn patients exhibit an unusual pattern of interleukin 10 and interferon γ serum levels in response to cardiac surgery. **J Thorac Cardiovasc Surg**, 123: 451-458; 2002.

ALEXI-MESKISHVILI,V.; STILLER,B.; KOSTER,A.; BÖTTCHER,W.; HÜBLER,M.; PHOTIADIS,J.; LANGE,P.E.; HETZER,R. Correction of congenital heart defects in Jehovah's Witness children. **Thorac Cardiovasc Surg**, 52: 141-146; 2004.

ALONSO,A.; WHITTEN,C.W.; HILL,G.E. Pump prime only aprotinin inhibits cardiopulmonary bypass-induced neutrophil CD11b up-regulation. **Ann Thorac Surg**, 67: 392-395, 1999.

ALSTON,R.P.; SOUTER,M.J. Cerebral sequelae of cardiac surgery. **Curr Opin Crit Care**, 6: 92-97, 2000.

ALSTON,T.A. Aprotinin. **Int Anesthesiol Clin**, 42 (4): 81-91, 2004.

ANDERSON,B.J.; MORTON,G.; McKENZIE,I. The use of antifibrinolytic drugs in paediatric cardiac surgery. **Paed Perinatal Drug Ther**, 6(1): 4-13; 2004.

ANDRADE,J.C.S.; BATISTA FILHO,M.L.; ÉVORA,P.R.B.; TAVARES,J.R.; BUFFOLO,E.; RIBEIRO,E.E. Utilização do azul de metileno no tratamento da síndrome vasoplégica após cirurgia cardíaca. **Rev Bras Cir Cardiovasc**, 11:107-14; 1996.

ARNESTAD,J.P.; BENGTSSON,A.; BENGTSON,J.P. Formation of cytokines by retransfusion of shed whole blood. **Br J Anaesth**, 72: 422-425; 1994.

ARNOLD, D.M.; FERGUSON, D.A.; CHAN, A.K.C.; COOK, R.J.; FRASER, G.A.; LIM,W.; BLAJCHMAN,M.A.; COOK,D.J. Avoiding transfusions in children undergoing cardiac surgery: a meta-analysis of randomized trials of aprotinin. **Anesth Analg**, 102: 731-737; 2006.

ASHRAF,S.S.; TIAN,Y.; COWAN,D.; SHAIKH,R.; PARSLOE,M.; MARTIN,P.; WATTERSON,K.G. Proinflammatory cytokine release during cardiopulmonary bypass: influence of centrifugal and roller pumps. **J Cardiothorac Vasc Anesth**, 11 (6): 718-722; 1997.

ASHRAF,S.S.; TIAN,Y.; ZACHARRIAS,S.; COWAN,D.; MARTIN,P.; WATTERSON,K. Effects of cardiopulmonary bypass on neonatal and paediatric inflammatory profiles. **Eur J Cardio-thorac Surg**, 12: 862-868; 1997.

ASIMAKOPOULOS,G.; GOURLAY,T. A review of anti-inflammatory strategies in cardiac surgery. **Perfusion**, 18: 7-12, 2003.

ASIMAKOPOULOS,G.; THOMPSON,R.; NOURSHARGH,S.; LIDINGTON,E.A.; MASON,J.C.; RATNATUNGA,C.P.; HASKARD,D.O.; TAYLOR,K.M.; LANDIS,R.C. An anti-inflammatory property of aprotinin

detected at the level of leukocyte extravasation. **J Thorac Cardiovasc Surg**, 120: 361-369; 2000.

ATIK,F.A. Monitorização hemodinâmica em cirurgia cardíaca pediátrica. **Arq Bras Cardiol**, 82(2): 199-208; 2004.

BALAKRISHNAN,G.; AITCHISON,T.; HALLWORTH,D.; MORTON,N.S. Prospective evaluation of the Paediatric Risk of Mortality (PRISM) score. **Arch Dis Child**, 67(2): 196-200; 1992.

BEATH,S.M.; NUTTALL,G.A.; FASS,D.N.; OLIVER,W.C.; ERETH,M.H.; OYEN,L.J. Plasma aprotinin concentrations during cardiac surgery: full-versus half-dose regimens. **Anesth Analg**, 91: 257-264, 2000.

BEIERLEIN,W.; SCHEULE,A.M.; DIETRICH,W.; ZIEMER,G. Forty years of clinical aprotinin use: a review of 124 hypersensitivity reactions. **Ann Thorac Surg**, 79: 741-748; 2005.

BIRK-SORENSEN,L.; FUGLSANG,J.; SORENSEN,H.B.; KERRIGAN,C.L.; PETERSEN,L.C.; RAVN,H.B.; HJORTDAL,V.E. aprotinin attenuates platelet accumulation in ischaemia-reperfusion-injured porcine skeletal muscle. **Blood Coagul fibrinolysis**, 10(4): 157-165; 1999.

BLANLOEIL,Y. Aprotinine en chirurgie cardiaque: un article de l'année ou une provocation du New England Journal of Medicine. **Ann Franç d'Anesth Réanim**, 25: 683-685; 2006.

BLAUHUT,B.; GROSS,C.; NECEK,S.; DORAN,J.E.; SPÄTH,P.; LUNDGAARD-HANSEN,P. Effects of high-dose aprotinin on blood loss, platelet function, fibrinolysis, complement, and renal function after cardiopulmonary bypass. **J Thorac Cardiovasc Surg**, 101: 958-967; 1991.

BOLDT,J.; KNOTHE,C.; ZICKMANN,B.; WEGE,N.; DAPPER,F.; HEMPELMANN,G. Platelet function in cardiac surgery: influence of temperature and aprotinin. **Ann Thorac Surg**, 55 (3): 652-658; 1993.

BOLDT,J.; KNOTHE,C.; ZICKMANN,B.; WEGE,N.; DAPPER,F.; HEMPELMANN,G. Aprotinin in pediatric cardiac operations: platelet function, blood loss, and use of homologous blood. **Ann Thorac Surg**, 55: 1460-1466; 1993.

BOLDT,J.; KNOTHE,C.; ZICKMANN,B.; WEGE,N.; DAPPER,F.; HEMPELMANN,G. Comparison of two aprotinin dosage regimens in pediatric patients having cardiac operations. Influence on platelet function and blood loss. **J Thorac Cardiovasc Surg**, 105 (4): 705-711; 1993.

BOLDT,J.; ZICKMANN,B.; SCHINDLER,E.; WELTERS,A.; DAPPER,F.; HEMPELMANN,G. Influence of aprotinin on the thrombomodulin/protein C system in pediatric cardiac operations. **J Thorac Cardiovasc Surg**, 107 (5): 1215-1221; 1994.

BONE,R.C.; BALK,R.A.; CERRA,F.B.; DELLINGER,R.P.; FEIN,A.M.; KNAUS,W.A.; SCHEIN,R.M.; SIBBALD,W.J. Definitions for sepsis and organ failure and guidelines for the use of innovative therapies in sepsis. The ACCP/SCCM Consensus Conference Committee. American College of Chest Physicians/Society of Critical Care Medicine. **Chest**, 101(6): 1644-1655; 1992.

BRADFIELD,J.F.; BODE,A.P. Aprotinin restores the adhesive capacity of dysfunctional platelets. **Thromb Res**, 109: 181-188; 2003.

BRANCACCIO,G.; VILLA,E.; GIROLAMI,E.; MICHIELON,G.; FELTRI,C.; MAZZERA,E.; COSTA,D.; ISACCHI,G.; IANNACE,E.; AMODEO,A.; Di DONATO,R.M. Inflammatory cytokines in pediatric cardiac surgery and variable effect of the hemofiltration process. **Perfusion**,20(5): 263-268; 2005.

BRASIL,L.A.; GOMES,W.J.; SALOMÃO,R.; FONSECA,J.H.P.; BRANCO,J.N.R.; BUFFOLO,E. Uso de corticóide como inibidor da resposta inflamatória sistêmica induzida pela circulação extracorpórea. **Rev Bras Cir Cardiovasc**, 14(3): 254-268, 1999.

BRIX-CHRISTENSEN,V. The systemic inflammatory response after cardiac surgery with cardiopulmonary bypass in children. **Acta Anaesthesiol Scand**, 45: 671-679, 2001.

BRIX-CHRISTENSEN,V.; VESTERGAARD,C.; CHEW,M. Plasma cytokines do not reflect expression of pro- and anti-inflammatory cytokine mRNA at organ level after cardiopulmonary bypass in neonatal pigs. **Acta Anaesthesiol Scand**, 47: 525-531; 2003.

BROCHE,F.; ROMERO,A.; OLEMBE,E.; CÉSPEDES,E.; PEÑA,M.; ROMAY,C.; GARCÍA,J.C. Aprotinin mediated antioxidant effect in cardiosurgery with mechanical cardiorespiratory support (CMCS). **J Cardiovasc Surg**, 43: 429-436, 2002.

BROCHE,V.F.; SUÀREZ,A.R.; OLEMBE,E.; FERNÁNDEZ,G.E.; CÉSPEDES,E.M.; GARCIA,J.C.; REYNOSO,E.; NÚÑEZ,P.; PRIETO,E. Aprotinina effects related to oxidative stress in cardiosurgery with mechanical cardiorespiratory support (CMCS). **Ann N Y Acad Sci**, 793: 521-524; 1996.

BUKHARI,E.A.; KRUKENKAMP,I.B.; BURNS,P.G.; GAUDETTE,G.R.; SCHULMAN,J.J.; AL-FAGIH,M.R.; LEVITSKY,S. Does aprotinin increase the myocardial damage in the setting of ischemia and preconditioning? **Ann Thorac Surg**, 60: 307-310; 1995.

BULL,D.A.; MAURER,J. Aprotinin and preservation of myocardial function after ischemia-reperfusion injury. **Ann Thorac Surg**, 75: S735-S739; 2003.

BULUTCU,F.S.; ÖZBEK,U.; POLAT,B.; YALÇIN,Y.; KARACI,A.R.; BAYINDIR,O. Which may be effective to reduce blood loss after cardiac operations in cyanotic children: tranexamic acid, aprotinin or a combination? **Pediat Anesth**, 15:41-46; 2005.

CAPUTO,M.; BAYS,S.; ROGERS,C.A.; PAWADE,A.; PARRY,A.J.; SULEIMAN,S.; ANGELINI,G.D. Randomized comparison between normothermic and hypothermic cardiopulmonary bypass in pediatric open-heart surgery. **Ann Thorac Surg**, 80: 982-988; 2005.

CARLOTTI, A.P.C.P. **Manual de Rotina de Terapia Intensiva Pediátrica**. São Paulo, SP: Tecmedd, 1ª edição, 2005.

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. Ribeirão Preto, SP. **Dissertação (Mestrado)** – Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo; 2006.

CARREL,T.P.; SCHWANDA,M.; VOGT,P.R.; TURINA,M.I. Aprotinin in pediatric cardiac operations: a benefit in complex malformations and with high-dose regimen only. **Ann Thorac Surg**, 66: 153-158; 1998.

CHAN,A.K.; LEAKER,M.; BURROWS,F.A.; WILLIAMS W.G.; GRUENWALD,C.E.; WHYTE,L.; ADAMS,M.; BROOKER,L.A.; ADAMS,H.; MITCHELL,L.; ANDREW,M. Coagulation and fibrinolytic profile of paediatric patients undergoing cardiopulmonary bypass. **Thromb Haemost**, 77(2): 270-277; 1997.

CHAN,K.-I.; IP,P.; CHIU,C.S.W.; CHEUNG,Y.-f. Peritoneal dialysis after surgery for congenital heart disease in infants and young children. **Ann Thorac Surg**, 76: 1443-1449, 2003.

CHAUHAN,S.; KUMAR,B.A., RAO,B.H.; RAO,M.S.; DUBEY,B.; SAXENA,N.; VENUGOPAL,P. Efficacy of aprotinin, epsilon aminocaproic acid, or combination in cyanotic heart disease. **Ann Thorac Surg**, 70: 1308-1312; 2000.

CHECCHIA,P.A.; BRONICKI,R.A.; COSTELLO,J.M.; NELSON,D.P. Steroid use before pediatric cardiac operations using cardiopulmonary bypass: na international survey of 36 centers. **Pediatr Crit Care Med**, 6 (4): 441-444, 2005.

CHEW,M.S. Does modified ultrafiltration reduce the systemic inflammatory response to cardiac surgery with cardiopulmonary bypass? **Perfusion**, 19: S57-S60, 2004.

CHEW,M.S.; BRANDSLUND,I.; BRIX-CHRISTENSEN,V.; RAVN,H.B.; HJORTDAL,V.E.; PEDERSEN,J.; HJORTHOLM,K.; HANSEN,O.K.; TONNESEN,E. Tissue injury and the inflammatory response to pediatric cardiac surgery with cardiopulmonary bypass. A descriptive study. **Anesthesiology**, 94: 745-753; 2001.

CLAR,A.; LARSON,D.F. Hemofiltration: determinants of drug loss and concentration. **J Extra Corpor Technol**, 27(3): 158-163; 1995.

CLASEN,C.; JOCHUM,M.; MUELLER-ESTERL,W. Feasibility study of very high aprotinin dosage in polytrauma patients. *Prog Clin Biol Res*, 236A: 175; 1987.

COHEN,S.; SPRINGER,C.; AVITAL,A.; PERLES,Z.; REIN,A.J.J.T.; ARGAMAN,Z.; NIR,A. amino-terminal pro-brain-type natriuretic peptide: heart or lung disease in pediatric respiratory distress? **Pediatrics**, 115: 1347-1350; 2005.

CONIFF,R.F. The Bayer 022 Compassionate-Use Pediatric study. **Ann Thorac Surg**, 65: S-31-S34; 1998.

CONTI,V.R. Vasodilation and cardiopulmonary bypass. The role of bradykinin and the pulmonary vascular endothelium. **Chest**, 120(6): 1759-1760; 2001.

COSTELLO,J.M.; BACKER,C.L.; de HOYOS,A.; BINNS,H.J.; MAVROUDIS,C. Aprotinin reduces operative closure time and blood product use after pediatric bypass. **Ann Thorac Surg**, 75: 1261-1266; 2003.

DAVIS,R.; WHITTINGTON,R. Aprotinin. A review of its pharmacology and therapeutic efficacy in reducing blood loss associated with cardiac surgery. **Drugs**, 49(6): 955-983; 1995

DAVIES,M.J.; ALLEN,A.; KORT,H.; WEERASENA,N.A.; ROCCO,D.; PAUL,C.L.; HUNT,B.J.; ELLIOTT,M.J. Prospective, randomized, double-blind study of high-dose aprotinin in pediatric cardiac operations. **Ann Thorac Surg**, 63: 497-503; 1997.

DAY,J.R.S.; PUNJABI,P.P.; RANDI,A.M.; HASKARD,D.O.; LANDIS,R.C.; TAYLOR,K.M. Clinical inhibition of the seven-transmembrane thrombin receptor (PAR1) by intravenous aprotinin during cardiothoracic surgery. **Circulation**, 110: 2597-2600; 2004.

DAY,J.R.S.; TAYLOR,K.M. The systemic inflammatory response syndrome and cardiopulmonary bypass. **Int J Surg**, 3(2): 129-140; 2005.

DEFRAIGNE,J.-O.; PINCEMAIL,J.; LARBUISSON,R.; BLAFFART,F.; LIMET,R. Cytokine release and neutrophil activation are not prevented by heparin-coated circuits and aprotinin administration. **Ann Thorac Surg**, 69: 1084-1091; 2000.

D'ERRICO,C.C. Pharmacoeconomics analysis in a pediatric population. **Ann Thorac Surg**, 65: S52-S55; 1998.

D'ERRICO,C.C.; SHAYEVITZ,J.R.; MARTINDALE,S.J.; MOSCA,R.S.; BOVE,E.L. The efficacy and cost of aprotinin in children undergoing reoperative open heart surgery. **Anesth Analg**, 83: 1193-1199; 1996.

DESPOTIS,G.J.; ALSOUFIEV,A.L.; GOODNOUGH,L.T.; LAPPAS,D.G. Aprotinin prolongs whole blood activated partial thromboplastin time but not whole blood prothrombin time in patients undergoing cardiac surgery. **Anesth Analg**, 81: 919-924; 1995.

DESPOTIS,G.J.; FILOS,K.S.; 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**, 82: 1126-1131; 1996.

DESPOTIS,G.J.; JOIST,H.; JOINER-MAIER,D.; ALSOUFIEV,A.L.; TRIANTAFILLOU,A.N.; GOODNOUGH,L.T.; SANTORO,S.A.; LAPPAS,D.G. Effect of aprotinin on activated clotting time, whole blood and plasma heparin measurements. **Ann Thorac Surg**, 59: 106-111; 1995.

DIETRICH,W.; MÖSSINGER,H.; SPANNAGL,M.; JOCHUM,M.; WENDT,P.; BARANKAY,A.; MEISNER,H.; RICHTER,J.A. Hemostatic activation during cardiopulmonary bypass with different aprotinin dosages in pediatric patients having cardiac operations. **J Thorac Cardiovasc Surg**, 105 (4): 712-720; 1993.

DIETRICH,W.; SPANNAGL,M.; JOCHUM,M.; WENDT,P.; SCHRAMM,W.; BARANKAY,A.; SEBENING,F.; RICHTER,J.A. Influence of high-dose aprotinin treatment on blood loss and coagulation patterns in patients undergoing myocardial revascularization. **Anesthesiology**, 73: 1119-1126; 1990.

DIETRICH,W.; SPÄTH,P.; ZÜHLSDORF,M.; DALICHAU,H;
KIRCHHOFF,P.G.; KUPPE,H.; PREISS,D.U.; MAYER,G. Anaphylactic
reactions to aprotinin reexposure in cardiac surgery. Relation to antiaprotinin
immunoglobulin G and E antibodies. **Anesthesiology**, 95(1): 64-71; 2001.

DIETRICH,W.; BUSLEY,R.; KRINER,M. High-dose aprotinin in cardiac
surgery: is high-dose high enough? An analysis of 8281 cardiac surgical
patients treated with aprotinin. **Anesth Analg**, 103: 1074-1081; 2006.

DOUGHTY,L.; KAPLAN,S.; CARCILLO,J.A. Inflammatory cytokine and nitric
oxide responses in pediatric sepsis and organ failure. **Crit Care Med**, 24 (7):
1137-1143; 1996.

DUBOIS,J.; JAMAER,L.; MEES,U.; PAUWELS,J.; BRIERS,F.; LEHAEN,J.;
HENDRIKX,M. Ex vivo evaluation of a new neonatal/infant oxygenator:
comparison of the Terumo CAPiox Baby RX with Dideco Lilliput 1 and
Polystan Safe Micro in the piglet model. **Perfusion**, 19(5): 315-321; 2004.

DUVAL,E.L.I.M.; KAVELAARS,A.; VEENHUIZEN,L.; van VUGHT,A.J.; van
de WAL,H.J.C.M.; HEIJNEN,C.J. Pro- and anti-inflammatory cytokine
patterns during and after cardiac surgery in young children. **Eur J Pediatr**,
158:387-393, 1999.

EISSES,M.J.; BRADFORD,H.M.; CHANDLER,W.L. X-Coating™ of
oxygenator alone does not reduce hemostatic activation during CPB in
children. **Anesthesiology**, 101: A1456; 2004.

ELLIOTT,M.J.; ALLEN,A. Aprotinin in paediatric cardiac surgery. **Perfusion**,
5 (suppl): 73-75; 1990.

ÉVORA,P.R. Should methylene blue be the drug of choice to treat
vasoplegias caused by cardiopulmonary bypass and anaphylactic shock? **J
Thorac Cardiovasc Surg**, 119:632-634; 2000

FERRARIS,V.A.; BRIDGES,C.R.; ANDERSON,R.P. Aprotinin in cardiac surgery. **N Engl J Med**, 354(18): 1953-1957; 2006.

FRUMENTO,R.J.; O'MALLEY,C.M.N.; BENNETT-GUERRERO,E. Stroke after cardiac surgery: a retrospective analysis of the effect of aprotinin dosing regimens. **Ann Thorac Surg**, 75: 479-484; 2003.

GAYNOR,J.W. Use of ultrafiltration during and after cardiopulmonary bypass in children. **J Thorac Cardiovasc Surg**, 125: S98-S100, 2003.

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**, 148: 372-376; 2006.

GESSLER,P.; PFENNINGER,J.; PFAMMATTER,J.-P.; CARREL,T.; BAENZIGER,O.; DAHINDEN,C. Plasma levels of interleukin-8 and expression of interleukin-8 receptors on circulating neutrophils and monocytes after cardiopulmonary bypass in children. **J Thorac Cardiovasc Surg**, 126: 718-725, 2003.

GILLILAND,H.E.; ARMSTRONG,M.A.; UPRICHARD,S.; CLARKE,G.; McMURRAY,T.J. The effect of aprotinin on interleukin-8 concentration and leukocyte adhesion molecule expression in an isolated cardiopulmonary bypass system. **Anaesthesia**, 54: 427-433, 1999.

GOLDSTEIN,B.; GIROIR,B.; RANDOLPH,A.; Members of the International Consensus conference on Pediatric Sepsis. International pediatric sepsis consensus conference: definitions for sepsis and organ dysfunction in pediatrics. **Pediatr crit Care Med**, 6:2-8; 2005.

GOMAR,C.; Del POZO,D.; FITA,G.; SALVADOR,L.; NALDA,M.A.; MULET,J. Aprotinin in paediatric cardiac surgery: blood loss and use of blood products. **Br J Anaesth**, 74 (Supl.2): 33; 1995.

GREILICH,P.E.; BROUSE,C.F.; RINDER,C.S.; SMITH,B.R.; SANDOVAL,B.A.; RINDER,H.M.; EBERHART,R.C.; JESSEN,M.E. Effects of e-aminocaproic acid and aprotinin on leukocyte-platelet adhesion in patients undergoing cardiac surgery. **Anesthesiology**, 100: 225-233, 2004.

GREILICH,P.E.; BROUSE,C.F.; WHITTEN,C.W.; CHI,L.; DiMAIO,J.M.; JESSEN,M.E. Antifibrinolytic therapy during cardiopulmonary bypass reduces proinflammatory cytokine levels: a randomized, double-blind, placebo-controlled study of e-aminocaproic acid and aprotinin. **J Thorac Cardiovasc Surg**, 126: 1498-1503; 2003.

GUAY,J.; de MOERLOOSE,P.; LASNE,D. Minimizing perioperative blood loss and transfusions in children. **Can J Anesth**, 53(6): S59-S67; 2006.

HALL,R.I.; SMITH,M.S.; ROCKER,G. The systemic inflammatory response to cardiopulmonary bypass: pathophysiological, therapeutic, and pharmacological considerations. **Anesth Analg**, 85: 766-782, 1997.

HATHERILL,M.; SAJJANHAR,T.; TIBBY,S.M.; CHAMPION,M.P.; ANDERSON,D.; MARSH,M.J.; MURDOCH,I.A. serum lactate as a predictor of mortality after paediatric cardiac surgery. **Arch Dis Child**, 77: 235-238; 1997.

HAUSER,G.J.; BEN-ARI,J.; COLVIN,M.P.; DALTON,H.J.; HERTZOG,J.H.; BEARB,M.; HOPKINS,R.A.; WALKER,S.M. Interleukin-6 levels in serum and lung lavage fluid of children undergoing open heart surgery correlate with postoperative morbidity. **Int Care Med**, 24: 481-486; 1998.

HAZAN,E.; PASAOGLU,I.; DEMIRCIN,M.; BOZER,A.Y. The effect of aprotinin (trasylol) on postoperative bleeding in cyanotic congenital heart disease. **Turk J Pediatr**, 33: 89-110,1991.

HENRY,D.A.; MOXEY,A.J.; CARLESS,P.A.; O'CONNELL,D.; McCLELLAND,B.; HENDERSON,K.M.; SLY,K.; LAUPACIS,A.; FERGUSON,D. Anti-fibrinolytic use for minimising perioperative allogeneic blood transfusion. **Cochrane Database Syst Rev**, (1): CD001886; 2001.

HERYNKOPF,F.; LUCCHESI,F.; PEREIRA,E.; KALIL,R.; PRATES,P.; NESRALLA,I.A. Aprotinin in children undergoing correction of congenital heart defects. **J Thorac Cardiovasc Surg**, 108 (3): 517-521; 1994.

HILL,G.E.; ALONSO,A.; SPURZEM,J.R.; STAMMERS,A.H.; ROBBINS,R.A. Aprotinin and methylprednisolone equally blunt cardiopulmonary bypass-induced inflammation in humans. **J Thorac Cardiovasc Surg**, 110 (6): 1658-1662; 1995.

HILL,G.E.; DIEGO,R.P.; STAMMERS,A.H.; HUFFMAN,S.M.; POHORECKI,R. Aprotinin enhances the endogenous release of interleukin-10 after cardiac operations. **Ann Thorac Surg**, 65: 66-69; 1998.

HIMMELFARB,J.; HOLBROOK,D.; McMONAGLE,E. Effects of aprotinin on complement and granulocyte activation during ex vivo hemodialysis. **Am J Kid Dis**, 24(6): 901-906; 1994.

HOFFMAN,T.M.; WERNOVSKY,G.; ATZ,A.M.; KULIK,T.J.; NELSON,D.P.; CHANG,A.C.; BAILEY,J.M.; AKBARY,A.; KOCSIS,J.F.; KACZMAREK,R.; SPRAY,T.L.; WESSEL,D.L. Efficacy and safety of milrinone in preventing low cardiac output syndrome in infants and children after corrective surgery for congenital heart disease. **Circulation**, 107: 996-1002, 2003.

HOFFMANN,H.; SIEBECK,M.; THETTER,O.; JOCHUM,M.; FRITZ,H. aprotinin concentrations effective for the inhibition of tissue kallikrein and plasma kallikrein in vitro and in vivo. **Adv Exp Med Biol**, 247 B: 35-42; 1989.

HOGUE,C.W.; LONDON,M.J.; Aprotinin use during cardiac surgery: a new or continuing controversy? **Anesth Analg**, 103 (3): 1067-1070; 2006.

HÖVELS-GÜRICH,H.; VAZQUEZ-JIMENEZ,J.F.; SILVESTRI,A.; SCHUMACHER,K.; MINKENBERG,R.; DUCHATEAU,J.; MESSMER,B.J.; von BERNUTH,G.; SEGHAIE,M.-C. Production of proinflammatory cytokines and myocardial dysfunction after arterial switch operation in neonates with transposition of the great arteries. **J Thorac Cardiovasc Surg**, 124 (4): 811-820; 2002.

HÖVELS-GÜRICH,H.H.; SCHUMACHER,K.; VAZQUEZ-JIMENEZ,J.F.; QING,M.; HÜFFMEIER,U.; BUDING,B.; MESSMER,B.J.; von BERNUTH,G.; SEGHAIE,M.-C. Cytokine balance in infants undergoing cardiac operation. **Ann Thorac Surg**, 73: 601-609, 2002.

HUNTER,D. Focus on research: first, gather the data. **N Engl J Med**, 354(4): 329-331; 2006.

IMAI,M.; YAMAGUCHI,M.; OHASHI,H.; AOYAMA,M.; TANAKA,T.; OGAWA,K. Effects of aprotinin on blood loss reduction in children undergoing repair of tetralogy of Fallot. **Nippon Kyobu Geka Gakkai Zasshi**, 45(10): 1706-1709; 1997.

INUI,K.; SHIMAZAKI,Y.; WATANABE,T.; TAKAHASHI,T.; MINOWA,T.; TAKEDA,H.; YANAGAWA,N.; SOTODA,Y. Effects of Duraflo II heparin-coated cardiopulmonary bypass circuits on the coagulation system, endothelial damage, and cytokine release in patients with cardiac operation employing aprotinin and steroids. **Artif Organs**, 23(12): 1107-1112, 1999.

JACQUISS,R.D.B.; GHANAYEM,N.S.; ZACHARISEN,M.C.; MUSSATTO,K.A.; TWEDDELL,J.S.; LITWIN,S.B. Safety of aprotinin use and re-use in pediatric cardiothoracic surgery. **Circulation**, 106 (supl.I): I-90-I94; 2002.

JACQUISS,R.D.B.; HUDDLESTON,C.B.; SPRAY,T.L. Use of aprotinin in pediatric lung transplantation. **J Heart Lung Transplant**, 14:302-307; 1995.

JAVORSKI,J.J.; BURROWS,F.A. Pediatric cardiac anesthesia. **Curr Opin Anaesthesiol**, 8: 62-67; 1995.

JENKINS,K.J.; GAUVREAU,K.; NEWBURGER,J.W.; SPRAY,T.L.; MOLLER,J.H.; IEZZONI,L.I. Consensus-based method for risk adjustment for surgery for congenital heart disease. **J Thorac Cardiovasc Surg**, 123: 110-118; 2002.

JENSEN,E.; ANDREASSON,S.; BENGTSSON,A.; BERGGREN,H.; EKROTH,R.; LINDHOLM,L.; OUCHTERLONY,J. Influence of two different perfusion systems on inflammatory response in pediatric heart surgery. **Ann Thorac Surg**, 75(3): 919-925; 2003.

JOURNOIS,D.; POUARD,P.; GREELEY,W.J.; MAURIAT,P.; VOUHE,P.; SAFRAN,D. Hemofiltration during cardiopulmonary bypass in pediatric cardiac surgery. Effects on hemostasis, cytokines, and complement components. **Anesthesiology**, 81(5): 1181-1189; 1994.

KARKOUTI,K.; BEATTIE,W.S. Aprotinin is useful as a hemostatic agent in cardiopulmonary surgery: no. **J Thromb Haemost**, 4: 1879-1881; 2006.

KAWAMURA,T.; WAKUSAWA,R.; OKADA,K.; INADA,S. Elevation of cytokines during heart surgery with cardiopulmonary bypass: participation of interleukin 8 and 6 in reperfusion injury. **Can J Anaesth**, 40(11): 1016-1021; 1993.

KHABAR,K.S.A.; EIBARBARY,M.A.; KHOUQEER,F.; DEVOL,E.; AL-GAIN,S.; AL-HALEES,Z. Circulating endotoxin and cytokines after cardiopulmonary bypass: differential correlation with duration of bypass and systemic inflammatory response/multiple organ dysfunction syndromes. **Clin Immunol Immunopathol**, 85(1): 97-103; 1997.

KHAN,T.A.; BIANCHI,C.; VOISINE,P.; FENG,J.; BAKER,J.; HART,M.; TAKAHASHI,M.; STAHL,G.; SELLKE,F.W. Reduction of myocardial reperfusion injury by aprotinin after regional ischemia and cardioplegic arrest. **J Thorac Cardiovasc Surg**, 128: 602-608; 2004.

KHAN,T.A.; BIANCHI,C.; VOISINE,P.; SANDMEYER,J.; FENG,J.; SELLKE,F.W. Aprotinin inhibits protease-dependent platelet aggregation and thrombosis. **Ann Thorac Surg**, 79: 1545-1550, 2005.

KIRKLIN,J.K. Prospects for understanding and eliminating the deleterious effects of cardiopulmonary bypass. **Ann Thorac Surg**, 51: 529-531; 1991.

KOCH,A.; KITZSTEINER,T.; ZINK,S.; CESNJEVAR,R.; SINGER,H. Impact of cardiac surgery on plasma levels of B-type natriuretic peptide in children with congenital heart disease. **Int J Cardiol**, 3,[epub ahead of print]; 2006.

KOH,M.B.C.; HUNT,B.J. The management of perioperative bleeding. **Blood Rev**, 17: 179-185; 2003.

KOLISKI,A.; CAT,I.; GIRALDI,D.J.; CAT,M.L. Lactato sérico como marcador prognóstico em crianças gravemente doentes. **J Pediatr (Rio J)**, 81(4): 287-292; 2005.

KUMAR,V.; ABBAS,A.K.; FAUSTO,N. Inflamação aguda e crônica. In: **Robbins e Cotran Patologia – bases Patológicas das Doenças**, 7ª ed. Rio de Janeiro, RJ: Elsevier Editora Ltda, cap. 2, p. 490-89; 2005.

LACOUR-GAYET,F.; CLARKE,D.; JACOBS,J.; COMAS,J.; DAEBRITZ,S.; DAENEN,W.; GAYNOR,W.; HAMILTON,L.; JACOBS,M.; MARUSZSEWSKI,B.; POZZI,M.; SPRAY,T.; STELLIN,G.; TCHERVENKOV,C.; MAVROUDIS,C.; The Aristotle Committee. The Aristotle score: a complexity-adjusted method to evaluate surgical results.**Eur J cardio-thorac Surg**, 25: 911-924; 2004.

LAFHEY,J.G.; BOYLAN,J.F.; CHENG,D.C.H. The systemic inflammatory response to cardiac surgery. Implications for the anesthesiologist. **Anesthesiology**, 97: 215-252; 2002.

LAGA,S.; BOLLEN,H.; ARNOUT,J.; HOYLAERTS,M.; MEYNS,B. Heparin influences human platelet behavior in cardiac surgery with or without cardiopulmonary bypass. **Artif Organs**, 29(7): 541-546; 2005.

LARMANN,J.; THEILMEIER,G. Inflammatory response to cardiac surgery: cardiopulmonary bypass versus non-cardiopulmonary bypass surgery. **Best Pract Res Clin Anaesthesiol**, 18(3): 425-438, 2004.

LEI,Y.; HAIDER,H.K.; CHUSNSHENG,W.; ZHIQIANG,C.; HAO,C.; KEJIAN,H.; QIANG,Z. Dose-dependent effect of aprotinin on aggravated pro-inflammatory cytokines in patients with pulmonary hypertension following cardiopulmonary bypass. **Cardiovasc Drugs Ther**, 17: 343-348; 2003.

LEQUIER,L.L.; NIKAIDOH,H.; LEONARD,S.R.; BOKOVOY,J.L.; WHITE,M.L.; SCANNON,P.J.; GIROIR,B.P. Preoperative and postoperative endotoxemia in children with congenital heart disease. **Chest**, 117:1706-1712, 2000.

LEVI,M.; CROMHEECKE,M.E.; de JONGE,E.; PRINS,M.H.; de MOL,B.J.M.; BRIËT,E.; BÜLLER,H.R. Pharmacological strategies to decrease excessive blood loss in cardiac surgery: a meta-analysis of clinically relevant endpoints. **Lancet**, 354: 1940-1947; 1999.

LEVIN,E.R.; GARDNER,D.G.; SAMSON,W.K. Natriuretic peptides. **N Engl J Med**, 339: 321-328; 1998.

LEVY,J.H.; TANAKA,K.A. Inflammatory response to cardiopulmonary bypass. **Ann Thorac Surg**, 75:S715-S720; 2003.

LEVY,M.M.; FINK,M.P.; MARSHALL,J.C.; ABRAHAM,E.; ANGUS,D.; COOK,D.; COHEN,J.; OPAL,S.M.; VINCENT,J.-L.; RAMSAY,G.; International Sepsis definitions conference. 2001 SCCM/ESICM/ACCP/ATS/SIS International Sepsis Definitions Conference. **Crit Care Med**, 31:1250-1256; 2003.

LEVY,J.H. Aprotinin is useful as a hemostatic agent in cardiopulmonary surgery: yes. **J Thromb Haemost**, 4: 1875-1878; 2006.

LI,S.; PRICE,R.; PHIROZ,D.; SWAN,K.; CRANE,T.A. Systemic inflammatory response during cardiopulmonary bypass. **J Extracorpor Technol**, 37: 180-188; 2005.

LICASTRO,F.; MARIANI,R.A.; FALDELLA,G.; CARPENÈ,E.; GUIDICINI,G.; RANGONI,A.; GRILLI,T.; BAZZOCCHI,G. Immune-endocrine status and coeliac disease in children with Down's syndrome with zinc and cognitive efficiency. **Brain Res Bull**, 55(2): 313-317; 2001.

MA,K.K.; OGAWA,T.; de BOLD,A.J. Selective upregulation of cardiac brain natriuretic peptide at the transcriptional and translational levels by pro-inflammatory cytokines and by conditioned medium derived from mixed lymphocyte reactions via p38 MAP kinase. **J Mol Cell Cardiol**, 36: 505-513; 2004.

MAHARAJ,C.; LAFFEY,J.G. New strategies to control the inflammatory response in cardiac surgery. **Curr Opin Anaesthesiol**, 17: 35-48, 2004.

MALUF,M.A.; MANGIA,C.; BERTUCCEZ,J.; SILVA,C.; CATANI,R.; CARVALHO,W.; CARVALHO,A.; BUFFOLO,E. Estudo comparativo da ultrafiltração convencional e associação de ultrafiltração convencional e modificada na correção de cardiopatias congênitas com alto risco cirúrgico . **Rev Bras Cir Cardiovasc**, 14 (3): 221-236; 1999

MANGANO,D.T. Aprotinin in cardiac surgery. **N Engl J Med**, 354(18): 1953-1957; 2006.

MANGANO,D.T.; TUDOR,I.C.; DIETZEL,C. The risk associated with aprotinin in cardiac surgery. **N Engl J Med**, 354(4): 353-365; 2006.

MANNO,C.S.; HEDBERG,K.W.; KIM,H.C.; BUNIN,G.R.; NICOLSON,S.; JOBES,D.; SCHWARTZ,E.; NORWOOD,W.I. Comparison of the hemostatic effects of fresh whole blood, stored whole blood, and components after open heart surgery in children. **Blood**, 77(5): 930-936; 1991.

MARTÍN BURCIO,S.; GONZÁLEZ,J.V.; DOMÍNGUEZ,F.; BALDA,J.I.D.; MARTÍNEZ,M.; VELLIBRE,D. Utilización de aprotinina en cirugía cardíaca pediátrica. **Rev Esp Anesthesiol Reanim**, 48: 212-216, 2001.

MASIAK,M.; BROSS,W. Zastosowanie Trasylolu jako leku hamującego proteazy układu fibrynolizy w krążeniu pozaustrojowym (ECC). **Folia Med Cracov**, 22 (3-4): 455-461; 1980.

MATTOS,S.S; NEVES,J.R.; COSTA,M.C.; HATEM,T.P.; LUNA,C.F. An index for evaluating in paediatric cardiac intensive care. **Cardiol Young**, 16: 369-377; 2006.

McBRIDE,W.T.; ARMSTRONG,M.A.; GILLILAND,H.; McMURRAY,T.J. The balance of pro and anti-inflammatory cytokines in plasma and bronchoalveolar lavage (BAL) at paediatric cardiac surgery. **Cytokine**, 8(9):724-729, 1996.

McDONOUGH,J.; GRUENWALD,C. The use of aprotinin in pediatric patients: a review. **J Extra-Corpor Technol**, 35 (4): 346-349; 2003.

MENASCHE,P.; EDMUNDS,L.H. Extracorporeal circulation: the inflammatory response. In: Cohn,L.H., Edmunds,L.H.Jr., eds. **Cardiac Surgery in the adult**. New York: McGrawHill: 349-360; 2003.

MENGER,M.D.; VOLLMAR,B. Surgical trauma: hyperinflammation versus immunosuppression? **Langenbecks Arch Surg**, 389: 475-484, 2004.

MIANA,L.A.; ATIK,F.A.; MOREIRA,L.F.; HUEB,A.C.; JATENE,F.B.; AULER Jr.,J.O.; OLIVEIRA,S.A. Fatores de risco de sangramento no pós-operatório de cirurgia cardíaca em adultos. **Rev Bras Cir Cardiovasc**, 19(3): 280-286; 2004.

MILLER,B.E.; TOSONE,S.R.; TAM,V.K.H.; KANTER,K.R.; GUZZETTA,N.A.; BAILEY,J.M.; LEVY,J.H. Hematologic and economic impact of aprotinin in reoperative pediatric cardiac operations. **Ann Thorac Surg**, 66: 535-541; 1998.

MING,W.; YUN-BI,L.; BO,J.; SHI-WEI,X.; RU-KUN,C.; HAN-LIANG,Z. Effects of methylprednisolone and aprotinin on phospholipase D activity of leukocytes in systemic inflammatory response induced by cardiopulmonary bypass. **Acta Pharmacol Sin**, 22(10): 913-917, 2001.

MIR,T.S.; MAROHN,S.; LÄER,S.; EISELT,M.; GROLLMUS,O.; WEIL,J. Plasma concentrations of N-terminal pro-brain natriuretic peptide in control children from the neonatal to adolescent period and in children with congestive heart failure. **Pediatrics**, 110(6):e76; 2002

MÖSSINGER,H.; DIETRICH,W. Activation of hemostasis during cardiopulmonary bypass and pediatric aprotinin dosage. **Ann Thorac Surg**, 65: S45-S51; 1998.

MÖSSINGER,H.; DIETRICH,W.; BRAUN,S.L.; JOCHUM,M.; MEISNER,H.; RICHTER,J.A. High-dose aprotinin reduces activation of hemostasis, allogeneic blood requirement, and duration of postoperative ventilation in pediatric cardiac surgery. **Ann Thorac Surg**, 75: 430-437; 2003.

MOU,S.S; HAUDEK,S.B.; LEQUIER,L.; PEÑA,O.; LEONARD,S.; NIKAI DOH,H.; GIROIR,B.P.; STROMBERG,D. Myocardial inflammatory activation in children with congenital heart disease. **Crit Care Med**, 30: 827-832; 2002.

MOURA,H.V.; POMERANTZEFF,P.M.A.; GOMES,W.J. Síndrome da resposta inflamatória sistêmica na circulação extracorpórea: papel das interleucinas. **Rev Bras Cir Cardiovasc**, 16(4): 376-387, 2001.

MOURA,M.R. Emergências em cardiologia pediátrica. In: MACRUZ,R.; SNITCOWSKY,R. **Cardiologia pediátrica**, 1ª ed. São Paulo, SP: Sarvier Editora de Livros Médicos Ltda, cap 49, p. 657-674; 1988.

MUELLER,T.; GEGENHUBER,A.; DIEPLINGER,B.; POELZ,W.; HALTMAYER,M. Long-term stability of endogenous B-type natriuretic peptide (BNP) and amino terminal proBNP (NT-proBNP) in frozen plasma samples. **Clin Chem Lab Med**, 42(8): 942-944; 2004.

MÜLLER,H.; ALKEN,A.; ZIEMER,G.; LUHMER,I.; HIRT,S.; SCHAPS,D. Aprotinin in paediatric cardiopulmonary bypass surgery. **J Cardiothorac Vasc Anesth**, 6 (suppl. 1): 100; 1992.

MUNFORD,R.S.; PUGIN,J. Normal responses to injury prevent systemic inflammation and can be immunosuppressive. **Am J Respir Crit Care Med**, 163: 316-321; 2001.

MURKIN,J.M.; MAURER,J.; NIEMCRYK,S. Full dose aprotinin administration with a significant decrease in perioperative stroke in patients undergoing

elective cardiac surgery: a meta-analysis. **Ann Thorac Surg**, 73: S374; 2002.

MURRAY,D.M.; OLHSSON,V.; FRASER, J.I. Defining acidosis in postoperative cardiac patients using Stewart's method of strong ion difference. **Pediatr Crit Care Med**, 5 (3): 240-245; 2004.

NAGAOKA,H.; INNAMI,R.; MURAYAMA,F.; FUNAKOSHI,N.; HIROOKA,K.; WATANABE,M.; SATOH,M. Effects of aprotinin on prostaglandin metabolism and platelet function in open heart surgery. **J Cardiovasc Surg**, 32: 31-37; 1991.

NEUHOF,C.; WALTER,O.; DAPPER,F.; BAUER,J.; ZICKMANN,B.; FINK,E.; TILLMANN,H.; NEUHOF,H. Bradykinin and histamine generation with generalized enhancement of microvascular permeability in neonates, infants, and children undergoing cardiopulmonary bypass surgery. **Pediatr Crit Care Med**, 4(3): 299-304, 2003.

OHUCHI,H.; OKABE,H.; NAGATA,N.; KANEKO,Y. Aprotinin reduces homologous blood transfusions when pediatric cardiac surgery must be redone. **Nippon Kyobu Geka Gakkai Zasshi**, 44(11): 1980-1985; 1996.

OKUR,H.; KÜÇÜKAYDIN,M.; ÜSTDAL,M. The endocrine and metabolic response to surgical stress in the neonate. **J Pediatr Surg**, 30(4): 626-630; 1995.

OLIVENCIA-YURVATI,A.H.; WALLACE,N.; FORD,S.; MALLET,R.T. Leukocyte filtration and aprotinin: synergistic anti-inflammatory protection. **Perfusion**, 19: S-13 - S19, 2004.

OLIVER,W.C., Jr.; FASS,D.N.; NUTTALL,G.A.; DEARANI,J.A.; SCHRADER,L.M.; SCHROEDER,D.R.; ERETH,M.H.; PUGA,F.J. Variability

of plasma aprotinin concentrations in pediatric patients undergoing cardiac surgery. **J Thorac Cardiovasc Surg**, 127: 1670-1677, 2004.

OPAL,S.M.; DePALA,V.A. Anti-inflammatory cytokines. **Chest**, 117: 1162-1172; 2000.

OZAWA,T.; YOSHIHARA,K.; KOYAMA,N.; WATANABE,Y.; SHIONO,N.; TAKANASHI,Y. Clinical efficacy of heparin-bonded bypass circuits related to cytokine responses in children. **Ann Thorac Surg**, 69: 584-590; 2000.

OZIER,Y.; SCHLUMBERGER,S. Pharmacological approaches to reducing blood loss and transfusions in the surgical patient. **Can J Anesth**, 53(6): S21-S29; 2006.

PAPARELLA,D.; YAU,T.M.; YOUNG,E. Cardiopulmonary bypass induced inflammation: pathophysiology and treatment. An update. **Eur J Cardiothorac Surg**, 21: 232-244; 2002.

PENKOSKE,P.A.; ENTWISTLE,L.M.; MARCHAK,E.; SEAL,R.F.; GIBB,W. Aprotinin in children undergoing repair of congenital heart defects. **Ann thorac Surg**, 60: S529-S532, 1995.

PETÄJÄ,J.; PELTOLA,K.; SAIRANEN,H.; LEIJALA,M.; KEKOMÄKI,R.; VAHTERA,E.; LIC,P.; SIIMES,M.A. Fibrinolysis, antithrombin III, and protein C in neonates during cardiac operations. **J Thorac Cardiovasc Surg**, 112: 665-671; 1996.

PETERS,D.C.; NOBLE,S. Aprotinin. An update of its pharmacology and therapeutic use in open heart surgery and coronary artery bypass surgery. **Drugs**, 57(2): 233-260; 1999.

POLLACK,M.M.; RUTTIMANN,U.E.; GETSON,P.R. Pediatric risk of mortality (PRISM) score. **Crit Care Med**, 16(11): 1110-1116; 1988.

POPOV-CENIC,S.; URBAN,A.E.; NOË,G. Studies on the cause of bleeding during and after surgery with a heart-lung machine in children with cyanotic and acyanotic congenital cardiac defects and their prophylactic treatment. In: Mc Coonn, R., ed. **Role of chemical mediators in the pathophysiology of acute illness and injury**. New York, Raven Press : 229-242; 1982.

POUARD,P. Review of efficacy parameters. **Ann Thorac Surg**, 65: S40-S44; 1998.

POULLIS,M.; MANNING,R.; LAFFAN,M.; HASKARD,D.O.; TAYLOR,K.M.; LANDIS,R.C. The antithrombotic effect of aprotinin: actions mediated via the protease-activated receptor 1. **J Thorac Cardiovasc Surg**, 120:370-378; 2000.

PRONDZINSKY,R.; KNÜPFER,A.; LOPPNOW,H.; REDLING,F.; LEHMANN,D.W.; STABENOW,I.; WITTHAUT,R.; UNVERZAGT,S.; RADKE,J.; ZERKOWSKI,H.-R.; WERDAN,K. Surgical trauma affects the proinflammatory status after cardiac surgery to a higher degree than cardiopulmonary bypass. **J Thorac Cardiovasc Surg**, 129: 760-766,2005.

PRUEFER,D.; BUERKE,U.; KHALIL,M.; DAHM,M.; DARIUS,H.; OELERT,H.; BUERKE,M. Cardioprotective effects of the serine protease inhibitor aprotinin after regional ischemia and reperfusion on the beating heart. **J Thorac Cardiovasc Surg**, 124: 942-949; 2002.

PRUEFER,D; MAKOWSKI,J.; DAHM.M.; GUTH,S.; OELERT,H.; DARIUS,H.; BUERKE,M. Aprotinin inhibits leukocyte-endothelial cell interactions after hemorrhage and reperfusion. **Ann thorac Surg**, 75: 210-216; 2003.

QING,M.; SCHUMACHER,K.; HEISE,R.; WÖLTJE,M.; VAZQUEZ-JIMENEZ,J.F.; RICHTER,T.; ARRANDA-CARRERO,M.; HESS,J.; von BERNUTH,G.; SEGHAIE,M.-C. Intramyocardial synthesis of pro- and anti-

inflammatory cytokines in infants with congenital cardiac defects. **J Am Coll Cardiol**, 41(12): 2266-2274,2003.

QING,M; VAZQUEZ-JIMENEZ,J.F.; KLOSTERHALFEN,B.; SIGLER,M.; SCHUMACHER,K.; DUCHATEAU,J.; MESSMER,B.J.; von BERNUTH,G.; SEGHAIE,M.-C. Influence of temperature during cardiopulmonary bypass on leukocyte activation, cytokine balance, and post-operative organ damage. **Shock**, 15(5): 372-377; 2001.

RANUCCI,M.; CORNO,A.; PAVESI,M.; CIRRI,S.; MENICANTI,L.; FRIGIOLA,A.; CELORIA,R.; DITTA,A.; BONCILLI,A.; CONTI,D. Renal effects of low dose aprotinin in pediatric cardiac surgery. **Min Anesthesiol**, 60: 361-366; 1994.

REDDY VM, LIDDICOAT JR, HANLEY FL. Primary bidirectional superior cavopulmonary shunt in infants between 1 and 4 months of age. **Ann Thorac Surg.**, 59:1120-1125; 1995; discussion 1125-1126.

REITHMANN,C.; REBER,D.; KOZLIK-FELDMANN,R. A post-receptor defect of adenylyl cyclase in severely failing myocardium from children with congenital heart disease. **Eur J Pharmacol**, 330: 79-86; 1997.

RIBEIRO,N.A.M.; STOLF,N.A.G.; JUNIOR,A.F.S.; VIANA,V.J.C.; CARVALHO,E.N.; ATHANÁZIO,R.; REIS,M.G.; OLIVEIRA,S.A. Efeito do azul de metileno na resposta inflamatória e hemodinâmica em pacientes submetidos à cirurgia de revascularização miocárdica com circulação extracorpórea. **Rev Bras Cir Cardiovasc**, 19(1): 17-23; 2004.

RINDER,C. Cellular inflammatory response and clinical outcome in cardiac surgery. **Curr Opin Anaesthesiol**, 19: 65-68; 2006.

ROSS,R.D.; BOLLINGER,R.O.; PINSKY,W.W. Grading the severity of congestive heart failure in infants. **Pediatr Cardiol**, 13(2): 72-75; 1992.

ROTH-ISIGKEIT,A.; HASSELBACH,L.; OCKLITZ,E.; BRÜCKNER,S.; ROS,A.; GEHRING,H.; SCHMUCKER,P.; RINK,L.; SEYFARTH,M. Inter-individual differences in cytokine release in patients undergoing cardiac surgery with cardiopulmonary bypass. **Clin Exp Immunol**, 125: 80-88; 2001.

ROYSTON,D.; BIDSTRUP,B.P.; TAYLOR,K.M.; SAPSFORD,R.N. Effect of aprotinin on need for blood transfusion after repeat open-heart surgery. **Lancet**, 330: 1289-1291; 1987.

ROYSTON,D. High-dose aprotinin therapy: a review of the first five year's experience. **J Cardiothorac Vasc Anesth**, 6 (1): 76-100; 1992.

ROYSTON,D. Preventing the inflammatory response to open-heart surgery: the role of aprotinin and other protease inhibitors. **Int J Cardiol**, 53 (suppl): S11- S37; 1996.

ROYSTON,D. The inflammatory response and extracorporeal circulation. **J Cardiothorac Vasc Anesth**, 11(3): 341-354, 1997

ROYSTON,D.; CARDIGAN,R.; GIPPNER-STEPPERT,C.; JOCHUM,M. Is perioperative plasma aprotinin concentration more predictable and constant after a weight-related dose regimen? **Anesth Analg**, 92: 830-836, 2001.

ROYSTON,D.; KOVEZI,T.; MARCZIN,N. The unwanted response to cardiac surgery: time for a reappraisal? **J Thorac Cardiovasc Surg**, 125 (1): 32-35; 2003.

ROYSTON,D.; LEVY,J.H.; FITCH,J.; DIETRICH,W.; BODY,S.C.; MURKIN,J.M.; SPIESS,B.D.; NADEL,A. Full-dose aprotinin use in coronary artery bypass graft surgery: an analysis of perioperative pharmacotherapy and patient outcomes. **Anesth Analg**, 103: 1082-1088; 2006.

RUBENS,F.D.; MESANA,T. The inflammatory response to cardiopulmonary bypass: a therapeutic overview. **Perfusion**, 19: S5-S12, 2004.

SAATVEDT,K.; LINDBERG,H.; GEIRAN,O.R.; MICHELSEN,S.; AASEN,A.O.; PEDERSEN,T.; MOLLNES,T.E. Complement activation and release of tumour necrosis factor alpha, interleukin-2, interleukin-6 and soluble tumour necrosis factor and interleukin-2 receptors during and after cardiopulmonary bypass in children. **Scand J Clin Lab invest**, 55: 79-86; 1995.

SANT'ANNA,J.R.M.; LUCCHESI,F.A. Circulação extracorpórea para cirurgia cardíaca. In: NESRALLA,I. **Cardiologia Cirúrgica: perspectivas para o ano 2000**, 1ª ed. São Paulo, SP: Fundo Editorial BYK, Cap.15, 244-263; 1994.

SARAIYA,N.; SUN,L.S.; JONASSEN,A.E.; PESCE,M.A.; QUEAGEBEUR, J.M. Serum cardiac troponin-I elevation in neonatal cardiac surgery is lesion-dependent. **J Cardiothorac Vasc Anesth**, 19(5): 620-625; 2005.

SCHMARTZ,D.; TABARDEL,Y.; PREISER,J.-C.; BARVAIS,L.; d'HOLLANDER,A.; DUCHATEAU,J.; VINCENT,J.-L. Does aprotinin influence the inflammatory response to cardiopulmonary bypass in patients? **J Thorac Cardiovasc Surg**, 125 (1): 184-190; 2003.

SCHWARTZ,G.J.; BRION,L.P.; SPITZER,A. The use of plasma creatinine concentration for estimating glomerular filtration rate in infants, children and adolescents. **Pediatr Clin North Am**, 34(3): 571-590; 1987.

SCHWEIZER,A., HÖHN,L.; MOREL,D.R.; KALANGOS,A.; LICKER,M. Aprotinin does not impair renal haemodynamics and function after cardiac surgery. **Br J Anaesth**, 84(1): 16-22; 2000.

SEDRAKYAN,A.; ATKINS,D.; TREASURE,T. The risk of aprotinin: a conflict of evidence. **Lancet**, 367: 1376-1377; 2006.

SEDRAKYAN,A.; TREASURE,T.; ELEFTERIADES,J.A. Effect of aprotinin on clinical outcomes in coronary artery bypass graft surgery: a systematic review and meta-analysis of randomized clinical trials. **J Thorac Cardiovasc Surg**, 128 (3): 442-448; 2004.

SEGHAYE,M.-C.; DUCHATEAU,J.; BRUNIAUX,J.; DEMONToux,S.; BOSSON,C.; SERRAF,A.; LECRONIER,G.; MOKHFI,E.; PLANCHÉ,C. Interleukin-10 release related to cardiopulmonary bypass in infants undergoing cardiac operations. **J Thorac Cardiovasc Surg**, 111: 545-553; 1996.

SEGHAYE,M.-C.; DUCHATEAU,J.; GRABITZ,R.G.; FAYMONVILLE,M.L.; MESSMER,B.J.; BURO-RATHSMANN,K.; von BERNUTH,G. Complement activation during cardiopulmonary bypass in infants and children: relation to postoperative multiple system organ failure. **J Thorac Cardiovasc Surg**. 106: 978-987; 1993.

SEGHAYE,M.-C.; DUCHATEAU,J.; GRABITZ,R.G.; JABLONKA,K.; WENZL,T.; MARCUS,C.; MESSMER,B.J.; von BERNUTH,G. Influence of low-dose aprotinin on the inflammatory reaction due to cardiopulmonary bypass in children. **Ann Thorac Surg**, 61: 1205-1211; 1996.

SEGHAYE,M.-C.;GRABITZ,R.G.; DUCHATEAU,J.; BUSSE,S.; DÄBRITZ,S.; KOCH,D.; ALZEN,G.; HÖRNCHEN,H.; MESSMER,B.J.; von BERNUTH,G. Inflammatory reaction and capillary leak syndrome related to cardiopulmonary bypass in neonates undergoing cardiac operations. **J Thorac Cardiovasc Surg**, 112: 687-697; 1996.

SEGHAYE, M.-C. The clinical implications of the systemic inflammatory reaction related to cardiac operations in children. **Cardiol Young**, 13: 228-239; 2003.

SHEN,I.; GIACOMUZZI,C.; UNGERLEIDER,R.M. Current strategies for optimizing the use of cardiopulmonary bypass in neonates and infants. **Ann Thorac Surg**, 75: S729-S734; 2003.

SHERWOOD,E.R.; TOLIVER-KINSKY,T. Mechanisms of the inflammatory response. **Best Pract Res Clin Anaesthesiol**, 18(3): 385-405, 2004.

SHIMOYAMA,T.; TABUCHI,N.; KOJIMA,K.; AKAMATSU,H.; ARAI,H.; TANAKA,H.; SUNAMORI,M. Aprotinin attenuated ischemia-reperfusion injury in an isolated rat lung model after 18-hours preservation. **Eur J Cardiothorac Surg**, 23: 1-7, 2005.

SHINFELD,A.; ZIPPEL,D.; LAVEE,J.; LUSKY,A.; SHINAR,E.; SAVION,N.; MOHR,R. Aprotinin improves hemostasis after cardiopulmonary bypass better than single-donor platelet concentrate. **Ann Thorac Surg**, 59: 872-876; 1995.

SHORE-LESSERSON,L. Aprotinin has direct platelet protective properties: fact or fiction? **J Cardiothorac Vasc Anesth**, 13(4): 379-381; 1999.

SILVEIRA,F.M.R.C.; LOURENÇO,D.M.; MALUF,M.; CARVALHO,W.B.; BUFFOLO,E.; CARVALHO,A.C. Alterações da hemostasia em crianças submetidas a cirurgia cardíaca com circulação extracorpórea. **Arq Bras Cardiol**, 70(1): 29-35; 1998.

SOUZA,D.D.; BRAILE,D.M. Avaliação de nova técnica de hemoconcentração e da necessidade de transfusão de hemoderivados em pacientes submetidos à cirurgia cardíaca com circulação extracorpórea. **Rev Bras Cir Cardiovasc**. 19(3): 287-294; 2004.

SPRAY,T.L. Use of aprotinin in pediatric organ transplantation. **Ann Thorac Surg**, 65: S71-S73; 1998.

STACK,G.; SNYDER,E.L. Cytokine generation in stored platelet concentrates. **Transfusion**, 34: 20-25; 1994.

SUGITA,T.; WATASIDA,S.; KATSUYAMA,K.; NAKAJIMA,Y.; YAMAMOTO,R.; MORI,A. Interleukin-10 concentration in children undergoing cardiopulmonary bypass. **J Thorac Cardiovasc Surg**, 112: 1127-1128; 1996.

TABARDEL,Y.; DUCHATEAU,J.; SCHMARTZ,D. Corticosteroids increase blood interleukin-10 levels during cardiopulmonary bypass in men. **Surgery**, 119: 76-80; 1996.

TANIGUCHI,T.; KOIDO,Y.; AIBOSHI,J.; YAMASHITA,T.; SUZAKI,S.; KUROKAWA,A. Change in the ratio of interleukin-6 to interleukin-10 predicts a poor outcome in patients with systemic inflammatory response syndrome. **Crit Care Med**, 27 (7): 1262-1264; 1999.

TÁRNOK,A.; HAMBSCH,J.; SCHNEIDER,P. Cardiopulmonary bypass-induced increase of serum interleukin-10 levels in children. **J Thorac Cardiovasc Surg**, 115(2): 475-477; 1998.

TASSANI,P.; RICHTER,J.A.; BARANKAY,A.; BRAUN,S.L.; HAEHNEL,C.; SPAETH,P.; SCHAD,H.; MEISNER,H. Does high-dose methylprednisolone in aprotinin-treated patients attenuate the systemic inflammatory response during coronary artery bypass grafting procedures? **J Cardiothorac Vasc Anesth**, 13(2): 165-172, 1999.

TODA,Y.; DUKE,T.; SHEKERDEMIAN,L.S. influences on lactate levels in children early after cardiac surgery: prime solution and age. **Crit Care Resusc**, 7(2): 87-91; 2005.

TORRE-AMIONE,G.; KAPADIA,S.; BENEDICT,C.; ORAL,H.; YOUNG,J.B.; MANN,D.L. Proinflammatory cytokine levels in patients with depressed left ventricular ejection fraction: a report the studies of left ventricular dysfunction (SOLVD). **J Am Coll Cardiol**, 27: 1201-1206; 1996.

TÜRKÖZ,A.; ÇIGLI,A.; BUT,K.; SEZGIN,N.; TÜRKÖZ,R.; GÜLCAN,Ö.; ERSOY,Ö. The effects of aprotinin and steroids on generation of cytokines during coronary artery surgery. **J Cardiothorac Vasc Anesth**, 15(5): 603-610, 2001.

TWEDDELL,J.S.; BERGER,S.; FROMMELT,P.C.; PELECH,A.N.; LEWIS,D.A.; FEDDERLY,R.T.; FROMMELT,M.A.; McMANUS,T.S.; MUSSATTO,K.A.; KESSEL,M.W.; LITWIN,S.B. Aprotinin improves outcome of single-ventricle palliation. **Ann Thorac Surg**, 62: 1329-1336; 1996.

TWEDDELL,J.S.; HOFFMAN,G.M.; MUSSATTO,K.A.; FEDDERLY,R.T.; BERGER,S.; JAQUISS,R.D.B.; GHANAYEM,N.S.; FRISBEE,S.J.; LITWIN,S.B. Improved survival of patients undergoing palliation of hypoplastic left heart syndrome: lessons learned from 115 consecutive patients. **Circulation**, 106 (suppl I): I-82 - I89, 2002.

URBAN,A.E.; POPOV-CENIC,S.; NOË,G.; KULZER,R. Aprotinin in open-heart surgery of infants and children using the heart-lung machine. **Clin Ther**, 6 (4): 425-433; 1984.

Van NORMAN,G.A.; PATEL,M.A.; CHANDLER,W.; VOCELKA,C. Effects of hemofiltration on serum aprotinin levels in patients undergoing cardiopulmonary bypass. **J Cardiothorac Vasc Anesth**, 14(3): 253-256; 2000.

WACHTFOGEL,Y.T.; HARPEL,P.C.; EDMUNDS,L.H.; COLMAN,R.W. Formation of C1s-C1-inhibitor, kallikrein-C1-inhibitor, and plasmin- α 2-

plasmin-inhibitor complexes during cardiopulmonary bypass. **Blood**, 73(2): 468-471; 1989.

WEERASINGHE,A.; TAYLOR,K.M. The platelet in cardiopulmonary bypass. **Ann Thorac Surg**, 66: 2145-2152, 1998.

WEGNER,J. Biochemistry of serine protease inhibitors and their mechanisms of action: a review. **J Extra-Corpor Technol**, 35: 326-338; 2003.

WENDEL,H.P.; HELLER,W.; GALLIMORE,M.J. heparin-coated devices and high-dose aprotinin optimally inhibit contact system activation in an in vitro cardiopulmonary bypass model. **Immunopharmacology**, 32: 128-130; 1996.

WENDEL,H.P.; SCHULZE,H.-J.; HELLER,W.; HOFFMEISTER,H.-M. Platelet protection in coronary artery surgery: benefits of heparin- coated circuits and high-dose aprotinin therapy. **J Cardiothorac Vasc Anesth**, 13(4): 388-392, 1999.

WILLIAMS,G.D.; RAMAMOORTHY,C. Con: The routine use of aprotinin during pediatric cardiac surgery is not a benefit. **J Cardiothorac Vasc Anesth**, 13(6): 785-788; 1999.

WILLIAMS.G.D.; BRATTON,S.L.; RILEY,E.C.; RAMAMOORTHY,C. Coagulation tests during cardiopulmonary bypass correlate with blood loss in children undergoing cardiac surgery. **J Cardiothorac Vasc Anesth**, 13(4): 398-404; 1999.

WIPPERMANN,C.F.; SCHMID,F.X.; EBERLE,B.; HUTH,R.G.; KAMPMANN,C.; SCHRANZ,D.; OELERT,H. Reduced inotropic support after aprotinin therapy during pediatric cardiac operations. **Ann Thorac Surg**, 67: 173-176; 1999.

WU,Y.R.; CHEN,S.B.; HUANG,M.R.; ZHANG,Y.Q.; SUN,K.; CHEN,S. Diagnostic value of plasma concentration of pro-brain natriuretic peptide in congestive heart failure in pediatric patients with ventricular septal defects [article in chinese]. **Zhonghua Er Ke Za Zhi**, 43 (3): 161-164; 2005.

ZENKER M, RIES M. Differences between neonates and adults in plasmin inhibitory and antifibrinolytic action of aprotinin. **Thromb Res** 2002; 107: 17-21.

ZHANG,S.; WANG,S.; LI,Q.; YAO,S; ZENG,B.; ZIEGELSTEIN,R.; HU,Q. Capillary leak syndrome in children with C4A- deficiency undergoing cardiac surgery with cardiopulmonary bypass: a double-blind, randomised controlled study. **Lancet**, 366(13): 556-562, 2005.

ZHANG,S.; WANG,S.; YAO,S. Evidence for development of capillary leak syndrome associated with cardiopulmonary bypass in pediatric patients with the homozygous C4A Null phenotype. **Anesthesiology**, 100 (6): 1387-1393, 2004.

ANEXOS

ANEXO I

TABELA 1: Comparação dos estudos publicados na literatura (1980 – 2006) do uso da aprotinina em crianças operadas com circulação extracorpórea (CEC) para correção de defeitos cardíacos congênitos ou transplantes cardíaco / pulmonar

AUTOR (REFERÊNCIA)	TIPO DE ESTUDO	Nº/ TIPO/ PESO MÉDIO(Kg) PACIENTES	DOSE DE APROTININA (ESQUEMA)	RESULTADOS/BENEFÍCIOS
MASIAK et al (1980)	Prospectivo observacional	Total = 79	Sugrupos de 100000 a 800000 UIC/ 10kg dose única no perfusato	Doses menores que 100000 UIC/10kg insuficientes. Doses de 200000 UIC/kg impedem fibrinólise em alguns casos, geralmente não suficiente para proteger contra sangramento Dose ideal de 300 a 400 mil /10kg, mantendo maior quantidade de plaquetas Dose > 500 – 800 mil/10kg aumenta número de plaquetas
POPOV-CENIC et al (1982)	Estudo comparativo com e sem antiplasmina (aprotinina)	Total = 105 (idade de 9 dias a 15 anos, peso de 2,9 a 52 kg) Grupos tratamento = 17 cianóticas e 29 acianóticas	Tratamento antiplasmina antes da CEC: < 5 kg 50000 5-10 kg 100000 UIC Trasylol 10-20 kg 200000 UIC 20-30 kg 300000 UIC 30-40 kg 400000 UIC > 40 kg 500000 UIC Antes da toracotomia e início da CEC ou 48 a 24 horas antes da operação Tratamento antiplasmina durante a CEC Dependente do volume de enchimento: Volume < 2 litros 300000 UIC trasylol Volume > 2 litros 500000 UIC No início da CEC e cada 60 minutos daí em diante Tratamento antiplasmina após a CEC Imediatamente após neutralização com protamina, dependendo do peso corpóreo 3 doses dados dentro de 15-30 minutos	Entre o fechamento do tórax e à meia-noite do dia da operação, as perdas sangüíneas médias no grupo não tratado foram de 6,4ml/kg/h (cianóticas) a 2,4 ml/kg/hora (acianóticas), e nos grupos tratados, de 2,6 ml/kg/h (cianóticas e acianóticas). Nos grupos sem aprotinina, houve média de perda sangüínea de 1,0 ml/kg/h e 0,9 ml/kg/hora e nos grupos tratados, de 0,7ml/kg/hora, nas 12 horas pós-operatórias.
URBAN et al (1984)	Estudo com grupo com aprotinina e grupo controle sem aprotinina	Total = 122 Grupo tratado = 63	Dose de 10000 a 15000 UIC/kg cada 4 horas antes e após CEC. A aprotinina foi adicionada na máquina coração-pulmão durante e ao final da CEC, e administrada após neutralização com protamina e posteriormente.	Tratamento reduziu perda sangüínea e necessidades transfusionais.

ELLIOTT et al (1990)	Estudo piloto com controle histórico	Total=28 pacientes de 8 dias a 17 anos de idade	240 mg/m ² após indução anestésica e no circuito o "priming", seguido de infusão contínua de 56mg/m ² /hora	Diferença significativa observada no tempo entre a protamina administrada e transferência para a UTI. Média de tempo de fechamento tórax foi de 42+/- 9 minutos no grupo aprotinina versus 138+/- 75 min no grupo controle.
HAZAN et al (1991)	Prospectivo não randomizado, controle sem tratamento	Total = 20 crianças cianóticas Aprotinina = 10 pacientes	30000 U/kg em 20-30 minutos no início da anestesia, após dose inicial, 100000 U/hora até o final da anestesia. 500000 U foi adicionada para cada litro de sangue adicionado ao paciente. 1000000 U adicionado ao volume "priming".	Redução na perda sangüínea pós-operatória em doença cardíaca cianogênica, reduzindo a necessidade de sangue do banco e transfusão.
MÜLLER et al (1992)	Prospectivo não randomizado, Controle histórico sem tratamento	Total = 205 crianças Aprotinina = 105	Dosagem de 35000 – 50000 UIC/ kg após indução anestésica, a mesma quantia no volume do "prime" oxigenador e 20000 – 30000 UIC/kg/hora durante a operação	Necessidade de sangue homólogo intra-operatório menor, com menor perda sangüínea pelo dreno torácico.
RANUCCI et al (1994)	Retrospectivo	Total=30 Aprotinina=15 (cianótico /acianótico)	30000 UIC/Kg no "prime"	Nenhuma diferença no sangramento pós-operatório. Necessidade de transfusão não estabelecida. Aumento dos níveis séricos de uréia e creatinina na admissão UTI e no 1º dia de pós-operatório no grupo aprotinina comparado ao controle
BOLDT et al (1993)	Prospectivo, randomizado, Paralelo, controle sem tratamento	Total=48 Aprotinina=24 Pesos: G1(12)=5,4; C1(12)=5,0; G2(12)=16,3; C2(12)=16,8. Idade= 21,1 ± 8,2 kg	G1: 3,5mg (25000UIC)/Kg endovenoso em "bolus", 3,5mg/Kg adicionados ao fluido perfusão e infusão de 3,5mg/Kg durante CEC; G2: igual G1 C1 e C2: grupos controles sem aprotinina	Perda sangüínea 5 horas após da operação: sem diferenças; Perda sangüínea 24 horas após a operação: sem diferenças entre G1 e C1; maior perda no C2 que no G2 (p<0,05). Maiores quantidades de unidades papa de hemácias e plasma fresco congelado em G1 vs C1 e G2 vs C2, respectivamente (p<0,05), 24 horas após operação.
BOLDT et al (1993)	Prospectivo, randomizado, Paralelo, controle sem tratamento	Total= 42 Aprotinina=28 Controle=14 Pesos G1 (14)=9,8; G2 (14)=7,5; C (14)=7,2 Peso médio = 12,3 ± 4,6 kg Idade= 13,2 ± 7,6 meses	G1: 4,9mg/Kg (35000 U/Kg) endovenoso em "bolus", 4,9mg/Kg (35000 U/Kg) adicionados ao fluido da perfusão da CEC e infusão de 10000 U/Kg/min durante CEC (alta dose); G2: 2,8mg/Kg (20000 U/Kg) endovenoso em "bolus", 2,8mg/Kg (20000 U/Kg) adicionados ao fluido da perfusão da CEC e infusão de 2,8mg/Kg/h (20000 U/Kg/h) durante CEC (baixa dose).	Perda sangüínea 24 horas após operação semelhante nos 3 grupos; Utilização semelhante de unidades de papa de hemácias e plaquetas para os 3 grupos; quantidades maiores de plasma fresco congelado utilizados no G2 vs controle (p<0,05).

BOLDT et al (1994)	Prospectivo, randomizado, controle nenhum tratamento	Total=30 Aprotinina=15 (peso=11,7) Controle=15 (peso= 10,2) Idade= 33,6 ± 10,5	30000 UIC/Kg após indução anestesia e 30000 UIC/kg adicionados ao fluido da perfusão e adicional 30000 UIC/Kg/h até o final da CEC	Não houve nenhuma diferença significativa na perda sangüínea e necessidade de sangue homólogo entre os dois grupos.
DIETRICH et al (1993)	Prospectivo, randomizado, Paralelo, controle nenhum tratamento	Total=60 G1: Aprotinina=20(alta dose) (Peso=6,3) G2: Aprotinina=20(baixa dose) (Peso=6,1) Controle (sem tratº) =20 (peso=5,4) Idade= 9,1 ± 7,6 meses	G1 H: 4,2mg/Kg(30000UIC/Kg) endovenoso em "bolus" e 4,2mg/Kg (30000UIC/Kg) adicionados ao fluido da perfusão da CEC; G2 L: 2,1mg/Kg (15000UIC/Kg) endovenoso em "bolus" e 2,1mg/Kg (15000UIC/Kg) adicionados ao fluido da perfusão da CEC Oxigenador "primed" com 500ml sangue homólogo e 100 a 300 ml de solução cristalóide	Perda sangüínea 6 h após operação: foi significativamente mais baixa nos grupos G1 versus G2 e C, respectivamente (99+/- 32 vs 160+/-106 e 164+/- 87 ml/m ²) (p<0,05); Perda sangüínea 24 horas após operação: ausência de diferença entre os grupos.
HERYNKOPF Et al (1994)	Prospectivo, randomizado, paralelo, duplo-cego, controlado com placebo	Total=30 Aprotinina=14 Placebo=16 Peso=6,1 a 36 (16,4 média) Idade= 8 – 132 meses	7mg/Kg em doses divididas: 2,8mg/Kg endovenoso em "bolus"; 2,8mg/Kg adicionados ao volume de fluido de perfusão da CEC e 1,4 mg/Kg/h por infusão contínua durante CEC	Perdas sangüíneas 24 h após operações mais baixas (12,1 vs 17,7ml/Kg) e de hemoglobina (0,66 vs 1,21 gm) relatadas em pacientes tratados versus não tratados (p=0,07) Uso global de derivados de sangue não foi diferente nos grupos; nº significativamente maior no grupo aprotinina não recebeu transfusões pós-operatórias (64,2% vs 25%; p=0,03). Aumento da diurese durante a perfusão (4,3ml/kg grupo tratado versus 1ml/kg controle)
PENKOSKE et al (1995)	Prospectivo, aberto, controle histórico	Total=135 Aprotinina=80 (reoperações, neonatos, cianóticos e outros reparos complexos)	9mg/Kg em doses divididas	Redução significativa na drenagem pelo tubo torácico, no tempo de fechamento da pele e na necessidade de transfusão sangüínea.
GOMAR et al (1995)	Randomizado e prospectivo controlado	Total=25 Aprotinina=12 (crianças com cardiopatia cianótica e acianótica) Idade não referida Peso > 10Kg	Após indução anestésica, 240mg/m ² , seguido de infusão contínua de 50mg/m ² administrada a cada 60 minutos até final da operação e 50mg/m ² adicionado no "prime" do circuito de CEC.	Alta dose de aprotinina não reduziu perda sangüínea ou a necessidade de hemoderivados e sangue homólogo em comparação com crianças não tratadas

D'ERRICO et al (1996)	Prospectivo, randomizado, duplo-cego, placebo-controlado	Total=61 Aprotinina=37 (reoperações) Idade= 30 meses (mediana) (3,6-153,6) Peso= 14,9 ± 9,3	Altas doses: 240mg/m ² endovenoso em "bolus" e no "prime", 56mg/m ² /h infusão contínua, Baixas doses: 120mg/m ² "bolus" e no "prime", 28mg/m ² /h infusão contínua	Poucos pacientes nos grupos com aprotinina receberam sangue e derivados nas primeiras 24 horas de pós-operatório. Economia de custos hospitalares.
TWEDDELL et al (1996)	Retrospectivo	Total = 46 (anastomose cavopulmonar bidirecional e Fontan) Aprotinina = 18 Controle = 28 Idade de 1 mês a 93 meses	Dose teste de 1,4 mg e após 240mg/m ² endovenoso em "bolus" e no "prime" e 56mg/m ² /h infusão contínua	Uso de aprotinina em palição de ventrículo único associado com redução no gradiente transpulmonar e aumento na saturação de oxigênio. Drenagem torácica mediastinal e pleural durante as primeiras 24 horas e a duração da drenagem foram significativamente reduzidas apenas no grupo desvio cardiopulmonar bidirecional.
OHUCHI et al (1996) (abstract)	Retrospectivo	Total=36 Aprotinina=14 (reoperações)	30000 UIC/Kg no "prime" e 10000 UIC/Kg a cada hora de CEC	Redução significativa na perda sangüínea e no uso de sangue homólogo
BROCHE et al (1996)	Prospectivo, randomizado, duplo-cego	Total=19 Aprotinina=8 (crianças 1-6anos em cardio-cirurgia com suporte cardiorrespiratório mecânico)	30000UIC/kg antes abertura pele, 30000UIC/kg no sistema e 10000UIC/kg/hora até término da operação	Efeito antioxidante da aprotinina sob condições de isquemia-reperusão. Baixo débito cardíaco e arritmias em 10% e 30%, respectivamente, do grupo tratado, versus 30% e 60% do grupo controle
SEGHAYE et al (1996)	Prospectivo, randomizado, aberto, controle sem tratamento	Total=25 Aprotinina baixa- dose=11 Controle=14 Idade=77 meses (9,5-151) Peso=não relatado	20000 UIC/Kg (2,8mg/Kg), sendo 10000 UIC/Kg por infusão endovenosa antes da esternotomia e 10000 UIC/Kg na solução de perfusão da CEC	As perdas sangüíneas dentro das primeiras 24 horas de pós-operatório e a quantia de produtos sangüíneos transfundidos não foram diferentes nos dois grupos. Baixa dose de aprotinina afeta somente a mobilização neutrofílica ao final da CEC (pequena influência na resposta inflamatória sistêmica).
IMAI et al (1997)	Prospectivo Controle sem tratamento	Total=41 Correção tetralogia Fallot Aprotinina=21 Idade =5 a 13 anos (média=7) Peso= 18,3 ± 3,7 kg	30000 UIC/kg como dose inicial da CEC 10000kg/kg/hora durante CEC	Redução perda sangüínea intra-operatória Redução do tempo operatório e do fechamento da pele a partir do final da CEC

DAVIES et al (1997)	Prospectivo, randomizado, duplo-cego, placebo-controlado	Total=42 Aprotinina=19 3 grupos: I - ≤ 1 ano II- > 1 ano até 5 anos III- >1 ano e submetidos à reoperação por esternotomia Idade= $44,8 \pm 16,3$ Peso= $13 \pm 4,7$	Crianças com superfície corpórea $<1,16m^2$: 140UIC/m ² endovenoso em "bolus", 240 UIC/m ² no "prime" e 56 UIC/m ² /h infusão até fechamento pele Crianças com superfície corpórea $>1,16m^2$: 250 UIC/m ² endovenoso em "bolus", 280 UIC/m ² no "prime" e 70 UIC/m ² /h (9,8mg/m ² /h)infusão até fechamento pele	Nenhum benefício clínico
MILLER et al (1998)	Prospectivo, grupo controle nenhum tratamento	Total=45 Aprotinina=30 (reoperações) Idade= $52,8 \pm 50,4$ meses Peso= $15,4 \pm 7,9$ Kg	Baixa dose: 20000 UIC/Kg endovenoso "bolus", 20000 UIC/Kg no "prime" e 10000 UIC/hora de infusão até fechar pele Alta dose: 40000 UIC/Kg endovenoso "bolus", 40000 UIC/Kg no "prime" e 20000 UIC/h infusão até fechar pele	Decréscimo transfusão de produtos sanguíneos, encurtamento do tempo de fechamento da pele e redução da duração permanência na unidade de cuidados intensivos e hospitalares. Reduziu custos.
CARREL et al (1998)	Prospectivo, não-randomizado	Total=168 <15 kg Aprotinina=113 (defeito de septo ventricular, tetralogia de Fallot e transposição de grandes artérias)	Baixa dose: 50000 UIC somente no "prime" da bomba de CEC Alta dose: 50000 UIC/Kg durante indução 50000 UIC/Kg no "prime" 20000 UIC/Kg infusão contínua	Redução significativa na perda sanguínea e transfusão sanguínea de hemácias e de plaquetas pós-operatória com altas doses de aprotinina em transposição de grandes artérias somente.
JAQUISS et al (1995) SPRAY et al (1998)	Retrospectivo, não-randomizado	Total= 42 transplantes pulmonares (39 duplos) com CEC Grupo I- 25 aprotinina Grupo II- 19 controle	Crianças superfície corpórea $<1,16m^2$: 240mg/m ² endovenoso em "bolus" em 20 minutos e no "prime", 56mg/m ² /h infusão contínua; Crianças superfície corpórea $>1,16m^2$: 280mg/m ² endovenoso em "bolus" e no "prime", 70mg/m ² /h infusão contínua	Reduziu a quantia de sangramento peri-operatório no grupo de crianças de alto risco para sangramento (grupo I).
CONIFF (1998) The Bayer 022 Compassione-Use pediatric study	Randomizado, placebo-controlado	Total = 116 com idade ≤ 16 anos de idade	Quatro grupos tratamento: • Alta dose – "full" dose do regime Hammersmith • Baixa dose • Somente na bomba de CEC ("prime") • Placebo	Tendência para maior benefício com uso de aprotinina, como mensurado pela necessidade de sangue e hemoderivados, em pacientes com mais de 1 ano de idade, particularmente nas reoperações do que na operação por esternotomia primária.
WIPPERMANN et al (1999)	Randomizado, duplo-cego e placebo-controlado	Total= 34 (média 2,5 anos de idade) Aprotinina= 17(11,3 Kg) Controle=17 (9,5 Kg)	Após indução anestésica, 28000 UIC/Kg (3,9mg/Kg), seguido de infusão contínua de 7000 UIC/Kg/h (1mg/Kg/h); dose adicional de 28000 UIC/Kg no "prime".	O estado clínico-hemodinâmico dos pacientes tratados com aprotinina foi semelhante aos tratados com placebo nas primeiras 48 horas após CEC. O grupo placebo necessitou mais suporte inotrópico com enoximona (inibidor de fosfodiesterase) que o grupo da aprotinina.

CHAUHAN et al (2000)	Prospectivo, randomizado, grupo controle nenhum tratamento	Total=300 Aprotinina=100 Aprotinina + EACA=60 Idade=49,2 ± 14,4 meses Peso=6,2 ± 2,2 Kg	Baixa dose= 10000 UIC/Kg após indução 10000 UIC/Kg no "prime" 10000 UIC/Kg por 3 horas após saída de CEC	Redução no tempo de fechamento esternal, nas perdas sangüíneas às 24 horas e necessidade de sangue e de seus componentes com uso de aprotinina ou de EACA.
MARTIN BURCIO et al (2001)	Retrospectivo	Total=71 Aprotinina=36 (crianças com cardiopatia cianótica)	Dose teste de 50000 UIC em 2 min, dose inicial e no circuito "prime" de 170000UIC (170ml/m ² de superfície corpórea) EV, e dose manutenção de 400000 UIC (40ml/m ² /hora) EV suspensa duas horas após chegar na UTI	Aprotinina reduziu significativamente a perda sangüínea e necessidade de transfusão sangüínea homóloga. Diurese intra e pós-operatória não teve diferença significativa. Nenhuma complicação observada.
BROCHE et al (2002)	Não-randomizado	Total = 26 crianças operadas em suporte cardio-respiratório mecânico Grupo tratado com aprotinina = 12	30000 UIC/kg durante 20 minutos antes da abertura da pele e mesma dose adicionado ao "priming" do circuito extracorpóreo, 10000 UIC/kg/h durante a operação	Inibição da geração de radicais de oxigênio fagocitários. Redução do estresse oxidativo sistêmico. Tendência melhora no perfil clínico.
MÖSSINGER et al (2003)	Prospectivo, randomizado, duplo-cego e placebo-controlado	Total=60 (peso<10Kg) Aprotinina=30 Idade=4,8 meses (mediana) Peso=4,9Kg (mediana)	"Bolus" de 3 x 10 ⁴ (30000) UIC/kg antes da canulação aórtica mais um "bolus" de 5 x 10 ⁵ (50000) UIC adicionado ao "prime" (sem ajuste por peso).	Redução da ativação hemostática, da perda sangüínea e da necessidade de sangue alogênico. Com esta dose relativamente alta de aprotinina, o tempo de ventilação pós-operatória foi reduzido.
COSTELLO et al (2003)	Retrospectivo, não-randomizado, controle histórico	Total=53 Aprotinina=18	Após indução, dose teste de 1,4mg seguido de "bolus" de 240mg/m ² (máximo de 280mg) e dose adicional de 240mg/m ² (máximo 280mg) foi adicionado ao "prime". Infusão contínua de 56mg/m ² /hora (máximo de 70mg/h) até 1 hora antes do fechamento da pele.	Reduziu o tempo de fechamento na operação e a exposição aos produtos sangüíneos em pacientes pediátricos submetidos à CEC com idade ≤ 6 meses ou submetidos reoperação por esternotomia
ALEXI - MESKISHVILI (2004)	retrospectivo	Total=14 crianças testemunhas de Jeová abaixo 14 anos (mediana = 2,9 anos) Peso (mediana 14kg)	Altas doses de aprotinina 400000 UIC paciente 400000 UIC "priming" 100000 UIC infusão contínua durante CEC	Utilização de suplementação ferro oral e eritropoietina pré-operatório. Circuito CEC com "priming" reduzido. Ultrafiltração modificada. Não foram utilizados sangue ou produtos sangüíneos

BULUTCU et al (2005)	Estudo prospectivo, randomizado, cego, controlado	Total=100 Controle=25 Aprotinina=25 Ácido tranexânico=25 Aprotinina + ácido tranexânico=25 (crianças com cardiopatia cianótica)	Após indução anestesia, 30000UIC/kg, 30000UIC/kg no "prime" da bomba e 30000UIC/kg após desmame da CEC.	Ambos agentes foram efetivos na redução da perda sangüínea e necessidade de transfusão sangüínea. A combinação de aprotinina e ácido tranexânico não foi mais efetiva do que cada droga isolada.
---------------------------------	---	--	---	---

ANEXO II

TABELA 2 – Características demográficas das crianças operadas por cardiopatia congênita acianogênica com CEC no Grupo Aprotinina

PACIENTES	Idade (dias)	Sexo	Raça	Peso (g)	Altura (cm)	SC (m²)
1	137	F	B	4300	58	0,25
7	47	M	B	3450	51	0,21
13	189	M	N	5150	61,5	0,29
24	519	M	B	8175	71	0,39
25	86	M	N	3320	54	0,21
32	408	M	B	9000	74	0,41
35	1366	M	B	15000	104	0,65
37	110	M	B	5030	60	0,28
40	109	F	N	3650	54	0,22
45	33	M	P	3600	51	0,21

TABELA 3 – Características demográficas das crianças operadas por cardiopatia congênita acianogênica com CEC no Grupo Controle

PACIENTES	Idade (dias)	Sexo	Raça	Peso (g)	Altura (cm)	SC (m²)
3	256	F	B	6870	67	0,34
6	37	M	B	2200	49	0,19
10	121	M	B	4800	60	0,27
11	242	F	B	6650	68	0,34
12	1468	F	B	15800	96	0,70
34	63	F	B	2890	50	0,19
36	185	F	B	7310	71	0,37
49	77	M	B	4520	54	0,24
53	132	M	B	4520	57	0,26

TABELA 4. Quadro clínico e tratamento pré-operatório dos pacientes dos Grupos Aprotinina e Controle

Variáveis Clínicas	Grupo	
	Tratamento (n=10)	Controle (n=9)
Sexo		
Feminino	2	5
Masculino	8	4
Raça		
Branca	6	9
Negra	3	0
Parda	1	0
Cardiomegalia		
Ausente	7	4
Presente	3	5
Uso de Digitálico		
"+"	2	6
"-"	8	3
Diurético		
"+"	3	6
"-"	7	3
Vasodilatador		
"+"	1	1
"-"	9	8

TABELA 5. Escore clínico modificado de Ross e Reithmann (ROSS, 1992; REITHMANN, 1997)

	Score (Points)		
	0	1	2
History			
Diaphoresis	Head only	Head and body during exercise	Head and body at rest
Tachypnea	Rare	Several times	Frequent
Physical examination			
Breathing	Normal	Retractions	Dyspnea
Respiratory rate (respirations/min)			
0-1 y	<50	50-60	>60
1-6 y	<35	35-45	>45
7-10 y	<25	25-35	>35
11-14 y	<18	18-28	>28
Heart rate (beats/min)			
0-1 y	<160	160-170	>170
1-6 y	<105	105-115	>115
7-10 y	<90	90-100	>100
11-14 y	<80	80-90	>90
Hepatomegaly (liver edge from right costal margin)	<2 cm	2-3 cm	>3 cm

TABELA 6. Escore de Ross modificado pré-operatório dos pacientes dos grupos Aprotinina e Controle.

GRUPO APROTININA	ESCORE ROSS	GRUPO CONTROLE	ESCORE ROSS
1	7	3	2
7	5	6	6
13	1	10	3
24	0	11	2
25	7	12	0
32	8	34	5
35	1	36	2
37	4	49	8
40	7	53	6
45	6		
Mediana	5,5	Mediana	3
Média	4,6 ± 2,95	Média	3 ± 2,58

TABELA 7. Categorias de risco RACHS-1 pré-operatório dos pacientes dos grupos Aprotinina e Controle.

GRUPO APROTININA	CATEGORIA RACHS-1	GRUPO CONTROLE	CATEGORIA RACHS-1
1	2	3	2
7	2	6	2
13	3	10	2
24	2	11	1
25	3	12	2
32	2	34	2
35	2	36	2
37	2	49	2
40	2	53	2
45	2		
Mediana	2	Mediana	2
Média	2,2	Média	1,88

TABELA 8. Escore Aristóteles pré-operatório dos pacientes dos grupos Aprotinina e Controle.

GRUPO APROTININA	ESCORE BÁSICO ARISTÓTELES	GRUPO CONTROLE	ESCORE BÁSICO ARISTÓTELES
1	6	3	6
7	6	6	6
13	10,3	10	6
24	5,6	11	3
25	10,3	12	6,3
32	6	34	6
35	4	36	6
37	6	49	6
40	9	53	6
45	5,6		
Mediana	6	Mediana	6
Média	6,88 + 2,17	Média	5,7 + 1,01

TABELA 9. Comparação dos escores pré-operatórias entre os grupos aprotinina e controle (Teste de Wilcoxon).

Variável	Mediana (1.º Quartil;3.º Quartil)	Tratamento x Controle	
	Tratamento	Controle	P-valor
Escore de Ross	5,50 (1,75;7,00)	3,00 (2,00;6,00)	0,56
RACHS-1	2,00 (2,00;2,00)	2,00 (2,00;2,00)	0,11
Escore Aristóteles	6,00 (5,70;8,25)	6,00 (6,00;6,00)	0,82

TABELA 10 – Diagnóstico pré-operatório das crianças do grupo Aprotinina

PAC	Diagnóstico	Hipertensão Pulmonar (HP) Fração de ejeção (FE)	Outros
1	CIV perimembranosa 7x8 mm com gradiente pico de 25mmHg e IT leve. Desempenho sistólico ventrículos preservado.	HP Moderada (PSAP 55 mmHg) FE 68%	Síndrome de Down
7	CIV perimembranosa 7x5mm, CIA fossa oval 4,2 mm, PCA de 1,4 mm, IT moderada. Seio coronariano dilatado sugerindo persistência VCSE. Dilatação leve câmaras esquerdas e dilatação moderada das câmaras direitas. Desempenho sistólico preservado dos ventrículos. Hipertrofia moderada VD	HP Importante (PSAP 80 mmHg)	
13	CIV perimembranosa 7x5mm com extensão trabecular com gradiente de pico de 18 mmHg. DVSVD (achado intra-operatório) PCA de 3 mm, FOP. Dilatação leve câmaras esquerdas. Desempenho sistólico preservado dos ventrículos. EP leve (gradiente pico 18 mmHg). Arco aórtico para a direita.	Presença indireta de HP (SIV retificado) FE 74%	Síndrome fásquio-aurículo-vertebral (paralisia facial E, atresia / displasia conduto auditivo externo)
24	EPV (gradiente pico 66 mmHg), PCA, hipertrofia e dilatação moderada do VD	-	
25	CIV perimembranosa 10 mm que se estende para via de saída com gradiente de pico de 16 mmHg. DVSVD (achado intraoperatório). Dilatação moderada das câmaras esquerdas. Dilatação leve e hipertrofia do VD.	Moderada (PSAP 41 mmHg) FE 63%	Síndrome Pierre-Robin
32	CIV perimembranosa de 10x9 mm, fluxo bidirecional preferencial D-E, tronco pulmonar com bandagem cirúrgica levando à estenose acentuada (gradiente VD-TP de pico de 102 e médio de 65 mmHg). Hipertrofia leve do VD.	Gradiente pela bandagem (102/65 mmHg) FE 73%	Com 18 dias de idade – Correção cirúrgica CoAo, Bandagem A. Pulmonar e ligadura PCA Com 160 dias idade – Correção cirúrgica de ReCoAo
35	DSAV parcial . Valva AV única com insuficiência leve e CIA OP 20mm. Ausência de CIV. Desempenho VE sistólico preservado.	FE 74%	Nefrectomia esquerda com 5 meses de idade (malformação congênita)
37	CIV muscular de 5mm, entre a porção média e basal do SIV. FOP. Valva pulmonar displásica com abertura em cúpula e estenose moderada (gradiente VD-TP de pico de 64 e médio de 40 mmHg). Dilatação leve das câmaras esquerdas. Desempenho sistólico preservado. Hipertrofia leve do VD.	FE 76%	
40	CIVs múltiplas na porção trabecular média apical (apical ampla) com fluxo E-D. Aneurisma septo interatrial com CIA OS ampla. Valva pulmonar com EP leve com folhetos espessados e abertura em cúpula Gradiente sistólico VD-TP 30-35 mmHg (ECO) e médio de 16 mmHg (CATETERISMO)	Leve (40/15/média 23) (CATE) FE 61%	Estigmas genéticos a/e (clinodactilia, hálux curto)
45	EPV acentuada, com valva pulmonar displásica, com abertura em cúpula, gradiente VD-TP de pico 132 e médio 75 mmHg. IT moderada. PCA de 2,2 mm. FOP, com fluxo D-E. Dilatação moderada câmaras direitas. Hipertrofia acentuada de VD.	FE 80%	

Abreviaturas: CIV – comunicação interventricular; CIA – comunicação interatrial ; PCA – persistência do canal arterial; DVSVD – 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; FE - fração de ejeção; IT - insuficiência tricúspide.

TABELA 11 – Diagnóstico pré-operatório das crianças do Grupo Controle

PAC	Diagnóstico	Hipertensão Pulmonar (HP) Fração de ejeção (FE)	Outros
3	CIV perimembranosa de 5mm, com gradiente de pico de 96 mmHg. Desempenho sistólico ventrículos preservado.	FE 62%	
6	CIV intermediária entre via de saída e via de entrada. CIA fossa oval 4 mm. Desempenho sistólico ventricular preservado., PCA	Presença indireta de HP (baixa velocidade de fluxo pela CIV) FE 72%	Onfalocele operada no 2º dia de vida, ficando 18 dias internada por infecção pós-operatória
10	CIV perimembranosa de 5mm, com gradiente VE-VD de 50 mmHg. IMi e IT leves.	Presença indireta de HP (baixa velocidade de fluxo pela CIV) FE 74%	Disrafismo espinhal oculto
11	CIA OS 10x7 mm. Dilatação moderada Câmaras direitas. Desempenho sistólico preservado.	FE 67%	
12	CIV de 4mm. Membrana subaórtica a 6mm da valva aórtica. IAo leve. Desempenho sistólico ventrículos preservado.	FE 70%	Refluxo gastro-esofágico. OMA de repetição.
34	CIV perimembranosa de 8mm. CIA fossa oval pequena. Desempenho ventrículos preservado.	Presença indireta de HP (baixa velocidade de fluxo pela CIV e SIV retificado) FE 61%	Síndrome de Down
36	CIV perimembranosa de 6x9 mm, com fluxo E-D com gradiente de pico de 16 mmHg. IT leve.	HP moderada (PSAP=60mmHg) FE 67%	Síndrome de Down
49	CIV perimembranosa e subaórtica, de 5X6 mm, com gradiente de pico de 30 MMHg. Desempenho sistólico dos ventrículos preservado.	FE 73%	
53	CIV perimembranosa de 7,1X 7,7 mm, recoberta com tecido subtricuspídeo, com baixo gradiente interventricular de 6mmHg. Hipertrofia leve/moderada do VD. FOP.	Presença indireta de HP importante (SIV retificado, gradiente baixo pela CIV). FE 81%	Síndrome de Down. Hipotireoidismo congênito.

Abreviaturas: CIV – comunicação interventricular; CIA – comunicação interatrial ; PCA – persistência do canal arerial; DVSVD – 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; FE - fração de ejeção; IT - insuficiência tricúspide.

ANEXO III

TABELA 12 – Vias de acesso intracardiaco e tipo de correção cirúrgica realizada nas crianças do Grupo Aprotinina

PAC	Achado intra-operatório	Vias de acesso intracardiacos	Operação realizada
1	CIV perimembranosa 7x8mm + PCA 4mm	Atriotomia direita	Timectomia total + ligadura canal arterial+ ventriculoseptoplastia + plastia valvar tricúspide
7	CIV perimembranosa 7x5mm, CIA fossa oval 4,2 mm, PCA de 1,4 mm, IT moderada, Persistência VCSE de igual calibre VCSD. Ausência de veia inominada	Atriotomia direita	Timectomia total + ligadura canal arterial + ventriculoseptoplastia + atrioseptorrafia
13	DVSVD, CIV perimembranosa 13x7mm subaórtica. PCA de 3 mm, FOP. Arco aórtico para a direita.	Atriotomia direita Ventriculotomia direita	Timectomia total + ligadura canal arterial + ventriculoseptoplastia tunelizando VE- Ao + plastia tricúspide
24	EPV, com fusão comissural e abertura em cúpula, PCA	Atriotomia direita Arteriotomia pulmonar	Timectomia total + ligadura do canal arterial + Comissurotomia valvar pulmonar
25	DVSVD, CIV perimembranosa 13 mm subtricuspídeo, PCA 2mm, Aorta anteriorizada	Atriotomia direita	Timectomia total + Ligadura PCA + Ventriculoseptoplastia tunelizando VE- Ao
32	CIV perimembranosa de 10x9 mm, tronco pulmonar com bandagem cirúrgica, FOP	Atriotomia direita Transecção artéria pulmonar	Timectomia total + Ventriculoseptoplastia + remoção do segmento de bandagem da artéria pulmonar e anastomose término-terminal + fechamento FOP
35	DSAV parcial. Valva AV única com "cleft" mitral, CIA fossa oval 5mm, PCA 3mm	Atriotomia direita	Timectomia total + ligadura PCA + fechamento "cleft" mitral + atrioseptoplastia para correção do DSAV parcial + atrioseptorrafia
37	CIV muscular de 1,3 x 5 mm, entre a porção média e basal do SIV. FOP. Valva pulmonar displásica com abertura anelar satisfatória com calibração adequada para a superfície corpórea	Atriotomia direita Arteriotomia pulmonar	Timectomia total + ligadura canal arterial + ventriculoseptoplastia + inspeção da valva pulmonar
40	CIVs múltiplas na porção apical (ponta VD) + PCA 3,5mm + Septo interatrial fenestrado com CIA tipo fossa oval ampla	Atriotomia direita	Timectomia total + ligadura canal arterial + ventriculoseptoplastia + atrioseptorrafia
45	EPV crítica com valva pulmonar displásica, com abertura puntiforme em cúpula, PCA de 2,2 mm. FOP.	Atriotomia direita Arteriotomia pulmonar longitudinal com ampliação transanular	Timectomia total + ligadura canal arterial + ampliação transanular pulmonar por 1 cm e ressecção de 2 dos 3 folhetos pulmonares e reconstrução com selo de pericárdio bovino + fechamento FOP.

Abreviaturas: CIV – comunicação interventricular; CIA – comunicação interatrial ; PCA – persistência do canal arterial; DVSVD – 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; FE - fração de ejeção; IT - insuficiência tricúspide.

TABELA 13 – Vias de acesso intracardiaco e tipo de correção cirúrgica realizada nas crianças do Grupo Controle

PAC	Achado intra-operatório	Vias de acesso intracardiacos	Operação realizada
3	CIV perimembranosa de 5mm, PCA 2,5 mm	Atriotomia direita	Timectomia total + ligadura do canal arterial + ventriculoseptoplastia + plastia valvar tricúspide
6	CIV perimembranosa subtricuspídea, CIA fossa oval 4 mm, PCA 3 mm	Atriotomia direita	Timectomia total + ligadura do canal arterial + ventriculoseptoplastia + atrioseptorrafia
10	CIV perimembranosa tipo via de entrada de 5mm, Ligamento arterial	Atriotomia direita	Timectomia total + clipagem do ligamento arterial + ventriculoseptoplastia + plastia valvar tricúspide
11	CIA OS 20x10 mm	Atriotomia direita	Timectomia total + atrioseptorrafia
12	CIV subaórtica de 13 mm sob o folheto coronariano direito da valva aórtica, Membrana subaórtica, Canal (Ligamento?) arterial de 3mm	Atriotomia direita Aortotomia transversa	Timectomia total + ligadura do canal arterial + ventriculoseptoplastia + ressecção membrana subaórtica + plastia tricúspide
34	CIV perimembranosa subtricuspídea de 10mm. CIA fossa oval 5mm. PCA 5 mm	Atriotomia direita	Timectomia total + ligadura do canal arterial + ventriculoseptoplastia + plastia valvar tricúspide
36	CIV perimembranosa subtricuspídeo de 12 mm + PCA 2,5 mm	Atriotomia direita	Timectomia total + ligadura do canal arterial + ventriculoseptoplastia + plastia valvar tricúspide
49	CIV perimembranosa e subaórtica, de 5x6 mm, PCA 2,5 mm	Atriotomia direita	Timectomia total + ligadura do canal arterial + ventriculoseptoplastia + plastia valvar tricúspide
53	CIV perimembranosa de 8x13mm mm, recoberta com tecido subtricuspídeo, tipo via de entrada	Atriotomia direita	Timectomia total + ventriculoseptoplastia

Abreviaturas: CIV – comunicação interventricular; CIA – comunicação interatrial ; PCA – persistência do canal arterial; DVSVD – 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; FE - fração de ejeção; IT - insuficiência tricúspide.

TABELA 14: Comparação das variáveis clínicas intra-operatórias entre os grupos Aprotinina e Controle.

Variável	Mediana (1.º Quartil;2.º Quartil)		Tratamento x Controle
	Aprotinina	Controle	P-valor
Tempo operatório (min)	185,00 (172,50;216,25)	210,00 (170,00;220,00)	0,87
Tempo anestesia (min)	325,00 (300,00;337,50)	270,00 (270,00;320,00)	0,09
Tempo CEC (min)	62,50 (51,25;72,50)	70,00 (65,00;70,00)	0,27
Hipotermia	28,75 (27,10;30,52)	29,10 (27,40;30,40)	0,81
Tempo anóxia (min)	36,00 (30,00;43,75)	45,00 (41,00;45,00)	0,13
Volume Perfusato	348,25 (304,25;380,96)	370,00(315,00;479,00)	0,45
Volume circulante	709,06 (668,58;1060,37)	783,25(683,00;1118,95)	0,90
Volume LEC (litros)	1,35 (1,12;1,94)	1,45 (1,36;1,88)	0,87
Balanco Sangüíneo	15,00 (-110,00;120,00)	150,00 (90,00;180,00)	0,05
Balanco hídrico (final / total)	205,00 (50,00;313,75)	160,00 (80,00;195,00)	0,68
Balanco hídrico (final / ml/kg)	25,17 (9,21;71,54)	35,00 (28,80;46,87)	0,60
Hemácias (total)	215,00 (200,00;257,50)	250,00 (200,00;265,00)	0,64
Hemácias (ml/kg)	47,52 (25,57;63,69)	52,08 (29,11;58,62)	0,60

TABELA 15. Oxigenadores de membrana utilizados e composição principal do perfusato com acréscimos no circuito da CEC

Grupo APROTININA	Oxigenador membrana	Perfusato ("prime") (volume e composição principal) Volume total (ml)
1	Polystan Micro	CH 200 ml + Manitol 20ml + Trasylol 42ml 262 ml
7	Polystan Micro	CH 230 ml + Manitol 31 ml + Trasylol 36ml 297 ml
13	Polystan Micro	CH 250 ml + Manitol 50ml + Trasylol 49,7 ml 349,7 ml
24	Polystan Mini	CH 200 ml + 80 ml Manitol + Trasylol 66,8 ml 346,8 ml
25	Lilliput	CH 300 ml + 30 ml Manitol + Trasylol 36 ml 366 ml
32	Polystan Mini	CH 260 + PFC 100ml + Manitol 45 ml + Trasylol 70 ml 475 ml
35	Oxim 06	CH 200 + RS 500ml + 150 ml Manitol + Trasylol 111,4 ml 861,4 ml
37	Lilliput	CH 100 + Manitol 25 ml + Trasylol 48 ml 173 ml
40	DMG Vital 1500 Baby	CH 200 ml + PFC 130 ml + Manitol 18,25 ml + Trasylol 37,7 ml 385,95 ml
45	Lilliput	CH 270 ml + Manitol 20 ml + Trasylol 36 ml 326 ml

Grupo CONTROLE	Oxigenador membrana	Perfusato ("prime")
3	Polystan Mini	CH 200 ml + Manitol 35 ml + RS 300ml 535 ml
6	Polystan Micro	CH 200 ml + PFC 100ml + Manitol 15 ml 315 ml
10	Polystan Micro	CH 250 ml + Manitol 25 ml 275 ml
11	Polystan Micro	CH 150 ml + Manitol 68 ml 218 ml
12	Polystan Mini	CH 200 ml + PFC 200 ml + Manitol 79 ml 479 ml
34	Lilliput	CHI 340 ml + Manitol 15 ml 355 ml
36	Lilliput	CH 380 ml + RS 500ml + Manitol 36 ml 916 ml
49	Lilliput	CH 250 ml + PFC 100 ml + Manitol 20 ml 370 ml
53	Lilliput	CH 265 ml + SF0,9% 120 ml + Albumina 10ml + Manitol 20 ml 415 ml

TABELA 16. Volemia sangüínea estimada e volume circulante total em CEC nos grupos Aprotinina e Controle.

GRUPO APROTININA	Peso (kg)	Volemia estimada (ml)	Volume Aprotinina "bolus"	Volume estimado perfusato (ml)	Volume circulante total (VCT) estimado em CEC (ml) sem "bolus" / com "bolus"
1	4,30	365,50	42,8 ml 59,92 mg	262,00	627,50 / 670,3
7	3,45	293,25	36,0 ml 50,4 mg	297,00	590,25 / 626,25
13	5,15	437,75	49,71 ml 69,59 mg	349,70	787,45 / 837,16
24	8,17	694,45	66,8 ml 93,52 mg	346,80	1041,25 / 1134,77
25	3,32	282,20	36,0 ml 50,4 mg	366,00	648,20 / 684,20
32	9,00	765,00	70,28 ml 98,39 mg	475,00	1240,00 / 1310,28
35	15,00	1200,00	111,42 ml 155,98 mg	861,40	2061,40 / 2172,82
37	5,03	427,55	48,0 ml 67,20 mg	173,00	600,55 / 648,55
40	3,65	310,25	37,71 ml 52,79 mg	385,95	696,20 / 733,91
45	3,60	306,00	36,0 ml 50,4 mg	326,00	632,00 / 668,00
Média	6,067	508,195	53,47 ml 74,85 mg	384,285	892,48 / 948,62

GRUPO CONTROLE	Peso (kg)	Volemia Estimada (ml)	Volume estimado perfusato (ml)	Volume circulante Total (VCT) estimado em CEC (ml)
3	6,87	583,95	535,00	1118,95
6	2,20	187,00	315,00	502,00
10	4,80	408,00	275,00	683,00
11	6,65	565,25	218,00	783,25
12	15,80	1264,00	479,00	1743,00
34	2,89	245,65	355,00	600,65
36	7,31	621,35	916,00	1537,35
49	4,52	384,20	370,00	754,20
53	4,52	384,20	415,00	799,20
Média	6,173	515,955	430,888	946,844

TABELA 17. Dose de aprotinina infundida nos pacientes, considerando que 50 ml de Trasylol® equivalem a 70 mg de aprotinina, com concentração de 10000 UIC aprotinina/ml.

Paciente / Tempo CEC até fechamento pele (min)	Superfície corpórea (m²)	Dose “bolus” (ml e mg)	Dose “prime” (ml e mg)	Dose manutenção (ml e mg) 56 mg/m²/h	Dose total de manutenção infundida (mg)
1 75 (1h15')	0,25	42,8 ml 59,92 mg	42,0 ml 58,80 mg	10 ml/h 14 mg/h	31,50 mg
7 110 (1h50')	0,21	36,0 ml 50,4 mg	36,0 ml 50,4 mg	8,4 ml/h 11,76 mg/h	21,56 mg
13 140 (2h20')	0,29	49,71 ml 69,59 mg	49,71 ml 69,59 mg	11,6 ml/h 16,24 mg/h	37,89 mg
24 75 (1h15')	0,39	66,8 ml 93,52 mg	66,8 ml 93,52 mg	15,6 ml/h 21,84 mg/h	27,3 mg
25 80 (1h20')	0,21	36,0 ml 50,4 mg	36,0 ml 50,4 mg	8,4 ml/h 11,76 mg/h	15,68 mg
32 110 (1h50')	0,41	70,28 ml 98,39 mg	70,0 ml 98 mg	16,4 ml/h 22,96 mg/h	42,09 mg
35 75 (1h15')	0,65	111,42 ml 155,98 mg	111,4 ml 155,98 mg	26,0 ml/h 36,4 mg/h	45,50 mg
37 80 (1h20')	0,28	48,0 ml 67,20 mg	48,0 ml 67,20 mg	11,2 ml/h 15,68 mg/h	20,90 mg
40 100 (1h40')	0,22	37,71 ml 52,79 mg	37,70 ml 52,78 mg	8,8 ml/h 12,32 mg/h	20,53 mg
45 80 (1h20')	0,21	36,0 ml 50,4 mg	36,0 ml 50,4 mg	8,4 ml/h 11,76 mg/h	15,68 mg
Média	0,312	53,47 ml 74,85 mg	53,47 ml 74,85 mg	-	27,86 mg
Desvio-padrão	± 0,139	± 23,89 ml + 33,44mg	± 23,89 ml + 33,44mg	-	± 10,88 mg

TABELA 18. Dose total de heparina administrada em CEC nos pacientes operados

HEPARINA (mg) GRUPO APROTININA		
pac	Dose total	mg/kg
1	43	10
7	25,5	7,39
13	71	13,78
24	36	4,4
25	25	7,53
32	50	5,55
35	55	3,66
37	30	5,96
40	31	8,49
45	26	7,22
Média	39,25	7,39
Desvio-pad	15,33	2,90
Mediana	33,5	7,30

HEPARINA (mg) GRUPO CONTROLE		
Pac	Dose total	mg/kg
3	60	8,73
6	24	10,9
10	25	5,2
11	30	4,51
12	70	4,43
34	25	8,65
36	47	6,42
49	40	8,84
53	30	6,63
Média	39	7,14
Desv-pad	16,75	3,80
Mediana	30	6,63

TABELA 19. Consumo de concentrado de hemácias dos grupos Aprotinina e Controle, no intra-operatório.

Grupo aprotinina PACIENTE / peso (kg)	Consumo de concentrado de hemácias intra-operatório (total)	Consumo de concentrado de hemácias intra-operatório (ml/kg)
1 (4,30)	200	46,51
7 (3,45)	230	66,66
13 (5,15)	250	48,54
24 (8,17)	200	24,47
25 (3,32)	300	90,36
32 (9,00)	260	28,88
35 (15,00)	200	13,33
37 (5,03)	100	19,88
40 (3,65)	200	54,79
45 (3,60)	270	75
Média	221 + 55,26	46,84 + 25,42
Grupo controle PACIENTE / peso (kg)	Consumo de concentrado de hemácias intra-operatório (total)	Consumo de concentrado de hemácias intra-operatório (ml/kg)
3 (6,87)	200	29,11
6 (2,20)	200	90,90
10 (4,80)	250	52,08
11 (6,65)	150	22,55
12 (15,8)	200	12,65
34 (2,89)	340	117,64
36 (7,31)	380	51,98
49 (4,52)	250	55,30
53 (4,52)	265	58,62
Média	248,33 + 73,05	54,53 + 33,08

TABELA 20. Diurese dos pacientes total e por peso corpóreo (entre parênteses) dos grupos Aprotinina e Controle, antes, durante e logo após a CEC, na sala operatória.

Grupo Aprotinina	Diurese Pré - CEC (total ml e ml/kg)	Diurese durante CEC (total ml e ml/kg)	Diurese pós - CEC (total ml e ml/kg)
1 (4,30)	0	15 (3,48)	100 (23,25)
7 (3,45)	40 (11,59)	110 (31,88)	20 (5,79)
13 (5,15)	50 (9,70)	70 (13,59)	35 (6,79)
24 (8,17)	15 (1,83)	30 (3,67)	100 (12,23)
25 (3,32)	0	30 (9,03)	30 (9,03)
32 (9,00)	26 (2,88)	34 (3,77)	46 (5,11)
35 (15,00)	100 (6,66)	0	100 (6,66)
37 (5,03)	10 (1,98)	180 (35,78)	100 (19,88)
40 (3,65)	6 (1,64)	150 (41,09)	400 (109,58)
45 (3,60)	35 (9,72)	180 (50,00)	50 (13,88)
Média total	28,2 ± 30,56	79,9 ± 69,63	98,1 ± 111
Média ml/kg	4,60 ± 4,39	19,22 ± 18,53	21,22 ± 31,64

Grupo Controle	Diurese Pré - CEC (total ml e ml/kg)	Diurese durante CEC (total ml e ml/kg)	Diurese Pós - CEC (total ml e ml/kg)
3 (6,87)	12 (1,74)	73 (10,62)	150 (21,83)
6 (2,20)	2 (0,90)	100 (45,45)	18 (8,18)
10 (4,80)	5 (1,04)	70 (14,58)	80 (16,66)
11 (6,65)	50 (7,51)	50 (7,51)	50 (7,51)
12 (15,8)	10 (0,63)	75 (4,74)	100 (6,32)
34 (2,89)	10 (3,46)	150 (51,90)	50 (17,30)
36 (7,31)	15 (2,05)	30 (4,10)	95 (12,99)
49 (4,52)	5 (0,09)	70 (15,48)	25 (5,53)
53 (4,52)	29 (6,41)	40 (8,84)	50 (11,06)
Média total	15,3 ± 15,2	73,1 ± 35,61	68,6 ± 41,74
Média ml/kg	2,64 ± 2,64	18,13 ± 17,81	11,93 ± 5,66

TABELA 21. Tempo de fechamento do tórax nas crianças operadas dos grupos Aprotinina e Controle.

Grupos	T4 (h)	Final Operação (h)	Tempo de fechamento do tórax (min)
Aprotinina			
1	12:00	12:30	30
7	13:10	13:40	30
13	14:30	15:00	30
24	12:20	13:00	40
25	19:30	20:00	30
32	19:30	20:15	45
35	18:50	19:10	20
37	17:55	18:10	15
40	12:50	13:15	25
45	13:10	13:30	20
Média			28,5 ± 9,14
Controle			
3	12:50	13:30	40
6	16:20	17:00	40
10	20:40	21:15	35
11	12:20	12:30	10
12	19:10	20:00	50
34	13:10	13:20	10
36	12:30	12:45	15
49	19:30	20:20	50
53	17:40	17:50	10
Média			28,8 ± 17,46

TABELA 22. Balanço sanguíneo estimado total após a CEC nas crianças dos grupos Aprotinina e Controle

Grupo Aprotinina	Balanço	Grupo Controle	Balanço
1	+150	3	+90
7	+180	6	+180
13	-150	10	+30
24	-50	11	+150
25	+30	12	+220
32	+10	34	+160
35	-350	36	+180
37	+20	49	+150
40	-130	53	-35
45	+170		
Soma Total	-120	Soma Total	+1125
Média	-12 ± 166,05	Média	+125 ± 81,70

TABELA 23. Balanço hídrico total e por peso corpóreo (entre parênteses), na admissão na UTIP, nos pacientes dos grupos Aprotinina e Controle.

Grupo Aprotinina	Balanço hídrico final (ml) Total e ml/kg	Grupo Controle	Balanço hídrico final (ml) Total e ml/kg
1	+ 330 (76,74 ml/kg)	3	+ 195 (28,,8 ml/kg)
7	+ 250 (72,46 ml/kg)	6	+ 55 (25ml/kg)
13	+ 45 (8,73 ml/kg)	10	+ 225 (46,87 ml/kg)
24	+ 265 (32,3ml/kg)	11	+ 80 (12ml/kg)
25	+ 470 (141,56 ml/kg)	12	- 553 (-35ml/kg)
32	+ 619 (68,77 ml/kg)	34	+ 160 (55,36ml/kg)
35	+ 160 (10,66 ml/kg)	36	+ 600 (82ml/kg)
37	- 200 (- 39,76ml/kg)	49	+ 140 (31ml/kg)
40	- 500 (- 143 ml/kg)	53	+ 185 (40,92 ml/kg)
45	+ 65 (18,05ml/kg)	Média total (ml) Média ml/kg Mediana (ml/kg)	+120,7 ± 298,33 + 31,88 + 32,20 35
Média total (ml) Média (ml/kg) Mediana (ml/kg)	+150,4 ± 323,40 + 24,65 + 77,04 25,17		

TABELA 24. Escore “Pediatric Risk Index Score for Mortality” (PRISM) (POLLACK,1988)

Variable	Age Restriction		Score
	Ranges*		
Systolic BP (mm Hg)	Infants	Children	
	130–160	150–200	2
	55–65	65–75	
	>160	>200	6
	40–54	50–64	
Diastolic BP (mm Hg)	<40	<50	7
	All ages >110		6
HR (beat/min)	Infants	Children	
	>160	>150	4
Respiratory rate (breath/min)	<90	<80	
	Infants	Children	
	61–90	51–70	1
	>90	>70	5
PaO ₂ /Fio ₂ †	Apnea	Apnea	
	All ages 200–300		2
Paco ₂ ‡ (mm Hg)	<200		3
	All ages		
	51–65		1
Glasgow Coma Score§	>65		5
	All ages <8		6
Pupillary reactions	All ages		
	Unequal or dilated		4
PT/PTT	Fixed and dilated		10
	All ages		
Total bilirubin (mg/dL)	1.5 × control		2
	>1 mo		
Potassium (mEq/L)	>3.5		6
	All ages		
	3.0–3.5		1
	6.5–7.5		
Calcium (mg/dL)	<3.0		5
	>7.5		
	All ages		
	7.0–8.0		2
Glucose (mg/dL)	12.0–15.0		
	<7.0		6
	>15.0		
	All ages		
Bicarbonate (mEq/L)	40–60		4
	250–400		
	<40		8
Bicarbonate (mEq/L)	>400		
	All ages		
	<16		3
	>32		

* Infants are those ≤12 months.

† Cannot be assessed in patients with intracardiac shunts or chronic respiratory insufficiency; requires arterial blood sampling.

‡ May be assessed with capillary blood gases.

§ Assessed only if there is known or suspected central nervous system dysfunction; cannot be assessed in patients during iatrogenic sedation, paralysis, anesthesia, etc. Scores <8 correspond to coma or deep stupor.

|| Use measured values.

TABELA 25. Escore PRISM avaliado na admissão dos pacientes operados para correção da cardiopatia congênita acianogênica nos grupos aprotinina e controle.

GRUPO APROTININA	ESCORE PRISM	GRUPO CONTROLE	ESCORE PRISM
1	5	3	14
7	13	6	11
13	2	10	3
24	2	11	6
25	4	12	4
32	7	34	11
35	2	36	2
37	4	49	7
40	2	53	11
45	2		
Mediana	3	Mediana	7
Média	4,3 ± 3,49	Média	7,6 ± 4,24

TABELA 26. Variáveis que compõem o Índice clínico-cirúrgico de resultados na unidade de cuidados intensivos cardiológicos pediátricos (MATTOS, 2006)

Variáveis	Categorias	Escore ¹
1. Idade	Maior 1 ano	0
	1 mês a 1 ano	1
	Menor que 1 ano	2
2. Estado nutricional ²	Adequado	0
	Subnutrido	1
	Desnutrido	2
3. Fatores de risco associados ³	Nenhum	0
	Um	1
	Dois ou mais	2
4. Complexidade cirúrgica*	Jenkins 1 e 2	0
	Jenkins 3 e 4	1
	Jenkins 5 e 6	2
	Aristóteles 1 e 2	0
	Aristóteles 3	1
	Aristóteles 4	2
5. Tempo de circulação extracorpórea	Nenhum	0
	Até 90 minutos	1
	Mais de 90 minutos	2

¹ Categoria baixo risco = escore de 0; categoria de risco intermediário = escore de 1; e categoria de alto risco = 2

² Estado nutricional, de acordo com os gráficos do "National Center for Health statistics" por idade e sexo

³ Hipertensão pulmonar, insuficiência cardíaca, cianose, acidose, infecção, síndrome genética, ventilação mecânica e hospitalização prolongada

* Somente uma das duas categorias de complexidade cirúrgica pode ser usada para calcular o Índice de cada vez

TABELA 27 – Índice clínico-cirúrgico de resultados (MATTOS, 2006) no CTIP das crianças operadas por cardiopatia congênita acianogênica com CEC nos Grupos Aprotinina e Controle

GRUPO APROTININA	IDADE	ESTADO NUTRICIONAL	FATORES RISCO	ESCORE ARISTÓTELES	TEMPO CEC	ÍNDICE
1	1	2	2	0	1	6
7	1	2	2	0	1	6
13	1	2	1	2	2	8
24	0	2	0	0	1	3
25	1	2	2	2	1	8
32	0	2	1	0	1	4
35	0	0	0	0	1	1
37	1	2	1	0	1	5
40	1	2	2	1	1	7
45	1	1	2	0	1	5
Média/ Mediana						5,3/ 5,5
GRUPO CONTROLE						
3	1	2	1	0	1	5
6	1	2	2	0	1	6
10	1	2	2	0	1	6
11	1	1	1	0	1	4
12	0	0	0	0	1	1
34	1	2	2	0	1	6
36	1	0	2	0	1	4
49	1	2	1	0	1	5
53	1	2	2	0	1	6
Média/ Mediana						4,7/ 5

TABELA 28. Comparação das variáveis clínicas pós-operatórias entre os grupos tratamento e controle.

Variável	Mediana (1.º Quartil;2.º Quartil)		Tratamento x Controle P-valor
	Aprotinina	Controle	
PRISM Admissão UTI	3,00 (2,00;4,75)	7,00 (4,00;11,00)	0,07
Balanco hídrico (ml)	175,00 (50,00;313,75)	185,00 (155,00; 225,00)	0,99
Uso de Inotrópicos - tempo (h)	132,00 (66,00;186,00)	48,00 (31,75;107,25)	0,12
Tempo de Ventilação Mecânica (h)	36,00 (7,50;138,75)	16,00 (4,00 72,00)	0,81
Tempo de Permanência CTI (dias)	5,50 (2,00;8,50)	3,00 (1,60;5,00)	0,27

TABELA 29: Comparação de variáveis clínicas pós-op.entre indivíduos que apresentaram escore ROSS >= 5 contra os que apresentaram <5 dentro do grupos Aprotinina e Controle

Grupo Aprotinina	Mediana (1.º Quartil;3.º Quartil)		P-valor
	>=5	<5	
VM (h)	133,50 (66,75;162,00)	3,00 (1,50;7,50)	<0,01
CTIP (d)	8,00 (6,25;11,25)	2,00 (2,00;2,00)	0,01
Int. Hosp (d)	11,50 (8,25;16,25)	5,00 (4,75;5,25)	0,01
Inotrópico (h)	144,00 (126,00;270,00)	24,00 (0,00;0,48)	0,01
Escore Inotrópico I	6,00 (5,25;9,00)	1,00 (0,00;2,00)	0,02
Escore Inotrópico II	32,50 (26,25;51,50)	2,00 (0,00;4,25)	0,01
Grupo Controle	Mediana (1.º Quartil;3.º Quartil)		P-valor
	>=5	<5	
VM (h)	168,00 (63,75;276,00)	4,00 (3,00;8,00)	0,02
CTIP (d)	8,50 (4,50;12,50)	1,60 (1,50;2,00)	0,03
Int. Hosp (d)	12,00 (7,75;21,75)	3,00 (3,00;5,00)	0,05
Inotrópico (h)	120,00 (40,25;210,00)	34,00 (25,00;48,00)	0,33
Escore Inotrópico I	4,00 (1,50;6,00)	2,00 (2,00;2,00)	0,42
Escore Inotrópico II	18,75 (5,62;31,25)	4,00 (4,00;5,00)	0,21

TABELA 30. Definição de Suporte inotrópico

Pacientes que receberem infusão como droga única ou combinação de milrinona, dobutamina, epinefrina, norepinefrina ou dopamina >5 ug/kg/min por mais de 6 horas;

TABELA 31. Escores Inotrópicos I e II

<p>Escore inotrópico I (GESSLER, 2006) foi calculado como segue:</p> <p>Dobutamina (dopamina) <5mcg/kg/min = 1; ≥ 5mcg/kg/min = 2 (Nor)epinefrina <0,05mcg/kg/min = 1; < 0,1 mcg/kg/min = 2; < 0,2 mcg/kg/min = 3; ≥ 0,2 mcg/kg/min = 4 Milrinone < 0,4 mcg/kg/min = 1; < 0,7 mcg/kg/min = 2; ≥ 0,7 mcg/kg/min = 3.</p>
<p>Escore inotrópico II (SARAIYA, 2005) foi calculado conforme a fórmula: <i>dopamina em µg/kg/min + dobutamina em µg/kg/min + milrinona 10 x µg/kg/min + (nor)epinefrina µg/kg/min x 100</i></p>

FIGURA 1: Frequência cardíaca (bpm) pressão arterial sistêmica (mmHg) e pressão venosa central (PVC) (mmHg) nos pacientes dos grupos aprotinina e controle nos tempos T5 a T8. As diferenças intragrupos estão assinaladas.

TABELA 32: Comparação entre ao grupos controle e aprotinina para cada tempo – Variável FC.

Tempo	Média (DP)		Diferença de médias P-valor (*)
	Controle	Aprotinina	
T5	151,33 (31,56)	145,40 (24,57)	0,57
T6	139,89 (27,36)	141,60 (28,95)	0,80
T7	143,38 (31,01)	150,60 (32,02)	0,90
T8	139,88 (28,50)	147,22 (26,08)	0,79

(*) Transformação Box-Cox – Médias ponderadas por T1.

TABELA 33: Comparação entre grupos controle e aprotinina para cada tempo – Variável PAM.

Tempo	Média (DP)		Diferença de médias P-valor (*)
	Controle	Aprotinina	
T5	63,11 (14,90)	58,40 (11,49)	0,13
T6	58,00 (11,61)	57,90 (11,11)	0,11
T7	72,38 (16,28)	64,50 (14,65)	0,01
T8	67,75 (15,31)	63,22 (13,17)	0,10

(*) Transformação Box-Cox – Médias ponderadas por T1.

TABELA 34: Comparação entre grupos controle e aprotinina para cada tempo – Variável PVC.

Tempo	Média (DP)		Diferença de médias P-valor (*)
	Controle	Aprotinina	
T5	10,56 (4,10)	9,00 (2,83)	0,36
T6	11,00 (3,74)	9,33 (2,12)	0,36
T7	11,17 (4,83)	10,25 (2,43)	0,65
T8	10,33 (2,52)	10,80 (2,59)	0,22

(*) Transformação Box-Cox.

TABELA 35. Escore inotrópico I dos grupos Aprotinina e Controle, nos tempos T5 a T8.

Pacientes Grupo Aprotinina	T5	T6	T7	T8	
1	6	2	10	6	
7	2	6	6	6	
13	0	0	0	0	
24	2	2	2	2	
25	2	2	5	2	
32	5	10	12	8	
35	0	0	0	0	
37	2	2	2	2	
40	2	2	2	2	
45	5	6	6	6	
Média / Mediana	2,6/ 2	3,2/ 2	4,5/ 3,5	3,4/ 2	
Desvio-padrão	2,06	3,15	4,08	2,83	
Pacientes Grupo Controle	T5	T6	T7	T8	
3	2	2	2	0	
6	0	2	0	0	
10	2	2	2	2	
11	0	0	0	0	
12	2	2	2	0	
34	5	5	6	6	
36	2	2	2	2	
49	2	2	2	2	
53	6	6	6	6	
Média / Mediana	2,3/ 2	2,5/ 2	2,4/ 2	2/ 2	
Desvio- padrão	2	1,81	2,18	2,44	

TABELA 36. Comparação entre os grupos tratamento e controle – Escore Inotrópico I -Teste de Wilcoxon.

Tempo	Mediana (1.º Quartil;3.º Quartil) Tratamento	Tratamento x Controle Controle	P-valor
T5	2,00 (2,00;4,25)	2,00 (2,00;2,00)	0,82
T6	2,00 (2,00;5,00)	2,00 (2,00;2,00)	0,89
T7	3,50 (2,00;6,00)	2,00 (2,00;2,00)	0,35
T8	2,00 (2,00;6,00)	2,00 (0,00;2,00)	0,25

TABELA 37. Escore inotrópico II dos grupos Aprotinina e Controle nos tempos T5 a T8

Pacientes Grupo Aprotinina	T5	T6	T7	T8	
1		14	15	57	55
7		4	35	35	55
13		0	0	0	0
24		5	5	5	5
25		5	10	25	5
32		25	95	64	49
35		0	0	0	0
37		4	4	4	0
40		12,5	15	15	5
45		20	32	30	40
Média/Mediana	8,95/ 5,0	21,1/12,5	23,5/20,0	21,4/5,0	
Desvio-padrão	8,55	28,69	23,18	24,82	
Pacientes Grupo Controle	T5	T6	T7	T8	
3		4	4	4	0
6		0	5	0	0
10		5	5	5	5
11		0	0	0	0
12		5	5	5	0
34		25	23	30	30
36		4	4	4	4
49		5	5	7,5	5
53		30	35	35	52
Média/ Mediana	8,66/5,0	9,55/5,0	10,05/5,0	10,66/4,0	
Desvio-padrão	10,93	11,53	13,00	18,18	

TABELA 38. Comparação entre os grupos tratamento e controle – Escore Inotrópico II -Teste de Wilcoxon.

Tempo	Mediana (1.º Quartil;3.º Quartil)	Tratamento x Controle	P-valor
	Tratamento	Controle	
T5	5,00 (4,00;13;62)	5,00 (4,00;5,00)	0,87
T6	12,50 (4,25;27,75)	5,00 (4,00;5,00)	0,46
T7	20,00 (4,25;33,75)	5,00 (4,00;7,50)	0,30
T8	5,00 (1,25;46,75)	4,00 (0,00;5,00)	0,29

TABELA 39. Distribuição individual de congestão pulmonar e asma cardíaca, choque, anasarca, ascite e derrame pleural, no pós-op. no grupo Aprotinina.

Grupo Aprotinina	Congestão pulmonar Asma cardíaca	Choque	Anasarca / Ascite Derrame pleural
1	-	+	Anasarca / Ascite Derrame pleural
7	-	+	Anasarca
13	-	-	-
24	-	-	-
25	-	+	-
32	+ Congestão pulmonar Asma cardíaca	+	Anasarca / Ascite Derrame pleural
35	+ Congestão pulmonar Asma cardíaca	-	-
37	+ Congestão pulmonar	-	-
40	-	-	-
45	+ Congestão pulmonar	+	Anasarca

TABELA 40. Distribuição individual de congestão pulmonar e asma cardíaca, choque, anasarca, ascite e derrame pleural, no pós-op. no grupo Controle.

Grupo Controle	Congestão pulmonar Asma cardíaca	Choque	Anasarca / Ascite Derrame pleural
3	-	-	-
6	-	+	-
10	+ Congestão pulmonar	-	-
11	-	-	-
12	-	-	-
34	-	+	Anasarca Derrame pleural
36	+ Congestão pulmonar Asma cardíaca	-	-
49	-	-	-
53	+ Congestão pulmonar	+	Anasarca Derrame pleural

FIGURA 2: Temperatura (°C) nas crianças operadas dos grupos aprotinina (a) e controle (b), nos tempos T5 a T8. Em (c), estão os valores médios da variável temperatura nos tempos.

TABELA 41: Comparação entre os grupos para cada tempo – Variável Temperatura.

Tempo	Média (DP)		Diferença de médias P-valor
	Controle	Tratamento	
T5	37,07 (1,1)	37,87 (1,2)	0,09
T6	36,71 (0,93)	37,56 (1,25)	0,05
T7	36,52 (0,67)	36,83 (0,7)	0,54
T8	37,33 (0,15)	37,1 (0,74)	0,67

TABELA 42. Drenagem mediastinal total e por peso corpóreo (entre parênteses) no pós-operatório dos grupos Aprotinina e Controle

Grupo Aprotinina PACIENTE / peso (kg)	T5 (4 horas após protamina) Total e ml/kg	T6 (12 horas após protamina) Total e ml/kg	T7 (24 horas após protamina) Total e ml/kg	T8 (48 horas após protamina) Total e ml/kg
1 (4,30)	48 (11,16)	0	18 (4,18)	39 (9,07)
7 (3,45)	38,4 (11,13)	0	20 (5,79)	0
13 (5,15)	0	0	138,8 (26,95)	100 (19,41)
24 (8,17)	0	17 (2,08)	17 (2,08)	0
25 (3,32)	25 (7,53)	7 (2,10)	0	20 (6,02)
32 (9,00)	43 (4,77)	32 (3,55)	22 (2,44)	45 (5,00)
35 (15,00)	30 (2,00)	20 (1,33)	0	0
37 (5,03)	0	20 (3,97)	15 (2,98)	0
40 (3,65)	58 (15,89)	0	22 (6,02)	40 (10,95)
45 (3,60)	0	25 (6,94)	0	11 (3,05)
Média	24,24 ml 5,24 ml/kg/4 h	12,1 ml 1,99 ml/kg/8 h	25,28 ml 5,04 ml/kg/12h	25,5 ml 5,35 ml/kg/24h

Grupo Controle PACIENTE / peso (kg)	T5 (4 horas após protamina) Total e ml/kg	T6 (12 horas após protamina) Total e ml/kg	T7 (24 horas após protamina) Total e ml/kg	T8 (48 horas após protamina) Total e ml/kg
3 (6,87)	66 (9,60)	49 (7,13)	102 (14,84)	30 (4,36)
6 (2,20)	50 (22,7)	60 (27,27)	0	0
10 (4,80)	24 (5,00)	31 (6,45)	31,8 (6,62)	0
11 (6,65)	0	14 (2,10)	20 (3,00)	0
12 (15,8)	60 (3,79)	90 (5,69)	60 (3,79)	40 (2,53)
34 (2,89)	0	0	12 (4,15)	5 (1,73)
36 (7,31)	0	0	73 (9,98)	100 (13,67)
49 (4,52)	0	20 (4,42)	0	0
53 (4,52)	0	20 (4,42)	0	0
Média	22,22 ml 4,56 ml/kg/4h	31,55 ml 6,38ml/kg/8h	33,20 ml 4,70 ml/kg/12h	18,8ml 2,47 ml/kg/24h

TABELA 43. Utilização de hemoderivados total e por peso corpóreo (entre parênteses) nas primeiras 48h de pós-operatório, nos grupos Aprotinina e Controle.

GRUPO APROTININA PACIENTE / peso (kg)	T5 (4 horas após protamina) Total e ml/kg	T6 (12 horas após protamina) Total e ml/kg	T7 (24 horas após protamina) Total e ml/kg	T8 (48 horas após protamina) Total e ml/kg
1 (4,30)	40ml albumina (9,30)	80ml albumina (18,60)	120ml albumina (27,90)	40ml albumina (9,30)
7 (3,45)	52,5ml albumina (15,21)	36ml albumina (10,43)	54ml albumina (15,65)	-
13 (5,15)	40ml albumina (7,76)	-	-	-
24 (8,17)	-	80ml albumina (9,79)	-	-
25 (3,32)	46ml albumina (13,85)	48ml albumina (14,45)	20ml albumina (6,02)	-
32 (9,00)	180ml albumina (20,00)	-	63ml albumina (7,0)	-
35 (15,00)	150ml Conc hem (10,00)	-	-	-
37 (5,03)	-	-	-	-
40 (3,65)	76ml albumina (20,82)	19ml albumina (5,20)	-	-
45 (3,60)	72ml albumina (20,00)	36ml albumina (10,0)	36ml albumina (10,0)	54ml albumina (15)
Média (ml/kg)	10,69 ± 8,56	6,84 ± 6,81	6,65 ± 9,22	3,40 ± 5,68

GRUPO CONTROLE PACIENTE / peso (kg)	T5 (4 horas após protamina) Total e ml/kg	T6 (12 horas após protamina) Total e ml/kg	T7 (24 horas após protamina) Total e ml/kg	T8 (48 horas após protamina) Total e ml/kg
3 (6,87)	-	-	-	-
6 (2,20)	14ml albumina (6,36)	14ml albumina (6,36) 28ml Conc plaq (12,72)	-	-
10 (4,80)	-	-	-	-
11 (6,65)	-	33ml albumina (4,96)	-	-
12 (15,8)	80ml albumina (5,06)	80ml albumina (5,06)	180 ml Conc plaq (11,39)	-
34 (2,89)	10ml albumina (3,46)	-	-	-
36 (7,31)	117ml albumina (16,00)	-	-	-
49 (4,52)	66ml albumina (14,60)	22ml albumina (4,86)	-	-
53 (4,52)	75ml albumina (16,59)	113ml albumina (25,00)	-	-
Média (ml/kg)	6,89 ± 7,02	4,80 ± 7,99	1,26 ± 3,57	0

TABELA 44. Exposição a doadores de hemoderivados durante o tempo de internação hospitalar, nos grupos Aprotinina e Controle.

GRUPO APROTININA			
pac			
1	2		
7	2		
13	1		
24	1		
25	2		
32	4		
35	2		
37	2		
40	3		
45	1		
	2	0,9	2
	(Média)	Desv-Pad	Mediana
GRUPO CONTROLE			
pac			
3	1		
6	2		
10	1		
11	1		
12	3		
34	3		
36	2		
49	2		
53	2		
	1,8	0,7	2
	(Média)	Desv-Pad	Mediana

TABELA 45. Diurese total no pós-operatório das crianças operadas para correção das cardiopatias congênitas acianogênicas nos grupos aprotinina e controle.

PACIENTE / peso (kg) GRUPOAPROTININA	T5 (4 horas após protamina) Total	T6 (12 horas após protamina) Total	T7 (24 horas após protamina) Total	T8 (48 horas após protamina) Total
1 (4,30)	98 ml	39ml	48 ml	310 ml
7 (3,45)	58 ml	16 ml	35,5 ml	94 ml
13 (5,15)	100 ml	105 ml	75 ml	170
24 (8,17)	240 ml	108ml	125 ml	390 ml
25 (3,32)	40 ml	32,4 ml	29 ml	145ml
32 (9,00)	175 ml	95 ml	180 ml	370,6
35 (15,00)	80 ml	155 ml	415 ml	415 ml
37 (5,03)	90 ml	70 ml	230 ml	
40 (3,65)	118,6 ml	6,8 ml	34,6 ml	157 ml
45 (3,60)	80 ml	65,6 ml	55,2 ml	187,7 ml
Média	107,96	69,28	122,73	248,81

PACIENTE / peso (kg) GRUPOCONTROLE	T5 (4 horas após protamina) Total	T6 (12 horas após protamina) Total	T7 (24 horas após protamina) Total	T8 (48 horas após protamina) Total
3 (6,87)	100 ml	113 ml	80 ml	395 ml
6 (2,20)	50 ml	53 ml	18 ml	235 ml
10 (4,80)	27 ml	82 ml	75 ml	420 ml
11 (6,65)	45 ml	65 ml	65 ml	
12 (15,8)	355 ml	180 ml	270 ml	470 ml
34 (2,89)	140 ml	20 ml	48 ml	306 ml
36 (7,31)	500 ml	150 ml	126 ml	514 ml
49 (4,52)	20 ml	46 ml		
53 (4,52)	25 ml	75 ml	20 ml	137
Média	140,22	87,11	87,75	353,86

TABELA 46: Diurese pós-operatória (ml/kg) comparando os grupos Aprotinina e Controle para cada tempo da variável.

Tempo	Média (DP)		Diferença de médias P-valor (*)
	Controle	Aprotinina	
T5	22,10 (22,33)	19,78 (7,82)	0,39
T6	14,77 (5,60)	11,19 (5,61)	0,16
T7	12,57 (4,81)	17,82 (11,34)	0,24
T8	69,72 (32,41)	43,08 (13,87)	0,19

TABELA 47. Comparação entre os picos médios e o valor médio em T5 dentro de cada grupo – Variável Diurese pós-op (ml/kg).

Grupo	Tempo	Média (DP)	Tempo	Média (DP)	Diferença de médias P-valor (**)
Tratamento	T5	19,78 (7,82)	T8	43,08 (13,87)	<0,01
Controle	T5	22,10 (22,33)	T8	69,72 (32,41)	<0,01

FIGURA 3. Diurese média (ml/kg) dos grupos Aprotinina (T) e Controle (C), nos tempos de T5 a T8.

TABELA 48. Depuração de creatinina estimada pela fórmula de SCHWARTZ (1987)

"Clearance" de creatinina = TFG (taxa de filtração glomerular)

$TFG = \kappa \times altura \text{ (cm)} / creatinina \text{ plasmática (mg/dL)}$

Sendo κ :

0,33 – recém-nascido pré-termo

0,45 – recém-natos a termo < 1ano

0,55 – crianças de 1 a 18 anos

TABELA 49. Demonstração da depuração (“clearance”) de creatinina calculada pela equação de Schwartz no pós-operatório imediato e 1º dia de pós-operatório nos pacientes operados para correção de cardiopatia congênita acianogênica, nos grupos aprotinina e controle.

Grupo aprotinina	Altura (cm)	Constante κ	Alt x κ	Pré-operatório (ml/min/1,73m ²)	Pós-operatório imediato (ml/min/1,73m ²)	1º dia de pós-operatório (ml/min/1,73m ²)
1	58	0,45	26,1		30,5	87
7	51	0,45	22,95		57,37	45,9
13	61,5	0,45	27,675		92,25	69,18
24	71	0,55	39,05		195,25	130,16
25	54	0,45	24,3	60,75	81	60,75
32	74	0,55	40,7	101,75	135,66	135,6
35	104	0,55	57,2	114,4	114,4	143
37	60	0,45	27	90	270	135
40	54	0,45	24,3	60,75	121,5	40,5
45	51	0,45	22,95		28,68	57,37
Média					112,66	90,44
Desvio-padrão					74,88	41,20
Grupo controle	Altura (cm)					
3	67	0,45	30,15	75,35	100,5	100,5
6	49	0,45	22,05	55,12	73,5	73,5
10	60	0,45	27	67,5	67,5	90
11	68	0,45	30,6		153	76,5
12	96	0,55	52,8	132	132	132
34	50	0,45	22,5		112,5	45
36	71	0,45	31,95	106,5	63,9	53,25
49	54	0,45	24,3	40,5	60,75	60,75
53	57	0,45	25,65	42,75	64,12	36,64
Média					91,97	74,23
Desvio-padrão					34,09	29,93

TABELA 50. Dados laboratoriais: TNF- α , Interleucinas, cTnI e NT-proBNP, dos grupos aprotinina e controle.

Variável	Grupos	Tempos							
		T1	T2	T3	T4	T5	T6	T7	T8
TNF-α (pg/ml)	Aprotinina	13,19 (12,28)	39,83 (78,43)	20,72 (31,46)	34,49 (54,67)	9,60 (7,00)	9,74 (7,06)	9,07 (4,27)	7,36 (5,78)
	Controle	6,82 (5,41)	19,35 (15,82)	9,38 (4,32)	10,37 (4,64)	12,21 (17,60)	11,21 (12,14)	7,04 (8,05)	7,03 (4,90)
IL-6 (pg/ml)	Aprotinina	160,34 (217,47)	249,83 (226,74)	148,35 (91,51)	374,00 (186,79)	376,70 (250,54)	349,27 (327,10)	322,44 (286,81)	164,45 (178,43)
	Controle	40,54 (42,94)	80,91 (76,20)	180,76 (177,86)	315,88 (313,09)	285,15 (223,46)	329,40 (236,26)	305,02 (232,48)	189,68 (170,37)
IL-8 (pg/ml)	Aprotinina	10,28 (4,17)	45,87 (47,47)	70,67 (58,48)	281,50 (275,21)	148,32 (98,26)	123,97 (114,62)	81,43 (69,22)	70,06 (88,87)
	Controle	13,38 (8,53)	47,37 (44,61)	82,63 (47,86)	165,62 (84,32)	95,93 (67,70)	79,10 (56,60)	56,30 (47,24)	37,22 (30,72)
IL-10 (pg/ml)	Aprotinina	19,42 (18,17)	66,46 (82,38)	69,04 (68,14)	266,30 (250,17)	52,83 (35,31)	57,57 (41,42)	31,62 (17,57)	22,15 (14,36)
	Controle	10,77 (10,43)	31,41 (17,32)	156,48 (262,12) ^a	449,72 (659,08)	28,10 (16,22)	34,17 (24,73)	17,84 (14,42)	20,44 (11,66)
IL-6/IL 10	Aprotinina	19,15 (31,99)	6,54 (9,97)	3,81 (3,53)	3,99 (4,23)	13,25 (13,25)	11,73 (13,65)	13,66 (14,08)	10,59 (14,07)
	Controle	5,73 (7,6)	3,27 (3,49)	3,80 (5,40)	3,12 (4,49)	14,07 (14,97)	10,75 (7,97)	20,58 (16,74)	12,10 (11,43)
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-proBNP (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 ^b	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 + Desvio-padrão; Aprotinina (n=10); Controle (n=9).

a $p < 0,05$ aprotinina vs controle

b 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=1529,1fmol/.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.

TABELA 51. Definições das Disfunções Orgânicas (GOLDSTEIN, 2005)

<p>Choque, definido no âmbito de disfunção cardiovascular, apesar da infusão de fluidos isotônicos EV > 40ml/kg em 1 hora, hipotensão (Pressão sistólica < 70 mmHg em crianças 1 mês a 1 ano e < 70 + 2 x a idade em anos para crianças > 1 ano – 10 anos, segundo Suporte Avançado de Vida em Pediatria – SAVP) ou necessidade de droga vasoativa para manter a pressão arterial (dopamina > 5 µg/kg/min ou dobutamina ou epinefrina ou norepinefrina em qualquer dose)</p>
<p>Disfunção cardiovascular: além do referido acima, ou dois dos seguintes itens:</p> <ul style="list-style-type: none"> - acidose metabólica inexplicada - aumento do lactato arterial > 2 vezes o limite superior - oligúria – débito urinário < 0,5 ml/kg/hora - enchimento capilar prolongado; > 5 segundos - diferença entre temperatura central e periférica > 3°C
<p>Disfunção renal – clinicamente pela presença de oligo-anúria, ou creatinina sérica ≥ 2 vezes o valor superior de normalidade para idade ou com aumento de 2 vezes na creatinina de base</p>
<p>Disfunção respiratória: necessidade de ventilação mecânica ou necessidade de FiO₂ >50% para saturação ≥ 92% ou PaCO₂ > 20 mmHg da PaCO₂ de base ou PaO₂/FiO₂ < 300 na ausência de cardiopatia cianogênica ou doença pulmonar preexistente</p>
<p>Disfunção hematológica: plaquetas < 80000/mm³ ou queda de 50% da contagem plaquetária a partir do valor mais alto registrado nos 3 dias prévios</p>
<p>Disfunção neurológica: escala de coma de Glasgow ≤ 11 ou mudança aguda no estado mental com queda na escala de Glasgow ≥ 3 pontos da linha de base (GOLDSTEIN,2005).</p>
<p>Disfunção hepática: bilirrubina total > 4 mg/dl (não válido para recém-nascidos) e ALT com valor 2 vezes acima do limite superior para a idade</p>

Critérios para o diagnóstico da Síndrome da Resposta Inflamatória Sistêmica (SRIS)

A primeira tentativa de sistematização bem sucedida, embora ainda não ideal e criticada até hoje por muitos autores, surgiu em agosto de 1991. Foi resultado da Conferência de Consenso sobre Sepsis, ocorrida em Northbrook (Illinois, EUA), sob o patrocínio do American College of Chest Physicians (ACCP) e da Society of Critical Care Medicine (SCCM). Nesse fórum, foi proposto um novo termo - **Síndrome da Resposta Inflamatória Sistêmica (SRIS)** - para designar a reação inflamatória do organismo humano a uma série de agressões, infecciosas localizadas ou generalizadas, trauma, lesão térmica ou processos inflamatórios estéreis, adotando-se como ponto de corte para a caracterização do envolvimento sistêmico a presença de alterações (pelo menos duas) em valores de temperatura, frequência cardíaca, frequência respiratória e leucograma (BONE, 1992). O termo SRIS provém uma referência para os complexos achados que resultam de uma **ativação sistêmica da resposta imune inata, independentemente da causa** (LEVY, 2003).

De acordo com a Conferência de Consenso do ACCP-SCCM, a SRIS consiste na resposta inflamatória sistêmica a uma variedade de insultos clínicos graves, infecciosos ou não, sendo essa resposta manifestada por duas ou mais das seguintes condições:

- Temperatura > 38° C ou < 36° C
- Frequência cardíaca > 90 batimentos/min
- Frequência respiratória > 20 movimentos/min ou PaCO₂ < 32 mmHg (< 4,3 kPa) (hiperventilação)
- Contagem de leucócitos > 12.000 células/mm³, ou < 4.000 células/mm³ ou > 10% de formas jovens

Quando essa resposta está associada a uma infecção documentada, diz-se que o paciente encontra-se em *sepsis* e, se a sepsis é acompanhada de disfunção orgânica, sinais de hipoperfusão (acidose, oligúria, alteração aguda do estado mental, entre outros) ou hipotensão (PA sistólica < 90 mmHg ou redução de > 40 mmHg da linha de base, na ausência de outras causas) está caracterizada a *sepsis grave*. Por outro lado, fala-se em *choque séptico* se a sepsis grave cursa com hipotensão, a despeito de adequada reposição volumétrica, associada à presença de anormalidades da perfusão (pacientes que estão sob ação de agentes inotrópicos podem não estar hipotensos no momento em que as anormalidades da perfusão são mensuradas). Se há disfunção orgânica em que a homeostasia não pode ser mantida sem intervenção, caracteriza-se a *síndrome da disfunção de múltiplos órgãos* (BONE,1992).

Uma Conferência Internacional de Consenso em Sepsis Pediátrica, realizada em 2002 no Texas (EUA) (GOLDSTEIN, 2005), avaliaram as variáveis clínicas utilizadas para definir SRIS e disfunção orgânica são muito afetadas pelas alterações fisiológicas que ocorrem com a idade da criança. Propuseram seis grupos de idade fisiologicamente significativos para sinais vitais e dados laboratoriais idade- específicos para os critérios de SIRS, como especifica na tabela abaixo.

TABELA 52. Grupos de idade pediátrica para definições de sepsis severa

Recém-nascido	0 dias a 1 semana
Neonato	1 semana a 1 mês
Lactente	1 mês a 1 ano
Criança pré-escolar	2 a 5 anos
Criança idade escolar	6 a 12 anos
Adolescente ou adulto jovem	13 a < 18 anos

Estes grupos de idade foram determinados por uma combinação de riscos idade-específicos para infecções invasivas, recomendações de tratamento antibiótico idade-específicos e alterações fisiológicas no desenvolvimento cardiorrespiratório.

Embora as recomendações básicas de BONE et al (1992) para a definição de SRIS sejam aplicáveis à população pediátrica, taquicardia e taquipnéia são sintomas comumente presentes de muitos processos de doença pediátrica. Por conseguinte, a principal diferença na definição de SIRS entre adultos e crianças é que **o diagnóstico de SRIS pediátrica necessita que anormalidades de temperatura ou de leucócitos sejam presentes** (ou seja, SRIS não deve ser diagnosticada se um paciente pediátrico exibe somente frequências cardíacas e respiratórias elevadas) (GOLDSTEIN, 2005). Em adição, valores numéricos para cada critério necessitam ser modificados considerando a diferença fisiológica das crianças. Finalmente, bradicardia pode ser um sinal de SRIS no grupo etário de recém-nascido, mas não na criança mais velha (no qual é um evento próximo ao terminal).

TABELA 53. Definições de síndrome da resposta inflamatória sistêmica (SRIS)

SRIS
A presença de ao menos dois dos seguintes critérios, um dos quais deve ser temperatura ou contagem leucocitária anormal:
Temperatura central de $>38,5^{\circ}\text{C}$ ou $<36^{\circ}\text{C}$
Taquicardia, definida como frequência cardíaca média $>2\text{SD}$ acima do normal para a idade na ausência de estímulo externo, drogas de uso crônico ou estímulos dolorosos; ou elevação persistente inexplicável de outra maneira acima de um período de tempo de 0,5 a 4 horas ou para crianças <1 ano: bradicardia, definida como uma frequência cardíaca média $<10^{\text{th}}$ percentil para a idade na ausência de estímulo vagal externo, drogas β -bloqueadoras, ou doença cardíaca congênita; ou depressão persistente inexplicável de outra forma acima de um período de tempo de meia hora.
Frequência respiratória média $>2\text{SD}$ acima do normal para idade ou ventilação mecânica por um processo agudo não relacionado à doença neuromuscular subjacente ou sob anestesia geral.
Contagem leucocitária elevada ou deprimida para a idade (não secundária à leucopenia induzida por quimioterapia) ou $>10\%$ neutrófilos imaturos.

TABELA 53. Sinais vitais e variáveis laboratoriais idade-específicas (valores inferiores para frequência cardíaca, contagem leucocitária e pressão sanguínea sistólica estão no 5th percentil e os valores superiores para frequência cardíaca, frequência respiratória ou contagem leucocitária no 95th percentil)

Grupo etário	Frequência cardíaca Taquicardia (batimentos/min)	Frequência cardíaca Bradicardia (batimentos/min)	Frequência respiratória (respirações/minuto)	Contagem leucocitária (Leucócitos $\times 10^3/\text{mm}^3$)	Pressão sanguínea sistólica (mmHg)
0 dias a 1 sem	>180	<100	>50	>34	<65
1 sem a 1 mês	>180	<100	>40	$>19,5$ ou <5	<75
1 mês a 1 ano	>180	<90	>34	$>17,5$ ou <5	<100
2-5 anos	>140	NA	>22	$>15,5$ ou <6	<94
6-12 anos	>130	NA	>18	$>13,5$ ou $<4,5$	<105
13 a <18 anos	>110	NA	>14	>11 ou $<4,5$	<117

NA- não aplicável

Critérios para o diagnóstico da Síndrome do Extravasamento Capilar Sistêmico (SECS)

A Síndrome do Extravasamento Capilar Sistêmico (SECS) foi definido como o desenvolvimento de edema generalizado não cardiogênico incluindo derrame pleural, ascite ou anasarca, e instabilidade da pressão sangüínea necessitando reposição volêmica, de acordo com SEGHAIE et al (1996).

Foi determinada no pós-operatório independente do diagnóstico de SRIS (de acordo com os critérios supracitados) dentro das 48 horas.

TABELA 54. Diagnóstico de Síndrome da Resposta Inflamatória Sistêmica (SRIS) e Síndrome do Extravasamento Capilar Sistêmico (SECS) no pós-operatório nos pacientes operados para correção de cardiopatia congênita nos grupos I aprotinina e II controle (BONE, 1992; GOLDSTEIN, 2005; SEGHAIE, 1996).

Grupo aprotinina	Critérios principais para SRIS e/ou SECS até 48 horas (T8)	Diagnóstico SRIS até T8/ após T8	SECS
1	PS<100, VM, FC>180, T>38,5°C (T5) Anasarca / Ascite Derrame pleural	SRIS Infecção cirúrgica 29º PO Pneumonia 33ºPO	SECS
7	PS<100, FC>180 Anasarca	Pneumonia 6º PO	SECS
13	Leuc > 17500 (23600 T7)	-	-
24	Leuc > 17500 (18000 T7)	-	-
25	PS< 100, VM, leuc > 17500 (17700 T5), T > 38,5°C (após 70 h PO)	SRIS	-
32	PS<100, VM, Leuc >17500 (25300 T6) Anasarca / Ascite / Derrame pleural	SRIS	SECS
35	Leuc >17500 (20700 T5)	-	-
37	-	-	-
40	T>38,5°C (39°C 10 h PO)	-	-
45	PS<100, FC>180 Anasarca	-	SECS
Grupo controle			
3	T>38,5°C (38,8°C 14h PO)	-	-
6	PS<100, VM, T<36°C (T5 a T6)	SRIS	-
10	-	-	-
11	Leuc >17500 (18700 T7), T>38,5°C (T6,T7)	SRIS Traqueobronquite aguda 5º PO	-
12	-	-	-
34	PS<100, VM, FC >180, Leuc >17500 (23300 T7), T>38,5 (T5,T7) Anasarca / derrame pleural	SRIS Pneumonia 1º PO	SECS
36	T>38,5°C	-	-
49	Leuc >17500 (22800 T6), T<36°C (T8)	SRIS	-
53	PS<100, VM, FC>180 Anasarca / derrame pleural	- Pneumonia 4º PO	SECS

< = menor que; > = maior que; PS = pressão sistólica (mmHg); FC = frequência cardíaca (bpm); T = temperatura (°C); PO = pós-operatório; Leuc = leucócitos (células/mm³); VM = ventilação pulmonar mecânica; T5, T6, T7, T8 – tempos de coleta de sangue e de dados clínicos (vide Material e Métodos)

TABELA 55: Comparação entre indivíduos que apresentaram SIRS e/ou SECS contra os que não apresentaram dentro do grupo tratamento.

Variável	Mediana (1.º Quartil;3.º Quartil)		SIRS x Não SIRS P-valor
	SIRS e/ou SECS	Não SIRS e/ou SECS	
VM (h)	144,00 (123,00;168,00)	11,00 (3,50;19,50)	0,02
CTIP (d)	7,00 (6,00;12,00)	2,00 (2,00;3,75)	0,11
Int. Hosp (d)	9,00 (8,00;14,00)	5,00 (4,75;8,00)	0,18
Inotrópico (h)	144,00 (144,00;312,00)	48,00 (36,00;54,00)	0,02
Escore Inotrópico I	6,00 (6,00;10,00)	2,00 (1,50;2,00)	0,02
Escore Inotrópico II	35,00 (30,00;57,00)	4,50 (3,00;7,50)	0,02

TABELA 56: Comparação entre indivíduos que apresentaram SIRS e/ou SECS contra os que não apresentaram dentro do grupo controle.

Variável	Mediana (1.º Quartil;3.º Quartil)		SIRS x Não SIRS P-valor
	SIRS e/ou SECS	Não SIRS e/ou SECS	
VM (h)	72,00 (39,00;264,00)	6,00 (3,00;10,00)	0,11
CTIP (d)	5,00 (3,00;12,00)	1,80 (1,58;2,42)	0,29
Int. Hosp (d)	8,00 (7,00;16,00)	4,00 (3,00;5,75)	0,21
Inotrópico (h)	48,00 (17,00;192,00)	41,00 (31,75;55,75)	0,99
Escore Inotrópico I	2,00 (0,00;6,00)	2,00 (2,00;2,00)	0,99
Escore Inotrópico II	7,50 (0,00;30,00)	4,50 (4,00;5,00)	0,71

TABELA 57: Comparação entre indivíduos que apresentaram SIRS e/ou SECS entre os grupos tratamento e controle.

Variável	Mediana (1.º Quartil;3.º Quartil)		SIRS x Não SIRS P-valor
	Tratamento	Controle	
VM (h)	144,00 (123,00;168,00)	72,00 (39,00;264,00)	0,75
CTIP (d)	7,00 (6,00;12,00)	5,00 (3,00;12,00)	0,40
Int. Hosp (d)	9,00 (8,00;14,00)	8,00 (7,00;16,00)	0,83
Inotrópico (h)	144,00 (144,00;312,00)	48,00 (17,00;192,00)	0,21
Escore Inotrópico I	6,00 (6,00;10,00)	2,00 (0,00;6,00)	0,08
Escore Inotrópico II	35,00 (30,00;57,00)	7,50 (0,00;30,00)	0,09

TABELA 58: Comparação entre indivíduos que não apresentaram SIRS e/ou SECS entre os grupos tratamento e controle.

Variável	Mediana (1.º Quartil;3.º Quartil)		SIRS x Não SIRS P-valor
	Tratamento	Controle	
VM (h)	11,0 (3,50;19,50)	6,00 (3,00;10,00)	0,56
CTIP (d)	2,00 (2,00;3,75)	1,80 (1,58;2,42)	0,36
Int. Hosp (d)	5,00 (4,75;8,00)	4,00 (3,00;5,75)	0,46
Inotrópico (h)	48,00 (36,00;54,00)	41,00 (31,75;55,75)	0,99
Escore Inotrópico I	2,00 (1,50;2,00)	2,00 (2,00;2,00)	0,45
Escore Inotrópico II	4,50 (3,00;7,50)	4,50 (4,00;5,00)	0,99

TABELA 59. Avaliação ecoDopplercardiográfica das operações realizadas nos pacientes operados no grupos aprotinina.

PACIENTES GRUPO APROTININA	Operação realizada	PO	Resultado ecocardiográfico pós-operatório
1	ligadura canal arterial+ ventriculoseptoplastia + plastia valvar tricúspide	2º PO/ 7º PO	Desempenho sistólico ventrículos preservado. Dissinergia septal. Mínimo fluxo residual pelo "patch" SIV. Fluxo residual canal arterial. PSAP=27 mmHg. FE = 63%.
7	ligadura canal arterial + ventriculoseptoplastia + atriosseptorrafia	17º PO 2 anos PO	Hipertrofia leve VD. Septos íntegros, sem fluxo residual. Valva tricúspide competente. FE 68%. PSAP – 32 mmHg.
13	ligadura canal arterial + ventriculoseptoplastia tunelizando VE- Ao + plastia tricúspide	5º PO	"Patch" SIV com fluxo residual apical e subtricuspídeo, com gradiente VE-VD pico de 60 mmHg. FE = 51%.
24	ligadura do canal arterial + Comissurotomia valvar pulmonar	5º PO 4º mês PO	Valva pulmonar com leve espessamento folhetos, gradiente sistólico VD/TP 27 (pico) e 13 mmHg (médio). Desempenho sistólico normal dos ventrículos. FE = 64%. Gradiente sistólico VD-TP 20 mmHg. Insuf Pulm leve.
25	Ligadura PCA + Ventriculoseptoplastia tunelizando VE- Ao	8º PO	Desempenho ventrículos preservado. Dissinergia septal. Fluxo residual pelo "patch" SIV em ambas extremidades. Dilatação leve câmaras direitas. FE = 75%.
32	Ventriculoseptoplastia + remoção do segmento de bandagem da artéria pulmonar e anastomose término-terminal + fechamento FOP	14º PO	Desempenho sistólico dos ventrículos preservado. "patch" SIV sem fluxo residual.
35	ligadura PCA + fechamento "cleft" mitral + atriosseptoplastia para correção do DSAV parcial + atriosseptorrafia	5º PO 4º mês PO	Desempenho sistólico preservado dos ventrículos. Dissinergia septal. Desempenho sistólico VD deprimido grau moderado. Insuficiência valva AV esquerda moderada. Insuficiência valva AV direita leve. PSAP = 60 mmHg. HP moderada/ acentuada. SIV retificado. Septos sem fluxo residual. FE =84% Desempenho sistólico ventrículos preservados. Insuficiência moderada valva AV esquerda. Sem HP. FE = 71%.
37	ligadura canal arterial + ventriculoseptoplastia + inspeção da valva pulmonar	29º PO	Desempenho sistólico ventrículos preservado. Septos íntegros, sem "shunts". Valva pulmonar com estenose discreta, com gradiente VD-TP pico 14 e médio de 6 mmHg. FE = 67%.
40	ligadura canal arterial + ventriculoseptoplastia + atriosseptorrafia	13º PO	Desempenho ventrículos preservados. Valva pulmonar com estenose discreta, gradiente VD-TP pico 17 mmHg e médio de 9 mmHg. Pontos de fluxo pelo SIV, de 1,5 e 2,0 mm.
45	ligadura canal arterial + ampliação transanular pulmonar por 1 cm e ressecção de 2 dos 3 folhetos pulmonares e reconstrução com selo de pericárdio bovino +fechamento FOP.	2º PO	VD com hipertrofia acentuada e desempenho sistólico preservado. VSVD com hipertrofia infundibular, sem gradiente. Gradiente VD-TP residual leve, sendo 18 de pico e 9 mmHg médio. Insuf Pulm leve/moderada. Câmaras esquerdas normais.

TABELA 60. Avaliação ecoDopplercardiográfica das operações realizadas nos pacientes do Grupos Controle.

PACIENTES GRUPO CONTROLE	Operação realizada	PO	Resultado ecocardiográfico pós-operatório
3	ligadura do canal arterial + ventriculoseptoplastia + plastia valvar tricúspide	2º PO/ 5º mês PO	Desempenho sistólico preservado dos ventrículos. Dissinergia septal. CIV residual de 2-3mm, com gradiente VE-VD de 64 mmHg. PSAP = 23 mmHg. IT discreta. FE = 72%.
6	ligadura do canal arterial + ventriculoseptoplastia + atriosseptorrafia	8º PO	"Patch" SIV sem "shunt". Ventrículos preservados. PSAP = 45 mmHg.
10	clipagem do ligamento arterial + ventriculoseptoplastia + plastia valvar tricúspide	5º PO	Desempenho sistólico preservado dos ventrículos. Dilatação leve global das câmaras cardíacas. Hipertrofia concêntrica VE. "Shunt" residual pelo SIV de 1,8 mm com fluxo VE-VD. FE = 59%.
11	atriosseptorrafia	3º PO	Dilatação moderada das câmaras direitas. Septo interatrial íntegro. IT leve. PSAP = 18 mmHg. FE = 36%.
12	ligadura do canal arterial + ventriculoseptoplastia + ressecção membrana subaórtica + plastia tricúspide	3º PO 2º mês PO	Desempenho sistólico do VE no limite inferior da normalidade. Sem fluxos pelos septos. FE= 51% Desempenho sistólico VE no limite inferior da normalidade. IAo leve, com jato excêntrico. FE = 51%.
34	ligadura do canal arterial + ventriculoseptoplastia + plastia valvar tricúspide	6º PO	Septos íntegros, sem "shunts". IT leve. PSAP = 24 mmHg. FE = 70%.
36	ligadura do canal arterial + ventriculoseptoplastia + plastia valvar tricúspide	4º PO	Desempenho sistólico VE no limite inferior da normalidade. "Patch" porção alta do SIV com fluxo residual de 2mm.
49	ligadura do canal arterial + ventriculoseptoplastia + plastia valvar tricúspide	7º PO	Desempenho sistólico ventricular preservado. "Patch" porção alta do SIV com fluxo residual de 1 mm. FE = 79%.
53	ventriculoseptoplastia	16º PO	Ventrículos preservados. CIV mínima residual de 2,2 mm. IT leve. HP acentuada (PSAP = 69 mmHg). FE = 88%.

TABELA 61. Quadro descritivo das **complicações respiratórias** dos pacientes do Grupo aprotinina

<p>Derrame pleural (DP): Criança de 137 dias com síndrome de Down (caso 1), operada para correção de CIV e PCA, que desenvolveu DP direito no 2º dia PO; Criança de 408 dias (caso 32), com dois procedimentos prévios por toracotomia esquerda para correção de coarctação de aorta, operada para correção de CIV e remoção da bandagem pulmonar, que desenvolveu DP direito no 3º dia PO; em ambos os casos o derrame pleural resolveu espontaneamente em poucos dias, sem colocar dreno torácico.</p>
<p>Atelectasia pulmonar: Atelectasia pulmonar esquerda no POI da criança de 137 dias com síndrome de Down (caso 1), operada para correção de CIV e PCA, resolvido com reposicionamento da cânula endotraqueal e fisioterapia; Atelectasia base pulmonar esquerda e hiperinsuflação pulmonar direita, no 8º dia de PO da criança de 408 dias (caso 32), supramencionado, que resolveu com fisioterapia; Atelectasia da base e ápice pulmonar direito no 5º dia de PO em criança de 109 dias (caso 40), operada para correção de CIVs múltiplas, CIA e PCA, resolvido com fisioterapia; Atelectasia ápice pulmonar direito no 1º PO de criança de 33 dias (caso 45), operada para correção de EPV e PCA, que resolveu com fisioterapia. Atelectasia de terço inferior de pulmão esquerdo no 17º PO da criança de 110 dias (caso 37) operada para correção de CIV e PCA, decorrente de eventração diafragmática por paresia nervo frênico esquerdo, avaliada por fluoroscopia (movimentação paradoxal cúpula diafragmática esquerda).</p>
<p>Edema de glote levando ao estridor alto e sibilos no 1º e 2º dia de pós-operatório, na criança de 189 dias (caso 13) operada para correção de DVSVD e PCA, que resolveu com tratamento clínico (inalação com adrenalina).</p>
<p>Pneumonia: Pneumonia em base pulmonar e lobo médio do pulmão direito no 33º PO, na criança de 137 dias com síndrome de Down (caso 1), operada para correção de CIV e PCA com boa evolução após tratamento antibiótico por 14 (quatorze) dias; Pneumonia com aspecto radiográfico de velamento pulmonar direito, no 6º PO da criança de 47 dias (caso 7) operada para correção de CIV e CIA, com boa evolução com tratamento antibiótico por 8 (oito) dias; Pneumonia de ápice pulmonar esquerdo no 3º PO de criança de 408 dias (caso 32), com dois procedimentos prévios por toracotomia esquerda para correção de coarctação de aorta, operada para correção de CIV e remoção da bandagem pulmonar, com boa evolução com tratamento antibiótico por 8 (oito) dias;</p>
<p>Hipertensão pulmonar (HP) importante no 1º PO, na criança de 47 dias (caso 7), operada para correção de CIV e CIA, com medida direta de PAP média de 36 – 40 mmHg e ecocardiográfica de 50-60 mmHg, sendo iniciado óxido nítrico inalatório (NO), com redução da PAP para 27 mmHg. No 5º PO, ocorreu efeito rebote após interrupção do NO, com aumento da PAP média para 50 mmHg. Resolução da HP com suspensão do NO no 9º PO.</p>
<p>Hipoxemia aguda por distúrbio ventilatório: Episódio de hipoxemia, dificuldade ventilatória e instabilidade hemodinâmica, no 1º PO de criança de 86 dias com síndrome de Pierre-Robin, operada para correção de DVSVD e PCA (caso 25), com troca de tubo endotraqueal e reintubação com auxílio de fibroscópio, com melhora do quadro respiratório e hemodinâmico; Episódio de hipoxemia, choque e FC de 80, atividade elétrica sem pulso e parada cardíaca, no 4º PO de criança de 408 dias (caso 32) (com dois procedimentos prévios por toracotomia esquerda para correção de coarctação de aorta), operada para correção de CIV e remoção da bandagem pulmonar, procedido massagem cardíaca externa, com reversão imediata. Observou-se secreção pulmonar obstrutiva da cânula endotraqueal.</p>

TABELA 62. Quadro descritivo das **complicações respiratórias** dos pacientes do Grupo Controle:

<p>Derrame pleural bilateral discreto no PO imediato em criança de 132 dias (caso 53) operada para correção de CIV, que evoluiu com derrame pleural importante no 1º PO, que regrediu progressivamente com tratamento clínico.</p>
<p>Atelectasia pulmonar direita no 10º PO, em criança de 132 dias (caso 53) operada para correção de CIV, com boa evolução com fisioterapia.</p>
<p>Pneumonia: Pneumonia no 1º PO, em criança de 63 dias (caso 34) operada para correção de CIV e CIA, caracterizada por velamento pulmonar direito à radiografia de tórax, sendo iniciado antibioticoterapia; no 4º PO evoluiu com velamento pulmonar esquerdo e apagamento do seio costofrênico direito à radiografia de tórax, sendo mantido tratamento até 15º PO. No 20º PO, evolução com taquidispnéia e necessidade de cateter de oxigênio suplementar por nova pneumonia hospitalar, sendo que na tomografia de tórax foram demonstradas bronquiectasias e padrão de vidro fosco. No 3º mês de PO, confirmou-se bronquiolite obliterante. Pneumonia com velamento de ápice pulmonar direito à radiografia de tórax, no 4º PO de criança de 132 dias (caso 53) operada para correção de CIV, com boa evolução com tratamento antibiótico por 10 dias.</p>
<p>Traqueobronquite aguda bacteriana no 5º PO da criança de 242 dias (caso 11) operada para correção de CIA, com boa evolução após tratamento com antibiótico.</p>
<p>Hipertensão pulmonar (HP): Hipertensão pulmonar no 1º PO da criança de 63 dias (caso 34) operada para correção de CIV e CIA, sendo iniciado óxido nítrico (NO), com boa evolução e resolução no 6º PO. Hipertensão pulmonar no PO imediato, na criança de 132 dias (caso 53) operada para correção de CIV, com medida de PAP média de 40 mmHg, sendo iniciado NO, com resolução no 9º PO.</p>

TABELA 63. Quadro descritivo das **complicações neurológicas** que ocorreram apenas nos pacientes do Grupo Controle:

Agitação psicomotora e sonolência no PO imediato, na criança de 256 dias (caso 3), operada para correção de CIV, que apresentou boa evolução e regressão no 1º PO.
Crise convulsiva parcial complexa no PO imediato, na criança de 77 dias (caso 49) operada para correção de CIV e PCA, com tremores, movimentos repetitivos de face, lábio inferior e língua, sendo iniciado e mantido com anticonvulsivante após a alta hospitalar.
Crise convulsiva generalizada tônico-clônica de membros superiores, 2 episódios, no 12º PO, em criança de 132 dias operada para correção de CIV, sendo investigada com eletroencefalograma, demonstrando desorganização difusa de base sem paroxismos secundária à anóxia perioperatória, com ultrassonografia de crânio normal, sendo tratada com anticonvulsivante, não tendo mais episódios.

TABELA 64. Quadro descritivo das **complicações cardíacas** que ocorreram nos pacientes dos Grupos Aprotinina e Controle

Grupo Aprotinina
Bloqueio AV total no 5º PO, em criança de 408 dias (caso 32) com dois procedimentos prévios por toracotomia esquerda para correção de coarctação de aorta, operada para correção de CIV e remoção da bandagem pulmonar, sendo necessário marcapasso provisório, com reversão espontânea no 8º PO.
Episódios de bradicardia no 4º PO, em criança de 86 dias (caso 25) operada por DVSVD e PCA, provavelmente associada à hipotermia, com boa evolução.
Grupo Controle
Taquicardia supraventricular paroxística (TSVP) no PO imediato, com Fc de 240 bpm e hipotensão, com reversão espontânea, na criança de 37 dias (caso 6) operada para correção de CIV, CIA e PCA. No 1º PO apresentou novo episódio de TSVP com Fc de 250, revertido com adenosina.

TABELA 65. Quadro descritivo das **complicações hemorrágicas** que ocorreram apenas nos pacientes do Grupo Controle:

Sangramento pelo dreno mediastinal no PO imediato, na criança de 37 dias (caso 6) operada para correção de CIV, CIA e PCA, necessitando transfusão de concentrado de plaquetas, com boa evolução.
Sangramento pelo cateter de veia jugular e orifícios de punção no PO imediato, em criança de 1468 dias (caso 12), operada para correção de CIV e membrana subaórtica, necessitando transfusão de concentrado de plaquetas.

TABELA 66. Quadro descritivo das **complicações da ferida cirúrgica (esternotomia)** que ocorreram nos pacientes dos Grupos Aprotinina e Controle

Grupo Aprotinina
Infecção superficial de pele e tecido celular subcutâneo da ferida cirúrgica da esternotomia , com saída de secreção amarelada no 29º PO, em criança de 137 dias com síndrome de Down (caso 1), operada para correção de CIV e PCA, com cultura de secreção positiva para estafilococo "aureus", sensível à vancomicina.
Saída de secreção serosanguinolenta pelo terço distal da ferida cirúrgica da esternotomia no 3º PO, em criança de 109 dias (caso 40), operada para correção de CIVs múltiplas, CIA e PCA, evoluindo no 5º PO com deiscência de pele de cerca de 2 cm, sem sinais de infecção, crepitação da esternotomia. No 7º PO, apresentou deiscência da ferida cirúrgica , de pele, subcutâneo e deiscência parcial da esternotomia, com presença de fibrina, sem secreção purulenta, sendo reoperado para limpeza e fechamento do tórax. Boa evolução, sendo que no 40º PO apresentou granuloma de cicatriz cirúrgica com secreção serosanguinolenta.
Grupo Controle
Infecção superficial de ferida cirúrgica no 6º PO, em criança de 63 dias (caso 34) operada para correção de CIV e CIA, sendo tratada com antibioticoterapia e tratamento local, com boa evolução.
Pseudoartrose de esterno detectado no 3º Mês de PO, em criança de 185 dias (caso 36), operada para correção de CIV e PCA.

TABELA 66. Quadro descritivo de **outras complicações** que ocorreram apenas nos pacientes do Grupo Aprotinina

Monilíase oral diagnosticada no 17º PO em criança de 47 dias (caso 7) operada para correção de CIV e CIA.
Lesões fúngicas de pele, candidíase oral e perineal , com hemocultura negativa para fungos, em criança de 408 dias (caso 32) (com dois procedimentos prévios por toracotomia esquerda para correção de coarctação de aorta), operada para correção de CIV e remoção da bandagem pulmonar, tratada com anfotericina B, com boa evolução.

TABELA 67. Quadro descritivo dos pacientes dos grupos Aprotinina e Controle que evoluíram com queda da depuração de creatinina abaixo de 50 ml/min/1,73 m² após 2º dia pós-operatório.

Grupo Aprotinina
<p>Caso 7, criança de 47 dias e 3450g de peso, operada para correção de CIV e CIA, que evoluiu no pós-operatório com choque e anasarca, necessidade de ventilação mecânica prolongada por 264 horas, óxido nítrico por 216 horas devido hipertensão pulmonar, e de inotrópicos por 312 horas, com escore inotrópico I de 6 e escore inotrópico II de 55, nas 48 horas após administração de protamina (T8) (adrenalina e dopamina). No 2º PO apresentou depuração de creatinina estimada de 45,9 ml/min/1,73 m², que evoluiu do 3º ao 5º PO com depuração de 32,78 ml/min/ 1,73 m². No 6º PO apresentou pneumonia à direita, sendo iniciado antibioticoterapia. A depuração creatinina recuperou-se no 8º PO quando atingiu 57,37 ml/min/ 1,73 m².</p>
<p>Caso 40, criança de 109 dias e 3650 g de peso, operada para correção de CIVs múltiplas, que evoluiu no pós-operatório com necessidade de ventilação mecânica por 24 horas e de uso de inotrópicos por 72 horas, com escore inotrópico I e II de 2 e 5, respectivamente, após 48 horas da administração da protamina (T8) (dopamina). No 1º PO apresentou depuração de creatinina de 40,5 ml/min/ 1,73 m², que normalizou no 3º PO atingindo valor estimado de 81 ml/min/ 1,73 m², acima do registrado no pré-operatório (60,75 ml/min/ 1,73 m²).</p>
<p>Caso 45, criança de 33 dias e peso de 3600g, operada para correção de EPV e PCA, que evoluiu no pós-operatório com anasarca, choque e necessidade de ventilação mecânica por 48 horas e de uso de inotrópicos por 120 horas, com escore inotrópico I e II de 6 e 40, respectivamente, após 48 horas da administração de protamina (adrenalina, dopamina). No 2º PO e 3º PO apresentou depuração de creatinina de 38,25 e 32,78 ml/min/ 1,73 m², recuperando no 5º PO, atingindo 45,9 ml/min/1,73 m². No 7º PO apresentava ainda depuração de creatinina estimada de 32,78 ml/min/ 1,73 m².</p>
Grupo Controle
<p>Caso 34, criança de 63 dias e peso de 2890g, operada para correção de CIV, CIA e PCA, que evoluiu no pós-operatório com anasarca, choque e necessidade de ventilação mecânica por 312 horas, óxido nítrico por 144 horas para tratamento de hipertensão pulmonar e de uso de inotrópicos por 192 horas, com escore inotrópico I e II de 6 e 30, respectivamente, após 48 horas da administração da protamina (T8) (dopamina, adrenalina). No 1º PO apresentou pneumonia direita, no 4º PO velamento pulmonar esquerdo e no 6º PO infecção ferida cirúrgica. Do 1º ao 3º PO apresentou depuração de creatinina de 45 ml/min/ 1,73 m², que recuperou no 4º dia de PO, com valor estimado de 56,25 ml/min/ 1,73m², atingindo valores plenamente normais no 7º e 8º PO, com valores de 75 e 112,5 ml/min/ 1,73m², respectivamente,</p>
<p>Caso 53, criança de 132 dias e peso de 4520g, operada para correção de CIV, que evoluiu no pós-operatório com choque, anasarca, derrame pleural importante bilateral e congestão pulmonar. Necessitou ventilação mecânica por 264 dias, óxido nítrico por 192 horas para tratamento de hipertensão pulmonar, uso de inotrópicos por 264 horas, com escore inotrópico I e II de 6 e 52, respectivamente, após 48 horas da administração da protamina (adrenalina, dopamina). No 4º PO apresentou pneumonia direita. No 1º e 2º PO, o paciente apresentou depuração de creatinina estimada de 36,64 e 32,06 ml/min/ 1,73 m², sendo que foi esta criança que apresentou oligo-anúria importante. A partir do 4º PO apresentou valor estimado de 42,75 ml/min/ 1,73 m², sendo observado no 8º PO depuração de creatinina ainda de 36,64 ml/min/ 1,73 m².</p>

ANEXO IV

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

Introdução

Prezado(a) senhor(a), sou o pesquisador responsável pelo trabalho científico **“Influência do uso da aprotinina na resposta inflamatória sistêmica à circulação extracorpórea (CEC) em crianças operadas por cardiopatia congênita”**, para obtenção do título de Doutor pela FMRP-USP.

Seu filho(a) foi internado e será operado do coração, para corrigir o defeito cardíaco com que ele(a) nasceu. Como toda operação, apresenta risco de complicações. Essas complicações podem ser devidas ao defeito do coração da criança, à cirurgia, à anestesia ou às alterações tipo inflamação após a cirurgia, por causa da máquina coração- pulmão que usamos em todos as operações, para corrigir este tipo de defeito cardíaco do seu filho(a). Esta inflamação pode afetar os pulmões ("encharcar" de água), o coração ("bate" mais fraco), os rins ("parar de urinar") e todo o corpo (fica "inchado").

Já utilizamos várias maneiras de modificar esta inflamação como deixar o sangue diluído, controlar mais a coagulação do sangue, o uso de tubos menores e de máquinas coração-pulmão muito pequenas e, ainda, utilizando ou não medicações como a aprotinina (Trasylol) e o corticóide nestas crianças operadas, para reduzir a inflamação.

Por esse motivo estamos procurando detectar e tratar melhor esta inflamação nestas crianças operadas. Para isso, estamos fazendo esta pesquisa científica e gostaríamos de contar com a participação de seu filho(a).

Como será feito o estudo?

O trabalho será feito coletando-se informações sobre as condições da criança antes e depois da cirurgia, os medicamentos utilizados, as complicações que surgiram, o tipo e a duração da cirurgia, dados que constam na ficha de descrição da operação pelo cirurgião, da ficha de anestesia e do CTI pediátrico, dos resultados dos exames da criança e também das amostras de sangue colhidas para dosagem de substâncias.

O uso da medicação aprotinina (Trasylol), cuja ação é diminuir o sangramento e a inflamação causada pela operação e pelo uso da máquina coração-pulmão, além de outras medidas, como o uso de corticóide, depende da decisão do cirurgião e do anestesista, de acordo com a necessidade de cada paciente, sendo já procedimentos de rotina.

O estudo também observará a evolução do seu filho durante o tratamento no hospital, e usará uma série de informações sobre sua condição de saúde durante o tratamento. Nenhum outro procedimento diferente da rotina daqueles normalmente necessários para o tratamento de sua doença ou das complicações relacionados à doença ou à cirurgia é feito por causa do estudo.

Existem riscos para os participantes do estudo?

Não há diferença entre os participantes do estudo e aqueles não-participantes. A utilização ou não da medicação chamada aprotinina (Trasylol) será de acordo com a decisão do cirurgião em conjunto com o anestesista. Tudo isto não trará prejuízo ou riscos à criança operada. Os riscos de reações tipo alergia, se foi utilizada a aprotinina, são baixos, sendo uma medicação segura.

Quais os benefícios do estudo?

O tratamento de seu filho não será em nada alterado e o conhecimento adquirido poderá ajudar e beneficiar outras crianças operadas no futuro, com o mesmo problema do seu (sua) filho(a). Não haverá benefícios diretos para a criança com os resultados desta pesquisa mas apenas os benefícios do tratamento com a operação, o que já foi o programado.

Sou obrigado a participar do estudo?

O(a) senhor(a) tem a liberdade e o direito de autorizar ou não a participação de seu filho(a) nesta pesquisa e, mesmo após concordar, retirar o consentimento em qualquer momento ou fase da pesquisa, com a garantia de que não vai haver paralização e nenhum prejuízo ao tratamento e seus cuidados no Hospital das Clínicas de Ribeirão Preto. O tratamento será exatamente o mesmo daqueles pacientes que participam ou não do estudo.

A identidade de meu filho será preservada?

Os resultados da pesquisa serão tornadas públicas, com publicação inclusive em revistas científicas, sejam elas favoráveis ou não. Assumo o compromisso de que não vai haver divulgação pública dos dados pessoais (nome da criança, dos pais, registro, endereço) que possa identificar a criança ou os pais. Está garantido o sigilo que assegura a privacidade das crianças quanto aos dados confidenciais envolvidos na pesquisa.

Em nenhum momento durante a realização do estudo, ou durante a divulgação dos resultados do estudo, o seu filho terá a identidade revelada.

Quem é o responsável pelo estudo?

O responsável é o médico Cesar Augusto Ferreira, pós-graduando do departamento de Cirurgia e Anatomia, em conjunto com o médico Fábio Carmona, pós-graduando do Departamento de Puericultura e Pediatria, do Hospital das Clínicas da FMRP-USP. Será orientado pelo Prof. Dr. Walter Villela de Andrade Vicente, docente da Disciplina de Cirurgia Torácica e Cardiovascular do Departamento de Cirurgia e Anatomia.

Indenizações

O(a) senhor(a) tem o direito de solicitar indenização nos termos da lei Brasileira vigente caso ache que a participação neste estudo o tenha prejudicado ou a seu filho de alguma maneira.

Não está prevista nenhuma forma de compensação ou remuneração pela participação no estudo.

Informações adicionais

A qualquer momento o(a) senhor(a) poderá solicitar esclarecimentos adicionais sobre a participação no estudo ou sobre o tratamento utilizado. Em caso de dúvidas, durante ou após a participação no estudo, você ou qualquer membro de sua família poderá contatar o responsável pelo estudo ou a equipe da Disciplina de Cirurgia Torácica e Cardiovascular ou o Centro de Terapia Intensiva Pediátrica do Hospital das Clínicas da FMRP-USP, pessoalmente ou pelos telefones (16) 6022497 e (16) 6022577.

Autorização para inclusão no estudo

Eu, _____, RG nº: _____ após ler este documento pessoalmente, e receber todas as informações necessárias e ter minhas dúvidas esclarecidas, e tendo conhecimento de todos os meus direitos abaixo relacionados, concordo e autorizo voluntariamente a participação de meu filho (a)

_____ no estudo **“Influência do uso da aprotinina na resposta inflamatória sistêmica à circulação extracorpórea (CEC) em crianças operadas por cardiopatia congênita acianótica”**.

- 1) A garantia de receber a resposta a qualquer pergunta ou esclarecimento a qualquer dúvida acerca dos procedimentos, riscos, benefícios e outros relacionados com a pesquisa e o tratamento a que serei submetido;
- 2) A liberdade de retirar meu consentimento a qualquer momento e deixar de participar no estudo sem que isso traga prejuízo à continuação dos cuidados e tratamento da criança;
- 3) A segurança de que meu filho(a) não será identificado(a) e que será mantido o caráter confidencial da informação relacionada com a privacidade da criança e a minha;
- 4) O compromisso de me proporcionar informação atualizada durante o estudo, ainda que esta possa afetar minha vontade de continuar concordando com a participação;
- 5) A disponibilidade de tratamento médico e indenização que legalmente teria direito, por parte da Instituição à Saúde, em caso de danos que a justifiquem, diretamente causados pela pesquisa.

Tenho ciência do exposto acima e das questões esclarecidas pelo médico que subscreve este documento.

Ribeirão Preto, ____ de _____ de _____.

Responsável pela criança

RG.:

Cesar Augusto Ferreira

Investigador

Assinatura

Assinatura

Testemunha

Assinatura