

Complicações da Circulação Extracorpórea

23

A circulação extracorpórea, em virtude da sua complexidade, da multiplicidade de componentes mecânicos e das suas interações com o sangue é capaz de produzir uma grande variedade de alterações no organismo humano. Essas alterações, conforme as circunstâncias em que ocorrem, podem ser classificadas como acidentes ou como complicações. Acidentes e complicações, algumas vezes são nitidamente distintos. Outras vezes, entretanto, a distinção entre ambos não é tão clara. Acidentes e complicações podem cursar intimamente relacionados e, não raramente, um acidente é precursor de uma complicação. A complicação traz consigo a característica da imprevisibilidade, do mesmo modo que o acidente. Entretanto, poucas vezes ela surge subitamente, sem sinais indicativos da sua iminente ocorrência. Esse curso é mais característico dos acidentes. Um acidente é um acontecimento casual, fortuito e inesperado, enquanto uma complicação pode ser conceituada como um acontecimento ou processo patológico que ocorre durante a evolução de uma doença ou de uma terapia, ligado ou não a ela e capaz de agravar a evolução clínica e, em consequência, o prognóstico do paciente.

No presente capítulo, vamos tratar das

complicações que mais frequentemente ocorrem nos pacientes submetidos à circulação extracorpórea, independente da sua relação com eventuais acidentes. Um bom exemplo é o caso das embolias aéreas. Vamos examinar as possíveis causas e consequências das complicações e descrever, quando possível, o modo pelo qual elas podem ser minimizadas, tratadas ou, de preferência, eliminadas.

Apesar das diferenças determinadas pelos grupos etários e pela grande variedade das patologias existentes, as complicações habitualmente produzem grandes desvios da fisiologia, seja logo após a saída de perfusão ou nas primeiras horas de pós-operatório. Independente da natureza ou da severidade das complicações, o principal objetivo da equipe é restaurar o equilíbrio funcional do organismo, acelerar a convalescença e promover a reintegração do indivíduo às suas atividades habituais.

Diversos sistemas do organismo podem ser afetados pela circulação extracorpórea e apresentar complicações que, de um modo geral, surgem imediatamente após a operação ou na unidade de terapia intensiva. Mais raramente, uma complicação surge após o quinto ou o sétimo dia de pós-operatório. Avaliações frequentes das

funções de todos os sistemas são fundamentais para a identificação de complicações já instaladas ou de pequenos desvios que, se não corrigidos, poderão desenvolver alterações severas e de difícil reversão.

A circulação extracorpórea apresenta alguns fatores de risco, como por exemplo, a sua duração. Apesar do nível de sofisticação da aparelhagem modernamente em uso, quanto maior o tempo de circulação extracorpórea tanto maiores serão as chances de ocorrerem complicações^[1]. Outros fatores de risco são ligados às características próprias dos pacientes, como a idade. A facilidade de desenvolver complicações é maior nos pacientes idosos e nas crianças com idade inferior a 3 meses^[2]. Além disso, as complicações costumam ser mais frequentes e mais severas nos pacientes portadores de lesões múltiplas ou complexas, em comparação com os portadores das lesões mais simples.

Uma ampla variedade de complicações foi descrita em relação com os eventos da circulação extracorpórea. A nossa discussão vai priorizar as complicações de aparecimento mais imediato, cuja relação de causa e efeito com a perfusão é mais evidente.

A experiência mostra que as principais complicações que ocorrem nos pacientes submetidos à circulação extracorpórea são as hemorragias, o baixo débito cardíaco, as arritmias cardíacas, a insuficiência respiratória, a insuficiência renal, as alterações neurológicas ou neuropsiquiátricas, as alterações hidroeletrólíticas, as alterações abdominais e outras, mais raramente observadas. Vamos rever as principais com-

plicações separadamente, apenas para efeito descritivo, sem esquecer que, muitas vezes, elas podem ocorrer simultaneamente ou podem estar relacionadas à uma etiologia comum. Esse é o caso, por exemplo, do baixo débito cardíaco produzido pela ocorrência de arritmias atriais ou ventriculares, secundárias à inadequada proteção do miocárdio, para citar apenas um dos inúmeros exemplos possíveis.

HEMORRAGIAS

O contato do sangue com as diversas superfícies dos circuitos da perfusão constitui um forte estímulo a uma série de eventos que determinam a ativação dos sistemas de coagulação e fibrinolítico, dentre outros. O sangue heparinizado não coagula, devido à inibição das últimas etapas da cascata da coagulação; as etapas iniciais, contudo, não são inibidas pela heparina. Outros fatores como a hemodiluição, a hipotermia, o trauma da perfusão, a interação das plaquetas com as superfícies não endoteliais dos circuitos, a deposição do fibrinogênio, a redução do número e da atividade das plaquetas circulantes e a liberação de um número de substâncias ativadoras das plaquetas formam um conjunto de fatores capazes de determinar a ocorrência de distúrbios da hemostasia e da coagulação. A simples neutralização da heparina circulante, mediante a administração de doses adequadas de protamina não restaura imediatamente as funções hemostáticas dos pacientes submetidos à circulação extracorpórea. A recuperação da atividade hemostática é apenas parcial. A sua restauração é frequentemente sub-

ótima e, às vezes, extremamente difícil, resultando em perdas sanguíneas de magnitude variável^[3,4].

Todos os pacientes submetidos à circulação extracorpórea apresentam sangramento nas primeiras horas que seguem o procedimento. A drenagem decresce rapidamente e, após 3 a 6 horas, torna-se mínima e predominantemente serosa, na maioria dos pacientes. Em geral, um paciente adulto perde entre 400 e 1000 ml de sangue nas primeiras 24 horas após a operação. O volume drenado, entretanto, varia com uma série de fatores, dentre os quais os níveis de hipotermia, a duração da perfusão, a complexidade das lesões existentes e o uso pré-operatório de agentes anticoagulantes ou inibidores plaquetários. Algumas vezes a hemorragia é de causa cirúrgica e a revisão das linhas de sutura ou das áreas de dissecação mostra os pontos de sangramento. Mais frequentemente, a hemorragia é difusa e sua causa reside na atuação síncrona de múltiplos fatores que afetam a hemostasia e a coagulação. A drenagem que excede a 3 ml/Kg/hora, durante as três primeiras horas, deve alertar a equipe cirúrgica. Valores mais elevados podem indicar a necessidade de revisão cirúrgica imediata. Isso ocorre em aproximadamente 5-10% dos pacientes operados^[5].

A circulação extracorpórea é responsável pela produção de uma resposta inflamatória em todos os pacientes. O sangramento pós perfusão que não tem origem mecânica, representa um somatório de causas que incluem a intensidade da resposta inflamatória sistêmica e as alterações dos componentes responsáveis pela he-

mostasia e coagulação. A prevenção ou a atenuação da resposta inflamatória pode contribuir para minimizar as perdas sanguíneas que ocorrem imediatamente após a circulação extracorpórea^[6].

Os principais fatores da perfusão capazes de acentuar as perdas sanguíneas são o trauma (roletes mal calibrados, aspiração excessiva, resfriamento ou reaquecimento muito rápidos, circuitos com excesso de curvas ou dobras), a desnaturação de proteínas, transfusões múltiplas, hemodiluição acentuada e hipotermia profunda.

A prevenção das perdas sanguíneas depende da ação conjunta da equipe cirúrgica. A hemostasia cuidadosa, desde a abertura do tórax, o uso criterioso da aspiração durante a perfusão, a calibração das bombas, a manutenção dos gradientes térmicos e pressóricos dentro dos limites aceitáveis são fatores que minimizam o trauma da perfusão. A administração criteriosa da heparina e a monitorização da resposta anticoagulante, até os cálculos da quantidade de protamina para a sua neutralização são fatores que não devem ser subestimados. É prática corrente a administração de agentes antifibrinolíticos que, comprovadamente, reduzem as perdas sanguíneas em mais de 50%. A aprotinina, o ácido tranexâmico e o ácido epsilon amino-caproico são os agentes mais usados para inibir a ação das substâncias fibrinolíticas, especialmente a trombina, liberadas durante a perfusão^[7].

USO PROFILÁTICO DE ANTIFIBRINOLÍTICOS

A circulação extracorpórea expõe o sangue ao contacto com uma variedade de

superfícies de diferentes texturas e materiais e os efeitos da circulação artificial do sangue sobre os sistemas de hemostasia e da coagulação ainda não são inteiramente conhecidos. A circulação extracorpórea, invariavelmente, se acompanha de uma peculiar tendência ao sangramento que, em muitos casos pode persistir e determinar perdas sanguíneas volumosas.

O sangue aspirado do campo cirúrgico e retornado ao circuito extracorpóreo inclui uma série de outros elementos, tais como, a tromboplastina tissular, fragmentos de coágulos, soro, fragmentos de gordura e outros tecidos, restos de material de sutura e resíduos de materiais estranhos. O sangramento pós-perfusão pode ser devido à deficiente hemostasia mecânica ou aos distúrbios da hemostasia, da coagulação e da fibrinólise. A ocorrência de fibrinólise, como componente importante do distúrbio hemorrágico associado à circulação extracorpórea é conhecida de longa data.

A heparina possui uma série de propriedades farmacológicas que a tornam o anticoagulante ideal para a circulação extracorpórea, especialmente devido ao início de ação muito rápido, em seguida à administração venosa. Além disso, a meia vida curta e dependente da dose, bem como a disponibilidade de um antídoto específico (protamina) são propriedades adicionais de grande importância. A monitorização do seu efeito é relativamente simples e precisa, mediante o emprego de um ativador da coagulação (celite ou caolim). Entretanto, a heparina também tem efeitos indesejáveis, dentre os quais ressaltam o con-

sumo de antitrombina III e o estímulo da agregação plaquetária.

Após a neutralização da heparina pela protamina, os pacientes submetidos à circulação extracorpórea não recuperam imediatamente e completamente as funções dos sistemas de hemostasia e coagulação; ao contrário, sua normalização ocorre no período de algumas horas, durante as quais existe sangramento contínuo, de intensidade variável, pelos drenos torácicos ou do mediastino. O volume da drenagem, nas condições habituais, decresce a cada hora consecutiva e torna-se mínimo e de aspecto seroso, em cerca de 8 a 12 horas^[8,9].

Aproximadamente 10 a 20% dos pacientes submetidos à circulação extracorpórea (adultos e crianças), apresentam sangramento excessivo no pós-operatório imediato. Desses, cerca da metade, necessitam re-exploração cirúrgica precoce, em razão de sangramento persistente, tampouco de sangramento cardíaco ou acúmulo de coágulos no mediastino^[10,11]. Os riscos associados à transfusão de sangue e seus derivados incentivaram a pesquisa de agentes farmacológicos capazes de reduzir as perdas sanguíneas em consequência do emprego da circulação extracorpórea.

FIBRINÓLISE

A fibrinólise constitui um importante mecanismo protetor do organismo contra a formação excessiva de trombos, ao modular as ações conjuntas dos sistemas de hemostasia e da coagulação. A lise da fibrina é resultado da ação da plasmina, uma enzima proteolítica produzida pelo fígado, que circula sob a forma inativa de

plasminogênio. Quando ativadas, as moléculas do plasminogênio unem-se aos pares, originando o agente ativo, a plasmina.

A ativação do plasminogênio para formar a plasmina pode ocorrer em consequência de dois tipos de estímulos. O primeiro corresponde à atuação do ativador fisiológico, conhecido como t-PA (tissue plasminogen activator – ativador tissular do plasminogênio) [12, 13]. O t-PA é produzido pelas células endoteliais e a sua liberação pode ser estimulada por diversos fatores, inclusive a administração de certas drogas como a desmopressina e a heparina. O t-PA acelera a atividade da plasmina cerca de mil vezes, na presença de fibrina. Seu efeito é restrito à vizinhança dos coágulos, evitando a ativação do plasminogênio circulante. O segundo tipo de estímulo para a formação da plasmina consiste na ativação do plasminogênio pelo fator XII do sistema de coagulação (fator de contato ou fator Hageman). Essa ativação independe da presença do t-PA e também pode ocorrer em resposta à presença de outros ativadores semelhantes ao fator XII, como a pré-caliceína ou a próuroquinase [14].

A plasmina fragmenta as moléculas de fibrina, gerando diversas substâncias, genericamente denominadas fragmentos ou produtos da degradação da fibrina. Na circulação sistêmica, a plasmina também hidroliza o fibrinogênio, os fatores V e VIII, o complemento e diversos hormônios.

Os produtos resultantes da degradação da fibrina podem interferir com a formação de mais fibrina à partir dos fragmentos do fibrinogênio. Se a fibrinólise

é acentuada, este mecanismo pode impedir a formação subsequente de coágulos. A dosagem dos produtos da degradação da fibrina no sangue permite o diagnóstico da fibrinólise [15].

O plasma contém duas proteínas, a antiplasmina e a macroglobulina alfa1, que se ligam à plasmina circulante, bloqueando os seus efeitos sobre a fibrina. Se a liberação do t-PA superar a capacidade de neutralização da antiplasmina e da macroglobulina alfa1, a plasmina livre poderá destruir o fibrinogênio do sangue (fibrinogénólise) [16, 17].

A atividade fibrinolítica intensa, em resposta à formação e retenção de coágulos, pode liberar grande quantidade de produtos de degradação da fibrina e causar hemorragias, como ocorre nas coagulopatias de consumo.

ALTERAÇÕES PRODUZIDAS PELA C.E.C.

Os mecanismos da hemostasia, da coagulação e da fibrinólise atuam em sincronia com o endotélio vascular, para impedir a perda de sangue do sistema circulatório e a formação de trombos no seu interior. O endotélio vascular constitui a única superfície verdadeiramente não trombogênica conhecida, em virtude de suas propriedades particulares que incluem a capacidade de sintetizar prostaciclina, t-PA e outros compostos químicos complexos. Todas as demais células e superfícies estimulam a coagulação. Nas fases iniciais de uma cirurgia cardíaca, durante a abertura do tórax, as disseções do mediastino e as canulações aórtica e atrial, a via extrínseca dos mecanismos de coagulação

é ativada, pela liberação de tromboplastina tissular e outros produtos dos tecidos e do endotélio vascular.

A circulação extracorpórea determina o contato do sangue com as superfícies dos oxigenadores e circuitos. Este contato ativa o fator XII, que desencadeia a via intrínseca da coagulação, independente da presença da heparina. O fator XII também estimula a produção de plasmina. O contato com as superfícies dos oxigenadores, reservatórios e circuitos, a hemodiluição, a hipotermia e a liberação de agentes vasoativos produzem alterações das plaquetas, das proteínas da coagulação e do sistema fibrinolítico. Dessas alterações resulta a peculiar tendência ao sangramento da CEC ^[10, 11, 16].

ANTIFIBRINOLÍTICOS NA C.E.C.

A ocorrência de fibrinólise em associação com a circulação extracorpórea é conhecida desde os anos sessenta. As intervenções de natureza farmacológica na prevenção do sangramento pós-perfusão, baseiam-se na administração de diversos agentes ^[18], dos quais os mais eficazes parecem ser o inibidor das proteases aprotinina e os análogos da lisina, como o ácido epsilon-aminocaproico e o ácido tranexâmico.

A primeira sugestão do uso da aprotinina em cirurgia cardíaca foi de Tice, em 1964 ^[19]. Não foi demonstrado efeito significativo porque a droga foi usada em doses baixas para o tratamento da hemorragia e não na sua profilaxia, como nos dias atuais. Além da aprotinina, o ácido epsilon aminocaproico e o ácido tranexâmico tem

sido usados na prevenção da atividade fibrinolítica, durante a CEC. O custo da aprotinina é elevado, em relação aos outros agentes antifibrinolíticos. A comparação dos seus benefícios pode auxiliar na seleção do agente mais indicado para o uso profilático de rotina.

APROTIMINA

A aprotinina é um inibidor de proteases séricas extraído do pulmão bovino, com peso molecular de 6512 Daltons, capaz de inibir a tripsina, quimotripsina, plasmina, t-PA e a calicreina. A aprotinina é um antifibrinolítico natural de natureza proteica; é um polipeptídeo básico isolado do pulmão bovino. Suas quantidades são expressas em unidades. A aprotinina, como toda molécula proteica pode causar anafilaxia, embora sua incidência seja bastante baixa, de aproximadamente 1 caso para cada 1.000 indivíduos tratados com a droga.

A inibição da calicreina parece ser o fator responsável pelo prolongamento do tempo de coagulação ativado, que se observa quando se administra a aprotinina durante a perfusão. A substituição do celite por outro ativador, como o caolim permite a determinação do TCA na presença da aprotinina ^[10]. A aprotinina também inibe a agregação plaquetária induzida pelo colágeno, pela epinefrina, o ADP, o ácido aracdônico e a trombina *in vitro*.

O Trasyloil é produzido pelo laboratório Bayer e a preparação contém 10.000 UIK (unidades inibidoras de calicreina) equivalentes a 1,4 mg, em cada 1 ml. da solução. Esta é apresentada em frascos de 100 ml (1.000.000 UIK)

e de 200 ml (2.000.000 UIK).

Recomenda-se avaliar o potencial de reações alérgicas ao produto, pela administração de uma dose-teste de 1 ml (10.000 UI) EV, 10 minutos antes da administração do produto. Nos casos de pacientes que já receberam aprotinina recomenda-se administrar um agente anti-histamínico, antes da administração do produto.

MECANISMO DE AÇÃO DA APROTININA

A aprotinina exerce os seus efeitos sobre o sangramento mediante três vias principais. A primeira via é representada pela inibição da atuação da plasmina estimulada pelo t-PA. Uma segunda via consiste na inibição da atuação da caliceína estimulada pelo fator XII. A caliceína estimula o complemento e os neutrófilos do sangue periférico. A terceira via de atuação da aprotinina consiste na preservação das glicoproteínas das membranas das plaquetas, responsáveis pela adesividade. A aprotinina impede a perda de adesividade das plaquetas. Há fortes evidências de que a aprotinina também minimiza a expressão de glicoproteínas pró-inflamatórias que participam da resposta inflamatória sistêmica do organismo. Os mecanismos de atuação da aprotinina ainda são objeto de estudo; outras pesquisas poderão demonstrar propriedades ainda não identificadas.

A caliceína forma-se durante o processo inflamatório e a fase inicial da ativação do sistema de coagulação, pela via intrínseca e produz quininas (bradicinina e calidina), separando-as do quininogênio. Estas cininas tem vários efeitos, como a vasodilatação, a hipotensão arterial, o au-

mento da permeabilidade capilar, a contração dos músculos lisos e o estímulo à absorção e proliferação celular.

A aprotinina exerce a sua principal ação antifibrinolítica pela inibição da atividade proteolítica da plasmina. E, como inibe diretamente qualquer excesso de plasmina que tenha sido ativado, a aprotinina não protege apenas o substrato da plasmina, a fibrina. Ela também protege outras proteínas do plasma, como o fibrinogênio e os fatores V e VIII. A aprotinina, além disso, exerce um efeito protetor sobre as globulinas alfa₂ do soro.

EXPERIÊNCIA COM A APROTININA

A administração profilática da aprotinina com o objetivo de atenuar o sangramento associado à circulação extracorpórea foi proposta por Van Oeveren^[20] em 1987. Este autor observou a redução de 47% no sangramento pós-operatório de pacientes submetidos à revascularização do miocárdio. Royston^[21] e colaboradores, do hospital Hammersmith estabeleceram um protocolo de administração da aprotinina, nas seguintes doses: 2.000.000 UI administradas EV após a indução anestésica e intubação traqueal; 500.000 UI/hora em infusão venosa, até o final da cirurgia; e 2.000.000 UI colocados no perfusato. Este protocolo foi aplicado a um grupo de 22 pacientes submetidos à reoperação para revascularização do miocárdio com oxigenadores de bolhas. A drenagem mediastínica foi de 286 ml, comparada com 1.509 ml nos pacientes do grupo controle de Royston. O protocolo ficou conhecido como protocolo de “doses elevadas” de

Hammersmith. Em outro estudo de 80 pacientes [22] submetidos à primeira revascularização do miocárdio, o grupo que recebeu aprotinina apresentou perda sanguínea média de 738 ml, enquanto a perda do grupo controle foi de 1.431 ml (redução de 46%). Dietrich [23] estudando pacientes submetidos à revascularização primária, encontrou sangramento de 738 ml no grupo que recebeu a aprotinina, comparado com 1.431 ml no grupo controle, que recebeu placebo. Cosgrove [24] estudou a influência da dose de aprotinina na eficiência da profilaxia, em pacientes submetidos à reoperação para revascularização do miocárdio. Um grupo de pacientes seguiu o protocolo de altas doses de Hammersmith; outro grupo recebeu metade da dose de Hammersmith e o terceiro grupo recebeu placebo. Os grupos que receberam aprotinina (dose total ou meia dose) apresentaram perda sanguínea semelhante e menores do que o grupo que recebeu o placebo. A meia dose de aprotinina nos pacientes estudados foi tão eficaz quanto a dose total de Hammersmith.

A meia dose de Hammersmith ou “dose baixa” consiste de: 1.000.000 UI administrados logo após a entubação traqueal; 250.000 UI/hora em infusão venosa e 1.000.000 UI colocados no perfusato, antes do início da perfusão. Lamarra e cols [25] relataram um caso de troca de válvula mitral, duas horas após um parto cesáreo, com uso profilático de aprotinina. Houve excelente evolução e ausência de complicações. Liu e cols [26] estudaram o efeito das doses baixas de aprotinina e demonstraram redução de 40% no sangramento e

redução de 85% nas necessidades de transfusão de hemácias, em comparação ao grupo controle.

Na tentativa de estabelecer a mínima dose eficaz, Hardy e cols [27] administraram aprotinina em um grupo de 41 pacientes, na dose de 200.000 UI EV seguida da infusão de 100.000 UI/hora durante oito horas, sem adição ao perfusato. Não houve diferença nos níveis de sangramento ou nos demais parâmetros analisados.

Mohr e cols [28] estudaram o efeito da aprotinina sobre a função plaquetária em 50 pacientes randomizados em 3 grupos: grupo A com 17 pacientes que receberam altas doses contínuas de aprotinina (7×10^6 UIK) durante a perfusão; grupo B com 17 pacientes que receberam apenas a aprotinina (2×10^6 UIK) adicionada ao perfusato e o grupo C com 16 pacientes que receberam placebo. A microscopia eletrônica de varredura foi usada para avaliar a agregação plaquetária. A função plaquetária foi graduada de 1 a 4, em que o grau 4 representa a agregação normal. Imediatamente após a CEC, 16 pacientes do grupo A (94%) alcançaram os graus de agregação do pré-operatório (média $3,4 \pm 0,7$). Nove pacientes do grupo B (52%) alcançaram o grau pré-operatório (média $2,9 \pm 1,2$). Nenhum paciente do grupo C alcançou o nível pré-operatório (média $1,4 \pm 0,5$). A contagem das plaquetas não variou significativamente nos três grupos. A drenagem mediastínica no grupo A foi de 395 ± 125 ml, no grupo B foi de 488 ± 135 ml e no grupo C foi de 780 ± 408 ml. Os pacientes dos grupos A e B receberam menos transfusões de concentrado de he-

mácias e de outros produtos que os pacientes do grupo C. Todos os valores encontrados foram estatisticamente significativos. Os autores concluíram que a aprotinina preserva a função plaquetária e, por este mecanismo, melhora a hemostasia pós-perfusão em todos os pacientes que recebem doses elevadas e na maioria dos pacientes que recebem doses baixas.

USO EM CRIANÇAS

O uso da aprotinina na cirurgia pediátrica ainda se encontra em expansão. Alguns estudos ^[29] demonstram grande utilidade na redução da atividade fibrinolítica, na preservação da agregação plaquetária e na redução dos volumes de sangue drenados nas primeiras horas de pós-operatório. Costello e colaboradores ^[30] estudaram dois grupos de pacientes pediátricos dos quais um grupo com 18 crianças foi submetido à reoperações. As crianças receberam uma dose inicial de 240 mg/m² (dose máxima de 280 mg/m²) e uma dose idêntica foi adicionada ao perfusato. Uma infusão contínua de 56 mg/m²/h (máximo de 70 mg/h) foi também administrada durante todo o procedimento até 1h após o fechamento da pele. Os pacientes com menos de 6 meses de idade tiveram melhor hemostasia e o tempo de fechamento do tórax pode ser encurtado. Além disso, houve uma maior tendência à diminuição do número de transfusões e a duração da internação hospitalar foi mais curta. Os pacientes submetidos a reoperação e que receberam aprotinina precisaram menos plasma fresco para obter a hemostasia, quando comparados à um grupo controle

com as mesmas características. Apesar do estudo ser retrospectivo, a utilidade da aprotinina foi amplamente demonstrada.

Em geral, os trabalhos que relatam o emprego da aprotinina em crianças com cardiopatias cianóticas demonstram efeitos positivos na redução do sangramento, na redução do número de transfusões de sangue ou plasma e no tempo de internação na terapia intensiva.

COMPLICAÇÕES DO USO DA APROTININA

Alguns autores, incluindo Cosgrove ^[24] em 1992, parecem ter detectado maior incidência de infarto pós-operatório nos pacientes tratados com aprotinina. O mesmo achado não tem sido confirmado por outros autores. O material de Cosgrove, contudo, não apresenta significado estatístico. Novos estudos deverão responder à essas dúvidas mais conclusivamente.

Sundt ^[31] e cols estudaram a aprotinina, em um regime de doses elevadas, administrada a 20 pacientes submetidos à operações na aorta torácica e toraco-abdominal com circulação extracorpórea e parada circulatória hipotérmica. Três pacientes (15%) necessitaram reoperações por sangramentos; sete pacientes faleceram durante a internação, cinco dos quais foram autopsiados. Foram detectados trombos de fibrina e plaquetas em múltiplos órgãos incluindo as artérias coronárias de 4 pacientes com infarto do miocárdio. Houve disfunção renal em 13 pacientes (65%), todos com idade superior a 65 anos. Cinco destes pacientes necessitaram hemodiálise. Em outros 20 pacientes da

mesma faixa etária e submetidos às mesmas operações sem o uso de aprotinina, não houve nenhum caso de reoperação por hemorragia; houve apenas um óbito hospitalar e a disfunção renal foi detectada em apenas um paciente (5%). Os autores concluem que em pacientes idosos submetidos à cirurgia da aorta torácica e tóraco-abdominal, o uso da aprotinina pode estar associada a maiores riscos de disfunção renal, infarto do miocárdio e óbito. As complicações renais, eventualmente associadas ao uso da aprotinina, devem ser melhor avaliadas, para determinar a sua real incidência e severidade, além de identificar os pacientes sob maior risco.

Mangano ^[32] e colaboradores coletaram os dados do emprego da aprotinina em um grupo superior a 4.300 pacientes através de um estudo multicêntrico e, ao contrário da maioria dos autores, relataram uma incidência elevada de infarto do miocárdio pós-operatório, insuficiência renal e acidentes vasculares cerebrais associados ao emprego da aprotinina, em comparação com os pacientes em uso de ácido tranexâmico e pacientes que receberam placebo. Estes dados, considerados alarmantes, se confirmados, deverão restringir o uso desse antifibrinolítico.

Existe alguma preocupação com a ocorrência de reações de hipersensibilidade em determinados pacientes que recebem aprotinina. Em uma avaliação de 681 pacientes pediátricos ocorreram 7 (1%) reações alérgicas. Duas reações foram consideradas leves e consistiram no aparecimento de eritema generalizado. Os outros 5 pacientes apresentaram reações mais severas,

do tipo anafilático, manifestadas por hipotensão, edema, broncos-pasmo e taquicardia ^[33]. É recomendável a realização do teste de sensibilidade, mediante a administração subcutânea de uma pequena dose de aprotinina. Entretanto, a incidência das reações alérgicas não é conhecida com exatidão.

EFEITOS NA RESPOSTA INFLAMATÓRIA SISTÊMICA DO ORGANISMO

Diversos autores, liderados por Levy ^[34] demonstraram que as doses plenas de aprotinina, além da inibição da plasmina e da calicreina, exercem um efeito inibidor importante sobre o fator XII, a bradicinina e outras substâncias que participam da produção da resposta inflamatória sistêmica do organismo. Esses autores recomendam o emprego da aprotinina baseados nos seus efeitos antifibrinolíticos e anti-inflamatórios.

Alguns autores associam a aprotinina a outros agentes antifibrinolíticos e, desse modo, conseguem obter o mesmo efeito hemostático com menores custos, devido ao elevado preço da aprotinina no mercado internacional, em comparação ao custo dos outros agentes. Além disso, a aprotinina, isoladamente ou em associação aos demais agentes antifibrinolíticos é parte indispensável de todos os programas que visam a realização de cirurgia cardíaca com o menor uso possível das transfusões de sangue ou derivados. Esse conceito levado ao seu extremo constitui o que se denomina modernamente “medicina e cirurgia” sem uso de sangue ou seus derivados (bloodless medicine and surgery), que representa

uma tendência universal e, muito provavelmente, irreversível ^[35].

ÁCIDO TRANEXÂMICO

O ácido tranexâmico (AT) e o seu análogo ácido epsilon aminocapróico, são ambos derivados do aminoácido lisina. Não são produtos naturais como a aprotinina; ao contrário são obtidos por síntese química. Um dos produtos comerciais mais encontrados é o Transamin, apresentado em ampolas de 10 ml contendo 1.000 mg (1 g.).

MECANISMO DE AÇÃO DO ÁCIDO TRANEXÂMICO

O ácido tranexâmico parece atuar através de mecanismos idênticos aos do ácido epsilon aminocapróico. O ácido combina-se ao plasminogênio e à plasmina livre e, desse modo, impede que as enzimas fibrinolíticas liguem-se aos resíduos lisina existentes na molécula do fibrinogênio. A eliminação do ácido tranexâmico também é renal; a concentração urinária é muito maior que a concentração plasmática do ácido. Em geral o produto é administrado na dose de ataque de 10 a 20 mg/Kg, seguida da infusão contínua de 1 a 2 mg/Kg/hora, durante quatro ou cinco horas ^[36]. Outros regimes e doses também tem sido usados com bons resultados.

EXPERIÊNCIA COM O ÁCIDO TRANEXÂMICO

Lambert ^[37] e colaboradores, em 1979 identificaram a existência de fibrinólise como uma consequência frequente da circulação extracorpórea e preconizaram o tratamento do sangramento pós-perfusão

mediante a associação de antifibrinolíticos, crioprecipitado, plasma fresco congelado e sulfato de protamina. Desde os anos sessenta o AT é usado como adjunto da hemostasia em aplicações variadas, como por exemplo, certos procedimentos dentários e em portadores de neoplasias que se acompanham de hemorragias.

Horror e cols ^[38], em 1990, publicaram os seus resultados com o uso profilático do ácido tranexâmico em pacientes submetidos à cirurgia cardíaca, demonstrando sua eficácia. Isetta e cols ^[39], em 1991, publicaram os resultados da administração de doses baixas de ácido tranexâmico na profilaxia do sangramento pós-perfusão.

Couto e cols ^[40] analisaram o uso do ácido tranexâmico em pacientes submetidos à revascularização do miocárdio. Os autores estudaram 80 pacientes tratados com 10 g. de AT endovenoso. O sangramento de um grupo controle foi de 602 ± 547 ml, enquanto nos pacientes tratados foi de 260 ± 260 ($p < 0.001$). Também houve alguma redução do total de transfusões, no grupo tratado.

Horror e cols ^[41], em 1995 estudaram a relação entre as doses de ácido tranexâmico e a resposta hemostática, com o objetivo de determinar a dose mínima eficaz na profilaxia do sangramento. Cento e quarenta e oito pacientes foram divididos em seis grupos, sendo um grupo controle e cinco grupos de pacientes tratados com doses que variaram de 2,5 a 40 mg/Kg seguidos de um décimo da dose de ataque a cada hora, durante 12 horas. A dose de 10 mg/Kg seguida de 1 mg/Kg/hora foi eficaz na redução do sangramento pós-perfusão.

Doses mais elevadas não acentuaram o efeito protetor.

Karski e cols ^[42], estudaram o efeito de doses elevadas de ácido tranexâmico. Um grupo de pacientes recebeu 10 g. de AT 20 minutos antes da esternotomia. Em outro grupo, além da dose inicial, foram administrados outros 10 g. sob infusão contínua, durante cinco horas. Um terceiro grupo serviu de controle. Houve redução de 50% do sangramento das primeiras seis horas de pós-operatório nos grupos que receberam o AT.

Recentemente, Harmon ^[43] estudou comparativamente os agentes em uso para a homeostasia farmacológica. Seu estudo demonstrou que a aplicação de rotinas bem definidas podem contribuir para a redução do sangramento pós-operatório. Quando se associa a administração de agentes antifibrinolíticos, o mais eficaz é a aprotinina, seguida do ácido tranexâmico e do ácido epsilon amino-caproico.

USO EM CRIANÇAS

O uso do AT na população pediátrica não é tão amplo como nos adultos. O número de publicações e experiências ainda é relativamente restrito. Reid e colaboradores ^[44] estudaram os efeitos do AT em um grupo de 41 crianças submetidas à reoperações para a correção de cardiopatias congênitas. Após a indução da anestesia e antes da esternotomia os pacientes receberam uma dose de 100 mg/Kg de ácido tranexâmico, seguida da infusão contínua de 10 mg/Kg/hora. Uma parte dos pacientes (controle) recebeu apenas solução fisiológica. No início da perfusão,

uma segunda dose de 100 mg/Kg foi administrada. As crianças que receberam o ácido tranexâmico tiveram sangramento 24% menor que o grupo controle. A necessidade de transfusões também foi menor nesse grupo.

ÁCIDO EPSILON AMINOCAPRÓICO

O ácido epsilon aminocapróico (AEAC) e o seu análogo ácido tranexâmico são ambos derivados do aminoácido lisina. Não são produtos naturais como a aprotinina; ao contrário, são obtidos por síntese química. Os produtos comerciais mais encontrados são o Amicar e o Ipsilon. O AEAC, em geral, é apresentado em frasco-ampolas de 20 ml com 1 ou 4 gramas, para facilitar a administração.

MECANISMO DE AÇÃO DO ÁCIDO EPSILON AMINOCAPRÓICO

O ácido epsilon aminocapróico administrado a um indivíduo, combina-se ao plasminogênio e a plasmina livre. Desse modo, o AEAC impede que as enzimas fibrinolíticas liguem-se aos resíduos lisina existentes na molécula do fibrinogênio. A eliminação do AEAC é renal; a concentração urinária é cerca de 75 a 100 vezes maior que a concentração plasmática do ácido. A meia-vida do ácido no plasma é relativamente curta, de cerca de 80 minutos. As doses do ácido epsilon aminocaproico não estão bem padronizadas como as doses da aprotinina. Contudo, é frequente a administração da dose de ataque de 150mg/Kg de peso. A administração deve ser continuada pela infusão de 10mg/Kg/hora, durante quatro ou cinco horas.

EXPERIÊNCIA COM O ÁCIDO EPSILON AMINOCAPRÓICO

Lambert ^[37] e colaboradores, em 1979 enfatizaram a existência de fibrinólise como uma consequência frequente da circulação extracorpórea e preconizaram o tratamento do sangramento pós-perfusão mediante a associação de ácido epsilon aminocaproico, crioprecipitado, plasma fresco congelado e sulfato de protamina. Montesano ^[45] e cols. analisaram os efeitos de doses baixas do ácido epsilon aminocaproico em pacientes submetidos à revascularização do miocárdio. Estes autores estudaram 46 pacientes randomizados em dois grupos. O grupo 1 (20 pacientes) recebeu 5g. de ácido epsilon amino caproico imediatamente antes do início da perfusão, em dose única, enquanto o grupo 2 (26 pacientes) não recebeu antifibrinolíticos. Os dois grupos de pacientes eram semelhantes em todos os parâmetros avaliados. A drenagem de sangue no pós operatório foi de 1.610 ± 531 ml no grupo 1, comparada com 2.025 ± 804 ml no grupo 2. Os pacientes do grupo 1 receberam a média de $2,2 \pm 1,7$ unidades de sangue enquanto no grupo 2 a média foi de $3,9 \pm 3,1$ unidades. Todos os valores foram significativos, com $p=0,043$ e $0,033$, respectivamente. É importante observar que 73% dos pacientes do grupo 1 receberam uma artéria mamária interna; não houve infarto ou acidente vascular cerebral em nenhum paciente dos dois grupos, apesar do uso da terapêutica antifibrinolítica. A redução média da drenagem no grupo estudado foi de cerca de 20%. Vander Salm e colaboradores ^[46], em 1996 estudaram os efeitos da administra-

ção do AEAC, na dose de 30 gramas, em um grupo de 51 pacientes controlado por um grupo equivalente de 52 pacientes que receberam igual volume de placebo. O grupo tratado com AEAC apresentou sangramento médio de 647 ml, nas primeiras 24 horas de pós-operatório, enquanto o grupo que recebe placebo apresentou sangramento de 839 ml, no mesmo período ($p=0,004$). Não houve diferenças significativas na função plaquetária nos dois grupos estudados. Os indicadores da fibrinólise, entretanto, mostraram menores valores no grupo que recebeu o AEAC. Recentemente, Harmon ^[43] estudou comparativamente os agentes em uso para a hemostasia farmacológica. Seu estudo demonstrou que a aplicação de rotinas bem definidas pode contribuir para a redução do sangramento pós-operatório. Quando se associa a administração de agentes farmacológicos antifibrinolíticos, o mais eficaz é a aprotinina, seguido do ácido tranexâmico e do ácido epsilon aminocaproico.

NÍVEIS PLASMÁTICOS DO ÁCIDO EPSILON AMINOCAPRÓICO

Bennett-Guerrero ^[47] e colaboradores estudaram os níveis do ácido epsilon amino caproico no plasma, após a administração de uma dose total de 270 mg/kg de peso. Os autores compararam os níveis de AEAC alcançados no plasma com a concentração de 130 microgramas/mL, considerada eficaz “in vitro”, para a inibição da fibrinólise. A concentração do AEAC foi determinada pela cromatografia líquida de alta pressão. Nos casos estudados, não hou-

ve correlação entre os níveis plasmáticos de AEAC e a drenagem torácica ou o uso de sangue e derivados.

USO EM CRIANÇAS

O uso do AEAC na população pediátrica ainda é bastante controverso. Os resultados não são uniformes e a literatura é pobre. A utilidade do AEAC, à semelhança da aprotinina, ainda não está claramente demonstrada na população pediátrica ^[48].

Há uma permanente busca de agentes antifibrinolíticos eficazes para uso rotineiro em associação ou como alternativa à aprotinina, na prevenção do sangramento que acompanha a circulação extracorpórea. O ácido epsilon aminocapróico constitui uma alternativa eficaz, de baixo custo. A comparação entre os diversos agentes antifibrinolíticos em uso, entretanto, demonstra a superioridade da aprotinina, na redução do sangramento e na necessidade de transfusões de sangue, plasma ou concentrado de hemácias. Estudos comparativos de grupos mais numerosos de pacientes poderão fazer emergir novas informações, especialmente em relação ao uso de combinações dos diversos agentes antifibrinolíticos.

DIAGNÓSTICO DAS HEMORRAGIAS PÓS-PERFUSÃO

A medida mais imediata ao investigar-se a origem do sangramento pós-perfusão é a verificação do TCA e o ajuste da dose neutralizante de protamina. Pequenas doses adicionais de protamina podem ser necessárias para interromper as hemorragias

imeditas, que ocorrem logo após a interrupção da perfusão e persistem após a neutralização da heparina.

A hemorragia que ocorre após os procedimentos de circulação extracorpórea pode ter causas cirúrgicas. Nesses casos, frequentemente, o sangue drenado coagula rapidamente nos drenos ou nos frascos que coletam a drenagem. Esses pacientes continuam sangrando ativamente e necessitam reoperações para interromper a perda sanguínea e evitar a ocorrência de tamponamento cardíaco e acúmulo de coágulos no mediastino. As equipes tem os seus parâmetros de drenagem que indicam a necessidade de revisão cirúrgica da hemostasia. Na grande maioria das vezes em que a decisão de reintervir cirurgicamente é feita precocemente, as alterações hemodinâmicas são de pequena monta e os resultados são melhores. Postergar a reoperação em pacientes cujo sangramento se mantém inalterado contribui para a desorganização da função de outros órgãos, como os pulmões e os rins; nessas circunstâncias a recuperação é mais lenta e, nem sempre, é completa.

A origem do sangramento, na maioria das vezes, não é de natureza “cirúrgica”. Os testes de avaliação da coagulação raramente são conclusivos, devido às múltiplas alterações que apresentam. Assim, o TCA, PT, PTT, contagem de plaquetas, retração do coágulo, tromboelastograma, dosagem do fibrinogênio e de outros fatores, mostram-se sistematicamente alterados. Esses testes mostram trombocitopenia e redução da função plaquetária, prolongamento do tempo de sangramento e redução dos ní-

veis plasmáticos de fibrinogênio e de outros fatores da coagulação. Testes mais sofisticados e conclusivos são obtidos apenas em uma minoria de casos, em virtude da extrema urgência em controlar as hemorragias e o tempo consumido com a realização daqueles exames mais sofisticados. Disso resulta que, apesar de discutível, o tratamento imediato das hemorragias pós-perfusão é empírico e visa corrigir os fatores reconhecidamente envolvidos na produção dos distúrbios da hemostasia e da coagulação.

TRATAMENTO DAS HEMORRAGIAS

O tratamento das perdas sanguíneas pós-perfusão e pós-operatórias imediatas depende da intensidade da hemorragia e dos níveis mínimos aceitos para a hemoglobina circulante. A manutenção da oxigenação dos tecidos é obtida às custas da transfusão de concentrado de hemácias. Vale lembrar, contudo, que as hemácias transfundidas tem concentração reduzida de 2,3 DPG e não participam dos processos da oxigenação dos tecidos com a mesma eficiência que as hemácias autólogas.

As medidas gerais de tratamento incluem o reaquecimento do paciente com o objetivo de otimizar a função plaquetária e usar, de acordo com as necessidades, medidas mais específicas de reposição dos fatores da coagulação, mediante a transfusão de plasma fresco congelado, crioconcentrados e, sangue fresco, quando disponível. A reposição de plaquetas pela transfusão de concentrado de plaquetas também é uma medida indispensável, no manuseio do sangramento pós-perfusão. Entretanto, as plaquetas trans-

fundidas não são imediatamente funcionantes, devido ao contato com o interior das bolsas de coleta e o resfriamento; há um intervalo de aproximadamente 6 - 8 horas, para a recuperação completa das funções plaquetárias [49, 50, 51].

Quando as medidas habituais não são suficientes para a interrupção das perdas sanguíneas, há a alternativa da administração de Fator VII recombinante ativado.

FATOR VII ATIVADO NO SANGRAMENTO PÓS-CEC

A hemostasia natural envolve a atuação sinérgica de mecanismos vasculares, plaquetários e das proteínas plasmáticas, para interromper as perdas sanguíneas, inclusive a hemorragia microvascular, que ocorre após a CEC.

O sangramento excessivo aumenta a morbidade e a mortalidade dos pacientes e, frequentemente, requer a reposição de grandes volumes de glóbulos e de plasma sanguíneo. Em certos casos, os cuidados com a hemostasia, inclusive a administração preventiva de agentes antifibrinolíticos e protetores plaquetários são insuficientes para a prevenção de hemorragias que podem assumir grandes proporções. Alguns poucos pacientes são reoperados uma ou mais vezes, para a remoção de coágulos sanguíneos ou para a identificação de focos hemorrágicos, sejam nas linhas de sutura ou nas eventuais ligaduras vasculares, sem sucesso. O achado mais comum, nessas circunstâncias, é o sangramento difuso que aumenta com a mobilização dos tecidos em busca das possíveis fontes das hemorragias.

A terapia desses pacientes pela administração do Fator VII recombinante oferece resultados promissores, embora ainda esteja em seu estágio inicial. O Fator VII recombinante ativado (rFVIIa) é produzido pelos laboratórios Novo Nordisk e o produto comercial é o NovoSeven, fornecido em frascos com 60 KUI, 120 KUI e 240 KUI além dos diluentes. O fator VII é o fator acelerador da protrombina, também conhecido como pró-convertina que, estimulado pelo cálcio, ativa o fator X, na via extrínseca da coagulação.

O rFVIIa é usado com sucesso no tratamento de pacientes com hemofilia que possuem inibidores dos fatores VIII ou IX, nos quais a indicação é a prevenção de hemorragias espontâneas ou perioperatórias nestes pacientes.

Halkos, Levy e colaboradores^[52] usaram o rFVIIa em 9 pacientes que apresentaram sangramento excessivo. Dois desses pacientes foram submetidos à duas re-explorações cirúrgicas. A média de transfusões desses pacientes foi de 9 unidades de sangue, 7 unidades de plasma, 22 unidades de plaquetas e 19 unidades de crioprecipitado. O rFVIIa foi administrado por via venosa em “bolus” de 68 a 120 mcg/kg, divididas em duas doses. A primeira dose é administrada durante um período de 15 minutos, enquanto a segunda dose é administrada 1 hora após a primeira. O tempo médio entre a operação e a administração do produto foi de $10,9 \pm 7,2$ horas. No momento da administração do rFVIIa a drenagem pelo mediastino era de 640 ml/hora. Em todos os pacientes a drenagem mediastínica reduziu-se dramatica-

mente para menos de 100 ml/hora em menos de 5 horas. Nenhum dos pacientes necessitou nova re-exploração cirúrgica e não houve óbitos nem complicações neurológicas ou cardiovasculares.

A dose ótima para os pacientes de cirurgia cardíaca e CEC ainda não foi determinada; portanto, o tratamento pode ser iniciado com a dose de 90 mcg/kg, recomendada para os pacientes hemofílicos, simplesmente como uma dose de referência.

A terapia com o fator VII ativado recombinante (rFVIIa) pode ser uma estratégia de tratamento eficaz para pacientes com sangramento refratário. Didomenico^[53] e colaboradores relataram o uso com sucesso do rFVIIa para o tratamento de hemorragias pós-operatórias persistentes após a correção cirúrgica de dois pacientes com aneurismas aórticos secundários à síndrome de Marfan.

Nesses dois pacientes a re-exploração cirúrgica foi evitada e o estado clínico dos pacientes foi estabilizado após a administração do rFVIIa. Em um dos paciente a hemostasia foi obtida rapidamente, em poucos minutos, enquanto no outro paciente a hemostasia ocorreu gradualmente, ao longo de algumas horas. O uso do rFVIIa foi relatado em 20 pacientes submetidos à CEC para procedimentos cardiotorácicos. A hemostasia foi obtida em todos os pacientes. Em 14 casos (70%), obteve-se rápida hemostasia após a dose única de rFVIIa (dose média de 57 mcg/kg). Nos demais 6 pacientes, a hemostasia foi obtida gradualmente, após uma média de 3,4 doses (dose média cumulativa de

225 mcg/kg). Em dois pacientes (10%) observaram-se complicações tromboembólicas após a administração do rFVIIa (um caso fatal) e em um outro paciente suspeitou-se de trombose coronária, sem confirmação. Bishop ^[54] e colaboradores obtiveram excelentes resultados com o uso do rFVIIa em pacientes resistentes às demais formas de tratamento.

USO DO FATOR VII ATIVADO EM CRIANÇAS

A necessidade de reposição de sangue ou seus derivados nas hemorragias pós-operatórias pode ser substancial em crianças submetidas à cirurgia cardíaca. A re-exploração cirúrgica para revisão da hemostasia é mais frequente que em pacientes adultos e a estabilidade hemodinâmica, frequentemente, é mais dificilmente alcançada, nas crianças que apresentam sangramento excessivo. Razon e colaboradores ^[55] relataram os resultados do emprego do rFVIIa em 5 crianças que apresentaram sangramento incontrolável após a cirurgia cardíaca. Em todos os casos o tratamento convencional foi ineficaz para interromper as perdas sanguíneas. Houve considerável redução do sangramento em todos os pacientes após a administração do rFVIIa, praticamente eliminando a necessidade da administração adicional de sangue ou plasma. Nenhum efeito colateral foi observado nas 5 crianças tratadas.

Tobias e colaboradores ^[56] apresentaram os dados de um grupo de 9 crianças que apresentaram drenagem torácica superior a 4 ml/kg/hora nas 3 primeiras horas após a perfusão. A idade média das crian-

ças foi de 9 ± 4 anos. A drenagem torácica nas 3 horas que antecederam a administração do rFVIIa foi de $5,8 \pm 2,8$ ml/kg/hora e reduziu-se para $2,0 \pm 1,3$ ml/kg/hora. Em pacientes que não necessitaram tratamento com o rFVIIa e serviram de controle, a drenagem torácica nas 3 primeiras horas após a perfusão foi de $1,6 \pm 0,9$ ml/kg/hora. Os autores também não encontraram efeitos adversos pelo uso do rFVIIa.

Pychynska-Pokorska e colaboradores ^[57] publicaram os dados de 8 pacientes pediátricos consecutivos com sangramento excessivo que preencheram os critérios para reoperação e não responderam à transfusão de plaquetas e plasma fresco. O rFVIIa foi administrado na dose de 30 mcg/kg em bolus. Uma dose mais elevada, de 60 mcg/kg foi administrada quando a criança tinha coagulopatia pré-operatória, falência múltipla de órgãos ou indicação para cirurgia de urgência. A mesma dose foi repetida 15 minutos após a primeira dose, quando não houve redução do sangramento. Nos casos de drenagem persistente, superior a 10 ml/hora para crianças com peso inferior a 5 kg ou acima de 2 ml/kg/hora para crianças com peso superior a 5 kg, a mesma dose era repetida após 2 horas da primeira administração. Um máximo de 4 doses eram necessárias, antes de considerar que o tratamento com o rFVIIa foi ineficaz e o paciente deveria ser re-explorado. Os sete pacientes responderam satisfatoriamente ao tratamento com o fator VII. Um único paciente que recebeu apenas 1 dose de rFVIIa foi submetido à re-exploração cirúrgica porque não havia uma segunda dose do produto disponível, no momen-

to em que foi necessária.

Os resultados descritos demonstram claramente a eficácia do tratamento com o fator VII recombinante ativado em crianças submetidas à circulação extracorpórea, que apresentam sangramento excessivo, de natureza não cirúrgica, nas primeiras horas de pós-operatório ou imediatamente após a saída de perfusão e neutralização da heparina. Antes da administração do rFVIIa as crianças são submetidas ao tratamento convencional, com reposição de sangue, plasma e plaquetas. Apenas as que não respondem a esse tratamento, tornam-se candidatas ao uso do fator VII ativado.

Em pacientes adultos ou pediátricos com complicações hemorrágicas pós-operatórias, refratárias ao tratamento com sangue e derivados, agentes hemostáticos ou reoperações, o uso de rFVIIa deve ser considerado.

A preocupação constante do perfusionista com a prevenção das discrasias sanguíneas e da resposta inflamatória sistêmica do organismo, contribui muito eficazmente para a redução da frequência e da intensidade das complicações hemorrágicas ligadas ao emprego da circulação extracorpórea.

BAIXO DÉBITO CARDÍACO

A redução da função contrátil do coração é uma das complicações mais comumente encontradas nos pacientes submetidos à circulação extracorpórea. Antes da introdução dos diferentes métodos de cardioplegia para a proteção intra-operatória do miocárdio, a incidência de complicações e a mortalidade produzidas pela redução do débito cardíaco era bastante eleva-

da. Apesar da multiplicidade de causas capazes de produzir uma redução substancial do débito cardíaco, a causa mais comum, mesmo nos dias atuais, é a insuficiente proteção do músculo cardíaco contra a injúria isquêmica capaz de ocorrer antes, durante e após um período de interrupção da circulação coronariana. A inadequada proteção intra-operatória do miocárdio resulta em necrose do músculo cardíaco, usualmente mais severa na região subendocárdica do ventrículo esquerdo. Mais de 90% dos corações de pacientes falecidos no período perioperatório apresentam combinações de lesões macroscópicas, microscópicas e histoquímicas de injúria subendocárdica [58].

Os mecanismos capazes de produzir isquemia miocárdica são complexos e variados. A lesão produzida pela interrupção do fluxo de sangue oxigenado durante um período de clampeamento aórtico é importante; entretanto, tem igual importância a injúria que ocorre como resultado da restauração do fluxo sanguíneo no miocárdio isquêmico, por ação dos radicais livres e outros elementos deletérios. O grau de injúria miocárdica depende de fatores múltiplos que incluem a presença de hipertrofia ventricular, o estado energético pré-isquêmico, a duração da isquemia, a carga de trabalho imposta ao miocárdio isquêmico, as características do perfusato e a forma como a reperfusão é conduzida [59].

As diversas causas capazes de produzir injúria miocárdica podem ocorrer isoladamente ou, mais frequentemente, em associações diversas. A injúria resultante pode manifestar-se pela ocorrência de necrose

miocárdica, ou por alterações reversíveis da função contrátil, estado habitualmente conhecido como miocárdio estonteado, caracterizado por disfunção transitória e reversível da contratilidade, dependente de suporte farmacológico ou mecânico, até que a relação entre o suprimento de oxigênio e as necessidades miocárdicas sejam integralmente restabelecidas. As diversas associações dessas injúrias resultam em disfunção contrátil global que tornam o músculo cardíaco incapaz de manter o débito adequado às necessidades do organismo. Dentre a variedade de causas miocárdicas ou extramiocárdicas capazes de produzir o baixo débito cardíaco, podemos citar como as mais comumente encontradas: a hipocontratilidade global ou regional, perdas sanguíneas inadvertidas, resistência vascular periférica elevada, hipovolemia, hiperpotassemia, acidose metabólica, administração irregular ou insuficiente de drogas inotrópicas ou vasoativas, lesões cardíacas residuais (insuficiência ou estenose valvulares, shunts intra-cardíacos), compressão pulmonar (hemotórax, pneumotórax), ventilação inadequada, frequência e ritmo cardíacos anormais, hipertrofia ventricular, depleção energética do miocárdio, isquemia de longa duração e reperfusão inadequadamente controlada.

A cirurgia cardíaca é realizada com o objetivo primordial de melhorar a função miocárdica. Entretanto, essa melhora pode não ser imediatamente aparente, ao final da circulação extracorpórea, devido ao somatório de causas que incluem os efeitos da cardioplegia, da isquemia e da reperfusão, capazes de produzir

depressão miocárdica significativa. A otimização da função miocárdica e a saída de perfusão freqüentemente necessitam de ajustes da pré-carga, da pós-carga e da contratilidade, além da frequência e do ritmo cardíaco.

É frequente que a recuperação da contratilidade, após um período de isquemia global, ocorra simplesmente como consequência de um período de “repouso” em circulação extracorpórea normotérmica de 30 a 60 minutos de duração, sem carga de trabalho e sem administração de drogas inotrópicas. Pode ser útil a infusão de uma solução polarizante (glicose, potássio e insulina) para ajudar a recuperação dos fosfatos energéticos ^[60]. Em nossa experiência, um período de aproximadamente 20 minutos de suporte com a perfusão, para cada hora de clampeamento aórtico contribui para uma melhor recuperação da função contrátil do miocárdio.

A maioria dos pacientes requer apenas o suporte farmacológico de um agente inotrópico isolado ou em associação a um agente vasodilatador. Outros pacientes, além do suporte farmacológico, precisam do aumento da pré-carga para um maior estímulo da fração de ejeção e, finalmente, uns poucos pacientes apresentam quadros severos de baixo débito cardíaco (choque cardiogênico) que tornam impossível a retirada da circulação extracorpórea. Esses pacientes são mantidos sob assistência circulatória por algumas horas até nova avaliação da função miocárdica ou são imediatamente colocados em suporte circulatório com um de diversos dispositivos para esta finalidade, como por exemplo o balão

intra-aórtico, as bombas centrífugas ou o ECMO. Em nosso meio, os ventrículos auxiliares ou bombas ventriculares não são usados, devido ao elevado custo e à relativa falta de experiência ou de infra-estrutura capaz de manter este tipo de assistência por longos períodos ^[61]. Os principais dispositivos de suporte da função ventricular são estudados mais detalhadamente nos capítulos 42 a 45.

Os pacientes que permanecem sob assistência circulatória mecânica podem recuperar-se ao final de algumas horas ou poucos dias, podem tornar-se candidatos ao transplante cardíaco diante da irreversibilidade do seu quadro clínico ou podem falecer durante ou imediatamente após o período de assistência. Nos dois primeiros casos o suporte circulatório funciona como ponte para a recuperação ou como ponte para o transplante. Infelizmente, os recursos com esse nível de sofisticação estão disponíveis apenas em uns poucos centros especializados. Apesar disso, os esforços para oferecer tempo de recuperação ao miocárdio com deficiência contrátil devem ser empregados em todos os pacientes em que a retirada de circulação extracorpórea parece improvável.

ARRITMIAS CARDÍACAS

As arritmias cardíacas podem contribuir para a redução do débito cardíaco no período pós-operatório imediato. As arritmias são frequentes após as operações cardíacas e podem ocorrer em até 48% dos pacientes submetidos à circulação extracorpórea. A maioria das arritmias é de natureza benigna e auto-limitada. Entretanto,

algumas arritmias podem assumir extrema gravidade e contribuir para prolongar a recuperação dos pacientes. Os principais fatores causadores das arritmias são o trauma cirúrgico ao miocárdio, os agentes anestésicos, a liberação de catecolaminas ou a sua administração exógena, distúrbios eletrolíticos, especialmente do potássio e alterações do equilíbrio ácido-base.

As arritmias mais comumente encontradas no pós-operatório imediato são as extrasístoles atriais, a fibrilação ou o “flutter” atrial e extrasístoles ventriculares. A taquicardia sinusal pode requerer tratamento e, do mesmo modo, as bradicardias podem necessitar o emprego do marca-passo para estabilizar a função cardíaca. As arritmias ventriculares, como as extrasístoles freqüentes e a taquicardia ventricular podem reduzir o débito cardíaco acentuadamente. A fibrilação ventricular requer as manobras de ressuscitação cardiopulmonar e desfibrilação elétrica imediata.

A monitorização contínua do eletrocardiograma contribui para a identificação precoce da ocorrência de arritmias e permite a sua correção, antes que produzam consequências mais severas para os pacientes, na maioria dos casos. Alguns pacientes apresentam arritmias de difícil reversão ^[62].

INSUFICIÊNCIA RENAL

A circulação extracorpórea pode produzir disfunção renal em consequência de diversos fatores. A insuficiência renal leve ou transitória pode ocorrer em 5 a 10% de todos os pacientes operados. As formas severas de insuficiência renal que necessitam

diálise para o seu controle, acompanham-se de um estado catabólico intenso e a mortalidade desses pacientes oscila em torno dos 50 a 60% [63].

A insuficiência renal produzida pela circulação extracorpórea tem uma variedade de causas que vão desde a presença de doença renal pré-operatória e inclui o emprego de agentes nefrotóxicos, isquemia renal, hemólise, vasoconstrição severa, hipotermia profunda e hemodiluição extrema [64]. A incidência de insuficiência renal aguda que requer o emprego de diálise após a cirurgia de revascularização do miocárdio é de aproximadamente 1% e, muitas vezes, tem relação com a duração do procedimento. Os procedimentos cirúrgicos de maior complexidade que requerem perfusões de maior duração se acompanham de incidências mais elevadas das formas mais severas da insuficiência renal aguda.

Os pacientes idosos, portadores de diabetes, doença vascular periférica, reserva renal marginal e febre reumática, tem maiores chances de desenvolver insuficiência renal aguda quando submetidos à circulação extracorpórea [65,66]. Os pacientes que necessitam de suporte inotrópico mais intenso com ou sem a associação de drogas vasopressoras também constituem um grupo de maior risco.

Dentre as medidas preventivas mais conhecidas, a adição de manitol ao perfusato encontra aceitação universal, em função dos efeitos protetores contra a injúria isquêmica do tecido renal. Outros diuréticos apesar de aumentar o fluxo de filtração glomerular, não possuem o mesmo efeito protetor do manitol.

Nos casos em que a redução da diurese e os primeiros sinais da disfunção renal surgem ao final da circulação extracorpórea, recomenda-se utilizar um hemoconcentrador, com a finalidade de ajustar o balanço hídrico do paciente e complementar a eliminação hídrica renal. Este recurso pode ser utilizado nas primeiras horas de pós-operatório, enquanto a equipe de terapia intensiva avalia o grau da insuficiência renal e planeja o seu tratamento. Essa conduta mantém os pacientes em melhores condições com relação à retenção de líquidos, especialmente quando os sinais da resposta inflamatória sistêmica são mais exuberantes.

COMPLICAÇÕES NEUROLÓGICAS

Estima-se que, nos dias atuais, sejam realizadas aproximadamente 1 milhão de operações cardiovasculares a cada ano, em todo o mundo. Os progressos da tecnologia extracorpórea, das técnicas de cirurgia, de anestesia e de pós-operatório, contribuíram para reduzir a incidência global de eventos indesejáveis relacionados ao sistema nervoso central. Apesar disso, as complicações neurológicas ainda ocorrem e, frequentemente, são causas de lesões severas, cujas consequências podem ser de difícil reversão. A disfunção cerebral, portanto, continua representando um risco intimamente ligado ao emprego da circulação extracorpórea e, em virtude da gravidade que pode assumir, obriga os membros da equipe de cirurgia cardiovascular ao emprego de rotinas de trabalho seguras, capazes de reduzir a incidência e a extensão das lesões neurológicas. [67, 68].

A disfunção cerebral que ocorre em associação com a circulação extracorpórea é considerada resultante da perfusão inadequada do tecido cerebral, de embolias ou da combinação de ambas. A redução das macro embolias originadas no campo operatório ou na circulação extracorpórea foi a principal causa do declínio das lesões neurológicas grosseiras. Nos anos 80, cerca de 20% de todos os óbitos ocorridos em pacientes submetidos à cirurgia cardíaca eram atribuídos a eventos neurológicos. Nos anos seguintes, testemunhamos uma redução na incidência de eventos neurológicos severos mas, ao mesmo tempo, a sofisticação dos métodos de diagnóstico permitiu a identificação de um número crescente de disfunções da esfera cognitiva. Um estudo prospectivo realizado por Shaw ^[69], permitiu identificar 61% de manifestações neurológicas dentre os 312 pacientes avaliados.

A incidência de complicações neurológicas relatadas na literatura é extremamente variável porque depende de uma série de fatores. Quando os pacientes são avaliados prospectivamente, por uma equipe de especialistas, utilizando tecnologia avançada e baterias de testes refinados, podem ser identificadas alterações neurológicas em mais de 70% dos pacientes. A maioria dessas lesões contudo, é da esfera cognitiva e tende a regredir ao longo do tempo. As lesões mais severas apesar de menos frequentes produzem sequelas que podem ou não regredir parcial ou completamente. Quando intensas, podem ser a causa de óbito dos pacientes.

É interessante notar que um número

de fatores de risco para o desenvolvimento de complicações neurológicas ou neuropsiquiátricas nos pacientes submetidos a cirurgia cardíaca com circulação extracorpórea não diferem substancialmente dos riscos encontrados em outros procedimentos cirúrgicos. Determinados fatores próprios da CEC, entretanto, podem permitir a identificação de um grupo de pacientes de maior risco. Neonatos, idosos, obesos, hipertensos, diabéticos, portadores de arteriopatas periféricas e história de acidente vascular cerebral prévio constituem fatores reconhecidamente associados à uma maior suscetibilidade ao desenvolvimento de lesões neurológicas ou alterações neuropsiquiátricas.

Os distúrbios neurológicos que ocorrem nos pacientes submetidos à CEC podem ser classificados em dois tipos principais ^[70, 71]:

Distúrbios do tipo I: correspondem às lesões mais graves e incluem o coma e a morte cerebral, acidentes vasculares cerebrais com hemiplegia, paresias ou paralisias, tetraplegia ou crises isquêmicas transitórias.

Distúrbios do tipo II: correspondem às lesões que produzem alterações da esfera cognitiva (neuropsiquiátricas) e as convulsões auto-limitadas.

MONITORIZAÇÃO E MEDIDAS PREVENTIVAS

A monitorização do sistema nervoso central durante a cirurgia cardíaca com circulação extracorpórea é de realização complexa e de interpretação difícil. Os dispositivos de monitorização mais amplamente empregados são o eletroencefalograma, a ultrassonografia com Doppler, a satura-

ção venosa de oxigênio no bulbo jugular e alguns outros ainda em fase de experimentação.

O perfusionista participa muito ativamente da prevenção das lesões neurológicas ao inserir um filtro na linha arterial, evitar o emprego de níveis mínimos de perfusato no oxigenador, evitar oscilações bruscas da temperatura do sangue do paciente e manter o gradiente máximo de 10^0 C entre o sangue e a água durante todas as fases da perfusão. Um detector de microbolhas e um monitor de nível líquido podem ser prestimosos auxiliares do perfusionista nos cuidados relativos à proteção do tecido cerebral.

As lesões cerebrais, como vimos, podem ocorrer em consequência de insuficiente perfusão do tecido cerebral produzida por hipofluxo ou embolia cerebral. O fluxo sanguíneo cerebral durante a CEC é afetado por uma série de fatores, como por exemplo, o pH do sangue, a PaCO_2 , a saturação de oxigênio do sangue arterial, a temperatura, o fluxo de perfusão, a pressão arterial média, a profundidade da anestesia, o tipo de agentes anestésicos e a glicemia. Alterações desses fatores podem comprometer a oferta de oxigênio ao tecido cerebral [72]. As embolias obstruem os capilares ou as arteríolas e dificultam ou bloqueiam o fluxo sanguíneo para a região correspondente do tecido cerebral. As macroembolias, raras nos dias atuais, são constituídas por ar injetado na aorta ascendente à partir do campo cirúrgico ou podem ser consequência do esvaziamento do reservatório do oxigenador ou de perfurações no segmento de pressão negativa

da linha arterial. As microembolias são constituídas por fragmentos de ateromas, agregados plaquetários, grumos celulares ou microbolhas que atravessaram o oxigenador ou tiveram origem no permutador de calor.

APRESENTAÇÃO CLÍNICA E EVOLUÇÃO

As lesões neurológicas do tipo I habitualmente são identificadas pelo prolongamento apenas aparente do efeito das drogas anestésicas, alterações do diâmetro e da reatividade das pupilas, pela presença de paralisias ou de convulsões localizadas ou generalizadas. Nas crianças, especialmente nos neonatos, o desenvolvimento de convulsões é frequente, seguidas de coma de diversos graus ou paralisias. A evolução é variável. Um quadro inicialmente benigno pode evoluir para a morte cerebral enquanto comas inicialmente profundos podem regredir sem deixar sequelas [73].

As lesões da esfera neuropsiquiátrica podem se manifestar por dificuldades de concentração e de raciocínio, lapsos de memória, desorientação no tempo e no espaço ou podem ser aparentes apenas ao exame acurado, feito por um especialista. Em um número de casos essas alterações podem ser permanentes e interferir com a qualidade da sobrevivência do indivíduo. Na maioria das vezes contudo, costumam regredir ao longo de semanas ou meses [74,75].

A punção lombar com remoção e análise do líquido céfalo-raquidiano pode contribuir para identificar a extensão da injúria cerebral. A tomografia computadorizada e a ressonância magnética, entretanto, são os métodos diagnósticos que habitualmente

contribuem para determinar a extensão da injúria inflingida ao tecido cerebral. São exames que, apesar da acurácia, infelizmente, são de difícil realização em pacientes pós-operatórios de cirurgia cardiovascular. Em certos casos, esses exames tem também valor na estimativa do prognóstico, embora a regra seja a imprevisibilidade da evolução, exceto nos casos de extrema gravidade ou quando há morte cerebral.

O tratamento dessas lesões é conservador; determinados pacientes podem ser beneficiados por um curto período de coma induzido por agentes farmacológicos em associação com corticoesteróides. Nos raros casos em que a embolia aérea maciça ocorre na sala de operações a perfusão cerebral retrógrada permite a remoção do ar da circulação cerebral e contribui sobremodo para a recuperação integral do paciente.

RESPOSTA INFLAMATÓRIA SISTÊMICA DO ORGANISMO

A inflamação é uma resposta protetora dos tecidos vascularizados que funciona como parte integrante do sistema de vigilância e dos mecanismos de destruição dos agentes lesivos ou reconstituição dos tecidos danificados. O aspecto mais importante da resposta inflamatória é a complexa interação humoral e celular que aciona diversas vias, através das quais, se processa a resposta inflamatória. Essas vias dependem da ativação dos sistemas de coagulação, fibrinolítico, sistema do complemento e sistema das cininas, além de outros componentes protéicos, a ativação endotelial e leucocitária. A ativação desses sistemas

humorais e celulares origina uma variedade de substâncias como as diversas citocinas e moléculas de adesão que regulam a resposta inflamatória [76].

As manifestações clínicas da resposta inflamatória são múltiplas e variam desde o edema acentuado, pelo extravasamento de líquido para o espaço intersticial, até a insuficiência respiratória, renal, miocárdica e de outros órgãos [77].

O contato do sangue com as superfícies não endoteliais dos circuitos e oxigenadores da CEC é o fator mais importante para o início da cadeia de estímulos que invoca a resposta inflamatória generalizada. Os principais mecanismos e a cadeia de eventos que levam o organismo a exteriorizar essa exuberante resposta à agressão da circulação extracorpórea são estudados com mais detalhes no capítulo 21.

COMPLICAÇÕES RESPIRATÓRIAS

As complicações mais graves e mais frequentes observadas nos primórdios da circulação extracorpórea eram as hemorragias e as complicações pulmonares. O progresso e a sofisticação dos aparelhos e das técnicas de perfusão determinaram uma significativa redução de ambas; entretanto, as complicações pulmonares ainda surgem após um período de circulação extracorpórea e, ocasionalmente, podem tornar-se o evento de maior importância no quadro pós-operatório. Algumas vezes, essas complicações evoluem com extrema rapidez e resistem à todas as medidas terapêuticas, ocasionando o óbito dos pacientes.

Determinados fatores ligados à cirurgia e a perfusão podem comprometer a dinâmi-

ca pulmonar e as trocas gasosas, contribuindo para prolongar o período de assistência respiratória pós-operatória e, em consequência, a internação na terapia intensiva, com todos os seus inconvenientes.

A toracotomia com ou sem a abertura das pleuras, interfere com a dinâmica da caixa torácica e pode reduzir acentuadamente os volumes pulmonares. A existência de hemotórax ou de pneumotórax também contribui para a redução da expansão pulmonar. A falta de perfusão e de ventilação dos pulmões durante a perfusão contribui para reduzir o surfactante e favorecer o desenvolvimento de colapso de pequenos segmentos de tecido pulmonar (atelectasias) em aproximadamente 70% dos pacientes operados. Em uns poucos casos, a atelectasia ocupa todo um lobo ou mesmo um pulmão inteiro, dificultando a oxigenação do sangue venoso e a eliminação do CO_2 . Isto ocorre porque o pulmão colapsado não permite a entrada de ar para as trocas gasosas; o pulmão é perfundido mas não é ventilado. As alterações da dinâmica da caixa torácica e a redução do surfactante reduzem a complacência pulmonar e contribuem para reduzir a eficiência das trocas gasosas^[78]. Ocasionalmente a injúria cirúrgica do nervo frênico produz paralisia diafragmática que reduz ainda a mobilidade e a expansão pulmonar.

A hemodiluição e os produtos resultantes da resposta inflamatória sistêmica do organismo alteram a permeabilidade capilar nos pulmões em graus variáveis. Quando as citocinas pró-inflamatórias e outros produtos da ativação leucocitária agredem o tecido pulmonar, especialmente

ao nível das membranas alvéolo-capilares, produz-se um quadro de insuficiência respiratória em que podem ocorrer graus variáveis de shunt alvéolo-arterial. O quadro, sob o ponto de vista clínico, é de difícil distinção da síndrome da doença respiratória do adulto e costuma evoluir da mesma forma^[79].

As repercussões pulmonares da circulação extracorpórea são de extrema importância porque prolongam a recuperação dos pacientes e podem servir de porta de entrada para bactérias do ambiente hospitalar. A administração pré-operatória de metilprednisolona pode reduzir a ativação do complemento e, potencialmente inibir, ao menos parcialmente, a ativação dos neutrófilos induzida por algumas endotoxinas^[80].

As medidas que visam minimizar a resposta inflamatória sistêmica do organismo também contribuem para reduzir os seus efeitos sobre os pulmões. Dentre as mais importantes, devemos mencionar o uso de corticosteróides, o adequado controle da anticoagulação, o uso criterioso dos aspiradores, o emprego de circuitos biocompatíveis, a manutenção dos gradientes térmicos e o delicado manuseio dos tecidos. Todas, em maior ou menor extensão, contribuem para conter a liberação de agentes vasoativos e de citocinas pró-inflamatórias^[81]. A combinação do aumento da água extravascular, microembolias, agentes vasoativos e mediadores da resposta inflamatória está na origem da grande maioria das complicações pulmonares pós-circulação extracorpórea.

COMPLICAÇÕES ABDOMINAIS

As complicações abdominais são relativamente raras em consequência dos fenômenos relacionados à circulação extracorpórea. Microembolias podem afetar o fígado, os intestinos, o baço ou o pâncreas e causar lesões mais ou menos extensas, conforme a intensidade e a quantidade de microêmbolos. Cerca de 10 a 20% dos pacientes operados podem apresentar graus leves de icterícia e elevação das enzimas hepáticas produzidas por hipóxia ou por períodos de hipoperfusão ^[82].

A isquemia intestinal pode surgir no pós-operatório e manifestar-se por um quadro grave de peritonite por perfuração do cólon ou, mais raramente, do intestino

delgado. A isquemia intestinal também pode ser causada pelo baixo débito cardíaco pós-operatório e ter pouca ou nenhuma relação com os eventos da CEC.

Cerca de 1% de todos os pacientes operados podem apresentar sinais clínicos de pancreatite aguda; esta, em alguns poucos casos, pode ser suficientemente severa e dominar o quadro evolutivo.

As complicações abdominais, de um modo geral são mais tardiamente identificadas, podem contribuir significativamente para agravar outras complicações e em certas circunstâncias podem determinar o prognóstico dos pacientes ^[83]. Eventualmente, essas complicações constituem a causa principal do óbito pós-operatório.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Murad, H. Complicações da circulação extracorpórea. Módulo Teórico 1. Sociedade brasileira de Circulação Extracorpórea. Rio de Janeiro, 1982.
2. Elias DO, Souza MHL, Lacerda BS, Fagundes FES et. Al. Injúria orgânica da circulação extracorpórea nos três primeiros meses de vida. Ver Bras Cir Cardiovasc 5:1-8,1990.
3. Rinder CS. Hematologic effects of cardiopulmonary bypass. In Gravlee GP, Davis RF, Kurusz M, Utley JR. Cardiopulmonary bypass. Principles and practice. 2nd. Ed. Lippincott Williams & Wilkins. Philadelphia, 2000.
4. Ellison N, Jobs DR. Effective hemostasis in cardiac surgery. Philadelphia: WB Saunders Co. 195-201,1988.
5. Jonas RA. Comprehensive surgical management of congenital heart disease. Arnold. London, 2004.
6. Helm RE, Krieger KH. Assessment and control of postoperative bleeding. In Krieger KH, Isom OW. Blood conservation in cardiac surgery. Springer. New York, 1988.
7. Landis RC, Asimakopoulos G, Poullis M, et al. The antithrombotic and antiinflammatory mechanisms of action of aprotinin. Ann Thorac Surg 72:169-75,2001.
8. Kirklin JW, Barrat-Boyes BG. Postoperative care. In: Cardiac Surgery. New York, Churchill Livingstone, 1986.
9. Padula RT. Postoperative Management. In: Gibbon's Surgery of the Chest. Sabiston and Spencer, eds. W.B. Saunders Co. Philadelphia. 1976.
10. Horrow JC. Management of Coagulopathy Associated with Cardiopulmonary Bypass. In: Gravlee GP, Davis RF, Utley JR eds. Cardiopulmonary Bypass. Principles and Practice. Williams & Wilkins, Baltimore, 1993.
11. Ellison N, Jobs D. Hemostasis during cardiopulmonary bypass. In: Tinker JH. Cardiopulmonary Bypass: Current Concepts and Controversies. W.B. Saunders Co. Philadelphia, 1989.
12. Woodman RC, Haker LA. Bleeding complications associated with cardiopulmonary bypass. Blood, 76, 1680-97, 1990.
13. Prentice C, Orchard M, Goodchild C. Haemostatic dysfunction and cardiopulmonary bypass: mechanisms and therapeutic choices. Perfusion, 8 (suppl) 28-35, 1993.
14. Kalter RD, Saul CM, Wetstein L, Soriano C, Reiss RF. Cardiopulmonary bypass. Associated hemostatic abnormalities. J. Thorac. Cardiovasc. Surg. 77, 427-35, 1979.
15. Davies GC, Sobel M, Salzman EW. Elevated plasma fibrinopeptide A and thromboxane B2 levels during cardiopulmonary bypass. Circulation, 61, 808-14, 1980.
16. Kucuk O, Kwaan HC, Frederickson J. Increased fibrinolytic activity in patients undergoing cardiopulmonary bypass operation. Am. J. Hematol. 23, 223-38, 1986.
17. Moriau M, Masure R, Hurler A, et al. Haemostasis disorders in open heart surgery with extracorporeal circulation. Vox Sang. 32, 41-51, 1977.
18. Bidstrup BP. Blood conservation in cardiac surgery: can drugs help? Perfusion, 3, 171-7, 1988.
19. Tice DA, Woeth MH, Clauss RH, Reed GE. The inhibition by trasylol of fibrinolytic activity associated with cardiovascular operations. Surg. Gynecol. Obstet 119, 71-4, 1964.
20. Van Oeveren W, Jansen NJG, Bidstrup BP. Effects of aprotinin on haemostatic mechanism in cardiopulmonary bypass. Ann Thorac Surg, 44, 640-45, 1987.
21. Royston D, Taylor KM, Bidstrup BP, Sapsfort RN. Effect of aprotinin on need for blood transfusion after repeat open-heart surgery. Lancet, ii, 1289-91, 1987.
22. Bidstrup BP, Royston D, Sapsfort RN, Taylor KM. Reduction in blood loss and blood use after cardiopulmonary bypass with high dose aprotinin (Trasylol). J. Thorac Cardiovasc. Surg. 97, 364-72, 1989.
23. Dietrich W, Spannagel M, Jochum M, et al. Influence of high-dose aprotinin treatment on blood loss and coagulation patterns in patients undergoing myocardial revascularization. Anesthesiology, 73, 1119-26, 1990.
24. Cosgrove D, M. Heric B, Lytle BW, et al. Aprotinin therapy for reoperative myocardial revascularization; a placebo controlled study. Ann Thorac Surg, 54, 1031-38, 1992.
25. Lamarra M, Azzu AA, Kulatilake EN. Cardiopulmonary bypass in the early puerperium: possible new role for aprotinin. Ann Thorac Surg, 54, 361-3, 1992.
26. Liu B, Belboul A, Radberg G, Tengborn L, Dernevik L, et al. Effect of reduced aprotinin dosage on blood loss and use of blood products in patients undergoing cardiopulmonary bypass. Scand J Thorac Cardiovasc Surg, 27, 149-55, 1993.

27. Hardy JF, Desroches J, Belisle S, Perrault J, Carrier M, Robitaille D. Low-dose aprotinin infusion is not clinically useful to reduce bleeding and transfusion of homologous blood products in high-risk cardiac surgical patients. *Can J Ahaesth* 40, 625-31, 1993.
28. Mohr R, Goor DA, Lusky A, Lavee J. Aprotinin prevents cardiopulmonary bypass-induced platelet dysfunction. A scanning electron microscope study. *Circulation* 86(Suppl II), 405-9, 1992.
29. Dietrich W, Mossinger H, Spannagl M, Jochum M, Wendt P et al. Hemostatic activation during cardiopulmonary bypass with different aprotinin dosages in pediatric patients having cardiac operations. *J. Thorac Cardiovasc Surg*, 105, 712-20, 1993.
30. Costello JM, Backer CL, Hoyos A, Binns HJ, Mavroudis C. Aprotinin reduces operative closure time and blood product use after pediatric bypass. *Ann Thorac Surg* 75:1261-6,2003.
31. Sundt TM, Kouchoukos NT, Saffitz JE, Murphy SF, Wareing TH, Stahl DJ. Renal dysfunction and intravascular coagulation with aprotinin and hypothermic circulatory arrest. *Ann Thorac Surg*, 55, 1418-24, 1993.
32. Mangano DT, Tudor JC, Dietzel C, et al. The Risk Associated with Aprotinin in Cardiac Surgery. *N Engl J Med* 354:353-356, 2006.
33. Jaquiss RDB, GhNyem NS, Zacharisen MC, Mussatto KA, et al. Safety of aprotinin use and re-use in pediatric cardiothoracic surgery. *Circulation*. 106[suppl]:1-90-94,2002.
34. Mojcik CF, Levy JH. Aprotinin and systemic inflammatory response after cardiopulmonary bypass. *Ann Thorac Surg* 71:745-754,2001.
35. Krieger KH, Isom OW. Blood conservation in cardiac surgery. Springer, New York, 2001.
36. Horrow JC. Management of Coagulopathy Associated with Cardiopulmonary By-pass. In: Gravlee GP, Davis RF, Utley JR eds. *Cardiopulmonary Bypass. Principles and Practice*. Williams & Wilkins, Baltimore, 1993.
37. Lambert CJ, Marengo-Rowe AJ, Leveson JE et al. The treatment of post-perfusion bleeding using epsilon-aminocaproic acid, cryoprecipitate, fresh-frozen plasma and protamine sulphate. *Ann Thorac Surg* 28:440-44, 1979.
38. Horrow JC, Hlavacek J, Strong MD, et al. Prophylatic tranexamic acid decreases bleeding after cardiac operations. *J. Thorac. Cardiovasc. Surg*. 99, 70-74, 1990.
39. Isetta C, Samat C, Kotaiche M, Jourdan J, Grimaud D. Low dose aprotinin or tranexamic acid treatment in cardiac surgery (Abstract) *Anesthesiology* 75, A80, 1991.
40. Couto WJ, Wanderley WR, Freitas M, Rosa V, Silva L, Ketzer JL, Silva SS, Cordeiro CO, Gregory Jr F. Uso do Ácido Tranexâmico para o controle do sangramento na revascularização do miocárdio. *Arq Bras Cardiol* 63: 485-7, 1994.
41. Horrow JC, Parnet JL, Grunewald KE, Strong MD, Van Riper DF. The dose-response relationship of tranexamic acid. *Anesthesiology* 82: 383-92, 1995.
42. Karski JM, Glynn MF, Wong P, VanKessel K, Carroll J, Norman P, Teasdale SJ. Prevention of bleeding after cardiopulmonary bypass with high-dose tranexamic acid. Double-blind, randomized clinical trial. *J Thorac Cardiovas Surg* 110: 835-42, 1995.
43. Harmon DE. Cost/benefit analysis of pharmacologic hemostasis. *Ann Thorac Surg* 61 (Suppl 2): S21-5, 1996.
44. Reid RW, Burrows FA, Gorlin JB, Mayer JE, Laussen PC, Zimmerman AA. The efficacy of tranexamic acid versus placebo in decreasing blood loss in pediatric patients undergoing repeat cardiac surgery. *Anesth Analg* 84: 990-6, 1997.
45. Montesano RM, Gustafson PA, Palanzo DA, Manley NJ, Sadr FS. The effect of low-dose epsilon-aminocaproic acid on patients following coronary artery bypass surgery. *Perfusion*, 11:53-56, 1996.
46. Vander Salm TJ, Kaur S, Lacey RA, Okike ON, Pezzella AT, Stahl RF, Leone L, Li JM, Valeri CR, Michelson AD. Reduction of bleeding after heart operations through the prophylactic use of epsilon-aminocaproic acid. *J Thorac Cardiovasc Surg*, 112: 1098-107, 1996.
47. Bennett-Guerrero E, Sorohan JG, Canada AT, Ayuso L, Newman MF, Reves JG, Mythen MG. Epsilon-Aminocaproic acid plasma levels during cardiopulmonary by-pass. *Anesth Analg* 85: 248-51, 1997.
48. Guay J, Rivard GE. Mediastinal bleeding after cardiopulmonary bypass in pediatric patients. *Ann Thor Surg*, 62: 1955-1960, 1996.
49. Taylor KM. Perioperative approaches to coagulation defects. *Ann Thorac Surg* 56:S78-S72, 1993.
50. Despotis GJ, Goodnough LT. Management approaches to platelet-related microvascular bleeding in cardiothoracic surgery. *Ann Thorac Surg* 70:S20-32, 2000.
51. Hartstein G, Janssens. Treatment of excessive mediastinal bleeding after cardiopulmonary bypass. *Ann Thorac Surg* 62:1951-4, 1996.

52. Di Domenico RJ, Massad MG, Kpodonu J, Navarro A, Geha AS. Use of Recombinant Activated Factor VII for Bleeding Following Operations Requiring Cardiopulmonary Bypass*. *Chest*. 2005;127:1828-1835.
53. Halkos ME, Levy JH, Chen E, Reddy S et al. Early experience with activated recombinant Factor VII for intractable hemorrhage after cardiovascular surgery. *Ann Thorac Surg* 2005;79:1303-6.
54. Bishop CV, Renwick WEP, Hogan C, Haeusler M, Tuckfield A, Tatoulis J. Recombinant activated Factor VII: Treating postoperative hemorrhage in cardiac surgery. *Ann Thorac Surg* 81:875-879, 2006.
55. Razon Y, Erez E, Vidne B, Katz J et al. Recombinant factor VIIa (NovoSeven) as a hemostatic agent after surgery for congenital heart disease. *Paediatr Anaesth* 15:235-40, 2005.
56. Tobias JD, Sinsic JM, Weinstein S, Schechter W et al. Recombinant factor VIIa to control excessive bleeding following surgery for congenital heart disease in pediatric patients. *J Intensive Care Med* 19:270-3, 2004.
57. Pychynska-Pokorska M, Moll JJ, Krajewski W, Jarosik P. The use of recombinant coagulation factor VIIa in uncontrolled postoperative bleeding in children undergoing cardiac surgery with cardiopulmonary bypass. *Pediatr Crit Care Med* 5:246-50, 2004.
58. Buckberg GD. Intraoperative myocardial protection. In: Ionescu MI. *Techniques in extracorporeal circulation*. 2nd ed. Butterworths London 1981.
59. Entwistle JWC III, Wechsler AS. Intraoperative myocardial protection. In Kay PH, Munsch CM. *Techniques in extracorporeal circulation*. 4th ed. Arnold London 2004.
60. Gradinac S, Coleman GM, Taegtmeier H, et al. Improved cardiac function with glucose-insulin-potassium after aortocoronary bypass grafting. *Ann Thorac Surg* 48:484-489, 1989.
61. Michelsen LG, Shanewise JS. Discontinuation of cardiopulmonary bypass. In Mora CT. *Cardiopulmonary bypass. Principles and techniques of extracorporeal circulation*. Springer 1995.
62. Behrendt DM, Austen WG. *Patient care in cardiac surgery*. 4th ed. Little, Brown. Boston, 1985.
63. Utley JR. Renal effects of cardiopulmonary bypass. In Utley JR. *Pathophysiology and techniques of cardiopulmonary bypass*. Williams & Wilkins, Baltimore 1982.
64. Abraham VS, Swain JA. Cardiopulmonary bypass and the kidney. In Gravlee GP, Davis RF, Kurusz M, Utley JR. *Cardiopulmonary bypass. Principles and practice*. 2nd ed. Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia, 2000.
65. Butterworth JI, et al. Factors that predict the use of positive inotropic drug support after cardiac valve surgery. *Anesth Analg* 86:461-467, 1998.
66. Cohen Y, et al. Comparison of factors associated with 30-day mortality after coronary artery bypass grafting in patients with versus without diabetes mellitus. *Am J Cardiol* 81:7-11, 1998.
67. Ellis RJ. Cerebral dysfunction following cardiopulmonary bypass. In Utley JR. *Pathophysiology and techniques of cardiopulmonary bypass*. Williams & Wilkins, Baltimore 1984.
68. Mora CT, Murkin JM. The central nervous system: responses to cardiopulmonary bypass. In Mora CT. *Cardiopulmonary bypass. Principles and techniques of extracorporeal circulation*. Springer. New York 1995.
69. Shaw PG, Bates D, Cartlige NEF, et al. Early neurological complication of cardiopulmonary bypass surgery. *Br Med J* 291:1384-1387, 1985.
70. Roach GW, Kanchuger M, Mangano CM, et al. Adverse cerebral outcome after coronary bypass surgery. Multicenter study of perioperative ischemia research group and the ischemia research and education foundation investigators. *N Engl J Med* 335:1857-1863, 1997.
71. Wolman RL, Nussmeier NA, Aggarwal A, et al. Cerebral injury after cardiac surgery. Identification of a group of extraordinary risk. The multicenter study of perioperative ischemia (McSPI) Research group and the ischemia research and education foundation (IREF) investigators. *Stroke* 30:514-522, 1999.
72. Cook DJ. Neurologic effects. In Gravlee GP, Davis RF, Kurusz M, Utley JR. *Cardiopulmonary bypass. Principles and practice*. 2nd ed. Lippincott Williams & Wilkins. Philadelphia 2000.
73. Gilman S. Cerebral disorders after open-heart operations. *N Engl J Med* 272:489-498, 1965.
74. Selnes OA, Grega MA, Borowicz LM, Barry S. et al. Cognitive outcomes three years after coronary artery bypass surgery: A comparison of on-pump coronary artery bypass graft surgery and nonsurgical controls. *Ann Thorac Surg* 79:1202-9, 2005.
75. Mora CT, Henson MB, Weintraub WS, et al. The effect of temperature management during cardiopulmonary bypass on neurologic and neuropsychologic outcomes in patients undergoing coronary revascularization. *J Thorac Cardiovasc*

- Surg 112:514-522,1996.
76. Levy JH, Tanaka KA. Inflammatory response to cardiopulmonary bypass. *Ann Thorac Surg* 75:S715-20, 2003.
 77. Ashraf S. The inflammatory response to cardiopulmonary bypass. In Kay PH, Munsch CM. *Techniques in extracorporeal circulation*. 4th ed. Arnold, London, 2004.
 78. Andersen N, Guia J. Pulmonary function cardiac status, and postoperative course in relation to cardiopulmonary bypass. *J Thorac Cardiovasc Surg* 59:474-483,1970.
 79. Hyers TM. Adult respiratory distress syndrome: definition, risk factors, and outcome. In Zapol WM, Lemaire F, eds. *Adult Respiratory Distress Syndrome*. New York, Marcel Dekker Inc, 1991.
 80. Hart DHL. Polymorphonuclear leukocyte elastase activity is increased by bacterial lipopolysaccharide; a response inhibited by glucocorticoids. *Blood* 63:421-426,1984.
 81. Ryan TA, Rady MY, Bashour CA, et al. Predictors of outcome in cardiac surgical patients with prolonged intensive care stay. *Chest* 112:1035,1997.
 82. Collins JD, Ferner R, Murray A, et al. Incidence and prognostic importance of jaundice after cardiopulmonary bypass surgery. *Lancet* 1:1119, 1983.
 83. Hammon JW, Edmunds LHJr. Extracorporeal Circulation. Organ Damage. In Edmunds LHJr. *Cardiac Surgery in the Adult*. New York, McGraw-Hill, 2003.