

Antifibrinolíticos e Cirurgia Cardíaca com Circulação Extracorpórea*

Antifibrinolytics and Cardiac Surgery with Cardiopulmonary Bypass

Ari-Tadeu Lírio dos Santos, TSA¹, João Carlos Spletstosser, TSA², Paulo Warpechowski³, Mariana Mariz Pinto Gaidzinski⁴

RESUMO

Santos ATL, Spletstosser JC, Warpechowski P, Gaidzinski MMP — Antifibrinolíticos e Cirurgia Cardíaca com Circulação Extracorpórea.

JUSTIFICATIVA E OBJETIVOS: A cirurgia cardíaca é a especialidade cirúrgica que com mais frequência está associada a sangramento, coagulopatia e necessidade de derivados de sangue. Os agentes farmacológicos aprotinina, ácido epsilon-aminocapróico e ácido tranexâmico são os mais utilizados para auxiliar na hemostasia dos pacientes submetidos à circulação extracorpórea. O objetivo deste trabalho foi apresentar a fisiopatologia do sangramento em cirurgia cardíaca e a atual situação dos antifibrinolíticos quanto à sua eficácia e complicações quando usados nesses procedimentos, dando maior ênfase ao ácido tranexâmico e à aprotinina.

CONTEÚDO: São discutidos os mecanismos pelos quais a circulação extracorpórea provoca alteração na hemostasia e de que maneira os antifibrinolíticos agem para diminuir o sangramento e o uso de sangue alogênico em cirurgia cardíaca. É dada ênfase ao problema do tromboembolismo que pode ocorrer com o emprego desses antifibrinolíticos, com revisão da literatura.

CONCLUSÃO: A fibrinólise é um dos principais fatores relacionados com o aumento do sangramento em cirurgia cardíaca com circulação extracorpórea. A inibição da fibrinólise, juntamente com a preservação da função plaquetária, é, provavelmente, o mecanismo pelo qual os antifibrinolíticos diminuem o sangramento. O emprego desses fármacos reduz o sangramento em cirurgia cardíaca com circulação extracorpórea num percentual que pode chegar a 50%. Com relação à preocupação com o tromboembolismo, os ácidos tranexâmico e epsilon-aminocapróico são opções que oferecem maior segurança que a aprotinina.

Unitermos: CIRURGIA, Cardíaca: circulação extracorpórea, DROGAS, Antifibrinolíticos: aprotinina, ácido epsilon-aminocapróico, ácido tranexâmico; SANGUE: coagulação.

SUMMARY

Santos ATL, Spletstosser JC, Warpechowski P, Gaidzinski MMP — Antifibrinolytics and Cardiac Surgery with Cardiopulmonary Bypass.

BACKGROUND AND OBJECTIVES: Cardiac surgery is the surgical subspecialty most often associated with bleeding, bleeding disorders, and the need of blood products. Agents such as aprotinin, epsilon-aminocaproic acid, and tranexamic acid are frequently used to aid the hemostasis of patients undergoing cardiopulmonary bypass. The objective of this report is to present the physiopathology of bleeding during cardiac surgeries and the current role of antifibrinolytics regarding their efficacy and complications when used in those procedures, with emphasis on tranexamic acid and aprotinin.

CONTENTS: The mechanisms of changes in hemostasis caused by cardiopulmonary bypass, how antifibrinolytics decrease bleeding, and the use of alogenic blood in cardiac surgery are discussed. A review of the literature emphasizes the thromboembolism secondary to the use of those antifibrinolytics.

CONCLUSION: Fibrinolysis is one of the main factors related with increased bleeding during cardiac surgery with cardiopulmonary bypass. Inhibition of fibrinolysis associated with the preservation of platelet function is, probably, the mechanism by which antifibrinolytics decrease bleeding. Those agents reduce bleeding in up to 50% in cardiac surgeries with cardiopulmonary bypass. Tranexamic acid and epsilon-aminocaproic acid are safer than aprotinin in the prevention of thromboembolism.

Key Words: BLOOD: coagulation; DRUGS, Antifibrinolytic agents: aprotinin, epsilon-aminocaproic acids, tranexamic acid; SURGERY, Cardiac: cardiopulmonary bypass.

*Recebido do (Received from) Serviço de Cirurgia Cardiovascular do Instituto de Cardiologia do Rio Grande do Sul/Fundação Universitária de Cardiologia (IC/FUC)

1. Mestre em Ciências da Saúde pelo IC/FUC; Co-Responsável pelo CET/SBA do SANE
2. Instrutor do CET/SBA do SANE
3. Anestesiologista do SANE
4. ME₂ do CET/SBA do SANE

Apresentado (Submitted) em 21 de agosto de 2006
Aceito (Accepted) para publicação em 22 de junho de 2007

Endereço para correspondência (Correspondence to):
Unidade de Pesquisa do IC/FUC
Dr. Ari-Tadeu L. Santos
Av. Princesa Isabel, 370, Santana
90620-001 Porto Alegre, RS
E-mail: editoracao-pc@cardiologia.org.br

© Sociedade Brasileira de Anestesiologia, 2007

INTRODUÇÃO

O sangramento excessivo ainda constitui uma complicação grave em cirurgia cardíaca. Quando ocorre, pode causar aumento da morbidade e mortalidade. Além disso, o sangramento e a reintervenção provocam aumento dos custos do tratamento. Há maior consumo de componentes e derivados do sangue, aumento do tempo cirúrgico e pode estar associado a maior tempo na unidade de pós-operatório e internação hospitalar. Embora a frequência e os critérios para transfusão sanguínea não sejam uniformes entre os serviços de cirurgia cardíaca, cerca de 60% a 75% dos pa-

cientes recebem transfusão ^{1,2}. A ocorrência de reintervenção por sangramento nesses tipos de procedimento é de 2% a 6%, com mortalidade de 10% a 22% ^{3,4}.

As causas mais freqüentes de sangramento são hemostasia cirúrgica inadequada ou alteração da hemostasia em consequência da circulação extracorpórea (CEC).

Pelos motivos citados, várias estratégias têm sido desenvolvidas com a finalidade de evitar o sangramento excessivo e diminuir o número de transfusões.

Essas estratégias podem ser divididas em farmacológicas e não-farmacológicas. Das farmacológicas, as estratégias mais estudadas e empregadas são as que utilizam os antifibrinolíticos: ácido tranexâmico (AT), ácido epsilon aminocapróico (AEAC) e a aprotinina. Doação pré-operatória autóloga, recuperação de hemácias por centrifugação intra-operatória e hemodiluição normovolêmica são as estratégias não-farmacológicas mais empregadas.

HEMOSTASIA NORMAL

A resposta hemostática normal compreende três fases: hemostasia primária, coagulação e fibrinólise. A hemostasia primária, que depende fundamentalmente das plaquetas e a sua interação com o vaso, tem início logo após a ruptura vascular, com o objetivo de formar o tampão plaquetário para estancar, por algum tempo, o sangramento. A coagulação reforça esse tampão friável, com a formação de fibrina. Esse processo necessita de até quatro horas e estanca o sangramento enquanto ocorre a cicatrização do vaso. A fibrinólise, que ocorre após 24 horas, remove o coágulo e permite a restauração do fluxo sanguíneo no segmento vascular afetado.

A coagulação forma a rede de fibrina que estabiliza o tampão plaquetário. Essa fase é dividida, didaticamente, em duas vias: via intrínseca, ou via do fator de contato, e via extrínseca, ou via do fator tecidual (FT) (Figura 1). A divisão rígida das duas vias perdeu importância porque ocorre participação de fatores nas duas vias ao mesmo tempo. É importante ressaltar que, *in vitro*, a ativação da coagulação pode ocorrer por qualquer uma dessas vias. A via extrínseca é ativada quando o FT é exposto devido à lesão vascular ⁵, fase em que participam o fator V e o fator X e é chamada de via comum, ou fase final da cascata de coagulação, cujo objetivo é formar a trombina (Figura 1).

Atualmente é aceito que o início da coagulação ocorre quando o FT é exposto ao espaço intravascular após a lesão do endotélio ou pela liberação de citocinas. Esse fator liga-se ao fator VII ativado (FVIIa) que corresponde a 1% de todo fator VII circulante. O complexo FT-FVIIa ativa o fator X (FXa) e o fator IX (FIXa). O FXa, por sua vez, ativa o fator V (FVa). Esses dois fatores também formam um complexo que tem como resultado final a formação de pequena quantidade de trombina. Essa trombina formada é capaz de ativar plaquetas, fator VIII, fator V e fator XI. A superfície da plaqueta ativada serve como local onde o complexo FVIIIa-FIXa ativa o fator X com eficiência 50 vezes maior que o complexo FT-FVIIa. O FXa liga-se ao FVa em outro local da superfície plaquetária formando o complexo protrombinase, que é capaz de formar grandes quantidades de trombina a partir do FXa ⁶. A trombina converte fibrinogênio em fibrina, promove a ativação plaquetária e ativa o fator XIII, responsável pela polimerização da fibrina, que torna o coágulo mais resistente. Além desse mecanismo, denominado via extrínseca, que inicia a coagulação em resposta ao trauma, há outra via que

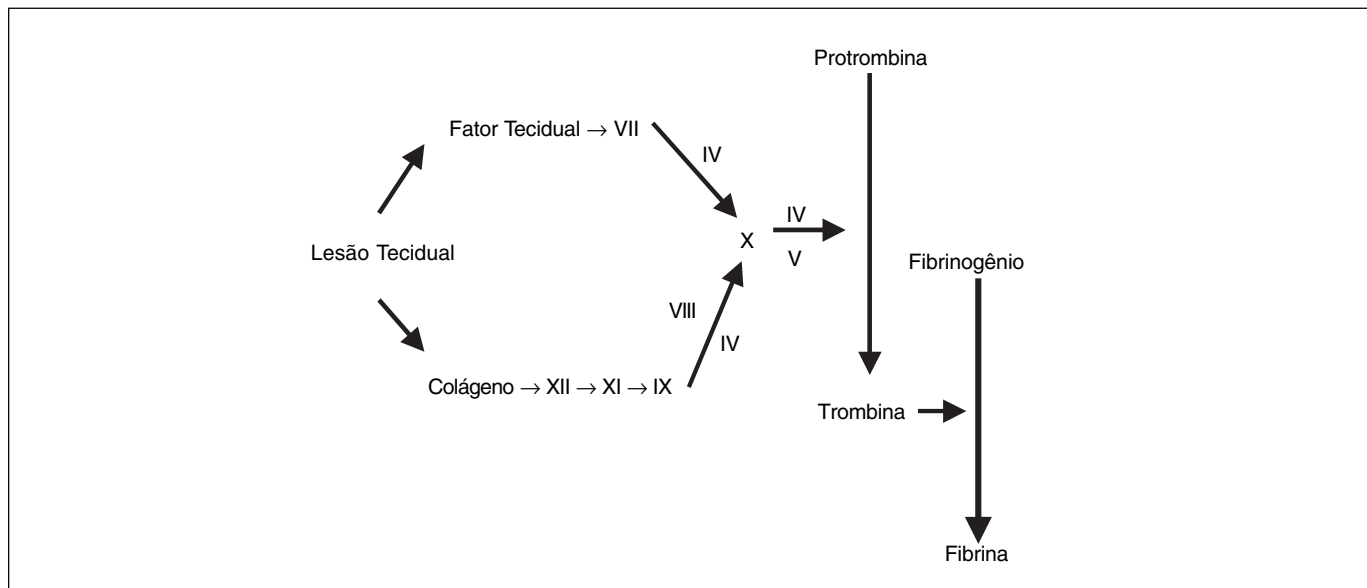


Figura 1 – Esquema Clássico da Cascata da Coagulação. A via extrínseca inicia com a ativação do fator VII pelo fator tecidual e a via intrínseca começa pelo fator XII, ativado ao entrar em contato com o colágeno exposto.

envolve o fator XII, cininogênios de alto peso molecular, pré-caliceína e fator XI com posterior ativação do fator IX. A importância dessa via ainda não é bem entendida, porque a deficiência do fator XII não provoca alteração da coagulação. Pelo contrário, a deficiência do fator XI poderia ocasionar problemas moderados de sangramento⁷. Segundo Roberts e col.⁶, a deficiência do fator XI ocasiona alterações da coagulação de pequena importância clínica.

A coagulação deve ser controlada para ficar restrita ao local da lesão vascular.

Há vários mecanismos que impedem a coagulação disseminada. O fato de o sangue permanecer na forma líquida, apesar de estímulo intenso, como acontece no politraumatizado, mostra que esses mecanismos são efetivos. O mais importante é o sistema da antitrombina III (ATIII). A heparina potencializa a ação da ATIII. Na ausência de ATIII, a heparina não tem ação anticoagulante e plasma deve ser administrado ao paciente.

A fibrinólise é o processo para destruir os trombos que são formados. Participam dela o plasminogênio e o ativador tecidual do plasminogênio (t-PA), protease que transforma o plasminogênio em plasmina. Devido ao fato de ser uma enzima proteolítica de amplo espectro, a plasmina digere fibrina, fibrinogênio, e a maioria dos fatores e co-fatores de coagulação⁸. A fibrina é estabilizada com formação de ligações cruzadas pela ação do fator XIII. A lise do coágulo antes da formação das ligações cruzadas origina os produtos de degradação da fibrina e do fibrinogênio (PDF). A lise do coágulo após a estabilização da fibrina origina os D-dímeros.

ALTERAÇÕES DA HEMOSTASIA DURANTE A CEC

Quando o sangue circula dentro do sistema cardiovascular, está sempre em contato com uma camada contínua de endotélio capaz de mantê-lo na forma líquida. O endotélio é de importância vital para o sistema hemostático porque participa das três fases da hemostasia⁹. As células endoteliais liberam fatores que controlam a ativação e a inibição plaquetárias, a coagulação e a fibrinólise.

Durante a circulação extracorpórea, o sangue entra em contato com superfícies artificiais de cerca de 12 m², que fazem parte do sistema de CEC. O material de revestimento dos oxigenadores, filtros, linhas e demais componentes do sistema é derivado de compostos químicos como cloreto de polivinil, silicone, poliuretano, policarbonato e poliésterano¹⁰. Apesar das tentativas para melhorar a biocompatibilidade desses materiais, esse sistema ainda é ativador das células do sangue, provocando liberação do FT.

Até pouco tempo achava-se que as superfícies artificiais da CEC seriam o maior estímulo para a formação de trombina. Atualmente, as evidências indicam que a lesão tecidual é mais importante. A via extrínseca é ativada quando o sangue entra em contato com o pericárdio e com os tecidos lesados, ricos em FT¹¹⁻¹³. Por isso, Tabuchi e col.¹⁴ recomendam que, sempre que possível, o sangue acumulado no peri-

cárdio não seja aspirado e nem misturado com o perfusato circulante. Esse sangue coletado deveria ser lavado e concentrado, para que somente as hemácias retornassem à circulação, exceto em situações críticas de sangramento. Outra alternativa é a adição de anticorpos contra o FT ou a administração do inibidor da via do FT diretamente no sangue acumulado no pericárdio para impedir a ativação da via extrínseca¹⁵.

É provável que a via intrínseca não provoque a formação de trombina *in vivo*, mas quando o sangue entra em contato com o material da CEC o processo de formação de trombina é ativado¹⁶.

A heparina não é o anticoagulante ideal para ser empregado durante a CEC, pois não impede totalmente a formação de trombina. Kojima e col.¹⁷ mostraram que níveis séricos elevados de trombina ocorrem durante a CEC. É importante ressaltar que com a ativação da trombina ocorre formação de fibrina e, conseqüentemente, presença de fibrinólise. A trombina, além de converter o fibrinogênio em fibrina, é potente ativador plaquetário por meio da mudança conformacional do receptor IIb/IIIa da plaqueta, permitindo a ligação do fibrinogênio a esse local com conseqüente agregação plaquetária e liberação de ADP, serotonina e indução da síntese de prostaglandinas com formação de tromboxano A₂¹⁸. A trombina também ativa os fatores V, VIII e XI¹⁹, que promovem maior formação da própria trombina e ativação do fator XIII²⁰.

Outro efeito da trombina que ocorre na terceira fase da hemostasia é a liberação do t-PA produzido pelo endotélio com conversão do plasminogênio em plasmina e conseqüente ativação do sistema fibrinolítico. A plasmina formada degrada a fibrina formando os PDF e os D-dímeros. Os PDF inibem a agregação plaquetária, provavelmente por se ligarem ao receptor plaquetário GPIIb/IIIa, importante para a agregação plaquetária (Figura 2)²¹. Esses PDF têm outras ações que favorecem a anticoagulação, como degradação dos fatores V e VIII e interferência na polimerização da fibrina, ou seja, interferem na ação do fator XIII na formação das ligações cruzadas²².

Há evidências que a plasmina, além da ação na fibrina, altera os receptores plaquetários, sobretudo a glicoproteína Ib-IX, principal receptor do fator de von Willebrand²³ e provoca destruição dos fatores V e VIII²⁴.

A CEC induz alteração do complexo sistema da fibrinólise, porque promove desequilíbrio entre o t-PA e o inibidor do ativador do plasminogênio tipo 1. Inicialmente predomina a fibrinólise e posteriormente pode ocorrer tendência à trombose. Por isso é que há o risco teórico de complicações trombóticas no pós-operatório após CEC.

A heparina empregada durante a CEC participa na alteração da função plaquetária que ocorre nesse período. As plaquetas são ativadas pela heparina com aumento da sua capacidade de agregação. Essas plaquetas ativadas formam microagregados e desaparecem rapidamente da circulação, explicando a plaquetopenia que ocorre durante a

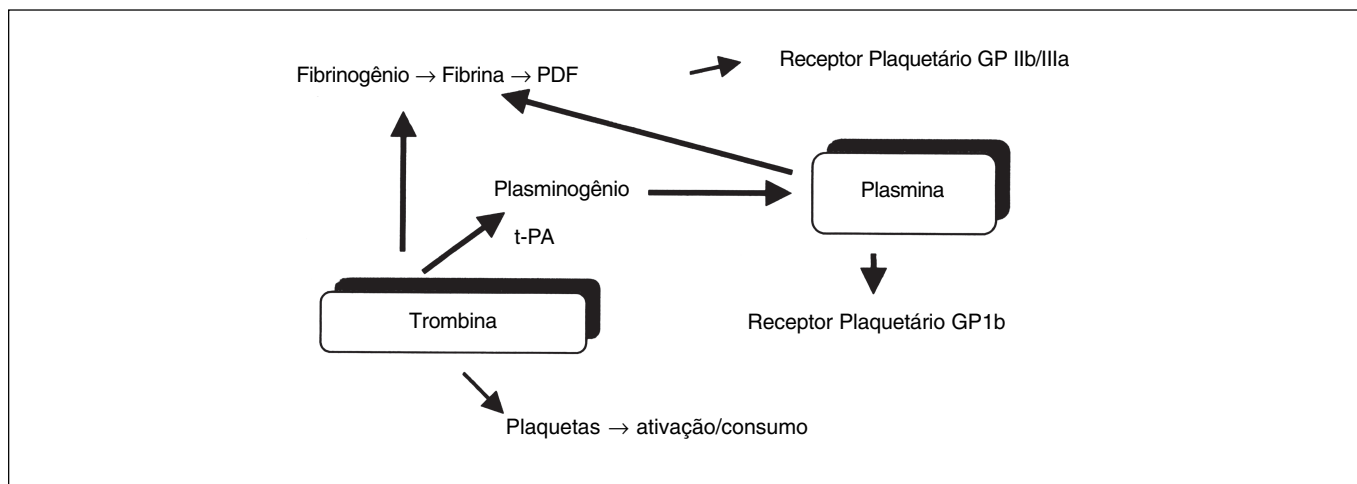


Figura 2 – Alterações da Hemostasia durante a Circulação Extracorpórea. Principais ações da trombina e plasmina, enzimas responsáveis por essas alterações. t-PA – ativador tecidual do plasminogênio; PDF – produtos de degradação da fibrina.

CEC²⁵. As plaquetas, além disso, sofrem alteração da função pela heparina, por refratariedade temporária ao estímulo pelo ADP²⁶.

O sistema da CEC, por meio dos roletes, filtros, aspiradores, oxigenador e demais componentes da máquina de perfusão, provoca lesão mecânica das plaquetas e, assim, contribuem para alteração da hemostasia.

ANTIFIBRINOLÍTICOS

As estratégias farmacológicas com antifibrinolíticos para reduzir o sangramento em cirurgia cardíaca levam em conta as alterações da hemostasia provocadas pela CEC e o mecanismo de ação dos fármacos.

Até meados da década de 1980, as estratégias farmacológicas mais empregadas para reduzir o sangramento cirúrgico consistiam na utilização de desmopressina e prostaciclina, com resultados pouco efetivos²⁷⁻²⁹.

Os antifibrinolíticos inibem a fibrinólise e, conseqüentemente, impedem ou diminuem a formação dos PDF, que têm ação deletéria sobre a função plaquetária. Além dessa ação, diminuem a conversão do plasminogênio em plasmina, que tem atividade proteolítica nos receptores plaquetários.

Atualmente, são três os agentes antifibrinolíticos mais empregados: um inibidor de proteases séricas de amplo espectro, a aprotinina, e dois análogos do aminoácido lisina, o AEAC e o AT, que inibem a fibrinólise. A diminuição do sangramento com esses fármacos varia, na maioria dos estudos, entre 30% e 50%.

APROTININA

A aprotinina é um polipeptídeo inibidor de proteases séricas, de amplo espectro, isolada do pulmão bovino. A eficácia da aprotinina está relacionada com o seu amplo espectro. Ini-

be várias proteases plasmáticas: plasmina, calicreína sérica e tecidual, plasmina, tripsina e uroquinase³⁰. A ação antifibrinolítica está associada à inibição da plasmina. O efeito inibidor nas proteases parece ser dose-dependente³¹. É a estratégia farmacológica mais empregada atualmente para diminuir o sangramento em cirurgia cardíaca após CEC.

Estudos *in vitro* mostram que a concentração sérica de 125 UIK (unidades calicreína-inibidora) .mL⁻¹ inibe mais de 90% da atividade da plasmina. Para ocorrer inibição da calicreína é preciso uma concentração sérica de 300-500 UIK.mL⁻¹³². A eliminação da aprotinina é feita pelos rins. Em quatro horas, 80% do fármaco já foi eliminado.

A aprotinina teve o seu emprego comprovado como fármaco poupador de sangue em vários ensaios clínicos com distribuição aleatória de pacientes e três metanálises³³⁻³⁵. Inclusive em pacientes com alto risco para sangramento, a aprotinina demonstrou ser efetiva para reduzir sangramento e transfusões em cirurgia cardíaca com CEC³⁶⁻³⁸.

Na maioria das vezes, a aprotinina é utilizada em altas doses que foram estabelecidas por Royston e col.³⁶, no Hospital Hammersmith. Devido ao fato de a meia-vida de eliminação situar-se entre uma e sete horas, o regime recomendado consta de uma dose inicial de 2×10^6 UIK (2.000.000 UIK), outra dose igual na CEC e infusão contínua de 5×10^5 UIK.h⁻¹ durante todo o procedimento cirúrgico. Esse regime mostrou, em vários estudos, reduzir a perda de sangue em até 50% e diminuir a necessidade de transfusão de 40% a 80% em intervenção cirúrgica cardíaca com CEC³⁹⁻⁴².

Além desse, que é o mais adota e estudado, têm sido empregados regimes com doses mais baixas. A administração inicial é de 1×10^6 UIK, dose igual na CEC e infusão contínua de $2,5 \times 10^5$ UIK, durante a operação. Estudos têm demonstrado que essa dose diminui a perda de sangue e a necessidade de transfusão sanguínea⁴³⁻⁴⁶.

Um dos problemas adicionais para a utilização da aprotinina é o seu alto custo. Além disso, apresenta maior incidência

de reações alérgicas que os antifibrinolíticos sintéticos ⁴⁷. Pinsky e col. advertiram que o uso de aprotinina pode provocar reação anafilática, em exposições repetidas, em 5% a 6% dos pacientes ⁴⁸. A prevalência de reações alérgicas em primeira exposição é menor. No trabalho realizado por Levy e col., com 287 pacientes, em que 215 receberam o fármaco, a prevalência de reação alérgica foi de 0,5%. Essa reação foi caracterizada por reação cutânea restrita ao tórax e pescoço, sem alterações hemodinâmicas ⁴⁹. Como a aprotinina se acumula nos túbulos, há a preocupação com complicações renais. Em estudos com animais a administração de aprotinina provocou diminuição da filtração glomerular, fluxo plasmático renal e excreção de sódio e potássio ⁵⁰. As ações da aprotinina na função renal são complexas e causam alterações importantes no rim de humanos ⁵¹.

ÁCIDO TRANEXÂMICO

O ácido tranexâmico (AT), bem como o AEAC, faz parte dos antifibrinolíticos derivados do aminoácido lisina. Esses antifibrinolíticos sintéticos apresentam fórmulas estruturais semelhantes (Figura 3).

O AT é de seis a dez vezes mais potente que o AEAC ⁵². Apresenta maior afinidade pelo plasminogênio, sua atividade antifibrinolítica é mais sustentada e tem tempo de ação mais prolongado. Tem um volume de distribuição de 9 a 12 litros e meia-vida de eliminação em torno de duas horas ⁵³. Após a injeção venosa, somente 3% liga-se a proteínas. Mais de 95% do fármaco é eliminado pela urina ⁵⁴, portanto, em pacientes com insuficiência renal a dose deve ser reduzida. Vários ensaios clínicos recentes comparativos entre AT e aprotinina não têm demonstrado diferença quanto a sangramento no pós-operatório e transfusão de sangue alogênico ⁵⁵⁻⁵⁸.

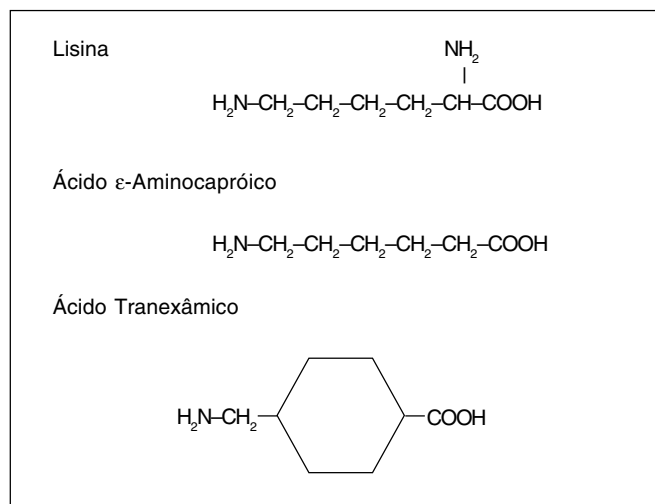


Figura 3 – Análogos da Lisina – nas Extremidades Estão os Radicais Aminocaprílico e Carboxílico.

Com o uso do AEAC, vários trabalhos também mostraram diminuição do sangramento após cirurgia cardíaca com CEC ⁵⁹⁻⁶¹. Em estudos comparativos entre AT e AEAC, o AT apresentou melhores resultados ^{48,62}.

A dose de AT empregada de forma profilática para prevenir sangramento excessivo em cirurgia cardíaca com CEC varia muito entre as instituições. As doses variam de 150 mg.kg⁻¹ em dose única, até 10 mg.kg⁻¹, como dose inicial, seguida de infusão de 1 mg.kg⁻¹.h⁻¹. O maior estudo prospectivo e duplamente encoberto que comparou cinco doses diferentes realizado por Horrow e col. ⁶³, demonstrou que a dose inicial de 10 mg.kg⁻¹, seguida da infusão de 1 mg.kg⁻¹.h⁻¹, é a mais adequada. Essa dose proporciona níveis séricos acima de 10 µg.mL⁻¹, que é suficiente para suprimir a atividade fibrinolítica ⁶⁴. Em trabalho recente, publicado por Fiechtner e col. ⁶⁵, a dose descrita manteve níveis séricos adequados (↑ 10 µg.mL⁻¹). Esse regime de administração foi questionado por estudo preliminar, realizado por Dowd e col. ⁶⁶, que mediram níveis séricos de TA durante a CEC. A administração de 10 mg.kg⁻¹ de AT, seguida de infusão de 1 mg.kg⁻¹.h⁻¹, não manteve níveis terapêuticos em determinados momentos da CEC. Outro trabalho que questiona a dose empregada foi o de Karski e col. ⁶⁷, que comparou três grupos com doses de 50 mg.kg⁻¹, 100 mg.kg⁻¹ e 150 mg.kg⁻¹ respectivamente, administradas antes da CEC em 20 minutos. O sangramento foi muito maior no grupo que recebeu 50 mg.kg⁻¹.

O início da administração influencia os resultados. Em dois trabalhos publicados que mostraram que o AT não reduz o sangramento em cirurgia cardíaca com CEC, Filipescu e col. ⁶⁸ e o de Øvrum e col. ⁶⁹ essa questão metodológica deve ter tido papel importante. O AT não foi iniciado após a incisão da pele, o que pode prejudicar a sua eficácia. Soslau ⁷⁰ comparou dois grupos, em que um grupo começou a receber o AT antes da incisão da pele e outro após a CEC. O sangramento foi maior no segundo grupo. Além disso, os níveis séricos de PDF foram mais elevados nesse último grupo. Além da dose e o início da administração, outra variável é o tempo de administração. Casati e col. ⁷¹ demonstraram que o prolongamento da infusão de AT, além do momento cirúrgico, não oferece vantagens com relação à redução de sangramento ou ao número de transfusões homólogas. A explicação é baseada na meia-vida de eliminação do AT que é de 80 minutos. Cerca de 30% do fármaco aparece na urina em uma hora e 45% nas duas horas seguintes e 90% são eliminados em 24 horas. Logo, a quantidade administrada durante a intervenção cirúrgica é suficiente para o período pós-operatório imediato, quando acaba o estímulo que provoca alteração da hemostasia.

O tratamento com AT aumenta a deposição de fibrina e pode ocasionar trombose e diminuição da função renal em pacientes com doença glomerular. O emprego desse tipo de fármaco é potencialmente perigoso para pacientes com glomerulonefrite ou síndrome nefrótica, podendo precipitar insuficiência renal por deposição de fibrina intra-

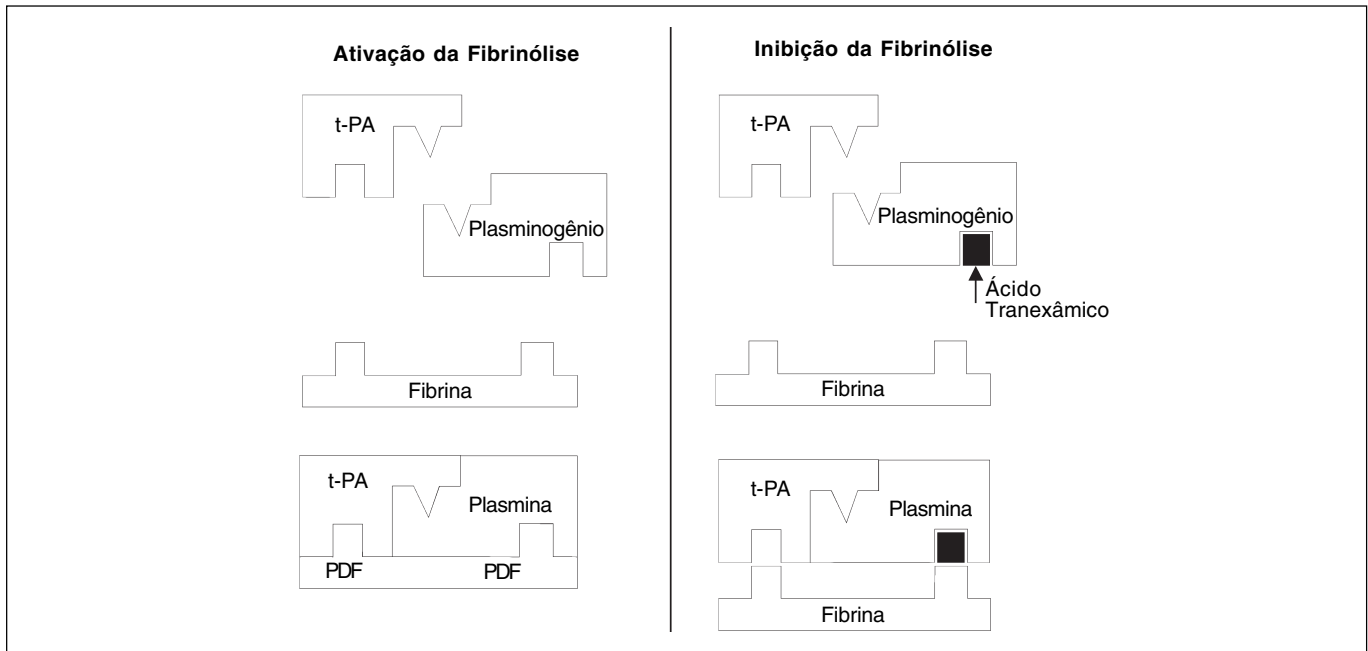


Figura 4 – Mecanismo de Ação do Ácido Tranexâmico (AT). O sítio no plasminogênio onde a fibrina se liga é ocupada pelo AT, impedindo a fibrinólise. t-PA – ativador tecidual do plasminogênio; PDF – produtos de degradação da fibrina.

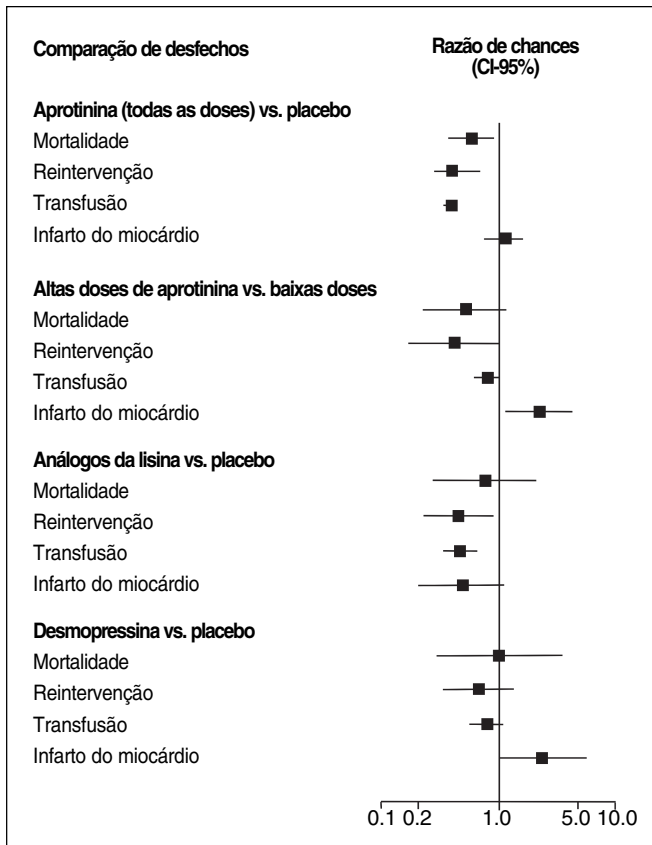


Figura 5 – Resultado da Metanálise Realizada por Levi e col.⁸², Mostrando a Maior Ocorrência de Infarto do Miocárdio nos Pacientes Tratados com Aprotinina, Quando Comparados com os Análogos da Lisina.

tubular. Teoricamente, o AT também pode potencializar o problema de pacientes com hematúria do trato urinário superior porque previne a dissolução dos coágulos realizada pela enzima uroquinase. Esses coágulos podem obstruir as vias urinárias⁷².

O emprego tópico do AT no sistema nervoso central, em humanos e animais, tem sido relacionado com convulsões⁷³⁻⁷⁴, porém essas observações não têm sido relatadas nos estudos clínicos e metanálises realizadas em cirurgia cardíaca. O único trabalho realizado em humanos, encontrado nessa revisão, que referiu uma possível correlação entre AT e convulsão foi o publicado por Couto e col.⁷⁵, pelo fato de ter ocorrido um caso de convulsão no grupo que recebeu AT. A atividade antifibrinolítica se deve à formação de complexos reversíveis com o plasminogênio. O AT e o AEAC bloqueiam quase completamente a interação entre o t-PA, o plasminogênio e o monômero de fibrina em virtude da alta afinidade pelos locais de ligação da lisina do plasminogênio⁷⁶. Esse processo inibe ou retarda a fibrinólise porque a plasmina, embora esteja formada, não pode se ligar à fibrina.

ÁCIDO EPSILON-AMINOCAPRÍCIO

O AEAC é um inibidor competitivo da ativação do plasminogênio, como o AT. Tem sido empregado em várias doses e regimes. A dose recomendada e utilizada na maioria das vezes é de 100-150 mg.kg⁻¹, por via venosa, seguida de infusão de 10-15 mg.kg⁻¹, durante a intervenção cirúrgica. O nível sérico de 70 a 75 µg.mL⁻¹ inibe a fibrinólise em 50% e níveis sanguíneos por volta de 130 µg.mL⁻¹ apresentam efei-

to máximo ⁷⁷. A redistribuição é de 10 a 25 minutos e a meia-vida de eliminação é de uma a três horas. A maior parte da eliminação ocorre pelo rim e cerca de 35% sofrem metabolismo hepático ⁷⁸.

O AEAC tem molécula pequena e sintética, o que assegura um risco muito pequeno de reação alérgica. O efeito colateral mais freqüente é a hipotensão, que em geral está associada a administração rápida ⁷⁹.

DISCUSSÃO

Uma das principais preocupações com o emprego dos antifibrinolíticos em revascularização do miocárdio com CEC é o risco de obstrução de enxertos coronarianos e infarto agudo do miocárdio (IAM). A supressão da fibrinólise sem redução da formação de trombina pode, teoricamente, levar a uma situação de hipercoagulabilidade e, conseqüentemente, a IAM.

O antifibrinolítico mais estudado é a aprotinina. O emprego em baixas doses tem sido questionado há bastante tempo. Hoje, esse regime não é recomendado pela preocupação com complicações tromboembólicas ⁸⁰. Mesmo no regime com altas doses, o emprego da aprotinina tem sido questionado com relação ao aumento de complicações tromboembólicas. No estudo multicêntrico IMAGE ⁸¹, patrocinado pelo fabricante da aprotinina com 870 pacientes submetidos à revascularização primária do miocárdio, a oclusão de enxerto com veia safena foi muito maior no grupo que recebeu aprotinina. Houve 15,4% de oclusão de enxerto no grupo da aprotinina e 10,9% no grupo placebo ($p = 0,03$). Após a realização de discutível análise estatística com ajuste para fatores de risco associados a oclusão de enxerto de safena, que incluía entre os fatores analisados até o possível uso de sangue com aprotinina para preservar o enxerto de safena, a relação diminuiu. No grupo que recebeu aprotinina o percentual de oclusão ficou em 1,7% e no grupo do placebo ficou em 1,09%. De qualquer maneira, os autores afirmaram nesse estudo que o emprego de aprotinina pode afetar a permeabilidade do enxerto em vasos com diâmetro inferior a 1,5 mm ou em pacientes com leito distal comprometido, o que é muito comum atualmente com a mudança da população operada, por causa do aumento da freqüência das intervenções hemodinâmicas que tratam os casos menos graves.

Na metanálise realizada por Laupacis e col., com 5.808 pacientes de ensaios clínicos com distribuição aleatória dos pacientes nos grupos, comparando grupos que receberam a aprotinina com grupos placebo houve uma tendência, sem significância estatística, para maior incidência de IAM no grupo tratado com a aprotinina ³⁴.

Em outra metanálise, realizada em 1999, com 72 ensaios clínicos com distribuição aleatória de pacientes nos grupos e 8.409 pacientes, os autores mostraram que a freqüência de IAM foi duas vezes mais alta, com significância estatística, quando foram comparados os pacientes que receberam

doses convencionais (altas) com os pacientes que receberam doses baixas de aprotinina. Na comparação entre os pacientes que receberam aprotinina, independentemente da dose, com os que receberam placebo houve maior número de IAM no grupo que recebeu aprotinina, sem significância estatística. Porém, apesar dessa tendência, a mortalidade hospitalar nessa metanálise foi sempre menor no grupo que recebeu aprotinina. Na comparação entre os pacientes que receberam aprotinina, independentemente da dose, com o grupo placebo, a mortalidade hospitalar foi duas vezes menor no grupo que recebeu aprotinina ⁸². É importante ressaltar que o valor científico da avaliação da mortalidade seria maior se o seguimento não fosse restrito ao período de internação.

Também o trabalho realizado por Cosgrove e col. mostrou uma tendência para maior prevalência de IAM nos pacientes tratados com aprotinina, em revascularização do miocárdio ⁸³. Nesse trabalho, a heparina foi administrada para manter o TCA acima de 400 segundos e sabe-se hoje que a aprotinina prolonga artificialmente o TCA realizado com celite. Nesse trabalho, a justificativa para a maior incidência de IAM observado no grupo da aprotinina foi anticoagulação inadequada. A dose de heparina foi menor que a usual e teria provocado maior formação de fibrina com aumento do consumo de fatores e diminuição da função plaquetária, pelos mecanismos já referidos.

Em recente trabalho muito importante com repercussão mundial, inclusive originando uma recomendação no portal da Sociedade de Anestesiologistas Cardiovasculares (*Society of Cardiovascular Anesthesiologists*), Mangano e col. ⁵¹ mostraram, em um estudo que incluiu 4.374 pacientes, que o uso de aprotinina está associado a lesão renal, IAM, insuficiência cardíaca e acidente vascular encefálico, em contraste com o emprego de AT e AEAC, que são recomendados como alternativas mais baratas e seguras. Esses fármacos não foram relacionados com aumento de risco para eventos renais, cardíacos e encefálicos.

Por causa do problema de custo, que torna inviável o uso de aprotinina como rotina na cirurgia cardíaca com CEC, da sensibilização com possibilidade de reação alérgica em nova exposição e do risco de complicações tromboembólicas e renais o interesse pelo AT e pelo AEAC tem aumentado, pois a redução no sangramento após intervenção cirúrgica cardíaca não é muito diferente entre esses fármacos.

A fibrinólise está relacionada com as alterações da hemostasia que ocorrem durante a CEC. Para detectar a intensidade da fibrinólise, um dos testes mais utilizados é a dosagem dos D-dímeros, teste específico para medir fibrinólise ^{53,84,85} que quantifica a lise da fibrina com ligações cruzadas. Níveis séricos dos D-dímeros elevados refletem aumento da lise de fibrina, ou seja, aumento da fibrinólise. Em trabalho publicado recentemente, com pacientes submetidos a procedimento cirúrgico cardíaco com a CEC, no grupo que recebeu AT, as concentrações de D-dímeros no sangue foram

significativamente menores, o que demonstra atividade fibrinolítica diminuída, quando comparada com a do grupo que recebeu placebo⁸⁶.

Outro recurso muito utilizado para medir fibrinólise após a CEC é o tromboelastógrafo, executado com facilidade e rapidez⁸⁷.

Como já foi enfatizada, uma das principais preocupações com o emprego dos antifibrinolíticos é o risco de IAM. A supressão da fibrinólise sem redução da formação de trombina pode, teoricamente, levar a uma situação de hipercoagulabilidade, porém, os trabalhos com o AT não têm demonstrado maior ocorrência e nem tendência a complicações tromboembólicas como IAM. Na metanálise realizada por Laupacis e col.³⁴, com 12 estudos e 882 pacientes, a prevalência de IAM foi de 0,4% no grupo AT e 1,8% no grupo-controle. Em outra metanálise, realizada por Levi e col.³⁵, em que foram comparados o AT e o EACA juntos, como análogos da lisina, houve uma tendência para menor prevalência de infarto no grupo tratado com os análogos da lisina, quando comparados com o grupo placebo.

CONCLUSÃO

O risco de IAM não aumentou com o uso dos antifibrinolíticos análogos da lisina (AT e AEAC), conforme demonstrado por vários estudos e metanálises, porém a fibrinólise e o sangramento diminuíram de maneira significativa, o que assegura que o uso desses fármacos é benéfico para os pacientes submetidos a cirurgia cardíaca com CEC. Pelo seu baixo custo e segurança, esses antifibrinolíticos podem ser recomendados rotineiramente.

Antifibrinolytics and Cardiac Surgery with Cardiopulmonary Bypass

Ari-Tadeu Lírio dos Santos, TSA, M.D.; João Carlos Splettstosser, TSA, M.D.; Paulo Warpechowski, M.D.; Mariana Mariz Pinto Gaidzinski, M.D.

INTRODUCTION

Excessive bleeding is still a serious complication in cardiac surgeries. When it happens, it can increase morbidity and mortality. Besides, bleeding and reintervention increase treatment costs. The consumption of blood components and blood products is increased, as well as the length of surgery, besides increasing the length of admission in postoperative units and in the hospital. Although the frequency and criteria for blood transfusions are not uniform among different cardiac surgery departments, approximately 60% to 75% of patients receive blood transfusion^{1,2}. Reintervention due to

bleeding in those types of procedures ranges between 2% and 6%, with a mortality rate of 10% to 22%^{3,4}.

The most frequent causes of hemorrhage include inadequate surgical hemostasis or change in hemostasis as a consequence of cardiopulmonary bypass (CPB).

For the reasons mentioned above, several strategies have been developed to avoid excessive bleeding and to decrease the number of transfusions.

Those strategies can be divided in pharmacological and non-pharmacological. Among the pharmacological strategies, the antifibrinolytics tranexamic acid (TA), epsilon-aminocaproic acid (EACA), and aprotinin are used and studied more often. Autologous preoperative blood donation, recovery of red blood cells by intraoperative centrifugation, and normovolemic dilution are non-pharmacologic strategies used most often.

NORMAL HEMOSTASIA

Normal hemostatic response includes three phases: primary hemostasis, clotting, and fibrinolysis. Primary hemostasis, which depends primarily on platelets and their interaction with the blood vessel, begins shortly after vascular rupture, forming a platelet plug and temporarily stopping bleeding. Clotting strengthens this friable plug with production of fibrin. This process takes up to 4 hours and stops bleeding while the blood vessel is healing. Fibrinolysis, which occurs after 24 hours, removes the clot and allows the restoration of blood flow in the affected vascular segment.

Clotting forms a fibrin net that stabilizes the platelet plug. This phase is didactically divided in two pathways: intrinsic pathway, or pathway of the contact factor, and the extrinsic pathway, or pathway of the tissue factor (TF) (Figure 1). The rigid division in two pathways is not that important anymore because there are several factors that participate in both pathways. It is important to note that, *in vitro*, activation of coagulation can occur by any one of those pathways. The extrinsic pathway is activated when the TF is exposed by the vascular lesion⁵, and the participation of factors V and X, occurs in the common or final pathway of the coagulation cascade, whose objective the formation of thrombin (Figure 1). It is accepted, nowadays, that clotting begins when the TF is exposed to the intravascular space after lesion of the endothelium or by the release of cytokines. This factor binds activated factor VII (FVIIa), which corresponds to 1% of the total amount of circulating factor VII. The complex TF-FVIIa activates factor X (FXa) and factor IX (FIXa). Activated factor X then activates factor V (FVa). These two factors also form a complex whose final result is the formation of a small amount of thrombin which, in turn, is capable to activate platelets, factor VIII, factor V, and factor XI. The surface of the activated platelet is the place where the complex FVIIIa-FIXa activates factor X with an efficacy 50 times greater than the complex TF-FVIIa. Activated factor FXa binds FVa in another area of the platelet surface, forming the prothrombinase complex

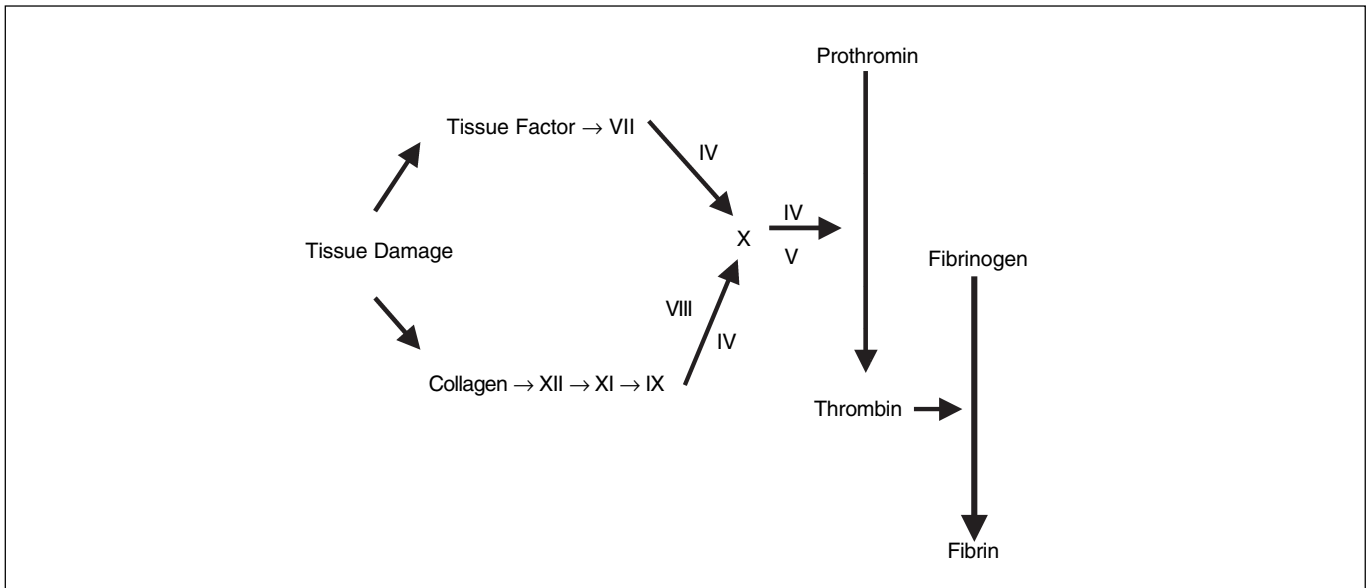


Figure 1 – Classic Schematic Representation of the Coagulation Cascade. The extrinsic pathway begins with activation of factor VII by the tissue factor, and the intrinsic pathway begins with factor XII that is activated when it gets in contact with exposed collagen.

that is capable of forming large amounts of thrombin from FXa⁶. Thrombin converts fibrinogen in fibrin, promotes platelet activation, and activates factor XIII, responsible for fibrin polymerization, which makes the clot more resistant.

Besides this mechanism, called extrinsic pathway, which triggers coagulation in response to trauma, another pathway also activates coagulation, and involves factor XII, high-molecular weight kininogens, pre-kallikrein, and factor XI, followed by the activation of factor IX. The importance of this pathway is not completely understood, since factor XII deficiency does not cause changes in coagulation. On the contrary, factor XI deficiency could cause moderate bleeding⁷. According to Roberts et al.⁶, factor XI deficiency causes changes in coagulation, which have little clinical importance. Coagulation should be controlled in order to remain restricted to the area of vascular lesion.

Several mechanisms prevent disseminated coagulation. Since blood remains in the form of a liquid, despite intense stimulus, as can be seen in polytraumatized patients, it demonstrates that these mechanisms are effective. The antithrombin III system (ATIII) is the most important of them. Heparin potentiates the actions of ATIII. In the absence of ATIII, heparin does not have anticoagulation activity, and plasma should be administered to the patient.

Fibrinolysis is the process that destroys thrombi. Plasminogen and tissue plasminogen activator (t-PA), a protease that transforms plasminogen in plasmin, participate in this process. Since it is a wide-spectrum proteolytic enzyme, plasmin digests fibrin, fibrinogen, and most coagulation factors and co-factors⁸. Fibrin is stabilized by the formation of cross links stimulated by factor XIII. Lysis of the clot before cross links are formed, originates fibrin and fibrinogen de-

gradation products (FDP). Lysis of the clot after fibrin stabilization originates D-dimers.

CHANGES IN HEMOSTASIS DURING CPB

When blood circulates within the cardiovascular system, it is always in contact with a continuous layer of endothelium, capable of maintaining it in liquid form. The endothelium is extremely important for the hemostatic system because it participates in all three phases of hemostasis⁹. Endothelial cells release factors that control platelet activation and inhibition, clotting, and fibrinolysis.

During cardiopulmonary bypass, blood is in contact with artificial surfaces, measuring approximately 12 m², that form the CPB system. The lining material of oxygenators, filters, lines, and other components of the system, derives from chemical compounds, such as polyvinyl chloride, silicon, polyurethane, polycarbonate, and polyesterene¹⁰. Despite attempts to improve the biocompatibility of those materials, this system still activates blood cells, leading to the release of TF. Until recently, artificial CPB surfaces were considered the greatest stimulus for thrombin formation. Currently, evidence indicates that tissue lesion is more important. The extrinsic pathway is activated whenever blood is in contact with the pericardium and damaged tissues rich in TF¹¹⁻¹³. For this reason, Tabuchi et al.¹⁴ recommended that, whenever possible, blood accumulated in the pericardium should neither be aspirated nor mixed with circulating perfusate. This blood should be washed and concentrated, allowing only red blood cells to return to the circulation, except in critical bleeding situations. Another alternative is the addition of antibodies against TF or administration of the inhibitor of the TF

pathway directly in the blood that accumulates in the pericardium, to avoid the activation of the intrinsic pathway¹⁵. The intrinsic pathways probably do not promote the formation of thrombin *in vivo*, but whenever blood gets in contact with CPB materials, the process of thrombin formation is activated¹⁶.

Heparin is not the ideal anticoagulant to be used during CPB because it does not prevent completely the formation of thrombin. Kojima et al.¹⁷ demonstrated that during CPB the levels of thrombin are elevated. It is important to stress that fibrin is formed, and consequently fibrinolysis is present, whenever thrombin is activated. Besides converting fibrinogen in fibrin, thrombin is a potent platelet activator by causing a conformational change in the platelet receptor IIb/IIIa, allowing fibrinogen to bind to this place, with consequent platelet aggregation and release of ADP and serotonin, and induction of the synthesis of prostaglandins and formation of thromboxane A₂¹⁸. Thrombin also activates factors V, VIII, and XI¹⁹, promoting the formation of more thrombin and activation of factor XIII²⁰.

Another effect of thrombin that occurs in the third phase of hemostasis is the release of t-PA, produced by the endothelium, with conversion of plasminogen in plasmin and consequent activation of the fibrinolytic system. Plasmin degrades fibrin, forming FDP and D-dimers. Fibrinogen degradation products inhibit platelet aggregation, probably by binding to the platelet receptor GPIIb/IIIa, which is important for platelet aggregation (Figure 2)²¹. Fibrinogen degradation products have other actions that favor anticoagulation, such as degradation of factors V and VIII and interference with fibrin polymerization, i.e., interferes with the formation of cross links stimulated by factor XIII²².

Evidence indicates that besides its action on fibrin, plasmin causes changes in platelet receptors, especially glycoprotein

Ib-IX, the main receptor of the von Willebrand²³ factor, leading to the destruction of factors V and VIII²⁴.

Cardiopulmonary bypass induces changes in the complex fibrinolysis system, because it promotes imbalances between t-PA and plasminogen activator inhibitor-1. Initially, fibrinolysis predominates, which might be followed by a tendency for thrombosis. This explains the theoretical risk of postoperative thrombotic complications after CPB.

The heparin used during CPB participates in the changes in platelet function that occur in this period. Platelets are activated by heparin, with an increase in its aggregation capacity. Activated platelets form macroaggregates and disappear rapidly from the circulation, explaining the reduction in platelet number that is seen during CPB²⁵. Besides, heparin causes changes in platelet function by inducing a temporary refractoriness to ADP stimulus²⁶.

The CPB system, through its rollers, filters, aspirators, oxygenator, and other components of the perfusion equipment, causes mechanical lesions of the platelets, therefore contributing to the altered hemostasis.

ANTIFIBRINOLYTICS

Pharmacological strategies with antifibrinolytics to reduce bleeding in cardiac surgeries take into consideration the changes in hemostasis caused by CPB and the mechanism of action of the drugs.

Until the middle of the decade of 1980, pharmacological strategies used more often to reduce surgical bleeding consisted of desmopressin and prostacyclins, which were not very effective²⁷⁻²⁹.

Antifibrinolytics inhibit fibrinolysis and, consequently, prevent or reduce the formation of FDP, which have deleterious effects on platelet function. Besides, they also decrease the conver-

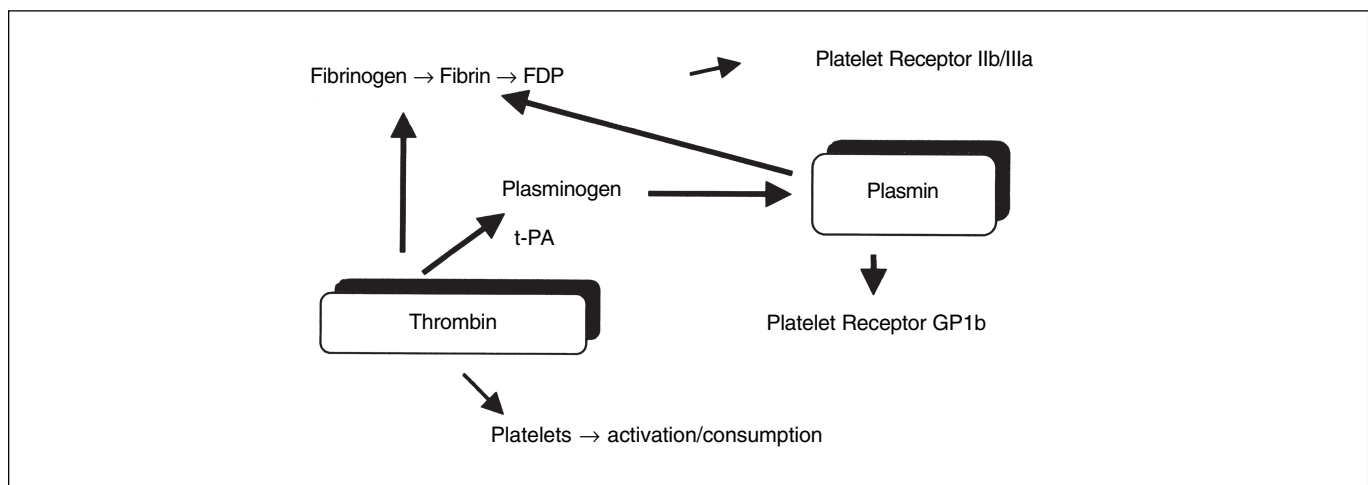


Figure 2 – Changes in Hemostasis during Cardiopulmonary Bypass. Main actions of thrombin and plasmin, enzymes responsible for these changes. t-PA – tissue plasminogen activator; FDP – fibrin degradation products.

sion of plasminogen in plasmin that has proteolytic actions on platelet receptors.

Currently, three antifibrinolytic agents are used more often. Aprotinin, a wide spectrum inhibitor of serum proteases, and two analogs of the amino acid lysine, EACA and TA, that inhibit fibrinolysis. In most studies, those drugs cause a 30% to 50% reduction in bleeding.

APROTININ

Aprotinin is a wide spectrum polypeptide that inhibits serum proteases, isolated from bovine lungs. Its efficacy is related to its wide spectrum. It inhibits several plasma proteases: plasmin, serum and tissue kallikrein, trypsin, and urokinase³⁰. Its antifibrinolytic action is related with the inhibition of plasmin. The inhibition of proteases seems to be dose-dependent³¹. It is currently the pharmacological strategy used more often to decrease bleeding in cardiac surgeries after ECC. *In vitro* studies show that a serum concentration of 125 KIU (kallikrein inhibitor units).mL⁻¹ inhibits more than 90% of plasmin activity. To inhibit kallikrein it is necessary a serum concentration of 300-500 KIU.mL⁻¹³². Aprotinin is eliminated by the kidneys. In 4 hours, 80% of the drug has already been eliminated.

The use of aprotinin as a blood-sparing drug has been demonstrated in several clinical studies, with random distribution of patients, and 3 meta-analyses³³⁻³⁵. It has been demonstrated that aprotinin is effective in reducing bleeding and blood transfusions in cardiac surgeries with CPB, even in patients with increased risk of bleeding³⁶⁻³⁸.

Aprotinin is used, mostly, in high doses, as established by Royston et al.³⁶ at the Hammersmith Hospital. Since its elimination half-life is between 1 and 7 hours, the recommended regimen consists of an initial dose of 2 x 10⁶ KIU (2,000,000 KIU), followed by the same dose in the CPB, and continuous infusion of 5 x 10⁵ KIU.h⁻¹ during surgery. Several studies demonstrated that this regimen reduces blood loss by up to 50% and the need of transfusion in 40% to 80% of the cases of cardiac surgery with CPB³⁹⁻⁴².

Besides this regimen, the one used more often and that has been studied the most, regimens with lower doses have been used. The initial administration is 1x10⁶ KIU, similar dose at CPB, and continuous infusion of 2.5 x 10⁵ KIU during surgery. Studies have demonstrated that this dose decreases the loss of blood and the need of blood transfusion⁴³⁻⁴⁶. The high cost of aprotinin is one of the problems that hinder its use. Besides, it has a higher incidence of allergic reaction than synthetic antifibrinolytics⁴⁷. Pinosky et al. alerted that the repeated use of aprotinin may cause anaphylactic reaction in 5% to 6% of the patients⁴⁸. The prevalence of allergic reactions during the first exposure is lower. In the work of Levy et al. with 287 patients, 215 received this drug, and the incidence of allergic reaction was of 0.5%. This reaction was characterized by cutaneous reaction restricted to the thorax and neck, without hemodynamic changes⁴⁹.

Aprotinin accumulates in the renal tubules, raising the concern of renal complications. In animal studies, the administration of aprotinin caused a reduction in glomerular filtration, renal plasma flow, and excretion of sodium and potassium⁵⁰. The actions of aprotinin in renal function are complex and cause important changes in human kidneys⁵¹.

TRANEXAMIC ACID

Tranexamic acid (TA), along with EACA, belongs to the group of antifibrinolytics derived from lysine. The structural formula of those synthetic antifibrinolytics is similar (Figure 3).

Tranexamic acid is 6 to 10 times more potent than EACA⁵². It has more affinity for plasminogen, its antifibrinolytic activity is more sustained, and it has a longer duration. The volume of distribution of this drug varies from 9 to 12 liters, and the elimination half-life is approximately 2 hours⁵³. After intravenous administration, only 3% bind to proteins. More than 95% of the drug are eliminated in the urine⁵⁴; therefore, the dose should be reduced in patients with renal failure.

Several recent, comparative, clinical studies between TA and aprotinin failed to show any differences in postoperative bleeding and transfusion of alogenic blood⁵⁵⁻⁵⁸.

As for EACA, several studies have also demonstrated a reduction in bleeding after cardiac surgery with CPB⁵⁹⁻⁶¹. In comparative studies with TA and EACA, TA had better results^{48,62}. The dose of TA used prophylactically to prevent excessive bleeding in cardiac surgeries with CPB varies among the different institutions. The doses vary between a single dose of 150 mg.kg⁻¹ to an initial dose of up to 10 mg.kg⁻¹ followed by the infusion of 1 mg.kg⁻¹.h⁻¹. The larger prospective, double-blind study that compared 5 different doses, undertaken by Horrow et al.⁶³, demonstrated that an initial dose of 10 mg.kg⁻¹ followed by the infusion of 1 mg.kg⁻¹.h⁻¹, is the most adequate. This dose provides serum levels above 10 µg.ml⁻¹,

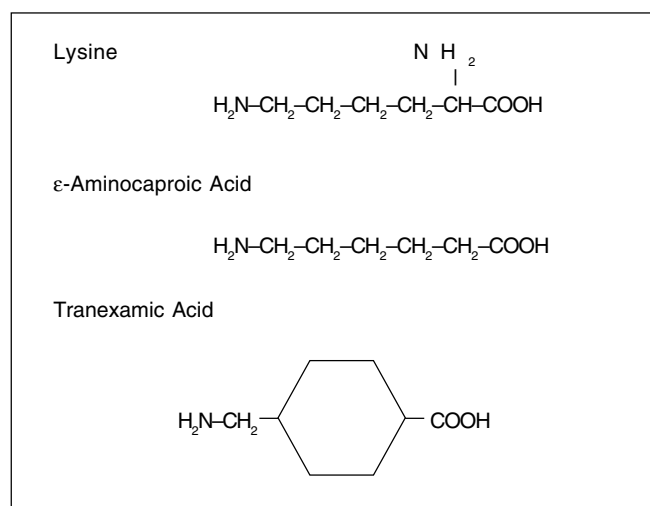


Figure 3 – Lysine Analogues – on the Extremities Are the Radicals Aminocaproic and Carboxylic.

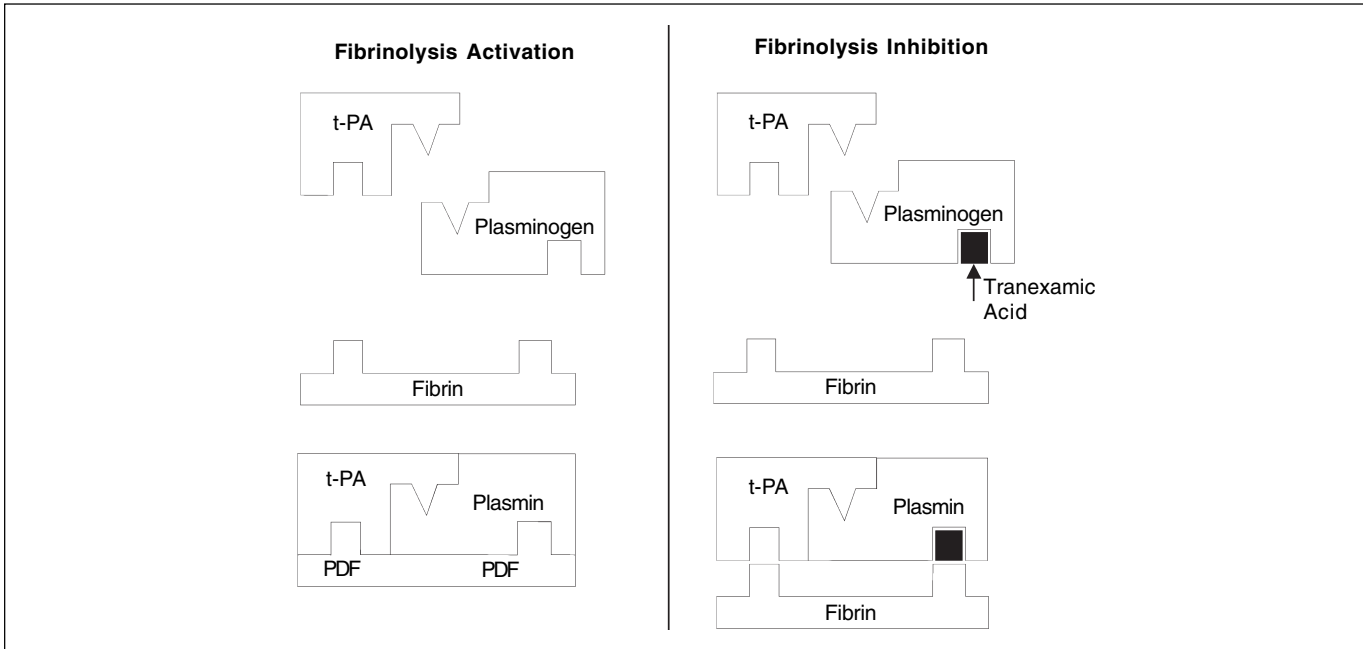


Figure 4 – Mechanism of Action of Tranexamic Acid (TA). The fibrin binding site on plasminogen is occupied by TA, preventing fibrinolysis. t-PA – tissue plasminogen activator; FDP – fibrin degradation products.

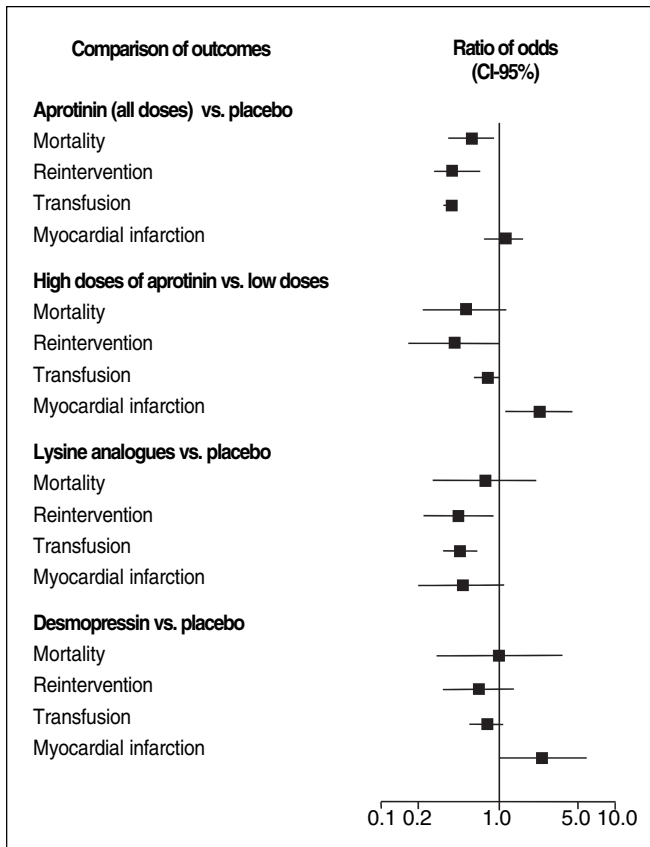


Figure 5 – Results of the Meta-Analysis Undertaken by Levi et al.⁶², Showing Increased Incidence of Myocardial Infarction in Patients Treated with Aprotinin Compared with those Treated with Lysine Analogues.

enough to suppress fibrinolytic activity⁶⁴. In a recent study by Fischer et al.⁶⁵, the dose described maintained adequate levels ($\uparrow 10 \mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$). This administration regimen was questioned by a preliminary study by Dowd et al.⁶⁶, who measured serum levels of TA during CPB. The administration of $10 \text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}$ of TA followed by the infusion of $1 \text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{h}^{-1}$ did not maintain therapeutic levels in isolated moments of CPB. The study by Karski et al.⁶⁷ also questioned the dose used. They compared three groups with doses of $50 \text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}$, $100 \text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}$, and $150 \text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}$, administered 20 minutes before CPB. Bleeding was significantly greater in the group that received $50 \text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}$.

When the administration is instituted also influences the results. In two studies that demonstrated that TA did not reduce bleeding in cardiac surgeries with CPB by Filipescu et al.⁶⁸ and Øvrum et al.⁶⁹ this methodological matter must have been important. Tranexamic acid was not instituted after the incision of the skin, which hindered its efficacy. Soslau⁷⁰ compared two groups, one in which TA was started before the incision of the skin and the other after CPB. Bleeding and serum levels of FDP were greater in the second group. Besides the dose and when the administration is instituted, another variable is the duration of the administration. Casati et al.⁷¹ demonstrated that prolonging the infusion of TA beyond the surgery does not add advantages regarding bleeding or the number of homologous transfusions. The explanation is based on the elimination half-life of TA of 80 minutes. Approximately 30% of the drug appear in the urine in 1 hour, and 45% in the following 2 hours, and 90% are eliminated in 24 hours. Therefore, the amount administered

during surgery is enough for the immediate postoperative period, when the stimulus that leads to changes in hemostasis is over. Treatment with TA increases the precipitation of fibrin, and can cause thrombosis and decrease renal function in patients with glomerular disease. The use of this drug is potentially dangerous in patients with glomerulonephritis or nephrotic syndrome, being able to trigger renal failure by intratubular fibrin precipitation. In theory, TA can also potentiate the problem in patients with hematuria in the upper urinary tract because it prevents the dissolution of the clots by urokinase. These clots can obstruct the urinary tract ⁷².

The topic administration of TA in the central nervous system, in humans and animals, has been related with seizures ^{73,74}. However, this observation has not been reported in clinical studies and meta-analysis of cardiac surgeries. We found only one study in humans, by Couto et al. ⁷⁵, that reported a possible correlation between TA and seizures, because one patient in the TA group developed seizures.

The antifibrinolytic activity is due to the formation of reversible complexes with plasminogen. Tranexamic acid and EACA block almost completely the interaction of t-PA, plasminogen, and the fibrin monomer due to the high affinity for binding places on the lysine in the plasminogen ⁷⁶. This process inhibits or delays fibrinolysis because, although plasmin is formed, it cannot bind to fibrin.

EPSILON-AMINOCAPROIC ACID

Epsilon-aminocaproic acid (EACA), similar to TA, is a competitive inhibitor of plasminogen activation. It has been used in different doses and regimens. The dose recommended, and used, in most cases varies from 100-150 mg.kg⁻¹, intravenous, followed by the infusion of 10-15 mg.kg⁻¹ during the surgery. Serum levels of 70 to 75 µg.mL⁻¹ inhibit fibrinolysis in 50%, and blood levels around 130 µg.mL⁻¹ have the maximal effect ⁷⁷. It has a redistribution of 10 to 25 minutes and an elimination half-life of 1 to 3 hours. Most of the drug is eliminated by the kidneys, and about 35% is metabolized in the liver ⁷⁸.

Epsilon-aminocaproic acid has a small, synthetic molecule, assuring a very small risk of allergic reaction. The most frequent side effect is hypotension, which is usually associated with fast administration ⁷⁹.

DISCUSSION

One of the main concerns about the use of antifibrinolytics in myocardial revascularization with CPB is the risk of obstruction of the coronary grafts and myocardial infarction (MI). Suppression of fibrinolysis without reduction in thrombin formation can, in theory, lead to hypercoagulability and, consequently, MI.

Aprotinin is the antifibrinolytic drug studied the most. The use of low doses has been questioned for a long time. Currently, this regimen is not recommended due to the concern

of thromboembolic complications ⁸⁰. The use of aprotinin, even in the high doses regimen, has been questioned regarding the increase in thromboembolic complications. In the multicenter study, IMAGE ⁸¹, sponsored by the manufacturer of aprotinin, with 870 patients undergoing primary myocardial revascularization, occlusion of the graft of saphenous vein was greater in the aprotinin group. The incidence of graft occlusion in the aprotinin group was 15.4% and 10.9% in the placebo group ($p = 0.03$). After a questionable statistical analysis, adjusted for risk factors of saphenous graft occlusion, that included among the factors analyzed even the possible use of blood with aprotinin to preserve the graft, the relationship decreased. The percentage rate in the aprotinin group ended up as being 1.7%, and in the placebo group it was 1.09%. The authors stated that aprotinin can affect the permeability of grafts with vessels whose diameter is below 1.5 mm or in patients with compromised distal vascular bed, which is very common nowadays with the change in the population undergoing this procedure, due to the increase in the frequency of therapeutic hemodynamic interventions that treat less severe cases.

The meta-analysis by Laupacis et al., 5,808 patients of clinical studies with random distribution of patients, comparing groups that received aprotinin with placebo groups, showed a tendency, which was not statistically significant, for a greater incidence of MI in the group treated with aprotinin ³⁴. In another meta-analysis, undertaken in 1999, with 72 clinical studies with random distribution of 8,409 patients, the authors demonstrated that the frequency of MI was twice as high in patients who received conventional (high) doses of aprotinin than those who received low doses, and this difference was statistically significant. When patients who received aprotinin (regardless of the dose) were compared with the placebo group, the incidence of MI was greater in the aprotinin group, but this difference was not statistically significant. However, despite of this tendency, in-hospital mortality in this meta-analysis was always lower in the aprotinin group. Comparing patients who received aprotinin, regardless of the dose, with the placebo group, the in-hospital mortality was twice as high in the placebo group ⁸². It is important to stress that the scientific value of the mortality evaluation would be higher if the follow-up were not restricted to the hospitalization period.

The study by Cosgrove et al. demonstrated a tendency for a higher prevalence of MI in patients treated with aprotinin who underwent myocardial revascularization ⁸³. Heparin was administered to maintain the PTT above 400 seconds, and it is now known that aprotinin prolongs, artificially, the PTT activated with celite. In this study, the justification for the higher incidence of MI observed in the aprotinin group was inadequate anticoagulation. The dose of heparin was lower than usual, and it would have caused greater formation of fibrin, with an increase in the consumption of coagulation factors and reduction in platelet function, according to the mechanisms explained before.

In a recent study with 4,374 patients with worldwide re-percussion, which also originated a recommendation in the site of the Society of Cardiovascular Anesthesiologists, Mangano et al.⁵¹ demonstrated that the use of aprotinin is associated with renal lesion, MI, heart failure, and strokes, contrasting with the use of TA and EACA, which are recommended as less expensive and safer alternatives. These drugs are not associated with increased risk of renal, cardiac, or cerebral events.

Due to its cost, which makes the routine use of aprotinin in cardiac surgeries with CPB impracticable, sensitization with the possibility of an allergic reaction on future exposures, and the risk of thromboembolic and renal complications, the interest for TA and EACA has increased, since the reduction in postoperative bleeding in cardiac surgeries is not different among those drugs.

Fibrinolysis is related to changes in hemostasis that occur during CPB. To detect the severity of fibrinolysis, the dosage of D-dimers, specific to measure fibrinolysis, is one of the tests used most often^{53,84,85}; it quantifies the lysis of fibrin with cross-links. Elevated serum levels of D-dimers reflect and increase in the lysis of fibrin, i.e., increased fibrinolysis. In a recent study with patients undergoing cardiac surgery with CPB, the concentration of D-dimers was significantly lower in the group that received TA, demonstrating reduced fibrinolytic activity, when compared with the placebo group⁸⁶. The thromboelastograph, easy and fast to use, is another way of measuring fibrinolysis after CPB⁸⁷.

As mentioned before, the risk of MI is one of the main concerns about the use of antifibrinolytics. Suppression of fibrinolysis without reducing the formation of thrombin can, in theory, lead to a hypercoagulable state; however, studies with TA have not demonstrated increased risk or tendency of thromboembolic complications, such as MI.

In the meta-analysis by Laupacis et al.³⁴ of 12 studies with 882 patients, the prevalence of MI was 0.4% in the TA group and 1.8% in the control group. In another meta-analysis, undertaken by Levi et al.³⁵, comparing TA and EACA together, as lysine analogues, to placebo, demonstrated a tendency for decreased prevalence of MI in the group treated with lysine analogues than in the placebo group.

CONCLUSION

The risk of MI did not increase with the use of antifibrinolytics and lysine analogues (TA and EACA), according to several studies and meta-analysis. However, fibrinolysis and bleeding decreased significantly, demonstrating that the use of those drugs is safe and beneficial to patients undergoing cardiac surgeries with CPB. The routine use of these antifibrinolytics can be recommended for their low cost and safety.

REFERÊNCIAS – REFERENCES

01. Øvrum E, Am Holen E, Abdelnoor M, et al. — Conventional blood conservation techniques in 500 consecutive coronary bypass operation. *Ann Thorac Surg*, 1991;52:500-505.
02. Bidstrup BP, Royston D, Sapsford RN et al. — Reduction in blood loss and blood use after cardiopulmonary bypass with high dose aprotinin. *J Thorac Cardiovasc Surg*, 1989;97:364-372.
03. DelRossi AJ, Cernaianu AC, Botros S et al. — Prophylatic treatment of postperfusion bleeding using EACA. *Chest*, 1989;96:27-30.
04. Salzman EW, Weinstein MJ, Weintraub RM et al. — Treatment with desmopressin acetate to reduce blood loss after cardiac surgery. A double-blind randomized trial. *N Engl J Med*, 1986; 314:402-406.
05. Carson SD, Brozna JP — The role of tissue factor in the production of thrombin. *Blood Coagul Fibrinolysis*, 1993;4:282-492.
06. Roberts HR, Monroe DM, Escobar MA — Current concepts of hemostasis. *Anesthesiology*, 2004;100:722-730.
07. Dahlback B — Blood coagulation and its regulation by anti-coagulant pathways: genetic pathogenesis of bleeding and thrombotic diseases. *J Intern Med*, 2005;57:209-223.
08. Thorsen S — Differences in the binding to fibrin of native plasminogen and plasminogen modified by proteolytic degradation. Influence of omega-aminocarboxylic acids. *Biochim Biophys Acta*, 1995;393:55-56.
09. Pearson JD — The control of production and release of haemostatic factors in the endothelial cell. *Baillieres Clin Haematol*, 1995;90:244-248.
10. Pereira JCD, Auler JOC — Antifibrinolíticos em cirurgia cardíaca: estado atual. *Rev Bras Anestesiol*, 1994;44:205-210.
11. Boisclair MD, Lane DA, Philippou H et al. — Mechanisms of thrombin generation during surgery and cardiopulmonary bypass. *Blood*, 1993;82:3350-3357.
12. de Haan J, Boonstra PW, Monnink SH et al. — Retransfusion of suctioned blood during cardiopulmonary bypass impairs hemostasis. *Ann Thorac Surg*, 1995;59:901-907.
13. Philippou H, Davidson SJ, Mole MT et al. — Two chain factor VIIa generated in the pericardium during surgery with cardiopulmonary bypass: relationship to increase thrombin generation and heparin concentration. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 1999;19:248-254.
14. Tabuchi N, Haan J, Boonstra PW et al. — Activation of fibrinolysis in the pericardial cavity during cardiopulmonary bypass. *J Thorac Cardiovasc Surg*, 1993;106:828-833.
15. Chung JH, Gikakis N, Rao K et al. — Pericardial blood activates the extrinsic coagulation pathway during clinical cardiopulmonary bypass. *Circulation*, 1996;93:2014-2018.
16. Cohn LH, Edmunds LH — *Cardiac Surgery in the Adult*. New York, McGraw-Hill, 2003;338-348.
17. Kojima T, Gando S, Kemmotsu O et al. — Another point of view on the mechanism of thrombin generation during cardiopulmonary bypass: role of tissue factor pathway inhibitor. *J Cardiothorac Vasc Anesth*, 2001;15:60-64.
18. Harker LA — Bleeding after cardiopulmonary bypass. *N Engl J Med*, 1986;314:1446-1448.
19. Bouma BN, von dem Borne PA, Meijers JCM — Fator XI protection of the fibrin clot against lysis – A role for the intrinsic pathway of coagulation in fibrinolysis. *Thromb Haemost*, 1998;80:24-27.
20. Despostis GJ, Joist JH — Anticoagulation and anticoagulation reversal with cardiac surgery involving cardiopulmonary bypass: un update. *J Cardiothorac Vasc Anesth*, 1999;13:18-29.
21. Collier BS — Platelets and thrombolytic therapy. *N Eng J Med*, 1990;322:33-42.

22. Bucur SZ, Levy JH, Despotis G et al. — Use of antithrombin III in congenital and acquired deficiency states. *Transfusion*, 1998; 38:481-498.
23. Adelman B, Michelson AD, Loscalzo J — Plasmin effect on platelet glycoprotein Ib-von Willebrand factor interactions. *Blood*, 1985; 65:32-40.
24. Spiess BD — The contribution of fibrinolysis to postbypass bleeding. *J Cardiothorac Vasc Anesth*, 1991;5:13-17.
25. Murithi EW, Belcher PR, Rao JN et al. — The effects of heparin and extracorporeal circulation on platelets counts and platelet microaggregation during cardiopulmonary bypass. *J Thorac Cardiovasc Surg*, 2000;120:538-43.
26. Hines RL, Rinder C — Perioperative Coagulopathy: Cardiac Surgery, em: Lake CL, Moore RA — *Blood: Hemostasis, Transfusion and Alternatives in the Perioperative Period*. New York: Raven, 1995;465-481.
27. Salzman EW, Weinstein MJ, Weintraub RM et al. — Treatment with desmopressin acetate to reduce blood loss after cardiac surgery: a double-blind randomized trial. *N Engl J Med*, 1986; 314:1402-1406.
28. Rocha E, Llorens R, Paramo JA et al. — Does desmopressin acetate reduce blood loss after surgery in patients on cardiopulmonary bypass? *Circulation*, 1988;77:1319-1323.
29. Fish KJ, Sarnquist FH, van Steennis C et al. — A prospective randomized study of the effects of prostacyclin on platelet and blood loss during coronary bypass operations. *J Thorac Cardiovasc Surg*, 1986;91:436-442.
30. Royston D — High-dose aprotinin therapy: a review of the first five years' experience. *J Cardiothorac Anesth*, 1992;6:76-100.
31. Royston D — Aprotinin versus lysine analogues: the debate continues. *Ann Thorac Surg*, 1998;65:S9-S19.
32. Hoffmann H, Siebeck M, Thetter O et al. — Aprotinin concentrations effective for the inhibition of tissue kalikrein and plasma kalikrein in vitro and in vivo. *Adv Exp Med Biol*, 1998;247B:35-42.
33. Fremes SE, Wong BI, Lee E et al. — Meta-analysis of prophylactic drug treatment in the prevention of postoperative bleeding. *Ann Thorac Surg*, 1994;58:1580-1588.
34. Laupacis A, Fergusson D — Drugs to minimize perioperative blood loss in cardiac surgery: meta-analysis using perioperative blood transfusion as the outcome. *Anesth Analg*, 1997;85:1258-1267.
35. Levi M, Cromheecke EM, Jonge et al. — Pharmacological strategies to decrease excessive blood loss in cardiac surgery: a meta-analysis of clinically relevant endpoints. *Lancet*, 1999;354:1940-1948.
36. Royston D, Bidstrup BP, Taylor KM et al. — Effect of aprotinin on the need for blood transfusion after repeat open heart surgery. *Lancet* 1987;2:1289-1291.
37. Dietrich W, Spannagl M, Jochum M et al. — Influence of high-dose aprotinin treatment on blood loss and coagulation patterns in patients undergoing myocardial revascularization. *Anesthesiology*, 1990;73:119-126.
38. Harder MP, Eijnsman L, Roozendaal et al. — Aprotinin reduces intraoperative and postoperative blood loss in membrane oxygenator cardiopulmonary bypass. *Ann Thorac Surg*, 1991;51: 936-941.
39. Blauhut B, Gross C, Necek S — Effects of high-dose aprotinin on blood loss, platelet function, fibrinolysis, complement, and renal function after cardiopulmonary bypass. *J Thorac Cardiovasc Surg*, 1991;101:958-967.
40. Havel M, Teufelsbauer H, Knobl P et al. — Effect of intraoperative aprotinin administration on postoperative bleeding in patients undergoing cardiopulmonary bypass operation. *J Thorac Cardiovasc Surg*, 1991;101:968-972.
41. Lemmer JH, Stanford W, Bonney SL et al. — Aprotinin for coronary bypass surgery; efficacy, safety, and influence on early saphenous vein graft patency. *J Thorac Cardiovasc Surg*, 1994; 107:543-453.
42. Marx G, Pokar H, Reuter H et al. — The effects of aprotinin on hemostatic function during cardiac surgery. *J Cardiothorac Vasc Anesth*, 1991;5:467-474.
43. Carrel T, Bauer E, Laske A et al. — Low-dose aprotinin also allows for reduction of blood loss after cardiopulmonary bypass. *J Thorac Cardiovasc Surg*, 1991;102:801-802.
44. Schonberger JP, Everts PA, Ercan H et al. — Low-dose aprotinin in internal mammary artery bypass operations contributes to important blood saving. *Ann Thorac Surg*, 1992;54:1172-1176.
45. Kawasuji M, Ueyama K, Sakakibara N et al. — Effect of low-dose of aprotinin on coagulation and fibrinolysis in cardiopulmonary bypass. *Ann Thorac Surg*, 1993;55:1205-1209.
46. Isetta C, Samat C, Jourdan I et al. — Aprotinin treatment in cardiac surgery: low-doses versus high doses. *Anesthesiology*, 1992; 77:A139.
47. Mannucci PM — Hemostatic drugs. *N Engl J Med*, 1998;339:245-253.
48. Pinosky ML, Kennedy DJ, Fishman RL et al. — Tranexamic acid reduces bleeding after cardiopulmonary bypass when compared to epsilon aminocaproic acid and placebo. *J Card Surg*, 1997;12:330-338.
49. Levy JH, Pifarre R, Shaff HV et al. — A multicenter, double-blind, placebo-controlled trial of aprotinin for reducing blood loss and the requirement for donor-blood transfusion in patients undergoing repeat coronary artery bypass grafting. *Circulation*, 1995; 92:2236-2244.
50. D'Ambra MN, Risk SC — Aprotinin, erythropoietin and blood substitutes. *Int Anesthesiol Clin*, 1990;28:237-240.
51. Mangano DT, Tudor IT, Dietzel C — The risk associated with aprotinin in cardiac surgery. *N Engl J Med*, 2006;354:353-365.
52. Levy JH — Hemostatic agents and their safety. *J Cardiothorac Vasc Anesth*, 1999;13(Suppl 1):6-11.
53. Franck M, Sladen RN — Drugs to prevent and reverse anticoagulation. *Anesthesiol Clin North Am*, 1999;17:799-811.
54. Horrow JC, Hlavacek J, Strong MD et al. — Tranexamic acid decreases bleeding after cardiac operations. *J Cardiovasc Surg* 1990;99:70-74.
55. Casati V, Guzzon D, Oppizzi M et al. — Tranexamic acid compared with high-dose aprotinin in primary elective heart operations: effects on perioperative bleeding and allogenic transfusions. *J Thorac Cardiovasc Surg*, 2000;120:520-527.
56. Wong BI, McLean RF, Fremes SE et al. — Aprotinin and tranexamic acid for high transfusion risk cardiac surgery. *Ann Thorac Surg*, 2000;69:808-816.
57. Pugh SC, Wielogorski AK — A comparison of the effects of tranexamic acid and low-dose of aprotinin on blood loss and homologous blood usage in patients undergoing cardiac surgery. *J Cardiothoracic Vasc Anesth*, 1995;9:240-244.
58. Bernet F, Carrel T, Marbet G et al. — Reduction of blood loss and transfusion requirements after coronary artery bypass grafting: similar efficacy of tranexamic acid and aprotinin in aspirin-treated patients. *J Card Surg* 1999;14:92-7.
59. Del Rossi AJ, Cernaianu AC, Botros S et al. — Prophylactic treatment of postperfusion bleeding using EACA. *Chest*, 1989;96:27-30.
60. Arom KV, Emery RW — Decrease postoperative drainage with addition of epsilon-aminocaproic acid before cardiopulmonary bypass. *Ann Thorac Surg*, 1994;57:1108-1113.
61. Daily PO, Lamphere JE, Dembiski WP et al. — Effect of prophylactic epsilon-aminocaproic acid on blood loss and transfusion requirements in patients undergoing first-time coronary artery bypass grafting. A randomized, prospective, double-blind study. *J Thorac Cardiovasc Surg*, 1994;108:99-108.

62. Hardy JF, Bélisle S, Dupont C et al. — Prophylactic tranexamic and ϵ -aminocaproic acid for primary myocardial revascularization. *Ann Thorac Surg*, 1998;65:371-376.
63. Horrow JC, Van Riper DF, Strong MD et al. — The dose response relationship of tranexamic acid. *Anesthesiology*, 1995;82:383-392.
64. Andersson L, Nilsson IM, Collen S et al. — Role of urokinase and tissue activator in sustaining bleeding and the management thereof with EACA and AMCA. *Ann N Y Acad Sci*, 1968;28:642-658.
65. Fiechtner BK, Nuttal GA, Johnson ME et al. — Plasma tranexamic acid concentrations during cardiopulmonary bypass. *Anesth Analg*, 2001;92:1131-1136.
66. Dowd N, Karski J, Cheng DCH et al. — Pharmacokinetics of tranexamic acid during cardiopulmonary bypass. *Anesth Analg*, 1999;88:SCA 112.
67. Karski JM, Dowd NP, Joiner R et al. — The effect of three different doses of tranexamic acid on blood loss after cardiac surgery with mild systemic hypothermia (32 degrees C). *J Cardiothoracic Vasc Anesth*, 1998;12:642-646.
68. Filipescu D, Giurgiman L, Bubenek S et al. — No benefit of tranexamic acid on blood transfusion requirements in primary cardiac surgery. *Br J Anaesth*, 1999;82:31.
69. Øvrum E, Am Hølen E, Abdelnoor M et al. — Tranexamic acid is not necessary to reduce blood loss after coronary artery bypass operations. *J Thorac Cardiovasc Surg*, 1993;105:78-83.
70. Soslau G, Horrow J, Brodsky I — Effect of tranexamic acid on platelet ADP during extracorporeal circulation. *Am J Hematol*, 1991;38:113-119.
71. Casati V, Bellotti F, Gerli C et al. — Tranexamic acid administration after cardiac surgery: a prospective, randomized, double blind, placebo controlled study. *Anesthesiology*, 2001; 94:8-14.
72. Sagripanti A, Sarteschi LM, Camici M et al. — Non-transfusional haemostatic agents in the management of bleeding disorders. *Intern Med*, 2001;9:10-18.
73. Pellegrini A, Giaretta D, Chemello R et al. — Feline generalized epilepsy induced by tranexamic acid. *Epilepsia* 1982;23:35-45.
74. Schlag MG, Hopt R, Redi H — Convulsive seizures following subdural application of fibrin sealant containing tranexamic acid in a rat model. *Neurosurgery*, 2000;47:1463-1467.
75. Couto WJ, Gregori F, Cordeiro CO et al. — Emprego do ácido tranexâmico para controle de sangramento em cirurgia de revascularização miocárdica. *Arq Bras Cardiol*, 1994;63:485-487.
76. Hoylaerts M, Lijnen HR, Collen D — Studies on the mechanism of the antifibrinolytic action of tranexamic acid. *Biochim Biophys Acta*, 1981;18:75-85.
77. Bennet-Guerrero E, Sorohan JG, Canada AT et al. — ϵ -Aminocaproic acid plasma levels during cardiopulmonary bypass. *Anesth Analg*, 1997;85:248-251.
78. Mahdy AM, Webster NR — Perioperative systemic haemostatic agents. *Br J Anaesth*, 2004;93:842-858
79. Maslow A, Schwartz C — Cardiopulmonary bypass-associated coagulopathies and prophylactic therapy. *Int Anesthesiol Clin*, 2004;42:103-133.
80. Smith PK, Muhlbaier LH — Aprotinin: safe and effective only with the full dose regimen. *Ann Thorac Surgery*, 1996;62:1575-1577.
81. Alderman EL, Levy JH, Rich JB et al. — Analyses of coronary graft patency after aprotinin use; results from the International Multicenter Aprotinin Graft Patency Experience (IMAGE) Trial. *J Thorac Cardiovasc Surg*, 1998;116:716-730.
82. Levi M, Cromheecke EM, Jonge E et al. — Pharmacological strategies to decrease excessive blood loss in cardiac surgery: a meta-analysis of clinically relevant endpoints. *Lancet*, 1999; 354:1940-1948.
83. Cosgrove DM 3rd, Heric B, Lytle BW et al. — Aprotinin therapy for reoperative myocardial revascularization. *Ann Thorac Surg*, 1992;54:1031-1038.
84. Greenberg CS, Devine DV, McCrae KM — Measurement of plasma fibrin D-dimer levels with the use of monoclonal antibody coupled to latex beads. *Am J Clin Pathol*, 1987;87:94-100.
85. Shore-Lesserson L, Reich DL, Vela-Cantos F et al. — Tranexamic acid reduces transfusion and mediastinal drainage in repeated cardiac surgery. *Anesth Analg*, 1996;83:18-26.
86. Santos ATL, Kalil RA, Bauermann C et al. — A randomized, double-blind, and placebo-controlled study with tranexamic acid on bleeding and fibrinolytic activity after primary coronary artery bypass grafting. *Braz J Med Biol Res*, 2006;39:63-69.
87. Maia PV, Araújo GZ, Faria MD — Tromboelastógrafa em cirurgia cardíaca: estado atual. *Rev Bras Anesthesiol*, 2006;56:78-88.

RESUMEN

Santos ATL, Splettstosser JC, Warpechowski P, Gaidzinski MMP — Antifibrinolíticos y Cirugía Cardíaca con Circulación Extracorpórea.

JUSTIFICATIVA Y OBJETIVOS: *La cirugía cardíaca es la especialidad quirúrgica que más frecuentemente está asociada al sangramiento, cuagulopatía y con necesidad de derivados de sangre. Los agentes farmacológicos aprotinina, ácido epsilon-aminocapróico y el ácido tranexámico son los más utilizados para auxiliar en la hemostasia de los pacientes sometidos a la circulación extracorpórea. El objetivo de este trabajo fue presentar la fisiopatología del sangramiento en cirugía cardíaca y la actual situación de los antifibrinolíticos en cuanto a su eficacia y complicaciones cuando usados en estos procedimientos dando más énfasis al ácido tranexámico y a la aprotinina.*

CONTENIDO: *Son discutidos los mecanismos por los cuales la circulación extracorpórea provoca alteración en la hemostasia y de que manera los antifibrinolíticos actúan para disminuir el sangramiento y el uso de sangre alogénica en cirugía cardíaca. Se le da énfasis al problema del trombo embolismo que puede ocurrir con el uso de esos antifibrinolíticos, con revisión de la literatura.*

CONCLUSIONES: *La fibrinólisis es uno de los principales factores relacionados con el aumento del sangramiento en cirugía cardíaca con circulación extracorpórea. La inhibición de la fibrinólisis, conjuntamente con la preservación de la función plaquetaria es probablemente el mecanismo por el cual los antifibrinolíticos disminuyen el sangramiento. El uso de esos fármacos reduce el sangramiento en cirugía cardíaca con circulación extracorpórea en un porcentaje que puede alcanzar el 50%. Con relación a la preocupación con el trombo embolismo, el ácido tranexámico y el ácido epsilon-aminocapróico son opciones que ofrecen una mayor seguridad que la aprotinina.*