

Influência do ácido épsilon aminocapróico no sangramento e na hemotransfusão pós-operatória em cirurgia valvar mitral

Epsilon-aminocaproic acid influence in postoperative bleeding and hemotransfusion in mitral valve surgery

Ricardo Adala BENFATTI¹, Amanda Ferreira CARLI², Guilherme Viotto Rodrigues da SILVA³, Amaury Edgardo Mont'serrat Ávila Souza DIAS⁴, José Anderson GOLDIANO⁵, José Carlos Dorsa Vieira PONTES⁶

RBCCV 44205-1222

Resumo

Introdução: O ácido épsilon aminocapróico é um antifibrinolítico usado em cirurgia cardiovascular a fim de inibir a fibrinólise e reduzir o sangramento após circulação extracorpórea (CEC).

Objetivo: Analisar a influência do uso do ácido aminocapróico no sangramento e na necessidade de hemotransfusão nas primeiras 24 horas em pós-operatório de cirurgias valvares mitrais.

Métodos: Estudo prospectivo, 42 pacientes, randomizados e divididos em dois grupos, de igual número: grupo I - controle e grupo II - ácido épsilon aminocapróico (AEAC). No grupo II, foram infundidos 5 gramas de AEAC na indução anestésica, após heparinização plena, no perfusato da CEC, após reversão da heparina e uma hora após o final da cirurgia, totalizando 25 gramas. No grupo I, foi infundido apenas soro fisiológico nestes mesmos momentos.

Resultados: O grupo I apresentou volume de sangramento médio de $633,57 \pm 305,7$ ml e o grupo II média de $308,81 \pm 210,1$ ml, com diferença estatisticamente significativa ($P=0,0003$). O volume médio de hemotransfusão nos grupos I e II foi, respectivamente, de $942,86 \pm 345,79$ ml e de $214,29 \pm 330,58$ ml, havendo diferença significativa ($P<0,0001$).

Conclusão: O ácido épsilon aminocapróico foi capaz de reduzir o volume de sangramento e a necessidade de hemoderivados no pós-operatório imediato de pacientes submetidos a cirurgias valvares mitrais.

Descritores: Antifibrinolíticos. Hemostasia. Transfusão de sangue.

Abstract

Introduction: The epsilon aminocaproic acid is an antifibrinolytic used in cardiovascular surgery to inhibit the fibrinolysis and to reduce the bleeding after cardiopulmonary bypass (CPB).

Objective: To analyze the influence of the using of epsilon aminocaproic acid in the bleeding and in red-cell transfusion requirement in the first twenty-four hours postoperative of mitral valve surgery.

Methods: Prospective studying, forty-two patients, randomized and divided in two equal groups: group #1 - control and group #2 - epsilon aminocaproic acid. In Group II were infused five grams of EACA in the induction of anesthesia, after full heparinization, CPB perfusate after reversal of heparin and one hour after the surgery, totaling 25 grams. In group I, saline solution was infused only in those moments.

Results: Group #1 showed average bleeding volume of 633.57 ± 305.7 ml, and Group #2, an average of 308.81 ± 210.1 ml, with significant statistic difference ($P=0.0003$). Average volume of red-cell transfusion requirement in Groups 1 and 2 was, respectively, 942.86 ± 345.79 ml and 214.29 ± 330.58 ml, with significant difference ($P<0.0001$).

Conclusion: The epsilon aminocaproic acid was able to reduce the bleeding volume and the red-cell transfusion requirement in the immediate postoperative of patients submitted to mitral valve surgery.

Descriptors: Antifibrinolytic agents. Hemostasis. Blood transfusion.

1. Mestre, Professor Assistente de Cirurgia Cardiovascular da UFMS.
2. Médica Residente em Cardiologia do Hospital do Coração - HCOR - São Paulo, SP.
3. Acadêmico de Medicina; Diretor Acadêmico da Liga de Cardiologia e Cirurgia Cardiovascular da UFMS.
4. Especialista; Professor Auxiliar de Cirurgia Cardiovascular da UFMS.
5. Enfermeiro; Perfusionista Chefe da UFMS.
6. Doutor; Professor Associado de Cirurgia Cardiovascular da UFMS.

Trabalho realizado na Universidade Federal de Mato Grosso do Sul, Campo Grande, MS, Brasil.

Endereço para correspondência:
Ricardo Adala Benfatti. Rua 15 de Novembro, 1883/1301 - Centro - Campo Grande, MS, Brasil - CEP 79002-141.
E-mail: ricardobenfatti@gmail.com

Artigo recebido em 11 de junho de 2010
Artigo aprovado em 24 de setembro de 2010

INTRODUÇÃO

A circulação extracorpórea (CEC), por se tratar de um evento que expõe o sangue a uma superfície não endotelizada, proporciona alterações à crase sanguínea, determinando uma particular tendência ao sangramento interferindo em toda a fisiologia do organismo [1].

Alguns autores demonstraram que o sangramento pós-perfusão pode ser devido à deficiente hemostasia cirúrgica e/ou aos distúrbios da coagulação e da fibrinólise, justificando a necessidade de se prosseguir com vários estudos relacionados aos seus efeitos e complicações, com a finalidade de que as adversidades do método possam ser contornadas ou minimizadas [2,3].

Durante a CEC, devido à hemodiluição, à hipotermia, ao trauma dos elementos figurados do sangue e à liberação de substâncias vasoativas, observam-se alterações nas plaquetas, nas proteínas relacionadas à coagulação e no sistema fibrinolítico [3-5]. Aproximadamente 10 a 20% dos pacientes submetidos à CEC (adultos e crianças) apresentam sangramento excessivo no pós-operatório imediato [3,4].

Os riscos associados à transfusão sanguínea e seus componentes incentivaram a pesquisa de agentes farmacológicos capazes de reduzir as perdas sanguíneas em consequência do uso da CEC [6,7].

As intervenções de natureza farmacológica na prevenção do sangramento pós-perfusão baseiam-se na administração de diversos agentes, dos quais os mais eficazes parecem ser o inibidor das proteases, como exemplo a aprotinina (APT) e os análogos da lisina, como o ácido épsilon aminocaprício (AEAC) e o ácido tranexâmico (AT). A eficácia do regime preventivo com a aprotinina está fartamente demonstrada na literatura. O elevado custo do produto e os diversos efeitos adversos têm estimulado a busca de alternativas de igual eficácia e custos mais baixos [6-11].

O ácido épsilon aminocaprício é um antifibrinolítico comumente usado em cirurgia cardiovascular, a fim de inibir a fibrinólise e reduzir o sangramento após a CEC. Esse fármaco bloqueia a produção do plasminogênio e do ativador do plasminogênio tecidual. O AEAC combina-se ao plasminogênio e à plasmina livre e impede que as enzimas fibrinolíticas liguem-se aos resíduos de lisina existentes na molécula do fibrinogênio, impedindo, assim, a fibrinólise [12].

As doses do ácido épsilon aminocaprício não estão bem padronizadas como as doses da aprotinina, contudo, é frequente a administração da dose de ataque de 150 mg/kg de peso. A administração deve ser continuada pela infusão contínua de 10 mg/kg/hora, durante quatro ou cinco horas, sendo a dose máxima em 24g, ou seja, um grama por hora [13].

Considerando a necessidade de padronização da dose utilizada do ácido épsilon aminocaprício e comprovação de sua eficácia, a presente investigação tem por finalidade analisar a influência do uso do ácido aminocaprício, em uma dose preconizada pelos autores, no sangramento e na necessidade de hemoderivados nas primeiras 24 horas em pós-operatório de cirurgias valvares mitrais.

MÉTODOS

Estudo prospectivo, realizado no Serviço de Cirurgia Cardiovascular do Hospital Universitário da Universidade Federal de Mato Grosso do Sul, aprovado pela comissão de ética hospitalar, tendo como critério de inclusão os pacientes submetidos à cirurgia valvar mitral e como critérios de exclusão pacientes portadores de insuficiência renal, doença hematológica, hepática ou digestiva, portadores de cardiopatia isquêmica, lesões de duas ou mais valvas, pacientes em vigência de choque cardiogênico e cirurgias de emergência, sendo que 42 pacientes foram incluídos no estudo por obedecerem a tais critérios.

As cirurgias valvares mitrais foram realizadas por esternotomia mediana longitudinal, hipotermia moderada a 27°C e CEC com bomba de roletes.

Os pacientes foram randomizados e divididos em dois grupos: grupo I – controle, e grupo II – ácido épsilon aminocaprício, ambos com 21 pacientes. No grupo I, foram infundidos 40 ml de solução fisiológica (SF) 0,9% em acesso venoso central, na indução anestésica, 80 ml no perfusato do circuito da CEC após heparinização plena, 40 ml após a reversão da heparina com sulfato de protamina na relação de 1:1 e 40 ml uma hora após o final da cirurgia na recuperação cardíaca pós-operatório; no grupo II foram infundidos 5 g de ácido épsilon aminocaprício nos mesmos tempos em que foram infundidos solução fisiológica no grupo I, num total de 25 gramas de ácido épsilon aminocaprício. Deve-se ressaltar que os pacientes e os médicos não sabiam quem estava usando o AEAC.

O critério de hemotransfusão foi avaliação do débito cardíaco estimado de acordo com as necessidades metabólicas e do transporte de oxigênio individualizado, ou seja, hemoglobina abaixo de 7 mg/dL, saturação venosa central de oxigênio menor que 50% e pressão arterial de oxigênio inferior a 25 mmHg, e volume de sangramento maior de 200 ml/h nas primeiras 4 horas.

Os grupos foram semelhantes em relação a fatores que pudessem influenciar no sangramento pós-operatório e na necessidade de hemotransfusão: idade, sexo, peso, altura, tempo de CEC, troca ou reconstrução valvar, provas de coagulação sanguínea e contagem de plaquetas. Foram avaliados os volumes de sangramento e de infusão de concentrados de hemácias nas primeiras 24h de pós-operatório. As infusões de hemocomponentes (plaquetas,

plasma fresco e crioprecipitado) foram semelhantes entre os grupos.

A análise das variáveis quantitativas foi realizada pela comparação entre médias (com checagem prévia da normalidade das distribuições), utilizando-se o teste *t* de Student e o teste de Mann-Whitney, e para análise das variáveis categóricas foi utilizado o teste do qui-quadrado e qui-quadrado corrigido por Yates (tabelas 2x2). O nível de significância foi de $P < 0,05$.

RESULTADOS

As variáveis de análise antropométricas não apresentaram diferença estatística significativa.

O tempo de CEC teve média de 45,48 minutos (min) no grupo controle e no grupo ACEC de 50,24 min ($P=0,3447$).

O grupo I apresentou volume de sangramento médio de 633,57 mililitros (ml) nas primeiras 24 horas de pós-operatório, e o grupo II média de 308,81 ml, observando-se diferença estatisticamente significativa ($P=0,0003$) - Figura 1. O volume médio de hemotransfusão (Figura 2) nas primeiras 24 horas nos grupos I e II foi, respectivamente, de 942,86 ml e de 214,29 ml, havendo diferença significativa ($P < 0,0001$), como se observa na Tabelas 1 a 4.

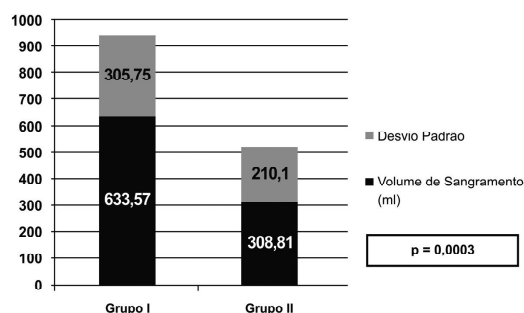


Fig. 1 - Volume de sangramento - Grupo I - controle; Grupo II - ácido épsilon aminocapróico

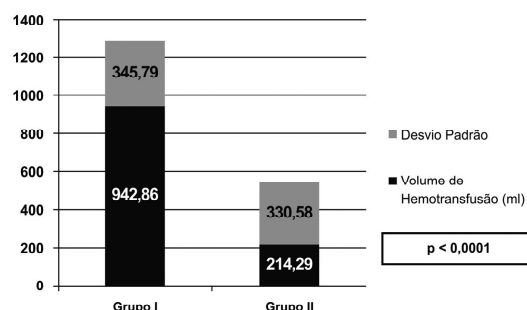


Fig. 2 - Volume de hemotransfusão - Grupo I - controle; Grupo II - ácido épsilon aminocapróico

Tabela 1. Variáveis de estudo do grupo I (Controle).

Numero	Sexo	Idade	Peso	Alt	Tempo CEC	Vol Sangr	Vol Hemt	Ht Pré	Ht Pos	Plaq Pré	Plaq Pós	Cirurgia
1	M	62	73	1.77	55	500	900	35	31	89000	106000	Plastia
2	F	80	35.2	1.5	35	500	900	43	42	155000	73000	Plastia
3	F	60	46	1.52	50	390	1200	40	39	241000	141000	Mec
4	M	73	64	1.65	30	500	1200	38	39.2	186000	56000	Plastia
5	F	59	46	1.47	35	500	900	39	34	305000	168000	Plastia
6	F	60	46.3	1.52	50	690	900	40	33	241000	124000	Mec
7	M	73	64	1.63	30	350	1200	38	37	25000	98000	Plastia
8	F	63	68	1.72	35	1530	1200	47	29	226000	122000	Plastia
9	M	72	69	1.68	30	625	900	38	38	154000	115000	Plastia
10	F	59	46.7	1.47	35	800	1200	39	39	305000	133000	Plastia
11	F	63	58.8	1.56	50	750	1800	35	30	404000	173000	Mec
12	F	64	65	1.55	45	970	300	34	33	124000	173000	Bio
13	F	47	65	1.58	55	450	300	41	27	143000	100000	Mec
14	M	43	65	1.77	60	550	900	39	38	133000	110000	Mec
15	F	53	57	1.54	60	375	600	39	28	230000	127000	Mec
16	M	72	70	1.8	45	1150	1200	40	27	263000	149000	Plastia
17	M	73	61.9	1.65	40	950	900	40	35	207000	133000	Plastia
18	M	57	55	1.68	60	400	600	42	40	176000	85000	Mec
19	F	46	50	1.52	80	575	600	37	35	2980000	159000	Mec
20	F	80	35.2	1.4	35	500	900	42	38	155000	90000	Plastia
21	F	62	95	1.65	40	250	1200	44	40	294000	177000	Plastia
Total		62,9			45,48	633,57	942,86					
dp		10,43			13,03	305,75	345,79					

CEC = circulação extracorpórea; sangr = sangramento; hemt = hemotransfusão; pre = pré-operatório; pos = pós-operatório; Mec = prótese mecânica; Bio = prótese biológica; Plastia: anuloplastia posterior; dp = desvio-padrão

Tabela 2. Variáveis de estudo do grupo II (ácido épsilon aminocapróico).

Numero	Sexo	Idade	Peso	Alt	Tempo CEC	Vol Sangr	Vol Hemt	Ht Pré	Ht Pos	Plaq Pré	Plaq Pós	Cirurgia
1	F	32	73	1.6	30	200	1200	32	30	187000	103000	Plastia
2	F	43	48	1.45	20	400	300	40	28	197000	157000	Plastia
3	F	53	57	1.54	60	400	600	38	28	131000	127000	Mec
4	F	41	60	1.5	55	100	0	42	34	274000	188000	Mec
5	M	65	65	1.65	45	500	600	40	42	180000	114000	Plastia
6	M	42	61	1.8	90	600	0	40	39	133000	92000	Mec
7	M	48	55	1.68	60	400	600	38	40	113000	85000	Plastia
8	M	61	80	1.8	35	250	0	38	15	217000	218000	Plastia
9	M	59	95	1.77	65	100	0	52	42	129000	85000	Mec
10	F	50	60.9	1.63	35	300	0	39	34	185000	190000	Mec
11	F	25	45	1.5	40	200	300	32	25	409000	335000	Bio
12	M	54	72	1.72	50	175	0	40	32	201000	142000	Mec
13	F	77	72.1	1.6	45	1000	0	35	32	154000	93000	Bio
14	M	68	68	1.8	35	310	0	41	35	248000	166000	Plastia
15	F	27	61	1.62	65	350	0	38	29	222000	200000	Mec
16	F	72	49.5	1.58	40	100	0	45	36	221000	148000	Plastia
17	M	81	72	1.7	35	150	0	42	36	146000	130000	Plastia
18	F	42	63.5	1.68	30	375	600	37	27	268000	164000	Plastia
19	M	56	94.5	1.67	80	150	0	44	31	261000	154000	Plastia
20	F	58	62.5	1.68	60	275	300	40	32	143000	73000	Plastia
21	F	22	65	1.66	80	150	0	41	32	170000	71000	Mec
Total					50,24	308,81	214,29					
dp					18,74	210,10	330,58					

CEC = circulação extracorpórea; sangr = sangramento; hemt = hemotransfusão; pré = pré-operatório; pós = pós-operatório; Mec = prótese mecânica; Bio = prótese biológica; Plastia: anuloplastia posterior; dp = desvio-padrão

Tabela 3. Variáveis de estudo (valores descritivos e comparação entre médias) dos grupos I e II.

Variáveis	Grupo I		Grupo II		P
	Média	DP	Média	DP	
Circulação Extracorpórea (em min.)	45,4	13,0	50,2	18,7	0,3447 ⁽¹⁾
Volume Sangramento (em ml)	633,5	305,7	308,8	210,1	0,0003 ⁽¹⁾
Volume Hemotransfusão (em ml)	942,6	345,79	214,29	330,58	<0,0001 ⁽²⁾

Nota: se $P \leq 0,05$ - diferença estatisticamente significativa; ⁽¹⁾Teste t; ⁽²⁾Teste de Mann-Withney

Tabela 4. Número e porcentagem de pacientes, segundo variáveis de estudo entre os grupos I e II.

Variáveis	Grupo I		Grupo II		P
	Nº	%	Nº	%	
Tipo de Cirurgia					
Plastia mitral	12	57,1	11	52,4	0,7565 ⁽¹⁾
Troca Valvar	9	42,9	10	47,5	
Necessidade Hemotransfusão					
Sim	21	100	8	38,1	<0,0001 ⁽²⁾
Não	0	0	13	61,9	

NOTA: se $P \leq 0,05$ - diferença estatisticamente significativa; ⁽¹⁾Qui-quadrado; ⁽²⁾Qui-quadrado corrigido por Yates

Já com relação à necessidade de hemotransfusão, constatou-se que todos os pacientes do grupo I necessitaram de infusão de hemoderivados, e somente oito pacientes do grupo II necessitaram da mesma ($P < 0,0001$). Comparando-se o tipo de cirurgia realizada, se plástica ou troca valvar, não se observou diferença estatisticamente significativa entre os dois grupos estudados (Tabelas 3 e 4).

DISCUSSÃO

Os riscos associados à transfusão sanguínea e seus componentes incentivaram a pesquisa de agentes farmacológicos capazes de reduzir as perdas sanguíneas em consequência do uso da CEC [6]. A frequência do sangramento excessivo é variável. Foi considerado, em 13% a 16% dos pacientes observados, um sangramento anormal, traduzido pela necessidade de transfusões de 10 unidades de concentrados de hemácias, ou mais, no período perioperatório [14].

Dentre os pacientes analisados nesta investigação, não foi observado sangramento superior a 1200 ml, sendo a média de sangramento de $308,81 \pm 210,1$ ml, demonstrando que a utilização do ácido épsilon aminocapróico, nessa amostra, em cirurgias cardíacas mitrais com utilização da CEC reduziu o sangramento e a utilização de hemoderivados. Deve-se ressaltar a dificuldade em se quantificar o sangramento transoperatório. Justificam-se, e em alguns casos e de acordo com os critérios de hemotransfusão citados no método, volumes de transfusão sanguínea maior que volumes de sangramento pós-operatórios nas primeiras 24 horas.

Karski et al. [15] relataram incidência de 18% dos pacientes submetidos a cirurgias utilizando-se CEC, com grande necessidade de sangue e seus derivados, aumentando o risco de infecções e reações transfusionais.

DeRossi et al. [16] concluíram que o tratamento profilático com ácido épsilon aminocapróico em cirurgias cardíacas que necessitaram de CEC pode reduzir o sangramento de uma maneira segura e tolerável.

Montesano et al. [17] analisaram os efeitos de doses baixas do ácido épsilon aminocapróico em pacientes submetidos à revascularização do miocárdio. Utilizaram 5g de ácido épsilon aminocapróico imediatamente antes do início da perfusão, em dose única. Observaram um sangramento menor e menor necessidade de hemotransfusão, estatisticamente significativo.

Breda et al. [18] concluíram que o uso tópico de antifibrinolíticos na cavidade pericárdica do ácido épsilon aminocapróico apresentou efeito favorável na redução do sangramento nas primeiras 24 horas de pós-operatório e na necessidade de transfusão sanguínea após revascularização cirúrgica do miocárdio quando realizados.

No presente trabalho, os dois grupos de pacientes eram semelhantes em todos os parâmetros avaliados, com exceção do volume de sangramento e transfusão de hemoderivados. Pode-se verificar que o grupo I apresentou volume médio de sangramento de $633,5 \pm 305,7$ ml e o grupo II, $308,8 \pm 210,1$ ml, com nível de significância estatisticamente significativo ($P = 0,0003$). Houve, também, diminuição no uso de hemoderivados, pois, no grupo I (controle) foram infundidos uma média de $942,8 \pm 345,8$ ml, sendo que no grupo II (ácido épsilon aminocapróico), a média foi de $214,3 \pm 330,6$ ml, com nível de significância menor que 0,0001. Com a diminuição do uso de hemoderivados podem-se diminuir os riscos de infecções e reações transfusionais, sustentando ainda mais a necessidade do uso do AEAC.

A eficácia do ácido épsilon aminocapróico, dentre as opções atuais para utilização dos antifibrinolíticos, com relação à diminuição do sangramento pós-operatório e à necessidade de hemotransfusões é questionada e conflitante em muitos estudos da literatura [19-21]. Apesar da utilização dos antifibrinolíticos não constar em consensos e diretrizes determinando a sua utilização cotidiana e obrigatória em cirurgias valvares, os resultados do presente trabalho, na dose utilizada, comprovam que o ácido épsilon aminocapróico possui real importância em relação ao sangramento pós-operatório e à utilização de hemoderivados em cirurgias valvares mitrais. Deve-se enfatizar, que na dose apresentada, em pacientes com função renal e hepáticas normais, há ausência de fenômenos trombóticos e reações de hipersensibilidade [22].

CONCLUSÃO

A presente investigação permite concluir que o ácido épsilon aminocapróico, na dose preconizada, foi capaz de reduzir o volume de sangramento e a necessidade de hemoderivados no pós-operatório imediato de pacientes submetidos a cirurgias valvares mitrais.

REFERÊNCIAS

1. Pontes JCDV, Matos MFC, Medeiros CGS, Silva AF, Duarte JJ, Gardenal N, et al. Estudo comparativo do emprego da aprotinina em baixas doses X placebo, durante a circulação extracorpórea. Rev Bras Cir Cardiovasc. 2002;17(1):47-53.
2. Kirklin JW, Barrat-Boyes BG. Postoperative care. In: Kirklin JW, Barrat-Boyes BG, eds. Cardiac surgery. New York:Churchil Livingstone;1986.

3. Horrow JC. Management of coagulopathy associated with cardiopulmonary by-pass. In: Gravlee GP, Davis RF, Utley JR, eds. *Cardiopulmonary bypass: principles and practice*. Baltimore: Williams & Wilkins; 1993.
4. Ellison N, Jobs D. Hemostasis during cardiopulmonary bypass. In: Tinker JH, ed. *Cardiopulmonary bypass: current concepts and controversies*. Philadelphia: W. B. Saunders; 1989.
5. Kucuk O, Kwaan HC, Frederickson J, Wade L, Green D. Increased fibrinolytic activity in patients undergoing cardiopulmonary bypass operation. *Am J Hematol*. 1986;23(3):223-9.
6. Petterson CM, Stammers AH, Kohtz RJ, Kmiecik SA, Nichols JD, Mills NJ, et al. The effects of ultrafiltration on epsilon-aminocaproic acid: an in vitro analysis. *J Extra Corpor Technol*. 2002;34(3):197-202.
7. Miana, LA, Atik FA, Moreira LF, Hueb AC, Jatene FB, Auler Junior JO, et al. Fatores de risco de sangramento no pós-operatório de cirurgia cardíaca em pacientes adultos. *Rev Bras Cir Cardiovasc*. 2004;19(3):280-6.
8. Harmon DE. Cost/benefit analysis of pharmacologic hemostasis. *Ann Thorac Surg*. 1996;61(2 Suppl):S21-5.
9. Henry DA, Carless PA, Moxey AJ, O'Connell D, Stokes BJ, McClelland B, et al. Anti-fibrinolytic use for minimising perioperative allogeneic blood transfusion. *Cochrane Database Syst Rev*. 2007;(4):CD001886.
10. Rosén M. The aprotinin saga and the risks of conducting meta-analyses on small randomised controlled trials: a critique of a Cochrane review. *BMC Health Serv Res*. 2009;9:34.
11. Fergusson DA, Hébert PC, Mazer CD, Fremes S, MacAdams C, Murkin JM, et al; BART Investigators. A comparison of aprotinin and lysine analogues in high-risk cardiac surgery. *N Engl J Med*. 2008;358(22):2319-31.
12. Munoz JJ, Birkmeyer NJ, Birkmeyer JD, O'Connor GT, Dacey LJ. Is epsilon-aminocaproic acid as effective as aprotinin in reducing bleeding with cardiac surgery? A meta-analysis. *Circulation*. 1999;99(1):81-9.
13. Elias DO, Souza MHL. Antifibrinolíticos na profilaxia do sangramento pós-perfusão: II Ácido épsilon aminocapróico. Disponível em: www.perflines.com/artigos/artigos98/epsilon.htm
14. Despotis GJ, Skubas NJ, Goodnough LT. Optimal management of bleeding and transfusion in patients undergoing cardiac surgery. *Semin Thorac Cardiovasc Surg*. 1999;11(2):84-104.
15. Karski JM, Dowd NP, Joiner R, Carroll J, Peniston C, Bailey K, 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 Cardiothorac Vasc Anesth*. 1988;12(6):642-6.
16. DelRossi AJ, Cernaianu AC, Botros S, Lemole GM, Moore R. Prophylactic treatment of postperfusion bleeding using EACA. *Chest*. 1989;96(1):27-30.
17. 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*. 1996;11(1):53-6.
18. Breda JR, Gurian DB, Breda ASCR, Meneghini A, Freitas ACO, Matos LL, et al. Uso tópico de agente antifibrinolítico na redução do sangramento após revascularização cirúrgica do miocárdio. *Rev Bras Cir Cardiovasc*. 2009;24(3):341-5.
19. Henry D, Carless P, Fergusson D, Laupacis A. The safety of aprotinin and lysine-derived antifibrinolytic drugs in cardiac surgery: a meta-analysis. *CMAJ*. 2009;180(2):183-93.
20. Brown JR, Birkmeyer NJ, O'Connor GT. Meta-analysis comparing the effectiveness and adverse outcomes of antifibrinolytic agents in cardiac surgery. *Circulation*. 2007;115(22):2801-13.
21. Souza HJ, Moitinho RF. Estratégias para redução do uso de hemoderivados em cirurgia cardiovascular. *Rev Bras Cir Cardiovasc*. 2008;23(1):53-9.
22. Royston D. Aprotinin versus lysine analogues: the debate continues. *Ann Thorac Surg*. 1998;65(4 Suppl):S9-19.