

Ácido tranexâmico e hemostasia em cirurgia de revascularização do miocárdio com circulação extracorpórea

Guilherme F. VARGAS*, João Nelson R. BRANCO*, Ana Hercília S. GUIMARÃES*, Cecília KOBATA*, Espedito T. V. F. SILVA*, Carlos Alberto TELES*, Carlos Arnulfo A. LA ROTTA*, M. L. A. BATISTA FILHO*, José Carlos S. ANDRADE*, Ênio BUFFOLO*

RBCCV 44205-190

VARGAS, G. F.; BRANCO, J. N. R.; GUIMARÃES, A. H. S.; KOBATA, C.; SILVA, E. T. V. F.; TELES, C. A.; LA ROTTA, C. A. A.; BATISTA FILHO, M. L. A.; ANDRADE, J. C. S.; BUFFOLO, E. - Ácido tranexâmico e hemostasia em cirurgia de revascularização do miocárdio com circulação extracorpórea. *Rev. Bras. Cir. Cardiovasc.*, 7(4):275-282, 1992.

RESUMO: O antifibrinolítico sintético ácido tranexâmico (Transamin®) foi avaliado em seus efeitos hemostáticos e poupadores de transfusões homólogas, em pacientes submetidos a revascularização do miocárdio com circulação extracorpórea (CEC). Quarenta pacientes receberam placebo e 55 pacientes foram operados sob o efeito do ácido tranexâmico na dose de 10 g endovenosa no trans-operatório (2 g administrados na indução anestésica e os restantes 8 g nas 4 horas seguintes de cirurgia, de modo contínuo). O ácido tranexâmico, na dosagem utilizada, demonstrou possuir efeito hemostático impressionante, promovendo uma redução no débito pelos drenos torácicos da ordem de 47% nas 12 horas de P.O., 42,5% nas 24 horas de P.O. e 40,5% até a retirada dos drenos, em relação ao grupo-controle ($p < 0,05$). O ácido tranexâmico promoveu uma menor utilização de concentrado de glóbulos homólogos por paciente, porém, diferença estatisticamente significativa foi demonstrada apenas nas 24 horas de P.O. com 1,025 unidades/paciente no grupo controle e 0,333 unidades/paciente no grupo-estudo. Com relação às complicações pós-operatórias, houve maior número de alterações neurológicas sem seqüelas (2,5% contra 12,7%) e alterações de creatinina (5% contra 10,9%) no grupo com o ácido tranexâmico. Tais alterações foram atribuídas à alta dosagem da droga. Como conclusão, não se recomenda o uso rotineiro do ácido tranexâmico em pacientes submetidos a revascularização do miocárdio na dosagem de 10 g endovenoso no trans-operatório, mas, devido ao evidente efeito hemostático da droga, aconselha-se maiores investigações a respeito da dosagem e modo de administração ideais.

DESCRIPTORIOS: ácido tranexâmico, cirurgia cardíaca; hemostasia cirúrgica; miocárdio, revascularização, cirurgia; circulação extracorpórea.

INTRODUÇÃO

O sangramento cirúrgico intra e pós-operatório sempre foi assunto de preocupação e estudo para os cirurgiões cardiovasculares, por ser ocorrência freqüente, algumas vezes grave, e usualmente mais presente que em outras especialidades cirúrgicas. Tal sangramento muitas vezes é devido a fator vascular localizado, porém, freqüentemente, é consequência das alterações de coagulação induzidas pelo processo da circulação extracorpórea: hepari-

nização sistêmica e a agressão sangüínea dos circuitos de CEC^{30, 31}.

Tais alterações do sistema homeostático são desencadeadas pela exposição do sangue a superfícies não fisiológicas, não endoteliais, e cuja responsabilidade com relação à determinação do sangramento é discutível, segundo os autores.

Assim, alguns autores^{1, 15, 17, 25, 47} referem alteração plaquetárias quantitativas e qualitativas após

Trabalho realizado no Serviço de Cirurgia Cardiovascular da Escola Paulista de Medicina. São Paulo, SP, Brasil.

Apresentado ao 19º Congresso Nacional de Cirurgia Cardíaca. São Paulo, SP, 7 a 9 de maio de 1992.

* Do Serviço de Cirurgia Cardiovascular da Escola Paulista de Medicina.

Endereço para separatas: Rua Borges Lagoa 783, 5º andar. 04038 São Paulo, SP, Brasil

a CEC. Outros^{5, 8, 18, 35} referem ativação do fator XII de contato (Hageman) durante a CEC, apesar da heparinização sistêmica adequada, com conseqüente desencadeamento da cascata e consumo dos fatores de coagulação. Outros referem como principal causa de sangramentos após a CEC a ativação do sistema fibrinolítico^{12, 21, 32, 33, 48}.

As alterações de coagulação aparentemente eram mais evidentes e graves nos primórdios da CEC, tendo melhorado com o desenvolvimento de modernos circuitos e oxigenadores, porém ainda estão presentes, contribuindo para o sangramento cirúrgico. Tal sangramento sem dúvida é um determinante da necessidade de transfusões sanguíneas, as quais merecem muita atenção por parte do cirurgião, pelos seus riscos potenciais e possibilidade de transmissão de doenças, temendo-se hoje em dia a AIDS, já que são discretos portadores soro negativos que podem levar 5 anos ou mais para se tornarem soro positivos⁶.

Métodos para se evitar as transfusões de sangue homólogo são descritos na literatura, como autotransfusão de sangue preservado ou criopreservado, aparelho *Cell-Saver* na cirurgia ou autotransfusão de sangue drenado no pós-operatório⁶. Entre tais métodos existe a possibilidade do uso de drogas ditas hemostáticas, assunto ainda controverso na literatura⁹.

Drogas citadas na literatura com efeitos hemostáticos em CEC incluem o acetato de desmopressina⁴⁴, a prostaciclina^{16e}, merecendo destaque, as drogas antifibrinolíticas.

Os antifibrinolíticos existentes e disponíveis comercialmente são três: a aprotinina (*Trasylol*®), proteína de peso molecular de aproximadamente 6.500 daltons, conhecida desde 1930 como inibidor enzimático pancreático, atualmente extraída do pulmão de bovinos⁶; o ácido épsilon-aminocaprílico, aminoácido sintético, descrito por S. OKAMOTO em 1953 e o ácido tranexâmico, também um aminoácido sintético, descrito pelo mesmo autor anterior em 1964^{38, 39, 40}.

Existe controvérsia na literatura sobre os efeitos hemostáticos e o uso dos antifibrinolíticos em CEC, com alguns autores referindo efeitos hemostáticos positivos^{29, 33, 35, 48-51} e outros não^{19, 20, 41}, contra-indicando o uso dos mesmos em CEC, por possível ocorrência de efeitos colaterais.

Destacam-se na literatura, nos últimos anos, vários trabalhos europeus referindo excelentes efeitos hemostáticos e poupadores de transfusões homólogas, com o uso do antifibrinolítico natural (aprotinina), administrado em altas dosagens^{6, 7, 13, 14, 22, 23, 37}.

O presente trabalho visa documentar novos

achados no que diz respeito a efeitos hemostáticos, poupadores de transfusões homólogas e colaterais do uso de uma alta dosagem do antifibrinolítico sintético ácido tranexâmico, em pacientes coronariopatas submetidos a revascularização do miocárdio com CEC, segundo um estudo duplo-cego.

CASUÍSTICA E MÉTODOS

De janeiro a agosto de 1992, os pacientes adultos por nós submetidos a cirurgia cardiovascular foram aleatoriamente divididos em um grupo tratado com ácido tranexâmico e um grupo-controle. A grande maioria dos pacientes era coronariopata, e em menor número valvopata, portadores de aneurismas de aorta e portadores de anomalias congênitas. Para homogeneizar os grupos com relação ao tipo de operação, que sem dúvida é um fator de sangramento pós-operatório, propusemo-nos estudar os coronariopatas, excluindo as reoperações, as revascularizações sem CEC e revascularizações com procedimentos associados (aneurisma de VE ou troca valvar concomitante).

Desta maneira obtivemos um grupo controle de 40 pacientes e um grupo estudo de 55 pacientes. Tratou-se de trabalho "duplo-cego", pois o pessoal médico não sabia a que grupo cada paciente pertencia, cabendo a identificação dos mesmos e o preparo da droga ou placebo ao pessoal da enfermagem.

O protocolo da administração do ácido tranexâmico foi de 2 g durante a indução anestésica, em 20 minutos, e 8 g em gotejamento contínuo, com bomba de infusão, durante as 4 - 5 horas do ato operatório. O grupo controle recebeu igual volume de placebo (S. G. 5% 250 ml).

Os pacientes foram operados com a mesma técnica cirúrgica, que inclui heparinização sistêmica inicial de 400 UI de heparina/kg, hipotermia sistêmica de 28° C e proteção miocárdica com cardioplegia sanguínea. O controle da heparinização durante a CEC foi realizado pelo TCA, assim como a neutralização da heparina por sulfato de protamina, de acordo com técnica convencional.

As médias dos dados gerais, exames laboratoriais, uso de drogas que podem influir no sangramento e dados cirúrgicos dos dois grupos estão referidos na Tabela 1.

Foram avaliados e comparados os seguintes dados nos dois grupos:

- Sangramento pelos drenos torácicos na 1ª, 2ª, 3ª, 4ª, 6ª, 12ª e 24ª horas de P.O., de maneira cumulativa, assim como o sangramento total até a retirada dos drenos, em ml/m².

TABELA 1
FATORES QUE PODEM INFLUIR NO SANGRAMENTO DADOS CIRÚRGICOS

	CONTROLE	ESTUDO
Idade (anos)	58,5	62,5
Sexo feminino	20%	21,8%
Área de Superfície Corpórea (m ²)	1,83	1,84
Uso de Heparina no Pré-operatório	33,3%	31,3%
Uso Recente de Estreptoquinase (3 dias)	0%	3,9%
Uso Recente de Aspirina (14 dias)	12,8%	19,6%
Creatinina no Pré-operatório	1,05	1,02
Hematócrito no Pré-operatório	38,46%	38,96%
Hematócrito de Chegada à UTI	33,82%	35,39%
Tempo de CEC (minutos)	94,26'	97,41'
Nº de Pontes	3,5	3,4
Uso da Artéria Torácica Interna E	89,74%	96,07%
Heparina Total Administrada (mg)	492,95	496,92
Protamina Total Administrada (mg)	736,33	740,49
TCA Após Protamina (segundos)	120"	122"
Oxigenador de Bolhas	58,97%	56,86%
Oxigenador de Membranas	41,02%	43,13%
Hemodiluição Total na CEC	53,84%	49,01%

- Sangramento em ml/m² por hora de P.O. (entre a 4^a e 6^a hora, 6^a e 12^a hora e 12^a e 24^a hora; o sangramento por hora foi estimado dividindo-se o sangramento nestes períodos respectivamente por 2, 6 e 12).
- Quantidade de sangue homólogo repostado em unidades de concentrado de glóbulos, no intra-operatório, nas 24 h de P.O., após 24 h de P.O. e total da internação.
- Comparadas a incidência das seguintes complicações pós-operatórias: IAM per-operatório; complicações neurológicas sem aquelas (desorientação têmporo-espacial, agitação psicomotora ou sonolência); complicações neurológicas com seqüelas; complicações renais (níveis de creatinina sérica em dobro em relação ao pré-operatório); intubação prolongada (24 h ou mais) e incidência de reoperação por sangramento.

Método Estatístico

Para a análise dos resultados, foram utilizados testes não paramétricos, em decorrência da natureza das distribuições das variáveis em estudo. As comparações entre os dois grupos de pacientes foram feitas através do teste de Mann-Whitney, para duas amostras independentes (SIEGEL)⁴⁵. De acordo com o tamanho da amostra, utilizou-se a estatística U ou Z do teste de Mann-Whitney, com aproximação à curva normal.

Com o objetivo de estudar as associações entre variáveis (presença ou ausência) entre grupos, utilizou-se o teste do Qui-Quadrado ou, levando-se em conta as restrições de COCHRAN¹⁰, o teste de Fischer para tabelas 2 x 2⁴⁵.

Na comparação de danos de um mesmo grupo em momentos distintos (sangramento por hora), recorreu-se à Análise de variância por postos de Friedman e teste de comparações múltiplas (HOLLANDER & WOLFE²⁴)

Em todos os testes fixou-se em 0,05 ou 5% (alfa menor ou igual a 0,05) o nível para rejeição da hipótese de nulidade.

RESULTADOS

A análise estatística dos dados mostrados na Tabela 1 não revelou diferenças significantes entre grupos com relação aos fatores que podem influir no sangramento pós-operatório e na necessidade

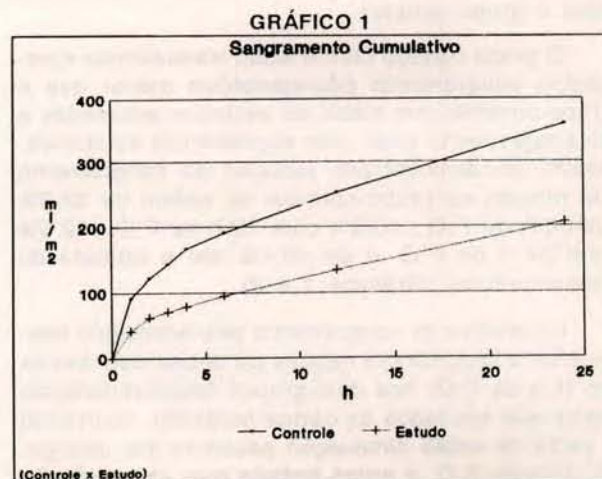


GRÁFICO 2

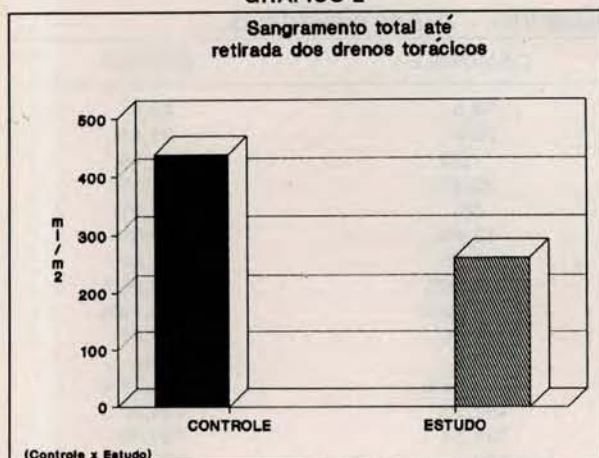


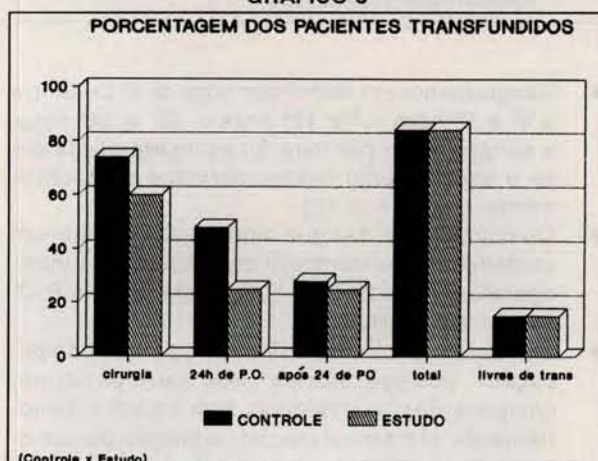
GRÁFICO 4



GRÁFICO 3



GRÁFICO 5



de reposição de sangue homólogo, porém houve diferença significativa com relação à idade (média de 58,5 anos para o grupo-controle e 62,5 anos para o grupo-estudo).

O grupo tratado com o ácido tranexâmico apresentou sangramento pós-operatório menor que o grupo-controle, em todos os períodos estudados e no sangramento total, com significância estatística. Assim, foi demonstrado redução do sangramento em relação ao grupo-controle da ordem de 52,2% com 6 h de P.O.; 46,8% com 12 h de P.O.; 42,5% com 24 h de P.O. e de 40,4% até a retirada do dreno torácico (Gráficos 1 e 2).

Na análise do sangramento pós-operatório destaca-se a importância relativa do débito dos drenos na 1ª h de P.O. nos dois grupos (estatisticamente maior que em todos os outros horários), ocorrendo a partir de então diminuição paulativa dos débitos. Na 1ª h de P.O. o grupo tratado teve uma redução

do sangramento da ordem de 56% em relação ao grupo-controle (Gráfico 3). O sangramento por hora foi estatisticamente menor em todos os horários no grupo tratado.

As médias das unidades de sangue homólogo transfundido por paciente no grupo-controle, nos períodos referidos (intra-operatórios), 24 h de P.O., após 24 h de P.O. e total da internação, foram 1,379; 1,025; 0,487 e 2,892. As médias para o grupo-estudo foram 1,141; 0,333; 0,549 e 2,023. Diferença estatisticamente significativa foi demonstrada nas 24 h de P.O. (Gráfico 4).

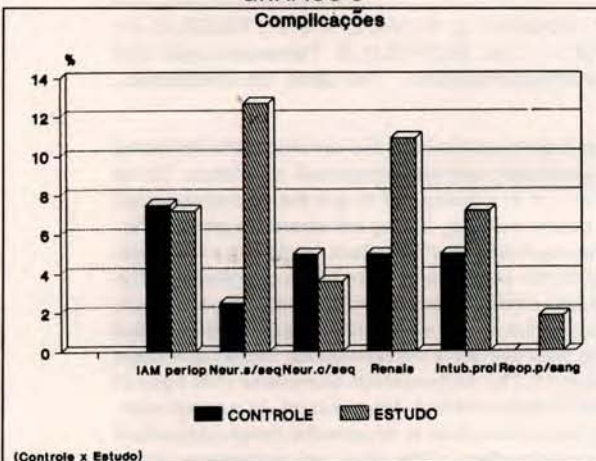
Com relação ao número de pacientes transfundidos nos respectivos horários, também houve diferença significativa nas 24 horas de P.O. (48,7% no grupo-controle e 25,4% no grupo-estudo), porém não houve diferença significativa entre grupos com relação ao número de pacientes que passaram o período de internação sem receber sangue (15,6% e 15,3%) (Gráfico 5).

TABELA 2
COMPLICAÇÕES

	CONTROLE	ESTUDO
IAM Per-operatório	7,5%	7,2%
Complicações Neurológicas sem Seqüelas	2,5%	12,7%
Complicações Neurológicas com Seqüelas	5%	3,6%
Complicações Renais	5%	10,9%
Intubação Prolongada	5%	7,2%
Reoperação por Sangramento	0%	(*) 1,8% (1 caso)

(*) Achado cirúrgico:coágulo retido.

GRÁFICO 6
Complicações



As complicações pós-operatórias encontradas nos dois grupos encontram-se referidas na Tabela 2 e Gráfico 6.

Apesar de uma evidente maior tendência a complicações no grupo-estudo, principalmente no que se refere a alterações neurológicas e renais, a análise estatística não detectou diferença significativa entre grupos.

COMENTÁRIOS

Sem dúvida alguma o ácido tranexâmico, na dose e modo administrado, possui efeito hemostático importante em CEC. Iniciamos a administração da droga já na fase da indução anestésica, visto que os ativadores teciduais do plasminogênio são liberados na fase da esternotomia²⁹. O fato de usar a droga antes e durante a CEC também pode ser importante para o efeito hemostático da mesma, por uma possível ação protetora sobre as plaquetas^{27, 28, 46}, o que não ocorreria se a droga fosse adminis-

trada após a CEC. Tal impressionante efeito hemostático, no entanto, não se refletiu em uma igualmente impressionante diminuição de transfusão de sangue homólogo. Se considerarmos o período total de internação, houve uma diminuição no volume das transfusões da ordem de 30%, porém, a análise estatística não revelou diferença significativa nessa redução. A porcentagem de pacientes livres de transfusão durante a internação foi igual nos dois grupos. Talvez o efeito poupador de transfusões homólogas da droga se mostrasse mais evidente se fossem usadas outras medidas para se evitar tais transfusões descritas na literatura, tendo o ácido tranexâmico efeito aditivo. A conduta de se aceitar certo grau de anemia normolêmica no P.O., proposta por COSGROOVE *et alii*¹¹ talvez pudesse evidenciar melhor os efeitos poupadores de transfusões homólogas da droga (em nosso Serviço indicamos transfusões com Hb < 10 g/100 ml ou HTC < 30%). Com relação à análise das complicações pós-operatórias nos dois grupos estudados, não obtivemos diferença estatisticamente significativa. No entanto, destaca-se a ocorrência de um número incomum de alterações neurológicas sem seqüelas (sonolência, agitação psicomotora e desorientação têmporo-espacial reversíveis), assim como alterações pós-operatórias de creatinina no grupo-estudo (apesar de nenhum paciente ter sido submetido a diálise). Tais alterações foram por nós questionadas quanto a estarem relacionadas à dosagem da droga ou, talvez, à idade média do grupo-estudo, que se revelou maior.

A ocorrência de efeitos colaterais do ácido tranexâmico em outras especialidades cirúrgicas é controversa na literatura, com autores referindo sua total inocuidade^{3, 4, 52} e outros alertando para as possíveis complicações do bloqueio do sistema fibrinolítico^{2, 36, 42, 43, 53}.

A experiência do uso do ácido tranexâmico em CEC não é grande na literatura²⁶. Os dados obtidos, de um modo geral, neste trabalho, não nos autorizam a indicação do seu uso rotineiro em cirurgia cardiovascular com CEC, pelo menos considerando-se a dosagem utilizada neste estudo. Provavelmente seu uso seria muito útil em casos de maior risco de sangramento cirúrgico, como nas reoperações, aneurismas de aorta ou cirurgias complexas, nas quais se espera tempo prolongado de CEC; seu uso rotineiro, no entanto, em operações com CEC necessita ainda de maior número de estudos, no que concerne à dosagem ideal e ao modo de administração, assim como observações sobre seus possíveis efeitos colaterais.

CONCLUSÕES

Do uso do ácido tranexâmico na dosagem de

10 g por via intravenosa, durante o ato operatório, em pacientes coronariopatas submetidos a cirurgia de revascularização do miocárdio com circulação extracorpórea, concluímos:

- Diminuição de maneira significativa do sangramento no P.O.
- Diminuição significativa da quantidade de sangue homólogo transfundido por paciente, nas

primeiras 24 horas de P.O.

- Tendência, apesar de não ter havido diferença estatisticamente significativa, de maior ocorrência de complicações neurológicas e renais no P.O.
- Necessidade de novos estudos, com dosagens menores e ampliação da casuística para o estabelecimento de sua utilidade clínica no futuro.

RBCCV 44205-190

VARGAS, G. F.; BRANCO, J. N. R.; GUIMARÃES, A. H. S.; BOBATA, C.; SILVA, E. T. V. F.; TELES, C. A.; LA ROTTA, C. A. A.; BATISTA Fº, M. L. A.; ANDRADE, J. C. S.; BUFFOLO, E. Tranexamic acid and hemostasis in myocardial revascularization with extracorporeal circulation. *Rev. Bras. Cir. Cardiovasc.*, 7 (4):275-282, 1992.

ABSTRACT: The synthetic antifibrinolytic drug tranexamic acid was evaluated in its hemostatic and blood saving effects, in patients submitted to myocardial revascularization with extracorporeal circulation. To 40 patients were administered placebo and to 55 tranexamic acid I.V. in a dosage of 10 g in the operative period (2 g in the anesthetic induction and the remaining 8 g in a continuous way during the operative procedure). Tranexamic acid, in this dosage, has proved to have a very impressive hemostatic effect, leading to a reduction in post operative bleeding of 47% in 12 h, 42,5% in 24 h and 40,5% when drains were taken off, related to the control group ($p < 0.05$). Tranexamic acid have led to less utilization for homologous packed red cells per patient, but statistical significance was found only in the 24 h of post operative period, with 1,025 units/patient in control group and 0,333 units/patient in treated group. Concerning post operative complications, there have been more neurological alterations without sequelae (2.5% against 12.7%) and creatinin alterations (5% against 10.9%) in the tranexamic acid group. Such alterations were attributed to the high dosage used. As a conclusion, we do not recommend routine use of tranexamic acid to patients submitted to myocardial revascularization in the dosage of 10 g I.V., but, owing to the evident hemostatic effect of the drug, we recommend more investigations concerning the ideal dosage and way of administration.

DESCRIPTORS: tranexamic acid; surgical hemostasis; myocardial revascularization, surgery; extracorporeal circulation.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- 1 ADDONIZIO Jr., V. P.; STRAUSS III, J. F.; MACARAK, E. J.; COLMAN, R. W.; EDMUNDS Jr., L. H. - Preservation of platelet number and function with prostaglandin E 1 during total cardiopulmonary bypass in rhesus monkeys. *Surgery*, 83: 619-625, 1978.
- 2 AGNELLI, G.; GRESELE, P.; CUNTO, M.; GALLAI, V.; NENCI, G. G. - Tranexamic acid, intrauterine contraceptive devices and fatal cerebral arterial thrombosis: case report. *Br. J. Obstet. Gynaecol.*, 89: 681-682, 1982.
- 3 ASTEDT, B. & LIEDHOLM, P. - Tranexamic acid and fibrinolytic activity of the vessel wall. *Experientia*, 30: 776-777, 1974.
- 4 BEKÁSSY, Z. & ASTEDT, B. - Treatment with the fibrinolytic inhibitor tranexamic acid: risk for thrombosis? *Acta Obstet. Gynecol. Scand.*, 69: 353-354, 1990. (Carta ao Editor).
- 5 BICK, R. L. - Alterations of hemostasis associated with cardiopulmonary bypass: pathophysiology, prevention, diagnosis and management. *Semin. Thromb. Hemost.*, 3: 59-82, 1976.
- 6 BIRNBAUM, D. E. & HOFFMEISTER, H. E. - *Blood saving in open heart surgery.* Stuttgart, Schattner, 1990, 111p.
- 7 BLAUHUT, B.; GROSS, C.; NECEK, S.; DORAN, J. E.; SPATH, P.; LUNDSGAARD-HANSEN, P. - Effects of high-dose aprotinin on blood loss, platelet function,

- fibrinolysis, complement, and renal function after cardiopulmonary bypass. *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.*, 101: 958-967, 1991.
- 8 BLOMBACK, M.; NORÉN, I.; SENNING, A. - Coagulation disturbances during extracorporeal circulation and postoperative period. *Acta Chir. Scand.*, 127: 433-445, 1964.
- 9 CAN drugs reduce surgical blood loss? *Lancet*, 1:155-156, 1988. (Editorial).
- 10 COCHRAN, W. G. - Some methods for strengthening the Comman X^2 test. *Biometrics*, 10: 417-451, 1954.
- 11 COSGROVE, D. M.; LOOP, F. D.; LYTLE, B. W.; GILL, C. C.; GOLDING, L. R.; TAYLOR, P. C.; FORSYTHE, S. B. - Determinants of blood utilization during myocardial revascularization. *Ann. Thorac. Surg.*, 40: 380-384, 1985.
- 12 DERMAN, U. M.; RAND, P. W.; BARKER, N. - Fibrinolysis after cardiopulmonary bypass and its relationship to fibrinogen. *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.*, 51: 223-225, 1966.
- 13 DIETRICH, W.; BARANKAY, A.; DILTHEY, G.; HENZE, R.; NIEKAU, E.; SEBENING, F.; RICHTER, J. A. - Reduction of homologous blood requirement in cardiac surgery by intraoperative aprotinin application: clinical experience in 152 cardiac surgical patients. *Thorac. Cardiovasc. Surg.*, 37: 92-98, 1989.
- 14 DIETRICH, W.; SPANNAGL, M.; KOCHUM, M.; WENDT, P.; SCHRAMM, W.; BARANKAY, A.; SEBENING, F.; RICHTER, J. A. - Influence of high-dose aprotin in treatment on blood loss and coagulation patterns in patients undergoing myocardial revascularization. *Anesthesiology*, 73: 1119-1126, 1990.
- 15 EDMUNDS Jr., L. H.; ELLISON, N.; COLMAN, R. W.; NIEWLAROWSKI, S.; RAO, A. K.; ADDONIZIO Jr., V. P.; STEPHENSON, L. W.; EDIE, R. N. - Platelet function during cardiac operation: comparison of membrane and bubble oxygenators. *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.*, 83: 805-812, 1982.
- 16 FISH, K. J.; SARQUIST, F. H.; VAN STEENNIS, C.; MITCHELL, R. S.; HILBERMAN, M.; JAMIESON, S. W.; LINET, O. I.; MILLER, D. C. - A prospective, randomized study of the effects of protacyclin on platelets and blood loss during coronary bypass operations. *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.*, 91: 436-442, 1986.
- 17 FRIEDENBERG, W. R.; MYERS, W. O.; PLOTKA, E. D.; BEATHARD, J. N.; KUMMER, D. J.; GATLIN, P. F.; STOIBER, D. L.; RAY III, J. F.; SAUTTER, R. D. - Platelet dysfunction associated with cardiopulmonary bypass. *Ann. Thorac. Surg.*, 25: 298-305, 1978.
- 18 GANS, H.; SUBRAMANIAN, V.; JOHN, S.; CASTAÑEDA, A. R.; LILLEHEI, C. W. - Theoretical and practical (clinical) considerations concerning proteolytic enzymes and their inhibitors with particular reference to changes in the plasminogen-plasmin system observed during assisted circulation in man. *Ann. N. Y. Acad. Sci.*, 146: 721-736, 1968.
- 19 GOMES, M. M. R. & MCGOON, D. C. - Bleeding patterns after open-heart surgery. *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.*, 60: 87-97, 1970.
- 20 GOMES, O. M.; FREITAS NETO, A. G.; WOLOSKER, M.; LANGER, B.; DUBIEU, W. K.; ZERBINI, E. J. - Antifibrinolíticos e circulação extracorpórea. *Rev. Hosp. Clin. Fac. Med. S. Paulo*, 27: 209-213, 1972.
- 21 GRAM, J.; JANETZKO, T.; JESPERSEN, J.; BRUHN, H. D. - Enhanced effective fibrinolysis following the neutralization of heparin in open heart surgery increases the risk of post-surgical bleeding. *Thromb. Haemost.*, 63: 241-145, 1990.
- 22 HAVEL, M.; TEUFELSBAUER, H.; KNOBL, P.; DALMATINER, R.; JAKSCH, P.; ZWOLFER, W.; MULLER, M.; VUKOVICH, T. - Effect of intraoperative aprotinin administration on postoperative bleeding in patients undergoing cardiopulmonary bypass operation. *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.*, 101: 968-972, 1991.
- 23 HARDER, M. P.; EIJSMAN, L.; ROOZENDALL, K. J.; VAN OEVEREN, M.; WILDEVUUR, C. R. H. - Aprotinin reduces intraoperative and postoperative blood loss in membrane oxygenator cardiopulmonary bypass. *Ann. Thorac. Surg.*, 51: 936-941, 1991.
- 24 HOLLANDER, M. & WOLFE, D. A. - *Nonparametric statistical methods*. New York, John Wiley & Sons, 1973. 503p.
- 25 HOPE, A. F.; HEYNS, A.; LOTTER, M. G.; VAN REENEN, O. R.; KOCK, F.; BADENHORST, P. N.; PIETERS, H.; KOTZE, H.; MEYER, J. M.; MINNAAR, P. C. - Kinetics and sites of sequestration of indium 111 - labeled human platelets during cardiopulmonary bypass. *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.*, 81: 880-886, 1981.
- 26 HORROW, J. C.; HLAVACEK, J.; STRONG, M. D.; COLLIER, W.; BRODSKY, I.; GOLDMAN, S. M.; GOEL, I. P. - Prophylactic tranexamic acid decreases bleeding after cardiac operations. *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.*, 99: 70-74, 1990.
- 27 HORROW, J. C.; VAN RIPER, D. F.; STRONG, M. D.; BRODSKY, I.; PARMET, J. L. - Hemostatic effects of tranexamic acid and desmopressin during cardiac surgery. *Circulation*, 84: 2063-2070, 1991.
- 28 JONG, J. C. F.; NELEMS, J. M.; SIBINGA, C. T. S.; WILDEVUUR, C. R. H. - The influence of tranexamic acid on thrombocytopenia caused by artificial surfaces. *Trans. Am. Soc. Artif. Intern. Organs*, 208: 596-603, 1974.
- 29 KEVY, S. V.; BERHARD, W. F.; McMAHON, C. I. - Pathogenesis and prophylactic treatment of fibrinolysis in open-heart surgery. *Surg. Forum.*, 16: 65-66, 1965.

- 30 KIRKLIN, J. W. & BARRAT-BOYES, B. G. - Hypothermia, circulatory arrest and cardiopulmonary bypass. In: *Cardiac surgery*. New York, John Wiley & Sons, 1986. p. 29-82.
- 31 KIRKLIN, J. W.; KIRKLIN, J. K.; LELL, W. A. - Cardiopulmonary bypass for cardiac surgery. In: SABISTON Jr., D. C. & SPENCER, F. C. - *Gibbon's surgery of the chest*. 4. ed. Philadelphia, W. B. Saunders Company, 1983. p. 909-925.
- 32 KUCUK, O.; KWAAN, H. C.; FREDERICKSON, J.; WADE, L.; GREEN, D. - Increased fibrinolytic activity in patients undergoing cardiopulmonary bypass operation. *Am. J. Hematol.*, 23: 223-229, 1986.
- 33 LAMBERT, C. J.; MORENGO-ROWE, A. J.; LEVESON, J. E.; GREEN, R. H.; THIELE, J. P.; GEISLER, G. F.; ADAM, M.; MITCHEL, B. F. - The treatment of postperfusion bleeding using epsilon-aminocaproic acid, cryoprecipitate, fresh-frozen plasma, and protamine sulfate. *Ann. Thorac. Surg.*, 28: 440-444, 1979.
- 34 LOURES, D. R. R.; VERGINELLI, G.; MARCIAL, M. B.; AMARAL, R. G.; ZERBINI, E. J. - Estudo da coagulação nos pacientes operados com circulação extracorpórea sob o uso per-operatório de ácido trans-4-amino-metil-ciclohexano carboxílico. *Rev. Bras. Clin. Terap.*, 2: 161-166, 1973.
- 35 MAMMEN, E. F.; THAL, A. P.; KATZ, W. - Aplicação do Trasylol na circulação extracorpórea. *Rev. Bras. Med.*, 25: 483-487, 1986.
- 36 NAEYE, R. L. - Thrombotic state after a hemorrhagic diathesis, a possible complication of therapy with epsilon-aminocaproic acid. *Blood*, 19: 694-701, 1962.
- 37 OEVEREN VAN, W.; JANSEN, N. J. G.; BIDSTRUP, B. P.; ROYSTON, D.; WESTABY, S.; NEUHOF, H.; WILDEVUUR, C. R. H. - Effects of aprotinin on hemostatic mechanisms during cardiopulmonary bypass. *Ann. Thorac. Surg.*, 44: 640-645, 1987.
- 38 OKAMOTO, S. & OKAMOTO, U. - Amino-methyl-ciclohexane-carboxylic acid (AMCHA): a new potent inhibitor of fibrinolysis. *Keio J. Med.*, 11: 106-111, 1962.
- 39 OKAMOTO, S.; OSHIBA, S.; MIHARA, H.; OKAMOTO, U. - Synthetic inhibitors of fibrinolysis: in vitro and in vivo mode of action. *Ann. N. Y. Acad. Sci.*, 146: 414-429, 1968.
- 40 OKAMOTO, S.; SATO, S.; TAKADA, Y.; OKAMOTO, U. - An active stereo-isomer (trans-form) of AMCHA and its antifibrinolytic (antiplasminic) action *in vitro* and *in vivo*. *Keio J. Med.*, 13: 177-185, 1964.
- 41 PORTER, J. M.; SILVER, D.; SABISTON Jr., D. C. - Alterations in fibrinolysis and coagulation associated with cardiopulmonary bypass. *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.*, 56: 869-877, 1968.
- 42 RATNOFF, O. D. - Epsilon-aminocaproic acid: a dangerous weapon. *N. Engl. J. Med.*, 280: 1124-1125, 1969.
- 43 RYDIN, E. & LUNDBERG, P. O. - Tranexamic acid and intracranial thrombosis. *Lancet*, 2 (7975): 49, 1976 (Carta ao Editor).
- 44 SALZMAN, E. W.; WEINSTEIN, M. J.; WEITRANUB, R. M.; WARE, J. A.; THURER, R. L.; ROBERTSON, L.; DONOVAN, A.; GAFFNEY, T.; BERTELE, V.; TROLL, J.; SMITH, M.; CHUTE, L. E. - Treatment with desmopressin acetate to reduce blood loss after cardiac surgery: a double trial. *N. Eng. J. Med.*, 314: 1402-1406, 1986.
- 45 SIEGEL, S. (ed.) - *Estatística não paramétrica para as ciências do comportamento*, São Paulo, McGraw-Hill do Brasil, 1975.
- 46 SOSLAU, G.; HORROW, J. C.; BRODSKY, I. - Effect of tranexamic acid on platelet ADP during extracorporeal circulation. *Am. J. Hematol.*, 38: 113-119, 1991.
- 47 TAMARI, Y.; ALEDORT, L.; PUSZKIN, E.; DEGRAN, T. J.; WAGNER, N.; KAPLITT, M. J.; PEIRCE II, E. C. - Functional changes in platelets during extracorporeal circulation. *Ann. Thorac. Surg.*, 19: 639-647, 1975.
- 48 TICE, D. A.; REED, G. E.; CLAUSS, R. H.; WORTH, M. H. - Hemorrhage due to fibrinolysis with open-heart operations. *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.*, 46: 673-679, 1963.
- 49 TICE, D. A. & WORTH, M. H. - Recognition and treatment of postoperative bleeding associated with open-heart surgery. *Ann. N. Y. Acad. Sci.*, 146: 745-753, 1968.
- 50 TICE, D. A.; WORTH, M. H.; CLAUSS, R. H.; REED, G. H. - The inhibition of trasylol of fibrinolytic activity associated with cardiovascular operations. *Surg. Gynec. Obstet.*, 119: 71-74, 1964.
- 51 VANDER SALM, T. J.; ANSEL, J. E.; OKIKE, O. N.; MARSICANO, T. H.; LEW, R.; STEPHENSON, W. P.; ROONEY, K. - The role of epsilon-aminocaproic acid in reducing bleeding after cardiac operation: a double-blind randomized study. *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.*, 95: 538-540, 1988.
- 52 VESTRAETE, M. - Clinical application of inhibitors of fibrinolysis. *Drugs*, 29: 236-261, 1985.
- 53 WOO, K. S.; TRE, L. K. K.; WOO, J. L. F.; OWEN, J. V. - Massive pulmonary thromboembolism after antifibrinolytic therapy. *Ann. Emerg. Med.*, 18: 116-117, 1989.