

## Emprego do Ácido Tranexâmico Para Controle de Sangramento em Cirurgia de Revascularização Miocárdica

Wilson José Couto, Francisco Gregori Jr, Celso O. Cordeiro, Samuel S. Silva, José Luiz Ketzer, Luciano Silva, Valmir Rosa, Marcelo Freitas, Wolney R. Wanderley  
Londrina, PR

**Objetivo** - Comparar 2 grupos de pacientes submetidos a revascularização miocárdica, quanto ao emprego do antifibrinolítico ácido tranexâmico e sua efetividade em diminuir o sangramento pós-operatório e as possíveis complicações de seu uso.

**Métodos** - Análise prospectiva de 2 grupos de 80 pacientes. Grupo A - sem uso de antifibrinolítico (dez/91 a maio/92) e grupo B - ácido tranexâmico 10g EV (jun-dez/92). Quantificação da drenagem e quantidade de sangue ou derivados infundidos no período de 12h bem como as complicações em cada grupo.

**Resultados** - Mortalidade hospitalar: grupo A - 3,8%; grupo B - 2,5%. Drenagem de 12h: grupo A - 602±547ml e grupo B - 260±260ml, ( $p < 0,001$ ). Infusão de sangue: grupo A - 1.782±1.163 e grupo B - 1.105±839ml, ( $p < 0,001$ ). Complicações: grupo A - 2 casos com infarto agudo do miocárdio (IAM) intra-operatório, 1 icterícia; grupo B - 1 IAM intra-operatório, 1 revisão hemostasia, 1 icterícia, 1 insuficiência renal, 2 infecção externa, 1 crise convulsiva. Tempo médio de permanência hospitalar de 10 dias (ambos os grupos).

**Conclusão** - O ácido tranexâmico foi efetivo em diminuir o sangramento e o volume de sangue infundido em cirurgia de revascularização miocárdica.

**Palavras-chave:** ácido tranexâmico, hemostasia, revascularização miocárdica

### Use of Tranexamic Acid for Bleeding Control in Myocardial Revascularization

**Purpose** - To compare two groups of 80 patients undergoing to myocardial revascularization with the use of antifibrinolytic drug tranexamic acid and its efficacy in reduce bleeding and blood transfusion.

**Methods** - Prospective analysis of two groups of 80 patients. Group A - no antifibrinolytic therapy (dec 91 - may 92) and group B - fibrinolytic therapy - tranexamic acid - 10g EV (jun-dec/92). Quantification of mediastinal drainage over 12h as well as the blood or derivatives received at the same time.

**Results** - Hospital mortality: group A - 3.8%, group B - 2.5%. Drainage (12h): group A - 602±547ml and group B - 260±260ml ( $p < 0.001$ ). Blood transfusion (12h): group A - 1.782±1.163ml and group B - 1.105±839ml ( $p < 0.001$ ). Complications: group A - two cases of intraoperative myocardial infarction, one episode of jaundice; group B - one case of intraoperative MI, one reoperation for bleeding control, one episode of jaundice, one of renal insufficiency, two mediastinitis and one seizure. The mean hospitalization time was ten days in both groups.

**Conclusion** - Tranexamic acid was an effective drug in bleeding control and in reducing blood transfusion in the postoperative of patients submitted to myocardial revascularization.

**Key-words:** tranexamic acid, hemostasis, myocardial revascularization

Arq Bras Cardiol, volume 63 (n° 6), 485-487, 1994

O sistema hemostático pode ser dividido, esquematicamente, em hemostasia primária (fatores vasculares e plaquetários), coagulação (via intrínseca e extrínseca) e fibrinólise<sup>1</sup>. O sangramento abundante em pacientes submetidos a cirurgia cardiovascular com circulação extra corpórea (CEC) acarreta uma série de compli-

cações, com aumento na morbidade e mortalidade hospitalar<sup>2</sup>. As causas dos distúrbios hemostáticos são diversas: fibrinólise, alterações plaquetárias, coagulação intravascular com consumo dos fatores de coagulação etc<sup>1,3</sup>. A fibrinólise é um processo fisiológico que está em equilíbrio com o sistema de coagulação, ocasionando a eliminação do coágulo de fibrina<sup>4</sup>. O sistema fibrinolítico encontra-se ativado durante cirurgias cardiovasculares, talvez devido a liberação de ativador do plasminogênio durante a manipulação do coração e também por causa da CEC, que leva a exposição do sangue a superfícies não endoteliais<sup>1,5</sup>. A terapia antifibrinolítica tem assumido papel de destaque dentro do arsenal de combate ao

Faculdade de Medicina da Universidade Estadual de Londrina e Hospital Evangélico de Londrina

Correspondência: Wilson José Couto

Rua Paes Leme, 1264 - s/701- 86010-520 - Londrina, PR

Recebido para publicação em 20/6/94

Aceito em 22/ 8/94

## Resultados

sangramento e às transfusões excessivas com seus riscos (infecções, reações etc)<sup>1,6,7</sup>.

O ácido tranexâmico (Transamin), transisômero do ácido 4-aminometil-ciclohexano-carboxílico ou trans-AMCHA sintetizado por Okamoto em 1964<sup>8-10</sup> é um potente antifibrinolítico, usado com esse propósito<sup>11,12</sup>.

O objetivo deste trabalho é o de comparar 2 grupos de pacientes submetidos a revascularização do miocárdio quanto ao emprego do ácido tranexâmico e sua efetividade em diminuir o sangramento pós-operatório, bem como eventuais complicações decorrentes de seu uso.

## Métodos

Foram analisados, prospectivamente, 160 pacientes submetidos à revascularização do miocárdio (1ª cirurgia) dividido em 2 grupos: grupo A - constituído de 80 pacientes operados entre dez/91 a maio/92, não fazendo uso do ácido tranexâmico, sendo 63 homens e 17 mulheres, com idades variando de 34 a 73 (média 58) anos. O hematócrito médio pré-operatório era de 42%. Foram realizadas 2,2 pontes/pacientes (67% receberam artéria mamária interna esquerda para artéria coronária descendente anterior), utilizando-se CEC, hipotermia sistêmica moderada e cardioplegia cristalóide (St Thomas). O tempo médio de CEC foi de 34min e de anoxia 20min; grupo B - 80 pacientes operados entre jun-dez/ 92 tendo recebido tratamento antifibrinolítico pelo ácido tranexâmico, sendo 59 do sexo masculino e 21 do feminino, com idades variando de 30 a 82 (média 60) anos. A dose utilizada foi de 10g no total, sendo administrados 2g na indução anestésica e os restantes 8g em gotejamento contínuo até o final da cirurgia (média 4h). O hematócrito médio pré-operatório era de 38%. Foram realizadas 2,7 pontes/pacientes (78% receberam mamária) com a mesma forma de proteção miocárdica. O tempo médio de CEC foi de 44min e de anóxia do miocárdio de 27min.

Procedeu-se à quantificação da drenagem mediastinal e torácica num período de 12h após a chegada do paciente à unidade de terapia intensiva, sendo também quantificada a infusão de sangue ou derivados infundidos no mesmo período, em cada paciente. Foram analisados e comparados os eletrocardiogramas pré e pós-operatórios para se detectar a existência ou não de infarto intra-operatório. Foram tabuladas as complicações em cada grupo bem como a mortalidade e tempo de permanência hospitalar.

Na análise estatística comparativa entre os 2 grupos quanto ao sangramento e quantidade de sangue infundido, utilizou-se o teste "t" de Student com nível de significância de 5%.

No grupo A, 3 (3,8%) pacientes faleceram no pós-operatório imediato por baixo débito cardíaco (1 devido a IAM de parede anterior transoperatório). Além deste caso ocorreu mais um IAM intra-operatório de parede inferior, com boa evolução. Houve 1 caso de icterícia, com regressão. A drenagem mediastinal variou de 50 a 3.500ml, com média de 602ml. A quantidade de sangue recebido neste grupo foi de 500 a 5.000ml, com média de 1.780ml.

No grupo B, a mortalidade hospitalar foi de 2,5% (2 casos, sendo baixo débito cardíaco em um e septicemia pós-mediastinite em outro). Neste grupo houve 1 IAM transoperatório (antero-septal) com boa evolução. Um paciente foi reoperado para revisão de hemostasia, sendo encontrado sangramento de anastomose proximal. Foi observada icterícia em um e insuficiência renal aguda em outro paciente (óbito). Ocorreram 2 casos de infecção externa, um deles seguido de óbito. Observou-se 1 caso de crise convulsiva generalizada nas primeiras horas de pós-operatório que cedeu com benzodiazepínico e hidantoinatos sem seqüela neurológica. A drenagem mediastinal neste grupo variou de 20 a 1.300ml com média de 1.105ml e o sangue infundido de 0 a 4.000ml com média de 1.100ml.

No grupo A, a drenagem de 12h foi de 602±547ml e no grupo B de 260±260ml (p<0,001).

O volume de sangue recebido foi de 1.782±1.163ml no grupo A e de 1.105±839ml no grupo B (p<0,001). O hematócrito médio pós-operatório foi de 38 no grupo A e de 40 no grupo B.

O tempo médio de permanência hospitalar foi de 10 dias em ambos os grupos.

## Discussão

A CEC em cirurgia cardiovascular acarreta uma série de alterações hematológicas, sendo o aumento da atividade fibrinolítica uma de suas principais, com consequente aumento do sangramento e necessidade de transfusão. Os riscos da administração excessiva de sangue, entre outras causas, têm estimulado o emprego da terapia antifibrinolítica dentro do arsenal de combate ao sangramento excessivo<sup>1-7</sup>.

O ácido tranexâmico, potente inibidor sintético da fibrinólise, vem tendo seu uso popularizado, sendo objeto de inúmeras investigações. Loures e col<sup>1</sup> compararam um grupo com o uso da droga com outro e demonstraram maior aumento da atividade fibrinolítica no grupo controle (estudo em placa de fibrina), com tendência a normalização mais lenta do que os pacientes que fizeram uso da medicação. Jong e col<sup>13</sup>, em estudo experimental em cães, observaram efeito protetor do ácido tranexâmico sobre as plaquetas após um curto período de CEC. Horrow e col<sup>2</sup> notaram menor sangramento em grupo tratado e menor

infusão de plasma fresco e sangue mediastinal, sem complicações trombóticas. Os mesmos autores<sup>14</sup> estudaram o efeito da desmopressina do ácido tranexâmico e da combinação de ambos. No grupo tratado com ácido tranexâmico houve diminuição de sangramento da ordem de 30% (com menor necessidade de transfusão). Citam, como mecanismo principal da droga, o bloqueio direto da fibrinólise e o bloqueio da ativação plaquetária. Não ocorreu uma incidência maior de complicações trombóticas (IAM, acidente vascular cerebral, insuficiência renal, etc).

Soslau e col<sup>15</sup> compararam os efeitos da droga num grupo que a recebeu antes da incisão cirúrgica e após o término de CEC. Foi observado menor sangramento no IQ grupo, além de menor presença de produtos de degradação da fibrina e melhor preservação de granulos plaquetários densos (bloqueio da ativação parcial plaquetária induzida pela plasmina). Yau e col<sup>16</sup> notaram diminuição de sangramento e preservação da função plaquetária com o uso do ácido tranexâmico ou epsilon-aminocapróico, mas tal efeito também ocorreria com perfusões normotérmicas (sem uso de drogas). Vargas<sup>1</sup> estudou 55 pacientes submetidos a revascularização do miocárdio (na mesma dosagem por nós utilizada) com grupo controle de 40 pacientes, observando diminuição significativa de sangramento e de transfusão. Observou contudo uma tendência maior de ocorrência de complicações neurológicas sem seqüelas (sonolência, agitação, desorientação) e alterações renais (aumento de creatinina) no grupo tratado. Talvez isso fosse devido a dosagem alta ou idade média alta do grupo e concluiu que o uso rotineiro do ácido tranexâmico necessita de maiores estudos, no que diz respeito à sua dosagem e modo de administração ideais.

Deste modo, a maioria dos estudos indicou a eficácia do ácido em reduzir o sangramento pósoperatório e suas conseqüências, embora Ovrum e col<sup>17</sup> tenham achado uma incidência um pouco aumentada de infarto pós-operatório (5 casos vs 1 em 2 grupos de 100 pacientes).

Os nossos resultados foram satisfatórios e, significativamente menores em relação ao grupo controle. Não observamos diferenças entre os grupos no que diz respeito à mortalidade e incidência de IAM ou complicações trombóticas relacionadas ao seu uso. Quanto às complicações neurológicas do ácido tranexâmico, observamos além do caso relatado, mais 2 casos (fora do grupo estudado) de crises convulsivas generalizadas. Tais crises não podem ser atribuídas, com certeza, ao seu emprego porque uma paciente apresentava valvopatia mitral com trombos no átrio esquerdo. No entanto, o uso de ácido tranexâmico em neurocirurgia<sup>18,19</sup> mostrou a possibilidade de ocorrência de espasmos de artérias cerebrais em pacientes tratados por dias ou semanas. Yamaura e col<sup>20</sup> relataram a possibilidade de alterações cerebrais epiletiformes (eletroencefalograma) em animais, na proporção da dosagem administrada do ácido. Baseados em tais

trabalhos e no de Vargas<sup>1</sup> passamos gradualmente a reduzir a quantidade de administração do ácido tranexâmico. Atualmente usamos rotineiramente 2,5g no total, sendo 0,5g na indução anestésica e os restantes 2,0g até o término da cirurgia (média de 4h). Com isso, não observamos nenhum tipo de complicação neurológica, tendo os resultados se apresentado de maneira bastante favorável.

Baseados nos resultados obtidos neste estudo, acreditamos ser o ácido tranexâmico, uma arma terapêutica importante no combate ao sangramento pós-operatório, em pacientes submetidos a cirurgia de revascularização miocárdica com CEC.

## Referências

1. Vargas GF - Ácido tranexâmico e hemostasia em cirurgia de revascularização do miocárdio com circulação extracorpórea (Tese Mestrado). São Paulo, Escola Paulista de Medicina 1992; 136p.
2. Horrow JC, Hlavacek J, Strong MD et al - Prophylactic tranexamic acid decreases bleeding after cardiac operations. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1990; 99: 704.
3. Kalter RD, Saul CM, Wetstein L, Soriano C, Reiss R - Cardiopulmonary bypass: associated hemostatic abnormalities. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1979; 77: 427-35.
4. Loures DRR, Verginelli G, Marcial MB, Amaral RG, Zerbini EJ - Estudo da coagulação nos pacientes operados com circulação extracorpórea sob uso per-operatório de ácido trans 4-aminometil-ciclohexano-carboxílico. *Rev Bras Clin Terap* 1973; 2:161-6.
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: 223-9.
6. Taylor KM - Perioperative approaches to coagulation defects. *Ann Thorac Surg* 1993; 56 (5 suppl): S78-82.
7. Hardy JF, Desroches J - Natural and synthetic antifibrinolytic in cardiac surgery. *Can J Anaesth* 1992; 39: 353-65.
8. Okamoto J, Okamoto U - Amino-methyl-ciclohexano-carboxylic acid (AMCHA): a new potent inhibitor of fibrinolysis. *Keio J Med* 1962; 11: 105-11.
9. Okamoto S, Oshiba S, Mibara H, Okamoto U - Synthetic inhibitors of fibrinolysis: in vitro and in vivo mode of action. *Ann N Y Acad Sci* 1968; 146: 414-29.
10. Okamoto S, Sato S, Takada Y, Okamoto U - An active stereoisomer (trans-form) of AMCHA and its antifibrinolytic (antiplasminic) action in vitro and in vivo. *Keio J Med* 1964; 13: 177-85.
11. Astedt BO, Liedholm P - Tranexamic acid and fibrinolytic activity of the vessel wall. *Experientia* 1974; 30: 776-7.
12. Hoylaerts M, Lijnen HR, Collen D - Studies on the mechanism of the antifibrinolytic action of tranexamic acid. *Biochim Biophys Acta* 1981; 673: 75-85.
13. Jong JCF, Nelems JM, Sibinga CTS, Wildevuur CHR - The influence of tranexamic acid on thrombocytopenia caused by artificial surfaces. *Trans Am Soc Artif Inter Organs* 1974; 20B: 596-603.
14. Horrow JC, Van Riper DF, Strong MD, Brodsky I, Parmet JL - Hemostatic effects of tranexamic acid and desmopressin during caroiac surgery. *Circulation* 1991; 84: 2063-70.
15. Soslau G, Horrow JC, Brodsky I - Effect of tranexamic acid on platelet ADP during extracorporeal circulation. *Am J Hematol* 1991; 38: 113-9.
16. Yau TM, Carson S, Weisel RD et al - The effect of warm heart surgery on post-operative bleeding. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1992; 103: 1155-63.
17. Ovrum E, Am-Holen E, Abdelnoor M, Oystese R, Ringdal ML - Tranexamic acid (cyklokapron) is not necessary to reduce blood loss after coronary bypass operations. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1993; 105: 78-83.
18. Fodstad H, Liliequist B, Schnnong M, Thulin CA - Tranexamic acid in the perioperative management of ruptued intracranial aneurysms *Surg Neurol* 1978; 10: 9-15.
19. Vermeulen M, Lindray KW, Murray GD et al - Antifibrinolytic treatment in subarachnoid hemorrhage. *N Engl J Med* 1984; 311: 432-7.
20. Yamaura A, Nakamura T, Makino H, Nagihara Y - Cerebral complication of antifibrinolytic therapy in the treatment of ruptured intracranial aneurysm: Animal experiment and a review of literature. *Eur Neurol* 1980; 19: 77-84.