

Antifibrinolíticos em Cirurgia Cardíaca: Estado Atual*

Júlio César Dias Pereira, TSA¹; José Otávio Costa Auler Jr, TSA²

Pereira JCD, Auler Jr JOC - Antifibrinolytics in Cardiac Surgery: Present Situation

KEY WORDS: BLOOD: coagulation, antifibrinolytics; SURGERY: cardiovascular

O sangramento excessivo é uma das complicações mais preocupantes da cirurgia cardíaca com circulação extra-corpórea (CEC), e suas causas variam desde as cirúrgicas, até aquelas que dependem de alterações da hemostasia em suas diversas etapas. Estas últimas constituem o objetivo de nosso estudo e têm sido o assunto de maior interesse para anesthesiologistas, cirurgiões cardiovasculares e hematologistas.

No esforço de reduzir a morbidade associada a transfusão de componentes sanguíneos (transmissão de doenças infecciosas, reações transfusionais etc) e pela progressiva dificuldade na obtenção de grandes quantidades de sangue homólogo, o uso de substâncias antifibrinolíticas vem recebendo especial atenção. Há controvérsias no mecanismo de ação e indicações da aprotinina (natural), dos ácidos epsilon aminocapróico (EACA) e tranexâmico (TA/sintéticos), mas estas três substâncias parecem ser efetivas no tratamento ou na prevenção do excessivo sangramento induzido pela circulação extra-corpórea¹.

* Trabalho realizado no Instituto do Coração - HCFMUSP
1 Médico Assistente do Instituto do Coração - HCFMUSP, Pós Graduando da Disciplina de Anestesiologia da FMUSP
2 Prof Associado da Disciplina de Anestesiologia da FMUSP, Diretor do Serviço de Anestesiologia do Instituto do Coração

Correspondência para Júlio César Dias Pereira
R Pintassilgo 210 Ap 11 - Moema
04514-030 São Paulo - SP

Apresentado em 25 de abril de 1994
Aceito para publicação em 27 abril de 1994

© 1994, Sociedade Brasileira de Anestesiologia

Independente do custo, que pode ser elevado, principalmente com a aprotinina, o resultado é vantajoso e devido à menor utilização de hemocomponentes, a diminuição do tempo cirúrgico, do pós operatório e da internação.

CIRCULAÇÃO EXTRA-CORPÓREA

O circuito da circulação extra-corpórea consiste em aproximadamente 12 m² de variadas superfícies sintéticas, que incluem cloreto de polivinil, silicone e poliuretano (tubos deformáveis e flexíveis), além de policarbonato e poliesterano (conectores rígidos). Tanto na bomba de rolete, um tubo flexível submetido a extrema deformidade, como no oxigenador (bolhas ou de membrana), o sangue sofre grande estresse, por ser submetido à turbulência, ao impulso hidráulico e também por ser exposto à superfície de troca (energia de alto impacto)².

Quando o sangue entra em contato com a superfície sintética ocorrem profundas alterações da hemostasia. Quantitativa e qualitativamente ocorrem mudanças nas plaquetas. A ativação plaquetária leva a uma perda da granulação intracelular e atenuação da resposta agregatória à substâncias como adenosina difosfato, colágeno e epinefrina. Embora ocorra diminuição no número absoluto das plaquetas logo no início da circulação extra-corpórea, este resultado é atribuído ao efeito de diluição e não ao seqüestro ou consumo de plaquetas. Com a continuidade da CEC, as plaquetas podem ser

seqüestradas dentro do circuito do oxigenador e fígado, resultando em 25 a 30% de diminuição no número total. Antes da década de 70 considerava-se a fibrinólise o fator mais importante de sangramento na presença de CEC. Hoje, alguns autores reconhecem que o defeito plaquetário é o fator mais importante³.

O contato do sangue com esta superfície estranha pode levar a iniciação da cascata da coagulação, ativação do sistema complemento e liberação da caliceína e cininas, através da ativação do fator XII (fator de Hageman). O sistema de complemento pode, ainda, ser ativado pelo contato direto do sangue com a superfície estranha dos circuitos não endoteliais da CEC, (através da fração C3b)⁴. Por outro lado, a ativação do fator XII também inicia a conversão de plasminogênio para plasmina, determinando a clivagem da fibrina, diminuindo, também, a capacidade de resposta de adesão das plaquetas^{5,6} pela inativação dos receptores de membrana plaquetária (GPIb). O grau de disfunção das plaquetas também está ligado ao tempo de CEC e ao grau de hipotermia alcançado, quando pode ocorrer, ao mesmo tempo, a formação de trombose e fibrinólise, consumindo os fatores de coagulação (Fig 1).

APROTININA

A aprotinina foi descoberta em 1930 por Kraut e col. Esta molécula é um inibidor de enzima proteolítica de ocorrência natural, descoberta e isolada de linfonodos de pulmão bovino, conhecida por inibir a tripsina humana, plasmina e caliceína, pela formação reversível de complexo enzima-inibidor. Cada complexo necessita de uma específica constante de dissociação, que influencia a concentração necessária de aprotinina para produzir inibição enzimática. Esta concentração é expressa em Kallikrein inactivator units (KIU), sendo que um miligrama de aprotinina corresponde a 7143 KIU, ou 100.000 KIU equivalem a 14 mg de aprotinina. No caso da plasmina e caliceína as concentrações necessárias para inibi-las estão em torno de 125 KIU.ml⁻¹ e 250-500 KIU.ml⁻¹ respectivamente^{1,7}. Além do efeito antiplasmina e anticaliceína, a aprotinina possui a propriedade de preservar o receptores GPIb das plaquetas mantendo a capacidade de adesividade plaquetária pós CEC.

A aprotinina, como um polipeptídeo, é inativa por via oral e necessita ser utilizada por via endovenosa. A meia vida plasmática está ao redor de 2 horas, sendo eliminada pelos rins. A ocorrência de hipersensibilidade está em torno de 0,1% em pacientes que já foram expostos a droga⁷.

Outras alterações, como distúrbios hemodinâmicos em crianças, formação precoce de trombo em cateter de artéria pulmonar, oclusão de enxertos de coronárias e distúrbios da hemostasia já foram descritas⁸.

A aprotinina já foi utilizada para tratamento de pancreatite, por inibir a tripsina, e posteriormente em prostatectomia e neurocirurgia para tratamento de aneurisma cerebral rônô, pela ação inibitória sobre a plasmina. Além destes efeitos a aprotinina já foi pesquisada para prevenção de insuficiência respiratória baseada na preservação da glicoproteína Ib (GPI) e na proteção miocárdica^{7,9,10}.

Em cirurgia cardíaca a utilização de aprotinina teve início na década de 60. Neste

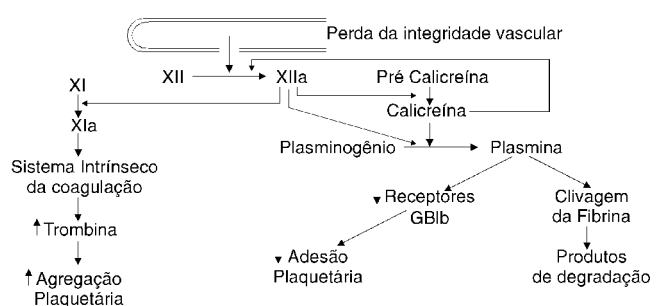


Fig 1 - Ativação do sistema de coagulação e da fibrinólise. Adaptado Hardy JF. Can J Anaesth, 1992.

período foram utilizadas baixas doses (até o total de 400.000 KIU), obtendo-se resultados favoráveis no controle de sangramento¹¹. Mas, somente em 1988, Royston e cols¹² começaram a utilizar a aprotinina em doses elevadas (até o total de 5.000.000 KIU). Estas altas doses de aprotinina permitem obter as concentrações adequadas capazes de inibir a atividade da plasmina e, eventualmente, da calicreína após a CEC. A concentração apropriada de aprotinina está entre 185 e 335 KIU.ml⁻¹ no começo da CEC e entre 80 e 190 KIU.ml⁻¹ no final^{1,6}.

Em várias outras situações, como pacientes recebendo ácido acetil salicílico¹² ou que apresentam endocardite bacteriana com alteração da coagulação sanguínea e que necessitam ser submetidos à cirurgia cardíaca, a aprotinina tem demonstrado eficácia na diminuição do sangramento. São ainda necessários outros estudos para determinar a dose adequada de aprotinina e o melhor momento de administração da droga em relação à CEC.

Em relação à heparinização dos pacientes submetidos à cirurgia cardíaca com CEC, há referências da interferência da aprotinina com o celite, substância empregada na realização do tempo de coagulação ativado (TCA), causando prolongamento. Desta forma, o TCA na vigência de aprotinina pode não indicar corretamente o grau de heparinização durante a CEC, devendo-se administrar doses adicionais de heparina em CEC prolongadas^{14,15}.

Existem vários estudos demonstrando a eficácia de aprotinina na redução do sangramento em cirurgia cardíaca. No Incor estão em andamento alguns protocolos com as seguintes dosagens:

Adulto - Antes ou logo após a indução anestésica: 2.000.000 KIU (aplicar 2 a 5 ml. Se o paciente estiver acordado verificar a ocorrência de reações adversas, como eritema, tremores, calafrios, hipotensão).
bolus: (20-30 minutos).
 Perfusato: 2.000.000 KIU
 Manutenção: 500.000 KIU/hora, após a

indução anestésica até o fechamento da pele.

Crianças - Indução anestésica: 240 mg/m²
 Perfusato: 240 mg/m²
 Manutenção: 56 mg/m²

ÁCIDOS EPSILON AMINOCAPRÓICO (EACA) E TRANEXÂMICO (TA)

A utilização do EACA como agente terapêutico ocorreu em 1959¹⁶ e sua atividade antifibrinolítica foi esclarecida em 1962 e do trans-isômero de TA em 1964, sendo a atividade inibitória do TA 7 a 10 vezes maior do que o EACA. O mecanismo de ação destas substâncias é o efeito dos ácidos nos locais de ligação da lisina do plasminogênio e da plasmina, inibindo a ação da plasmina na degradação da fibrina^{1,17}. Conclui-se que o EACA e o TA são capazes de prevenir a dissolução prematura do coágulo formado por fibrina normal. Portanto estas substâncias não podem prevenir sangramento, a não ser que o coágulo já tenha sido formado.

O EACA e o TA são moléculas pequenas com peso de 131 e 157 Daltons, respectivamente. Ambas as substâncias possuem meia-vida de duas horas e são rapidamente eliminadas pelos rins em forma ainda ativa, o que pode impedir a lise de coágulos em pacientes com hematúria. Pela rápida meia-vida em cirurgia cardíaca estas substâncias devem ser administradas em *bolus*, e em seguida infundidas continuamente.

A utilização destes antifibrinolíticos está associada ao maior risco teórico de formação de trombos. Alguns trabalhos, administrando profilaticamente EACA ou TA em pacientes submetidos à cirurgia cardíaca, não demonstraram este fenômeno, não observando-se maior incidência de trombose coronária, cerebrovascular e venosa^{18,19}. Entretanto, existem outros trabalhos relatando a formação de trombos nos capilares glomerulares, levando à insuficiência renal²⁰, tromboembolismo pulmonar maciço²¹ e predisposição

além de coagulação intravascular disseminada, e outros problemas relacionados principalmente a utilização de TA, que incluem isquemia cerebral e hidrocefalia²¹.

O EACA e TA têm sido utilizados, principalmente, em coagulopatias seguindo-se a procedimentos ginecológicos, cirurgias prostáticas, podendo, ainda, serem usados no tratamento de hemorragias gástrica e intestinais, e na prevenção de sangramento subaracnóideo após trauma. Estas drogas podem, ainda, reduzir o sangramento em extrações dentárias em hemofílicos, tonsilectomia, epis-taxes recorrentes e transplante de fígado^{1,17}.

Em cirurgia cardíaca, tanto na década de 60, como na atual, confirma-se a diminuição da fibrinólise e a manutenção da função plaquetária pela utilização destes agentes antifibrinolíticos, com diminuição do sangramento e menor utilização de sangue e seus componentes.

Inicialmente, no começo da década de 60, a maior necessidade destas substâncias relacionava-se a pior qualidade do material plástico utilizado na confecção dos circuitos empregados em CEC, às doenças congênitas, valvares e reoperações que normalmente estavam associadas a alterações da coagulabilidade e ao prolongado tempo de CEC.

Em vários estudos, mais recentes, confirma-se a diminuição da fibrinólise e do conseqüente sangramento^{18,19,22,23}, pela melhora das condições técnicas, apesar de alguns trabalhos já discutirem a ausência de diferença no sangramento final para algumas cirurgias¹⁸, não necessitando para estes casos a utilização rotineira de EACA e TA.

Há algum tempo os autores utilizam rotineiramente o EACA, em nossa Instituição nas seguintes dosagens:

Adulto - Logo após a indução anestésica: 3 g/in *bolus* (20-30 minutos)
Perfusato e manutenção: 1 g/hora durante a CEC e 1 g, uma hora após, não ultrapassando 10 g/dia

Crianças - Indução anestésica: 100 mg/kg
Perfusato e manutenção: 10 mg/kg

DISCUSSÃO

Conhecida a eficácia dos antifibrinolíticos, e com a reconhecida diminuição do sangramento e manutenção da hemostasia, estes poderiam ser utilizadas rotineiramente. Alguns autores preconizam a utilização rotineira de aprotinina^{6,24}, mas devem ser lembrados que os antifibrinolíticos não são isentos de riscos, além de aumentarem muito os custos, principalmente quando se utiliza a aprotinina. Um tratamento com aprotinina, pode atingir US\$1,500.00 para cada cirurgia. O TA e EACA são substâncias de menor custo, podendo então ser a primeira opção.

O critério de indicação mais importante deveria estar baseado na gravidade de cada paciente. Não seria necessária a utilização da aprotinina, por exemplo, em paciente em bom estado geral, primeira operação, com tempo de CEC previsto para uma hora e equipe experiente. O importante é identificar precisamente aqueles pacientes que se encontram em grupo de risco, com maior chance de sangramento e utilização de componentes de sangue. No Instituto do Coração, a indicação clínica dos antifibrinolíticos pode ser assim resumida:

- 1 - Não recebem antifibrinolíticos:
 - a - Pacientes a serem submetidos a primeira cirurgia cardíaca eletivas, como revascularização do miocárdio, troca valvar e correções de cardiopatias congênitas mais simples.
- 2 - Recebem antifibrinolíticos
 - a - Pacientes submetidos ao tratamento cirúrgico da dissecação de aorta, sob hipotermia profunda; reoperações para troca valvar ou procedimentos combinados; cirurgias de urgência em vigência de infecção, como nas endocardites bacterianas ou em pacientes em choque, como nas dissecações agudas de aorta que necessitam de CEC. As cirurgias em

cardiopatias congênitas, complexas como a correção de transposição das grandes artérias (cirurgia de Jatene), onde há imaturidade do sistema de coagulação e grande tempo de CEC com baixas temperaturas (20°), ocorre fibrinólise importante. Também fazem parte da indicação formal os pacientes com conhecida alteração da função hepática ou do sistema de coagulação.

SANGUE: coagulação, antifibrinolíticos

REFERÊNCIAS

O TA, ácido Tranexâmico, não é utilizado por duas razões principais:

- 1 - efeitos colaterais desta droga, principalmente ligados ao SNC.
- 2 - por maior familiaridade na utilização de EACA e aprotinina.

Concluimos que a utilização das substâncias antifibrinolíticas tem importante papel na prevenção do sangramento de cirurgias com CEC. Mas, como todas as drogas, estas também têm suas indicações, que são precisas, podendo-se evitar efeitos indesejáveis, principalmente em cirurgias onde sua indicação não se faz necessária. Acreditamos que ao considerarmos todo o sistema de coagulação e as inúmeras publicações que cercam o assunto, os antifibrinolíticos realmente foram o marco decisivo no auxílio da cirurgia cardíaca.

Pereira JCD, Auler Jr JOC - Antifibrinolíticos em Cirurgia Cardíaca: Estudo Atual

AGRADECIMENTOS

Aos Drs Cyrillo Cavalheiro Filho e Roberto Abi Rached, hematologistas da Fundação Pró-Sangue-Hemocentro do HC-FMUSP - pela inestimável colaboração na confecção deste manuscrito.

01. Hardy JF, Desroches J - Natural and synthetic antifibrinolytics in cardiac surgery. *Can J Anaesth*, 1992; 39(4): 353-365
02. Becker RC, Alpert JS - The Impact of medical therapy on hemorrhagic complications following coronary artery bypass grafting. *Arch Intern Med*, 1990; 150: 2016-2021.
03. Czer LSC - Mediastinal bleeding after cardiac surgery: etiologies, diagnostic considerations, and blood conservation methods. *J Cardiothoracic Anesth*, 1989; 3: 760-775.
04. Oeveren W, Jansen NJG, Bidstrup BP - Effects of aprotinin on hemostatic mechanisms during cardiopulmonary bypass. *Ann Thorac Surg*, 1987; 44: 640-645.
05. Woodman RC, Harker LA - Bleeding complications associated with cardiopulmonary bypass. *Blood* 1990; 76: 1680-1690.
06. Oeveren W, Harder HP, Roozendaal KJ, Eijssman L, Wildevuur CRH - Aprotinin protects platelets against the initial effect of cardiopulmonary bypass. *J Thorac Cardiovasc Surg*, 1990; 99: 788-797.
07. Verstraete M - Clinical application of inhibitors of fibrinolysis. *Drugs*, 1985; 29: 236-261.
08. Bhrer H, Fleischer F, Lang J, Vahl C - Early formation of thrombi on pulmonary artery catheters in cardiac surgical patients receiving high-dose aprotinin. *J Cardiothorac Anesth*, 1990; 4: 222-225.
09. Tuxen DV, Cade JF - Effects of aprotinin in adult respiratory distress syndrome. *Anaesth Intensive Care*, 1986; 14: 390-399.
10. Sunamori M, Innami R, Amano J, Suzuki A, Harrison CE - Role of protease inhibition in myocardial preservation in prolonged hypothermic cardioplegia followed by reperfusion. *J Thorac Cardiovasc Surg*, 1988; 96: 314: 320.
11. Tice DA, Worth MH Jr, Clauss RH, Reed GH - The inhibition of trasyolol of fibrinolytic activity associated with cardiovascular operations. *Surg Gynecol Obstet*, 1964; 119: 71-74.
12. Royston D, Bidstrup BP, Taylor KM, Sapsford RN - Aprotinin reduces bleeding after open heart sur

UNITERMOS: CIRURGIA: cardiovascular;

- gery in patients taking aspirin and those with renal failure. *Anesthesiology*, 1989; 71: A6.
13. Bidstrup BP, Royston D, Sapsford RN, Taylor KM - Reduction in blood loss and blood use after cardiopulmonary bypass with high dose aprotinin. *J Thorac Cardiovasc Surg*, 1989; 97: 364-372.
 14. Dietrich W, Spannagl M, Lajos TZ - Influence of high-dose aprotinin treatment on blood loss and coagulation patterns in patients undergoing myocardial revascularization. *Anesthesiology* 1990; 73: 1119-1226.
 15. De Smet A, Joen M, van Oeveren W - Increased anticoagulation during cardiopulmonary bypass by aprotinin. *J Thorac Cardiovasc Surg*, 1990; 100: 520-527.
 16. Okamoto S - Plasmin and antiplasmin-their pathologic physiology. *Keio J Med*, 1959; 8: 211-217.
 17. Ovrum E, Holem EA, Abdelnoor M, Ringdal ML - Tranexamic acid is not necessary to reduce blood loss after coronary artery bypass operations. *J Thorac Cardiovasc Surg*, 1993; 105(1): 78-83.
 18. Horrow JC, Hlavacek J, Strong D, et al - Prophylatic tranexamic acid decreases bleeding after cardiac operations. *J Thorac Cardiovasc Surg*, 1990; 99: 70-74.
 19. Vander Salm TJ, Ansell JE, Okike ON, et al - The role of epsilon aminocaproic acid in reducing bleeding after cardiac operations: a double-blind randomized study. *J Thorac Cardiovasc Surg*, 1988; 95: 538-540.
 20. Gralnik HR, Greipp P - Thrombosis with epsilon aminocaproic acid therapy. *Am J Clin Pathol*, 1971; 56: 151-154.
 21. Woo KS, Tse LKK, Woo JLF, Vallance-Owen J - Massive pulmonary thromboembolism after tranexamic acid antifibrinolytic therapy. *Br J Clin Pract*, 1989; 43(12): 465-466.
 22. DelRossi AJ, Cernaianu AC, Botros S, Lemole GM, Moore R - Prophylactic treatment of postperfusion bleeding using EACA. *Chest*, 1989; 96: 27-30.
 23. Karski J, Teasdale S, Young P, Carroll J, Ivanov J, Glynn M - Antifibrinolytic therapy for the prevention of post-CPB bleeding. *Can J Anaesth*, 1991; 38: A97.
 24. Dietrich W, Höhnel C, Richter JA - Routine application of high-dose aprotinin in open heart surgery - A study on 1,784 patients. *Anesthesiology*, 1990; 73: A146.