

## **AGENTES ANTIFIBRINOLÍTICOS NA PRÁTICA ANESTÉSICA ATUAL: QUAIS AS EVIDÊNCIAS PARA SEU USO**

ANTIFIBRINOLYTIC AGENTS IN CURRENT ANESTHETIC PRACTICE: WHAT IS THE EVIDENCE FOR ITS USE

FABIANA **REGIANI**. Médica Residente na Residência Médica em Anestesiologia do HONPAR.

LEANDRO ANTONIO LELES DA **SILVA**. Médico Anestesiologista e Preceptor da Residência Médica em Anestesiologia do HONPAR.

Endereço: HONPAR, Hospital Norte Paranaense, Rod PR 218, Km 01, Jardim Universitário, Arapongas-PR. E-mail: biblioteca@honpar.com.br

### **RESUMO**

Avaliar o papel dos agentes antifibrinolíticos como parte de uma estratégia moderna de prevenção de sangramento em pacientes com risco de hemorragia perioperatória e pós operatória em cirurgia cardíaca ou não cardíaca, trauma ou parto. Resume a literatura da última década com relevância para a prática anestésica e cirúrgica diária, para apoiar a tomada de decisões clínicas e para aprimorar o conhecimento sobre o tema. Trata-se de um levantamento bibliográfico de artigos científicos atuais, relacionados ao tema nas seguintes bases de dados: Medline, Lilacs e Scielo. As pesquisas mostram uma redução de sangramento intraoperatório que se estende ao período pós operatório. Verificou-se a redução no número de transfusão de concentrado de hemácias, perda sanguínea intraoperatória e consequente redução de morbidade e mortalidade referentes às complicações cirúrgicas e transfusionais.

**PALAVRAS-CHAVE:** antifibrinolíticos, sangramento, coagulopatia, fibrinólise.

### **ABSTRACT**

To evaluate the role of antifibrinolytic agents as part of a modern strategy to prevent bleeding in patients at risk of perioperative and postoperative hemorrhage in cardiac or noncardiac surgery, trauma or childbirth. It summarizes the literature of the last decade with relevance to daily anesthetic and surgical practice, to support clinical decision making and to improve knowledge about the topic. It is a bibliographical survey of current scientific articles, related to the theme in the following databases: Medline, Lilacs and Scielo. The research shows a reduction of intraoperative bleeding that extends to the postoperative period. There was a reduction in the number of red blood cell transfusion, intraoperative blood loss and consequent reduction in morbidity and mortality in surgical and transfusion complications.

**KEYWORDS:** antifibrinolytics, bleeding, coagulopathy, fibrinolysis.

## **INTRODUÇÃO**

Os medicamentos antifibrinolíticos tornaram-se quase onipresentes em seu uso durante a cirurgia de grande porte quando o sangramento é esperado

ou comum. A inibição da via fibrinolítica após a lesão tecidual foi consistentemente demonstrada para reduzir o sangramento pós-operatório ou traumático e uma redução da transfusão de sangue perioperatória segundo evidências. Reviso a literatura atual para essa classe cada vez mais popular de medicamentos para apoiar o julgamento clínico na prática anestésica diária (ORTMANN et al., 2013).

O sangramento após grandes intervenções cirúrgicas, trauma, hemorragias extensas com necessidade de transfusão de glóbulos vermelhos, bem como traumatismos tecidual e técnicas cirúrgicas como a circulação extracorpórea podem levar a coagulopatia significativa. Consequentemente há necessidade não só de transfusão de sangue, mas também de substituição de componentes de coagulação. Isso muitas vezes requer o uso de produtos de sangue alogênicos com riscos específicos, como reações alérgicas e hemolíticas, lesões pulmonares relacionadas à transfusão, contaminação bacteriana, transmissão de vírus e falta de correspondência do grupo sanguíneo. Além disso, a hemorragia pós-operatória pode levar a novas intervenções cirúrgicas não planejadas. Tanto a reexploração quanto a transfusão estão associadas a uma maior incidência de infecção, mortalidade e duração prolongada do tratamento intensivo e hospitalar (ORTMANN et al., 2013).

A hemorragia pós-operatória não só afeta os resultados dos pacientes, mas também resulta em custos significativos de saúde. Isto é especialmente relevante com o aumento constante nos casos de maior risco e procedimentos cirúrgicos mais complexos que levam uma maior demanda por produtos sanguíneos, que nem sempre podem ser atendidos pelo suprimento. Portanto, uma abordagem multimodal para a conservação do sangue, envolvendo considerações cirúrgicas, anestésicas e farmacológicas é necessária para reduzir a morbidade e mortalidade perioperatória e pós-operatória assim como para usar os recursos disponíveis criteriosamente (AEDO et al., 2013).

O objetivo desta revisão foi avaliar o papel dos agentes antifibrinolíticos como parte de uma estratégia moderna de conservação do sangue para pacientes em risco de hemorragia após cirurgia cardíaca ou não cardíaca, trauma ou parto. Resume a literatura da última década com relevância específica para a prática anestésica diária, para apoiar a tomada de decisões clínicas e para aprimorar a discussão sobre o tema.

## **PRESSUPOSTOS METODOLÓGICOS**

Revisão sistemática da literatura científica buscando estudos contendo dados originais que descrevem o uso de antifibrinolíticos em procedimentos cirúrgicos. Acessado MEDLINE, LILACS e SCIELO entre julho e setembro de 2017 usando uma combinação de cabeçalhos de assunto e palavras-chave com base nos seguintes termos; antifibrinolíticos, fibrinólise, ácido tranexâmico. Pesquisado na internet e verificado as listas de referência de artigos elegíveis. As buscas não foram restritas por idioma ou status de publicação. Para melhorar a aplicabilidade dos dados extraídos aos padrões atuais a busca foi feita com estudos publicados desde 2007.

## DISCUSSÃO

Um alvo de uma estratégia moderna de conservação de sangue é o sistema fibrinolítico. A fibrinólise é um processo fisiológico ligado à superfície onde o plasminogênio ativado remove o excesso de deposição de fibrina no local da lesão vascular, o que melhora a localização do coágulo de fibrina e cicatrização de feridas. Plasminogênio é um precursor inativo de origem hepática, que é convertido em plasmina por vários fatores, incluindo o ativador de plasminogênio tecidual tPA e uroquinase (uPA). Estes são produzidos a partir de células endoteliais, epitélio renal, monócitos e macrófagos. Aqueles são ativados por injúria tecidual ou na presença de plasmina. A conversão de plasminogênio para plasmina é marcadamente favorecida na presença de fibrina. O sistema fibrinolítico é mantido em um estado de equilíbrio dinâmico durante o processo hemostático, permitindo que a "resposta coaguladora" seja mantida quando necessário. Isso evita uma reação generalizada que seria prejudicial e também favorece a posterior remodelação e reparo do fibrocoágulo (AEDO et al., 2013).

A inibição terapêutica da fibrinólise demonstrou reduzir o sangramento em várias situações clínicas associadas à ativação e desregulação da via fibrinolítica, incluindo cirurgia cardíaca, trauma, neurocirurgia e hemorragia obstétrica. 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 (ácido aminocapróico) e o AT (ácido tranexâmico), que inibem a fibrinólise. A diminuição do sangramento com esses fármacos varia, na maioria dos estudos, entre 30% a 50% (SANTOS et al., 2007).

### **Antifibrinolíticos e Cirurgia Ortopédica**

As principais operações ortopédicas são freqüentemente associadas à perda significativa de sangue e fornecem um desafio para os anestesistas em relação à gestão de fluidos, transfusões e coagulação. O trauma extenso do tecido e as principais mudanças nos fluidos podem levar à coagulopatia com alterações fisiopatológicas semelhantes aos pacientes traumáticos (PEREL et al., 2012).

Melo et al. (2007) usaram em um estudo prospectivo e randomizado que comparou o efeito do ácido tranexâmico em 42 pacientes submetidos a atroplastia total primária de quadril, uma dose venosa em bolus de ATX de 15 mg/kg 20 minutos antes de incisão (grupo 1), uma dose endovenosa em bolus de 15mg/Kg, 20 minutos antes da incisão e uma dose extra de 10mg/kg através de bomba de infusão durante todo procedimento cirúrgico (grupo 2) e o controle que não recebeu ATX (grupo 3). Segundo desfecho do estudo houve uma redução significativa na quantidade de sangramento através do dreno portovac e redução na queda da hemoglobina pós-operatória nos pacientes que usaram ATX, sem aumentar os efeitos tromboembólicos.

Fritz et al.(2015), demonstraram em estudo prospectivo de Abril de 2010 a setembro de 2011, o uso de ácido tranexâmico e tromboelastografia em implante de prótese total de quadril. No estudo 20 pacientes que submeteram a cirurgia ortopédica maior receberam administração de ácido tranexâmico de 20 mg/Kg seguido de infusão de 1mg/kg/h até o final do procedimento cirúrgico.

Observaram um aumento do ângulo alfa durante a tromboelastografia em 75% dos pacientes, sugerindo uma maior velocidade de formação do coágulo o que demonstra um mecanismo de ação do ATX como procoagulante e inibição da fibrinólise, favorecendo a redução de sangramento intra e pós operatório.

Em estudo comparativo com o uso de ácido tranexâmico tópico e intravenoso em relação a perda sanguínea na artroplastia total de joelho, randomizaram 90 pacientes divididos em três grupos. Grupo 1 recebeu ATX por via intravenosa na dose 20 ml/kg em 100 ml de solução salina. Grupo 2 recebeu ATX tópico na dose de 1,5g em 50 ml de solução salina antes de soltar o torniquete e Grupo 3 recebeu solução salina intravenosa sem ATX (grupo controle). O desfecho primário analisado neste estudo foi o volume de perda sanguínea apurado pelo dreno de sucção em 48 horas a partir do fim da cirurgia. No estudo pode-se confirmar a hipótese de que a perda de sangue seria maior no grupo controle, não tratado com ácido tranexâmico, em comparação com os dois outros grupos que usaram a medicação (ZEK CER et al.2017).

### **Antifibrinolíticos e Cirurgia Cardíaca**

Cirurgia cardíaca tem como uma das principais complicações o sangramento pós-operatório aumentado, que persiste nos dias atuais, apesar dos avanços na técnica cirúrgica e no manejo anestésico, como importante causa de morbimortalidade. Entre os pacientes submetidos a esse tipo de cirurgia, estima-se que 50 a 60% recebem algum hemoderivado durante o período perioperatório. Tais pacientes são responsáveis, de maneira geral, pelo consumo de cerca de 20% dos produtos de banco de sangue. Além disso, esses pacientes frequentemente necessitam de reintervenção cirúrgica, o que contribui para o aumento dos custos econômicos (RAMOS et al. 2011).

A etiologia do sangramento em cirurgia cardíaca é multifatorial, com hiperfibrinólise e disfunção plaquetária desempenhando papel fundamental. A utilização do bypass cardiopulmonar promove ativação do sistema de hemostasia com progressivo consumo dos fatores de coagulação e ativação plaquetária. A perda sanguínea aumentada expõe os pacientes aos riscos de instabilidade hemodinâmica, hipotermia, coagulopatia dilucional e aos riscos inerentes à transfusão de hemoderivados (RAMOS et al., 2011).

Segundo revisão de artigo publicado na revista de Medicina de Minas Gerais 2011, 21(2 Supl 3): S3-S8. Ramos, et al. (2011), descrevem que a perda de sangue não cirúrgico que se registra na cirurgia cardíaca com circulação extracorpórea (CEC) é devida a uma combinação de excessiva fibrinólise e disfunção plaquetária adquirida e que o uso das drogas antifibrinolíticas pode reduzir essa perda de sangue quando usadas profilaticamente, pois inibem, como o próprio nome diz, a fibrinólise, além de diminuir a ativação plaquetária induzida pela plasmina, preservando, portanto, a função plaquetária.

Conforme artigo publicado na Revista Brasileira de Anestesiologia 2007; 57: 5: 549-564. Santos et al. (2007), concluíram em sua revisão que 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.

Santos et al.(2007), relataram que 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  $150 \text{ mg.kg}^{-1}$  em dose única, até  $10 \text{ mg.kg}^{-1}$ , como dose inicial, seguida de infusão de  $1 \text{ mg.kg}^{-1}.\text{h}^{-1}$  e que 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. Concluíram que 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.

### **Antifibrinolíticos e Cirurgia Obstétrica**

Em todo o mundo, a hemorragia é uma das principais causas da mortalidade materna perinatal, principalmente atribuída ao acesso limitado aos cuidados médicos em países em desenvolvimento, além do tratamento médico e cirúrgico da causa do sangramento, a coagulopatia. Há consumo de fatores de coagulação, hemodiluição e ativação do sistema fibrinolítico, e na tentativa de reduzir a necessidade de transfusão de glóbulos vermelhos e produtos sanguíneos alogênicos, o ácido tranexâmico tem sido utilizado e estudado em hemorragia pós-parto, após o parto vaginal e as cesarianas. A perda de sangue durante a cesariana é cerca de duas vezes maior que a quantidade perdida durante o parto vaginal; e aproximadamente 6% destes pacientes necessitam de transfusões de sangue. As mulheres que necessitam de transfusão de sangue enfrentam os riscos envolvidos, incluindo a transmissão de infecções (ORTMANN et al., 2013). Durante o trabalho de parto vaginal e por cesariana como resultado de uma lesão vascular, podem ocorrer hemorragias, com a consequente perda de fatores de coagulação, que pode ser agravada durante o parto, devido à ativação natural do sistema fibrinolítico por separação placentária. Isso aumenta o uso de AT, não apenas em situações de sangramento evidente durante o parto, mas também para a prevenção primária do sangramento antes do nascimento (AEDO et al., 2013).

Em uma meta-análise de 2011, Peitsidis e Kadir avaliaram a evidência disponível sobre a eficácia e segurança da terapia antifibrinolítica para o controle do sangramento durante a gravidez e para a prevenção e tratamento da hemorragia pós-parto. Trinta e quatro artigos foram revisados entre 1976 e 2010. A maioria eram estudos observacionais ou relatos de casos corroborando que terapia antifibrinolítica era administrada com sucesso para a prevenção e tratamento do sangramento obstétrico. A embolia pulmonar foi relatada em dois

casos. No entanto, não foi possível confirmar ou excluir a influência provável da terapia antifibrinolítica nestes episódios (FERRER et al., 2009).

Em relação ao sangramento pós parto vaginal, em 2011, destaca-se a experiência de Ducloy- Bouthors et al, em seu estudo randomizado e controlado conduzido entre 2005 a 2008 com 144 mulheres sendo 72 grupo controle e 72 grupo com uso de ácido tranexâmico com dose inicial de 4g seguido de infusão EV de 1g/hora durante 6 horas, em casos de perda sanguínea maior que 800 ml. O estudo evidenciou uma redução da perda sanguínea, redução na duração do tempo de sangramento, redução na quantidade de transfusão de glóbulos vermelhos e diminuição da incidência de concentração de hemoglobina < 4g/dl. Este estudo representa a primeira demonstração de que o tratamento com antifibrinolíticos pode reduzir a perda de sangue e morbidade materna em mulheres com hemorragia pós parto no qual consiste em uma das principais causas de mortalidade materna (DUCLOY-BOUTH et al., 2011).

### **Antifibrinolíticos e Neurocirurgia**

Nos pacientes neurocirúrgicos, sangramento e transfusão maciça, com o efeito prejudicial mencionado na coagulação e no sistema fibrinolítico, são um evento raro. No entanto, mesmo pequenas quantidades de sangue intracraniano apresentam alto risco de morbidade e mortalidade. O gerenciamento da coagulação é, portanto, focado principalmente na prevenção de qualquer hemorragia dentro da cavidade craniana e o alvo terapêutico é a melhoria da estabilidade do coágulo em vez da hiperfibrinólise patológica (ORTMANN et al., 2013).

Segundo relato de caso publicado em setembro 2016, Tejada et al. (2016), demonstraram a importância do uso de ácido tranexâmico para prevenção de coagulopatia durante ressecção de tumor cerebral em paciente de 39 anos com diagnóstico de tumor supratentorial. Anteriormente a incisão cirúrgica foi administrado bolus de ácido tranexâmico 10 mg/Kg seguido de infusão de 3 mg/kg/h durante a toda cirurgia com duração de 5 horas e 30 minutos. Confirmaram a melhora do controle do sangramento intraoperatório assim como redução de transfusão de glóbulos vermelhos comparado a casos cirúrgicos anteriores.

### **Antifibrinolíticos e Cirurgia do Trauma**

O trauma é uma das principais causas de morte e deficiência. Todos os anos, em todo o mundo, cerca de 5,8 milhões de pessoas morrem como resultado de trauma, muitos depois de chegar ao hospital. Entre os pacientes traumáticos que sobrevivem para chegar ao hospital, o sangramento é uma causa comum de morte, representando cerca de 40% das mortes por trauma intra-hospitalar (SHAKUR et al. 2010).

Pacientes de trauma com sangramento podem desenvolver um distúrbio de coagulação característico e complexo, onde fatores etiológicos múltiplos como diluição, consumo, acidose, hipotermia, deficiência na utilização de fibrinogênio e dissolução exacerbada do coágulo (hiperfibrinólise) são responsáveis pelo seu desenvolvimento (LUZ et al., 2012).

O sangramento é uma importante complicação da cirurgia, e mostrou-se associado ao aumento da mortalidade. Além disso, o sangramento perioperatório é uma das principais indicações para transfusões de sangue, o que está associado a complicações adicionais. Embora a segurança da transfusão de glóbulos vermelhos tenha melhorado drasticamente durante as últimas décadas, complicações maiores (como hemólise, infecção pelo HIV ou vírus da hepatite e lesões pulmonares agudas) ainda são possíveis. Este conhecimento levou a um maior interesse na identificação de intervenções para reduzir o sangramento perioperatório e a necessidade de transfusão sanguínea (MORRISON et al., 2012).

Baseado em dados de mortalidade da OMS e uma revisão sistemática da literatura, estimamos que há cerca de 400 mil mortes por sangramento a cada ano em todo o mundo. Se todos os pacientes vítimas de trauma que estão hospitalizados pudessem ser tratados com TXA dentro de uma hora de ferimento, então poderiam ser evitadas até 128.000 dessas mortes prematuras. Se pudessem ser tratados dentro de três horas após a lesão, até 112.000 mortes prematuras poderiam ser evitadas. Embora haja uma incerteza considerável nas estimativas, mesmo os mais conservadores sugerem que dezenas de milhares de mortes podem ser evitadas todos os anos (SHAKUR et al. 2010).

O teste CRASH-2 foi um ensaio clínico internacional randomizado controlado da administração precoce de ácido tranexâmico (TXA) a pacientes vítimas de trauma com hemorragia significativa o qual 20.211 pacientes adultos de 274 hospitais em 40 países, com hemorragia significativa após trauma foram alocados aleatoriamente para receber ácido tranexâmico (1 g de bolus + 1 infusão de g> 8 h) ou placebo dentro de 8 h de trauma. A mortalidade por todas as causas foi significativamente menor no grupo de tratamento (rr 0.91; 95% ci 0.85-0.97, p = 0.0035). Os resultados mostram que o TXA reduz a mortalidade em pacientes com trauma ou com risco de hemorragia, sem aumento aparente de efeitos colaterais (SHAKUR et al. 2010).

O estudo MATTERS (Military Application of Tranexamic Acid in Trauma Emergency Resuscitation) é um estudo de coorte retrospectivo que foi realizado com 896 pacientes que receberam tratamento em um único hospital cirúrgico em Camp Bastion, no sul do Afeganistão em 2010 e que avaliaram o uso do ácido tranexâmico em ambiente militar. Análise de subgrupos deste estudo comparou uso de TXA e de TXA associado ao crioprecipitado e apresentou resultados animadores, sugerindo benefício adicional com uso combinado de crioprecipitado e ácido tranexâmico. O TXA foi administrado a critério do cirurgião ou anestesista com base no julgamento clínico e, em alguns casos, após a demonstração de hiperfibrinólise na tromboelastografia rotacional. Posteriormente, como parte de um importante protocolo de hemorragia ou orientação de prática clínica, TXA foram administrados a pacientes que necessitavam de produtos de sangue de emergência ou pacientes com evidência de hiperfibrinólise com um regime de dosagem padrão de bolus intravenoso de 1 g de ácido tranexâmico. Para o nosso conhecimento, o estudo MATTERS é o primeiro a examinar a eficácia do TXA na gestão de ferimentos de guerra. Os achados mostram que o TXA melhora os marcadores de coagulação e resulta em menor mortalidade. A observação de uma sobrevivência melhorada confirma os achados do estudo CRASH-2 e estende a uma população de pacientes com lesões em tempo de guerra

(MORRISON et al., 2012).

## CONCLUSÃO

A profilaxia antifibrinolítica é amplamente utilizada em cirurgia cardíaca e não cardíaca com o objetivo de reduzir o risco de perda de sangue e transfusão. Para os procedimentos cirúrgicos cardíacos, a literatura atual mostra que os agentes antifibrinolíticos estão associados a perda de sangue perioperatória reduzida e aos requisitos de transfusão. Para cirurgias traumáticas recomenda-se o uso rotineiro nos pacientes traumatizados com evidência de sangramento. Segundo os protocolos de transfusão de sangue em traumatizados, preconiza-se administração de 1 g endovenoso (bolus em 10 minutos) nas 3 primeiras horas após o trauma, seguido pela infusão de 1g ao longo de 8 horas. A evidência disponível para terapia antifibrinolítica em hemorragia traumática é atualmente baseada em grande parte em apenas um teste controlado randomizado de alta qualidade, que encontrou uma mortalidade reduzida com administração precoce de ácido tranexâmico. Para a cirurgia ortopédica, demonstrou-se que o tratamento antifibrinolítico está associado à perda sangüínea reduzida, mas não à transfusão sangüínea reduzida, e os dados atuais não indicam risco aumentado de complicações tromboembólicas. Os dados atualmente disponíveis para a prevenção da hemorragia pós-parto com antifibrinolíticos são limitados, atribuídos à má qualidade metodológica da maioria dos recentes ensaios. O tratamento da hemorragia pós-parto estabelecida com ácido tranexâmico demonstrou reduzir a perda de sangue, a transfusão e melhorar o controle do sangramento.

## REFERÊNCIAS

AEDO, M.S. et al. Ácido tranexâmico en obstetricia y ginecología **Rev. obstet. ginecol. - hosp. santiago**. v8(3): 143-156, 2013.

DUCLOY-BOUTH, B. et al. High-dose tranexamic acid reduces blood loss in postpartum haemorrhage. **Critical Care**. v.15(2): R117, 2011.

FERRER, P. Anti-fibrinolytic agents in post partum hemorrhage: a systematic review. **BMC Pregnancy and Childbirth**. v.9: (29), 2009.

FRITZ, E.G.R. et al. Ácido tranexâmico y tromboelastografía en revisión de remplazo total de cadera y cirugía mayor de columna. **Univ. Méd. Bogotá** (Colombia), 56 (2): 156-162, abril-junio, 2015.

LUZ, L. et al. Ácido tranexâmico no tratamento da hemorragia no trauma. **Rev Col Bras Cir**. [periódico na Internet] v.39 (1), 2012.

MELO, G.L. et al. O uso do ácido tranexâmico em pacientes submetidos a artroplastia total primária do quadril: uma avaliação do seu impacto em diferentes protocolos de administração. **Rev Bras Ortop**. 2017.

MORRISON, J.J. Military Application of Tranexamic Acid in Trauma Emergency Resuscitation (MATTERs) **Study**. **Arch Surg**. v.147 (2):113-9, 2012.



ORTMANN, E. et al. Antifibrinolytic agents in current anesthetic practice. **British Journal of Anaesthesia**. v. 111(4), 549–563, 2013.

PEREL, P. et al. Tranexamic acid for reducing mortality in emergency and urgent surgery (Protocol). **The Cochrane Collaboration**. 2012.

RAMOS, M.F.M. et al. Antifibrinolítico em cirurgia cardíaca: como e quando usar? **Rev Med Minas Gerais**. v.21(2 Supl 3): S3-S8, 2011.

SANTOS, A.T.C. et al. Antifibrinolíticos e Cirurgia Cardíaca com circulação extracorpórea. **Rev Bras Anesthesiol**. v.57(5):549-64, 2007.

SHAKUR, H. et al. Effects of tranexamic acid on death, vascular occlusive events, and blood transfusion in trauma patients with significant hemorrhage (CRASH-2): a randomized, placebo-controlled trial. **Lancet**. v.376(9734):23-32, 2010.

TEJADA, J.H. et al. Uso de ácido tranexâmico para prevención de coagulopatía durante resección de tumor cerebral. **Arch Neurocién (Mex)**, INNN, 2016.

ZECKER A, et al. Estudo comparativo com uso do ácido tranexâmico tópico e intravenoso em relação à perda sanguínea na artroplastia total de joelho. **Rev Bras Ortop**. 2017.