

## REVISÃO NARRATIVA

# Hiperfibrinólise perioperatória – fisiologia e fisiopatologia

David Silveira Marinho  a,b,\*

<sup>a</sup> Hospital Geral de Fortaleza, Serviço de Anestesiologia, Unidade de Transplante Hepático, Fortaleza, CE, Brasil

<sup>b</sup> Instituto Dr. José Frota, Serviço de Anestesiologia, Membro do Comitê Transfusional, Fortaleza, CE, Brasil

Recebido em 22 de março de 2019; aceito em 17 de maio de 2020

### PALAVRAS-CHAVE

Hemostasia;  
Fibrinólise;  
Transtornos da  
coagulação sanguínea

### Resumo

**Justificativa e objetivos:** A atuação do anestesiológico no manejo perioperatório da hemostasia tem ganhado atenção crescente. O sistema fibrinolítico é parte integrante da hemostasia e tem o propósito de remover o coágulo após o reparo da lesão vascular. Nas duas últimas décadas, vários estudos têm avaliado a eficácia e segurança no uso de antifibrinolíticos em reduzir sangramentos e transfusões relacionadas a cirurgias. Alguns dos cenários que parecem se beneficiar destes fármacos envolvem trauma, hemorragia pós-parto, cirurgias cardíacas, cirurgias de coluna, artroplastias de joelho ou quadril, cirurgias urológicas e ginecológicas, dentre outros. No entanto, atualmente, há poucas publicações sobre as peculiaridades perioperatórias do sistema fibrinolítico, que serão o objeto desta revisão.

**Conteúdo e conclusões:** A fisiologia fibrinolítica, sua relação com a estrutura do coágulo e seu comportamento perioperatório são descritos. Os mecanismos da fisiopatologia de interesse para o anestesiológico e seus possíveis cenários perioperatórios são abordados segundo uma classificação proposta. Este texto tem o intuito de propiciar ao anestesiológico uma compreensão mais ampla do funcionamento normal da fibrinólise, dos mecanismos de possíveis desvios de normalidade no perioperatório, do racional fisiopatológico por trás dos usos atuais de antifibrinolíticos e de alguns resultados recentes obtidos com o emprego estes fármacos.

© 2020 Sociedade Brasileira de Anestesiologia. Este é um artigo Open Access sob uma licença CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

DOI se refere ao artigo:

<https://doi.org/10.1016/j.bjane.2020.12.007>

\* E-mail: [davidsmarinho@gmail.com](mailto:davidsmarinho@gmail.com) (D.S. Marinho).

© 2020 Sociedade Brasileira de Anestesiologia. Este é um artigo Open Access sob uma licença CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

## Introdução

Didaticamente, os eventos fisiológicos da hemostasia podem ser agrupados em três sistemas: o sistema hemostático primário, o sistema hemostático secundário e o sistema fibrinolítico. A hemostasia requer mecanismos tanto para interromper o sangramento com a formação de um tampão hemostático (coagulação) quanto para limitar e dissolver esse tampão após o reparo da lesão vascular, a fim de restaurar a circulação de sangue no vaso (fibrinólise). Em um equilíbrio fisiológico dinâmico, esses dois processos têm suas atividades finamente integradas e ajustadas entre si e, dentro de cada um deles, há um complexo e delicado balanço entre enzimas e proteínas inibitórias. Essa estreita regulação é feita principalmente pelo endotélio, buscando não comprometer a estabilidade inicial do coágulo e restringir a ação desses mecanismos à área lesionada. Geralmente, o sistema fibrinolítico permanece quiescente, mas sua atividade pode ser influenciada por circunstâncias fisiológicas ou patológicas,<sup>1</sup> e seus desequilíbrios podem gerar fenótipos hemostáticos anormais envolvendo desde trombozes (hipofibrinólise) até sangramentos (hiperfibrinólise).

Ensaio clínico e revisões com metanálises têm buscado, ao longo das últimas duas décadas, responder à pergunta “Que contextos demonstram benefício e segurança no uso de antifibrinolíticos?”. Por outro lado, embora pareça lógico procurar compreender bem uma doença antes de avaliar o seu tratamento, há pouquíssimas publicações sobre as peculiaridades perioperatórias do sistema fibrinolítico. Nesse sentido, restam carentes de atenção perguntas como “Que mecanismos estão por trás do uso de antifibrinolíticos?” ou “Por que usá-los neste cenário?”. Assim, este texto tem o intuito de propiciar ao anestesiológista uma compreensão mais ampla do funcionamento normal da fibrinólise, dos mecanismos de possíveis desvios de normalidade no perioperatório, do racional fisiopatológico por trás do uso de antifibrinolíticos e de alguns resultados recentes obtidos com o emprego desses fármacos.

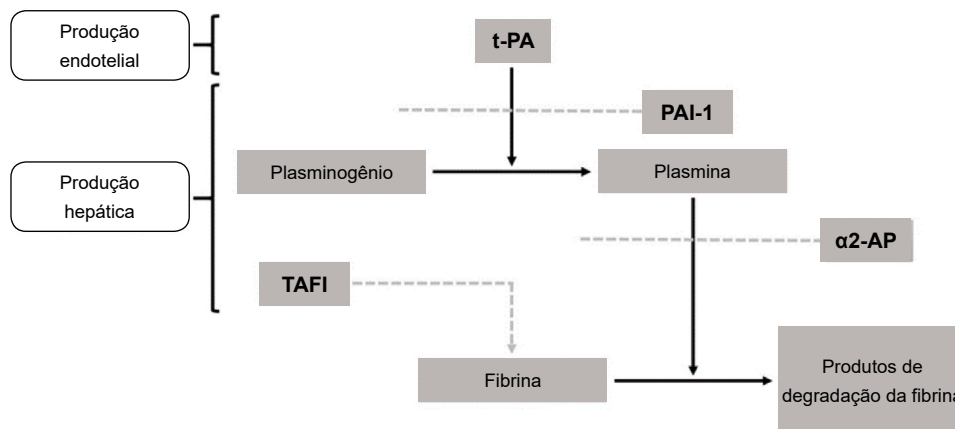
## Mecanismos fisiológicos

### Atividade fibrinolítica

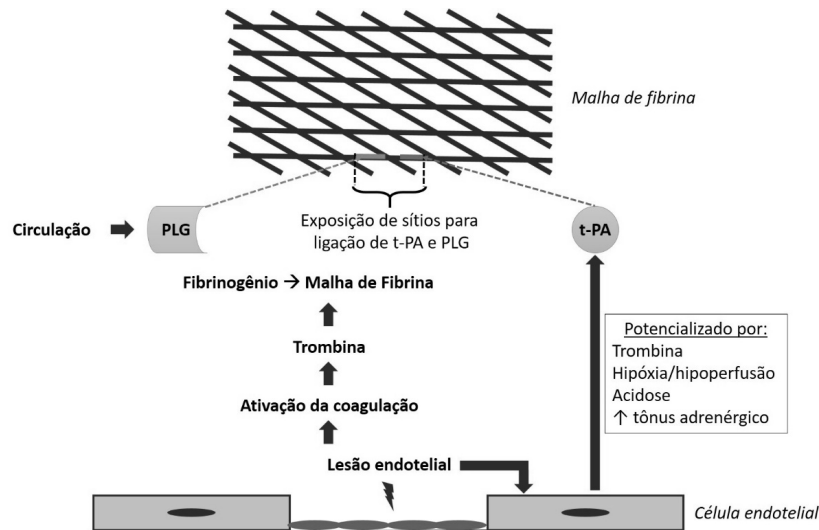
O mecanismo da degradação da fibrina tem a plasmina como sua enzima-chave. Ela é liberada pelo fígado como um zimogênio – chamado de plasminogênio – cujos ativadores e inibidores regulam a atividade fibrinolítica.

Existem três ativadores do plasminogênio: o ativador tecidual do plasminogênio (t-PA), o ativador de plasminogênio tipo uroquinase (u-PA), além da ativação por meio da via intrínseca da coagulação. O t-PA é o principal envolvido na dissolução de fibrina na circulação e é sintetizado e secretado pelas células endoteliais. O u-PA, por sua vez, é produzido por monócitos, macrófagos e pelo epitélio urinário. A atividade do u-PA, embora tenha alguma relevância para a hiperfibrinólise local em tecidos do trato gênito-urinário,<sup>2</sup> somente é potencializada quando ele está ligado a um receptor específico na superfície celular. Por este motivo, acredita-se que a maior importância desse ativador esteja na proteólise pericelular envolvida na migração celular e na cicatrização. Por fim, a via intrínseca da coagulação é capaz de ativar o plasminogênio diretamente ou de favorecer esta ativação via t-PA e u-PA, o que pode ter importância em cenários onde o sangue é exposto a superfícies não endoteliais (que ativam a via intrínseca), como nos circuitos de circulação extracorpórea (CEC)<sup>3</sup> e na hemodiálise.<sup>4</sup> Por seu papel fisiológico preponderante, a presente discussão direcionará seu enfoque para a ativação do plasminogênio pelo t-PA (fig. 1).

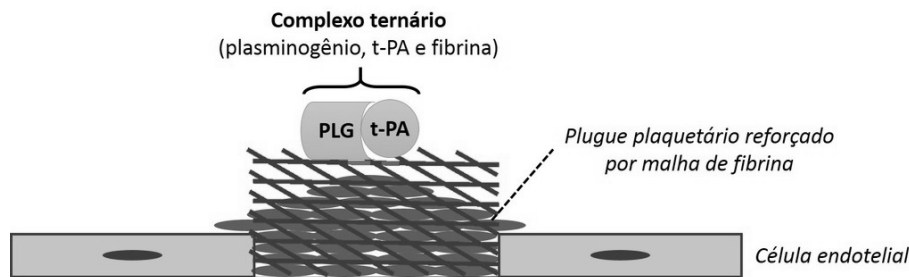
Uma vez quebrada a integridade endotelial, são desencadeadas as reações do sistema da coagulação que resultarão na produção de trombina e na subsequente polimerização de fibrinogênio em fibrina. Esse mesmo dano endotelial também faz com que as células endoteliais lesionadas secretem t-PA. Tal secreção é modulada pela presença de trombina, histamina, bradicinina, hipóxia e pelo aumento do tônus adrenérgico, que comumente estão presentes em situações de dano endotelial. Dispersas no plasma que permeia a malha de fibrina em formação, existem várias moléculas de plasminogênio e do t-PA que foi secretado



**Figura 1** Ativadores e inibidores fisiológicos da fibrinólise. Ativador Tecidual do Plasminogênio (t-PA); Inibidor 1 do Ativador do Plasminogênio (PAI-1); Alfa-2-antiplasmina ( $\alpha$ 2-AP); Inibidor de Fibrinólise Ativável por Trombina (TAFI).



**Figura 2** Eventos iniciais da coagulação e da fibrinólise. Plasminogênio (PLG); Ativador Tecidual do Plasminogênio (t-PA).



**Figura 3** Formação de complexo ternário entre plasminogênio, t-PA e fibrina.

pelo endotélio. As mudanças conformacionais decorrentes da polimerização da fibrina induzem a exposição de sítios que estavam previamente escondidos na estrutura tridimensional do fibrinogênio para a ligação do plasminogênio e do t-PA (fig. 2).

À medida que os sítios para sua ligação são expostos, o plasminogênio se conecta a aminoácidos lisina da estrutura peptídica do fibrinogênio; por sua vez, os pontos de ligação do t-PA encontram-se espacialmente próximos aos do plasminogênio. Os sítios primários de ligação do t-PA não envolvem resíduos de lisina, mas esse aminoácido parece ter algum papel em estabilizar a conexão deste ativador junto à malha de fibrina.<sup>5</sup>

Pelo exposto, apenas após a formação de fibrina é que ocorre a exposição dos sítios de ligação para a formação de uma tríade entre plasminogênio, t-PA e fibrina (fig. 3). O posicionamento espacial do t-PA nesse complexo o habilita a quebrar uma ponte peptídica do plasminogênio, convertendo-o em plasmina. Na ausência de fibrina, o t-PA é um péssimo ativador do plasminogênio, de maneira que só uma pequena fração da plasmina é ativada livremente na circulação. Essa capacidade de ativação, entretanto, é aumentada em cerca de 1000 vezes quando essas moléculas estão alinhadas na superfície de fibrina.

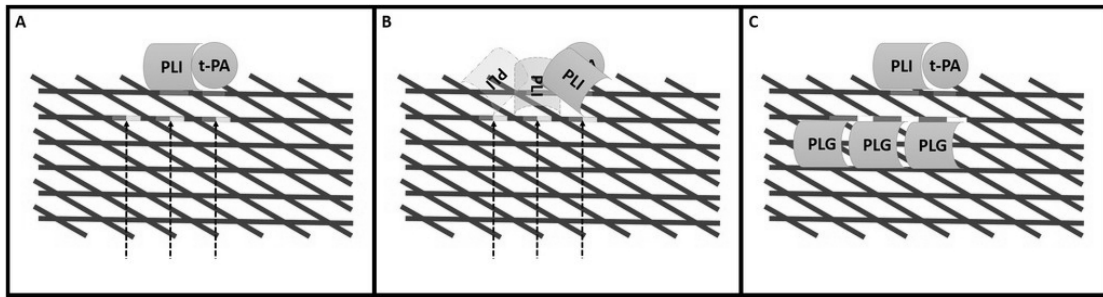
Após ser ativada, a plasmina permanece ligada ao seu sítio de ligação inicial, mas passa a quebrar várias pontes peptídicas de lisina ou de arginina em regiões próximas a ela ou em moléculas adjacentes. Ao quebrar uma ponte entre uma lisina (ou arginina) e outro aminoácido, a plasmina deixa um resíduo de lisina

(ou de arginina) exposto em uma das extremidades quebradas. Tais resíduos acabam servindo de sítio para a ligação de outras moléculas de plasminogênio que estejam próximas à malha de fibrina. Assim, a exposição dessa “área cruenta” na malha de fibrina dá ao plasminogênio acesso a múltiplos sítios de ligação, funcionando como um *feedback* positivo e aumentando de forma exponencial a velocidade da fibrinólise<sup>6</sup> (fig. 4).

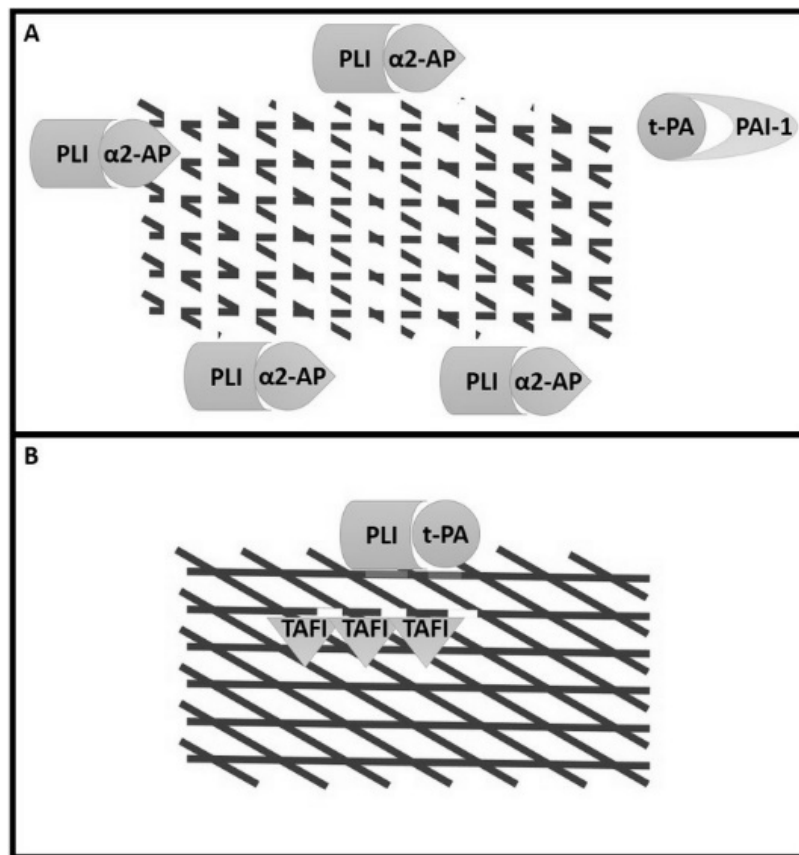
A plasmina é uma serina-protease com ampla especificidade de substratos. Nesse sentido, além de sua ação majoritária sobre a malha de fibrina, em cenários com hiperplasminemia sistêmica (descritos mais adiante), ela também é capaz de clivar e inativar os fatores V e VIII da coagulação e algumas glicoproteínas plaquetárias, o que amplia seu leque de ações deletérias na coagulação.

Enquanto estão conectados aos resíduos de lisina na superfície da fibrina, plasmina e t-PA estão relativamente protegidos da ação de inibidores endógenos ou de fármacos antifibrinolíticos, já que seus sítios de ligação estão ocupados por aquele aminoácido. Entretanto, após quebrarem múltiplas pontes de lisina (ou de arginina) próximas, as moléculas de plasmina e de t-PA se soltam da malha de fibrina e são rapidamente inativadas por seus inibidores (fig. 5).

Os principais inibidores endógenos da fibrinólise são o Inibidor de Fibrinólise Ativável por Trombina (TAFI), o Inibidor 1 do Ativador do Plasminogênio (PAI-1) e a alfa-2-Antiplasmina ( $\alpha$ 2-AP), sendo que esses dois últimos são enzimas do grupo das serpinas. As serpinas funcionam como “inibidores suicidas” que



**Figura 4** Ação dinâmica de t-PA e plasmina sobre a malha de fibrina. (A) Setas destacam pontes peptídicas (compostas por lisina e um outro aminoácido) próximas à molécula de plasmina; (B) Clivagem de várias pontes peptídicas por uma única molécula de plasmina; (C) Resíduos de lisina que compunham a ponte peptídica clivada tornam-se expostos (oferecendo um sítio de ligação para várias outras moléculas de plasminogênio, dando origem a um feedback positivo). Plasminogênio (PLG); Plasmina (PLI); Ativador Tecidual do Plasminogênio (t-PA).



**Figura 5** Controle da fibrinólise pela ação de seus inibidores após a desconexão de t-PA e de plasmina da superfície da malha de fibrina. (A) Após concluir a quebra da malha de fibrina, plasmina e t-PA se soltam para o plasma circunjacente, onde são capturados por seus inibidores ( $\alpha 2$ -AP e PAI-1, respectivamente). (B) Embora não restaure os pontos de fragmentação na fibrina, o TAFI remove os novos resíduos de lisina expostos, evitando que mais moléculas de plasminogênio se liguem e acentuem a fibrinólise (bloqueia o feedback positivo descrito anteriormente). Plasmina (PLI); Ativador Tecidual do Plasminogênio (t-PA); Inibidor 1 do Ativador do Plasminogênio (PAI-1); Alfa-2-antiplasmina ( $\alpha 2$ -AP); Inibidor de Fibrinólise Ativável por Trombina (TAFI).

formam complexos estequiométricos 1:1 e induzem alterações conformacionais de suas proteases-alvo, tornando-as irreversivelmente inativas. Posteriormente, dentro de minutos a horas, esses complexos são endocitados e depurados nos lisossomos do fígado, reduzindo assim as moléculas de proteases disponíveis para agir sobre a fibrina. O PAI-1 é produzido por hepatócitos,

adipócitos, endotélio e megacariócitos, mas os alfa-grânulos plaquetários contém 90% do PAI-1 circulante (liberados quando da ativação plaquetária na área de dano endotelial). A  $\alpha 2$ -AP também é produzida no fígado. Em situações em que a capacidade inibitória da  $\alpha 2$ -AP é exaurida (como ocorre, comumente, na trombólise farmacológica, nos sangramentos sustentados e nos

danos teciduais muito extensos), ganha destaque a ação da  $\alpha$ -2-macroglobulina como um inibidor “de resgate” da plasmina.

PAI-1 e  $\alpha$ 2-AP encontram-se dispersas no plasma que permeia a malha de fibrina, de maneira que capturam, respectivamente, as moléculas de t-PA e de plasmina, à medida que escapem da proteção que recebem enquanto estão conectadas à superfície da malha de fibrina. Além desse mecanismo de inibição, esses dois inibidores também podem ser incorporados à estrutura da malha de fibrina pelo Fator XIII (FXIII). Nessa posição, eles podem atuar preventivamente contra suas moléculas-alvo antes de elas conseguirem se ligar à superfície de fibrina (ao menos em relação à  $\alpha$ 2-AP, esse parece ser o mecanismo mais relevante do ponto de vista de ação antifibrinolítica).

Além de PAI-1 e  $\alpha$ 2-AP, recentemente, o Inibidor de Fibrinólise Ativável por Trombina (TAFI) foi identificado. Ele é uma enzima do grupo das carboxipeptidases, que catalisa a remoção de resíduos de lisina (ou de arginina) que são expostos na superfície de fibrina à medida que ela é degradada. Ao reduzir o número de sítios disponíveis para a ligação do plasminogênio à fibrina, esse inibidor suprime o *feedback* positivo na fibrinólise descrito anteriormente. O TAFI é ativado pelo complexo trombina-trombomodulina (e em menor grau pela plasmina), e, juntamente com a trombina, constitui um elo de conexão entre coagulação e fibrinólise. Quando há pouca geração de trombina (como na hemofilia ou nos distúrbios adquiridos da homeostasia), ocorre redução na atividade do TAFI, favorecendo a ocorrência de fibrinólise, redução na eficácia dos coágulos e, eventualmente, sangramento. O TAFI também é produzido primariamente pelo fígado e também está presente nos alfa-grânulos plaquetários (figs. 1 e 5).

Pelo que descrevemos, a atividade fibrinolítica é finamente regulada em vários pontos, de maneira a restringir a fibrinólise à área de deposição de fibrina e modular sua intensidade, a saber:

Restrição da geração de plasmina à superfície de fibrina, após a formação do complexo ternário fibrina-plasminogênio – t-PA. Isso evita a ocorrência de uma hiperplasminemia sistêmica, o que resultaria em fibrinogênese sistêmica ou, ainda, a *lise* de outras proteínas da coagulação pela plasmina, como os fatores V e VIII, Fator de Von Willebrand e glicoproteínas plaquetárias.

Proteção do plasminogênio e de seus ativadores quando na superfície da fibrina contra os inibidores. Isso evita que a fibrinólise seja excessivamente inibida, o que poderia resultar em complicações trombóticas.

Relativa abundância no balanço de inibidores (síntese, liberação e depuração) em relação aos ativadores.<sup>1</sup>

Papel da estrutura do coágulo em sua susceptibilidade à fibrinólise (descrito a seguir).

## Arquitetura do coágulo e fibrinólise

Independentemente da intensidade da atividade fibrinolítica, a *lise* do coágulo propriamente dita também é influenciada por qualidades intrínsecas à malha de fibrina como resistência e firmeza. Essas, por sua vez, são determinadas pelos níveis de trombina, fibrinogênio, plaquetas e FXIII.<sup>7,8</sup>

Quanto maior a concentração de trombina, mais finos são os polímeros de fibrina produzidos; o mesmo efeito é observado com concentrações crescentes de fibrinogênio.<sup>9</sup> Esses filamentos mais finos de fibrina tendem a ser quebrados mais rapidamente do que as fibras mais grossas. Por outro lado, malhas compostas por fibras mais finas são mais resistentes à *lise*, o

que é atribuído a uma maior densidade de filamentos e menor porosidade. Com poros de menor tamanho, essas malhas dificultam a difusão de solutos (como t-PA e plasminogênio) desde o plasma circunjacente até seus sítios de ligação na fibrina.<sup>10</sup>

Um dos eventos decorrentes da lesão endotelial é a ativação plaquetária, que envolve, entre outros efeitos, a ativação da glicoproteína IIb-IIIa (GPIIb-IIIa). Após ativada, essa glicoproteína de superfície pode servir de âncora para moléculas de fibrinogênio, unindo múltiplas plaquetas próximas (um processo chamado de agregação plaquetária). À medida que moléculas de fibrinogênio conectadas a plaquetas são convertidas em fibrina, essas plaquetas vão sendo incorporadas à malha de fibrina. Fisiologicamente, nas fases mais tardias da coagulação, as plaquetas ativadas contraem seu citoesqueleto. A rede intracelular de filamentos que compõe o citoesqueleto plaquetário mantém conexões com a face intracelular da GPIIb-IIIa, cuja porção extracelular é responsável pela conexão da plaqueta à malha de fibrina. Nesse sentido, quando o citoesqueleto se contrai, essa tensão é transmitida à malha de fibrina e induz grande compactação no volume do coágulo. *In vivo*, essa alteração fisiológica da arquitetura do coágulo evita a obstrução do vaso pelo trombo, fortalece a conexão do coágulo com a parede do vaso, aproxima os bordos da lesão vascular, reduz a probabilidade de fragmentação do coágulo e atenua a fibrinólise ao dificultar a difusão de plasmina aos seus sítios de ligação no interior de um coágulo mais densamente compactado.<sup>11</sup> Assim, as plaquetas parecem ter um papel protetor contra a fibrinólise ao: (I) potencializar a geração de trombina (favorecendo maior produção de FXIIIa e de TAFI); (II) liberar FXIII, PAI-1 e fibrinogênio a partir de seus grânulos; (III) retraindo o coágulo, deixando-o menos suscetível à ação da plasmina.<sup>7</sup>

Nos passos finais do processo de coagulação, ocorre a ação do fator XIIIa, catalisando a formação de pontes cruzadas entre os monômeros de fibrina adjacentes e incorporando moléculas de  $\alpha$ 2-AP, PAI-1 e TAFI à malha de fibrina. As pontes cruzadas tornam o coágulo mais denso e resistente contra fragmentação, enquanto a incorporação de inibidores à própria malha de fibrina permite que eles neutralizem t-PA e plasminogênio tão logo eles se aproximem do coágulo.

## Comportamento da fibrinólise no perioperatório

A lesão de vasos sanguíneos é uma ocorrência onipresente no perioperatório, e esse evento é capaz de ativar a coagulação e a fibrinólise. No período necessário para completar a cirurgia, o processo da coagulação se sobressai e tende a ocultar a fibrinólise que ocorre concomitantemente. Uma vez cessadas as lesões vasculares pela cirurgia, a coagulação, dentro de minutos a horas, progressivamente controla e suprime os eventos patológicos (isto é, a exposição de colágeno subendotelial) que lhe desencadearam. A partir de então, a atividade fibrinolítica – essencialmente secundária à ativação da coagulação – começa se tornar mais perceptível fisiologicamente, laboratorialmente e clinicamente.

Um dos eventos mais precoces na fibrinólise é a secreção de t-PA pelo endotélio lesionado e sua posterior ligação à malha de fibrina. Comumente, nas horas subsequentes, a mesma injúria que desencadeou a secreção de t-PA também leva à secreção de múltiplas citocinas pelos tecidos atingidos e à ativação simpática. Por sua vez, esses mediadores secretados estimulam a liberação endotelial de t-PA.<sup>12</sup> Dessa forma, a fibrinólise secundária costuma ser um processo que tende a se

prolongar por horas após a ação da coagulação, compondo um conjunto de respostas fisiológicas ao trauma tecidual. Dentro das primeiras 24 horas, à medida que o dano tecidual cessa e caem os níveis desses mediadores, a atividade fibrinolítica também recrudesce.<sup>13</sup>

Embora essa ativação orquestrada entre coagulação e fibrinólise pareça intuitiva e represente o entendimento tradicional da hemostasia, estudos recentes demonstraram que esses processos fisiológicos poderiam agir de maneira independente um do outro.<sup>14</sup> Com base nesse achado, outros autores propuseram que diferentes padrões de lesão poderiam modular a intensidade da ativação da fibrinólise: hiperfibrinólise, fibrinólise fisiológica e o “colapso fibrinolítico” (*fibrinolytic shutdown*). Nesse último padrão, haveria uma resistência à ativação da fibrinólise pelo t-PA a despeito da ativação da coagulação desencadeada pelo trauma e cuja patogênese segue indefinida.<sup>15</sup> A despeito de sua importância potencial, especialmente no que diz respeito ao uso de antifibrinolíticos sem um diagnóstico formal de hiperfibrinólise, mais estudos são necessários para definir seu papel no perioperatório.

## Fisiopatologia no perioperatório

No cenário perioperatório, as alterações do sistema fibrinolítico com maior relevância clínica são aquelas que se apresentam como excesso de fibrinólise. Nesse sentido, hiperfibrinólise pode ser definida como uma intensidade de fibrinólise que resulte em sangramento excessivo (por lise prematura da fibrina contida nos tampões hemostáticos). Esse processo pode ocorrer sistêmica ou localmente, e pode ter causa congênita ou adquirida. A hiperfibrinólise sistêmica tem sido dividida do ponto de vista clínico e mecanístico em hiperfibrinólise primária ou secundária<sup>16</sup> (fig. 6). Entretanto, como há dificuldade em definir quais níveis de fibrinólise poderiam ser considerados excessivos, é comum haver falta de uniformidade na nomenclatura entre diferentes autores, de maneira que esses mesmos fenômenos são eventualmente chamados de fibrinólise primária ou secundária,<sup>17</sup> suprimindo-se o prefixo “hiper”.

Embora, didaticamente, os subtipos de fibrinólise apresentem diferenças claras, *in vivo*, a identificação do mecanismo preponderante pode se demonstrar difícil, devido à existência de conexões fisiológicas entre eles. Assim, é comum que determinados cenários apresentem múltiplos mecanismos de hiperfibrinólise (p. ex., traumas graves e cirurgias cardíacas com CEC), dificultando o encaixe do problema numa fisiopatologia única.

### Hiperfibrinólise sistêmica primária

Hiperfibrinólise sistêmica primária ocorre nas situações em que haja um desbalanço entre ativadores e inibidores do sistema fibrinolítico (tabela 1), gerando uma atividade fibrinolítica excessiva e não vinculada a uma hiperatividade do sistema da coagulação (há uma hiperplasminemia sistêmica). A intensidade desse desbalanço e, conseqüentemente, sua relevância clínica, variam de acordo com a gravidade do quadro que lhes deu origem.

Um dos mecanismos mais relevantes para gerar um balanço pró-fibrinolítico são os estímulos que stressam o endotélio. Os mais relevantes para o contexto perioperatório são lesão

vascular, hipoperfusão, hipóxia, acidose, estase vascular e presença de substâncias vasoativas (adrenalina, vasopressina, angiotensina etc.). Quando presentes, eles estimulam as células endoteliais a secretarem certas substâncias, entre elas, o t-PA. Não raramente, vários desses estímulos estão presentes simultaneamente em pacientes críticos ou em cirurgias de grande porte, podendo favorecer algum grau de hiperfibrinólise primária.<sup>12</sup>

Em cirurgias cardíacas, algumas alterações associadas à circulação extracorpórea (descarga de adrenalina, angiotensina, vasopressina, potencial de acidose, hipóxia e hipotensão, altos níveis de calicreína e bradicinina) também favorecem a secreção endotelial de t-PA não vinculada à produção de trombina ou à ativação da coagulação. Tal desequilíbrio pró-fibrinolítico pode ser agravado pela redução dos níveis de inibidores da fibrinólise durante a CEC, que pode ser causada pela adsorção dessas proteínas ao circuito.<sup>18</sup>

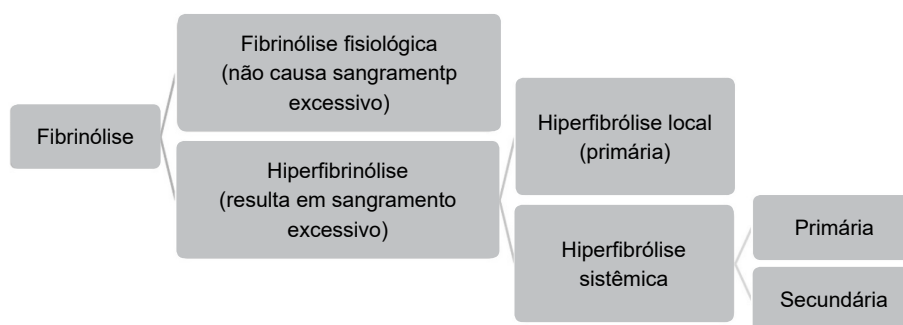
Outra via com grande relevância é a da coagulopatia aguda do trauma e choque. Ela aparenta estar intimamente relacionada ao efeito da hipoperfusão sistêmica (comumente presente nos traumas com sangramentos graves) sobre o endotélio.<sup>19</sup> As células endoteliais, sob o estresse da hipoperfusão, além da secretarem t-PA (conforme descrito previamente), aumentam a expressão de trombomodulina. Esta proteína, em combinação com a trombina produzida em decorrência das lesões teciduais, é capaz de ativar a proteína C circulante. Em seguida, a proteína C ativada tem sua ação amplificada pela proteína S e age inativando o PAI-1 (o principal antagonista do t-PA). No cenário de traumas graves, a secreção de t-PA combinada à inativação do PAI-1 se potencializa para favorecer hiperfibrinólise sistêmica primária.<sup>20</sup>

De maneira análoga, em cirurgias ortopédicas de extremidades (antebraço, mão, joelho e tornozelo), é comum o uso de torniquetes pneumáticos ou da faixa de Esmarch, que resultam em hipoperfusão do território endotelial distal à compressão. Isso induz uma liberação endotelial de ativadores da fibrinólise que, quando da liberação do torniquete, passam a circular e a agir sistemicamente até que sejam depurados pelo fígado. Em outro exemplo, nas artroplastias de quadril, o membro operado é aduzido, fletido e rodado, e especula-se que isso poderia causar um acotovelamento da porção proximal da veia femoral, resultando em um mecanismo análogo ao de um torniquete.<sup>21</sup>

Nas captações de órgãos sólidos, após a retirada dos órgãos doados, inicia-se um período de isquemia. Isto, como já explicado, impõe um estresse ao endotélio do enxerto e cuja resposta é intensa secreção de t-PA. No transplante, após a revascularização, o t-PA oriundo do órgão implantado invade a circulação do receptor, determinando um estado de intensa fibrinólise. A intensidade dessa hiperfibrinólise primária tende a ser tanto maior quanto maiores forem a massa do órgão doado e o tempo de isquemia, e quanto menores forem a capacidade de depuração hepática do receptor e a qualidade da preservação do órgão.<sup>22</sup>

### Hiperfibrinólise sistêmica secundária

Certos fenótipos de Coagulação Intravascular Disseminada (CIVD) e algumas situações de dano tecidual extenso (como em cirurgias não-cardíacas de grande porte, em cirurgias cardíacas ou em traumas graves) compartilham várias semelhanças clínicas-laboratoriais. É comum, inclusive, classificar os fenômenos



**Figura 6** Classificação proposta para a fibrinólise.

**Tabela 1** Exemplos de cenários compatíveis com hiperfibrinólise sistêmica primária

Hiperfibrinólise primária: desbalanço entre ativadores e inibidores do sistema fibrinolítico	
Desbalanço	Cenários compatíveis
Aumento na produção endotelial de ativadores (geralmente por estresse endotelial)	Descargas de adrenalina, angiotensina, vasopressina: cenários de choque, uso de drogas vasoativas, descarga elétrica Cenários com hipóxia, hipoperfusão ou acidose: choque, parada cardiorrespiratória, cirurgias com clampamento/acotovelamento vascular ou que usem torniquetes em extremidades, oclusões vasculares de origem tromboembólica, transplantes (enxertos ficam isquêmicos até que sejam implantados)
Origem não endotelial de ativadores	Administração de fármacos fibrinolíticos Órgãos para transplantes Tumores sólidos expressando t-PA ou u-PA
Não depuração de ativadores	Doença ou hipofluxo hepáticos graves Fase anepática do transplante hepático
Redução do nível dos inibidores	Doença ou hipofluxo hepáticos graves Fase anepática do transplante hepático Circulação extracorpórea Coagulopatia aguda do trauma

da coagulação que ocorrem em grandes cirurgias como sendo um subtipo de CIVD,<sup>23</sup> mas, por motivos didáticos, manteremos a distinção entre essas situações.

Em ambas as situações, há grande ativação da coagulação e deposição de fibrina no interior dos vasos; além disso, a própria trombina (que medeia a conversão de fibrinogênio em fibrina) estimula o endotélio a secretar t-PA e ativar a fibrinólise. A diferença fundamental, no entanto, é que nos grandes danos teciduais, a ativação do sistema fibrinolítico é um evento fisiológico estritamente reacional e proporcional à ativação da coagulação nos tecidos traumatizados ou operados. Na CIVD, diferentemente, o evento patológico desencadeador gera uma desregulação entre agentes pró- e anticoagulantes, podendo resultar em complicações trombóticas ou hemorrágicas, com ou sem hiperfibrinólise.<sup>20,24</sup> É válido frisar, todavia, a dificuldade em identificar, com base em parâmetros clínico-laboratoriais se há ou não um equilíbrio vigente entre coagulação e fibrinólise (isto é, se há uma CIVD ou apenas uma reação fisiológica a um dano tecidual).

As duas situações, pelo menos inicialmente, cursam com uma fibrinólise secundária fisiológica. Entretanto, em ativações da coagulação intensas e sustentadas (especialmente

quando combinadas a sangramento importante), pode ocorrer progressiva exaustão de integrantes como fibrinogênio, fatores e plaquetas. Isso fragiliza o coágulo produzido e o deixa mais suscetível à ação da fibrinólise, o que pode resultar em sangramento excessivo e caracterizar hiperfibrinólise.<sup>25</sup> Além disso, os baixos níveis séricos fisiológicos da  $\alpha_2$ -AP e seu mecanismo de ação “suicida” fazem com que ativações prolongadas da fibrinólise reduzam concentração deste que é o principal inibidor da plasmína, gerando sistemicamente um estado de hiperplasminemia relativa e predispondo o doente a hiperfibrinólise. Portanto, um mecanismo inicialmente reacional e fisiológico pode passar a ser excessivo em ativações prolongadas da coagulação (tabela 2).

A cirurgia cardíaca, além do potencial para hiperfibrinólise primária já descrito, também representa um contexto de grande ativação da coagulação. O dano cirúrgico expõe fator tecidual e ativa a via extrínseca, enquanto o contato do sangue com circuito de CEC ativa a via intrínseca. Como resultado, ambas as vias levam a algum grau de produção de trombina, mesmo na vigência de heparinização. A trombina, por sua vez, induz a secreção endotelial de t-PA, ativando o sistema fibrinolítico (fibrinólise secundária). Além disso, como já descrito, a via intrínseca é capaz de ativar o plasminogênio

**Tabela 2** Exemplos de cenários compatíveis com hiperfibrinólise sistêmica secundária

Hiperfibrinólise secundária: fragilização do coágulo e exaustão dos inibidores da fibrinólise após ativação intensa e prolongada da coagulação	
Mecanismo	Cenários compatíveis
Ativação desregulada da coagulação e em descompasso com a fibrinólise (CIVD)	Sepse Neoplasias que expressam fator tecidual (adenocarcinomas mucinosos, tumores cerebrais malignos e leucemia aguda promielocítica) Complicações obstétricas (abortamento retido, pré-eclâmpsia, embolia amniótica, placenta prévia)
Grandes danos teciduais gerando ativação sustentada e coordenada da coagulação e da fibrinólise	Traumas graves Cirurgias não cardíacas de grande porte Cirurgias cardiovasculares de grande porte Hemorragia pós-parto (descolamento prematuro da placenta, atonia ou ruptura uterina, placenta prévia, acretismo placentário)

diretamente ou favorecer sua ativação via t-PA e u-PA, resultando igualmente em fibrinólise secundária.

Outro cenário que costuma envolver hiperfibrinólise primária e secundária é na coagulopatia aguda do trauma e choque.<sup>24</sup> O mecanismo de hiperfibrinólise primária foi exposto anteriormente, enquanto a fibrinólise secundária aconteceria fisiologicamente em consequência à ativação da coagulação causada pelo trauma tecidual.<sup>20</sup> Nesse sentido, cirurgias eletivas com dano tecidual extenso, como as de coluna ou de quadril, também parecem envolver um mecanismo de ativação prioritariamente secundária da fibrinólise.

Certos tipos de câncer, especialmente os adenocarcinomas mucinosos, as neoplasias hematológicas e os tumores cerebrais malignos apresentam risco elevado de complicações trombóticas.<sup>26</sup> Esses tumores podem cursar com expressão anômala de fator tecidual na superfície das células neoplásicas. Isso causa uma ativação patológica e desregulada da coagulação (CIVD), comumente acompanhada por parâmetros laboratoriais de hiperfibrinólise secundária.<sup>27</sup>

Em certas causas de hemorragia pós-parto, como na atonia uterina ou no descolamento prematuro de placenta, há uma grande ativação fisiológica da coagulação com o intuito de tamponar os pontos de ruptura endotelial e que costuma ser acompanhada de fibrinólise secundária. Em outras complicações obstétricas, como abortamento retido, pré-eclâmpsia e embolia amniótica, há ativação *desregulada* da coagulação em decorrência da liberação de quantidades maciças de substâncias pró-coagulantes na circulação, culminando com CIVD e hiperfibrinólise secundária.

### Hiperfibrinólise local

Em outro mecanismo relevante para o perioperatório, não há hiperplasminemia e nem hiperfibrinólise sistêmicas. Trata-se de uma hiperfibrinólise localizada e que possui natureza essencialmente primária. Ela é decorrente da manipulação cirúrgica ou traumática de tecidos ricos em ativadores da fibrinólise (t-PA e u-PA), causando a liberação local dessas substâncias.<sup>28</sup> É o que parece ocorrer em cirurgias otorrinolaringológicas, buco-maxilo-faciais ou em cirurgias envolvendo o trato gênito-urinário, como prostatectomias e miomectomias (tabela 3).

Desta maneira, lesões de certos tecidos podem desencadear hiperfibrinólise localizada, dissolvendo trombos no local da le-

são e eventualmente causando sangramentos excessivos, mas sem cursar com marcadores laboratoriais sistêmicos de hiperfibrinólise.<sup>2,29</sup> Devido a dificuldades metodológicas na investigação experimental da atividade fibrinolítica em nível capilar, a magnitude do impacto desse mecanismo *in vivo* é meramente presuntiva,<sup>30</sup> com base na redução de sangramento em certos sítios após o uso de antifibrinolíticos em pacientes que apresentavam parâmetros de fibrinólise sistêmica normais.<sup>31</sup>

Por fim, é importante frisar que o conteúdo desta seção é apenas uma compilação de situações com potencial para apresentar hiperfibrinólise perioperatória e que podem ser de interesse do anestesiológico. Assim, a mera existência de uma situação compatível com fibrinólise excessiva não implica necessariamente em relevância clínica nem em necessidade de tratamento.

### Indicações de antifibrinolíticos versus mecanismos de hiperfibrinólise

O uso perioperatório de antifibrinolíticos pode ser analisado seguindo a classificação fisiopatológica da fibrinólise proposta na seção anterior.<sup>2</sup>

Originalmente, os antifibrinolíticos foram desenvolvidos para uso em situações que cursavam com um desbalanço entre ativadores e inibidores do sistema fibrinolítico, resultando em atividade fibrinolítica excessiva sistemicamente que era documentada por exames laboratoriais.<sup>32,33</sup> Nesse sentido, situações que cursam com hiperfibrinólise sistêmica primária, como as exemplificadas na seção anterior, podem ser consideradas a indicação clássica desses fármacos.

A hiperfibrinólise local também é de natureza tipicamente primária e constitui outra aplicação tradicional desses medicamentos;<sup>34</sup> entretanto, por constituir um mecanismo limitado às áreas traumatizadas ou operadas, esse subtipo de hiperfibrinólise dá espaço para o uso tópico dos antifibrinolíticos. A eficácia dessa forma de administração parece ser semelhante àquela alcançada com o uso sistêmico<sup>35</sup> e, por produzir níveis plasmáticos até 70% menores que doses equivalentes por via intravenosa,<sup>36</sup> o uso tópico teoricamente traria consigo um menor potencial para efeitos adversos sérios.

Durante 30 a 40 anos após seu desenvolvimento, os antifibrinolíticos foram usados para tratar os dois mecanismos de hiperfibrinólise descritos acima e demonstraram eficácia e segurança em reduzir sangramentos. Paralelamente, nesse mesmo



**Tabela 3** Exemplos de cenários compatíveis com hiperfibrinólise local

Hiperfibrinólise localizada: trauma ou cirurgia em tecidos ricos em ativadores da fibrinólise (t-PA e u-PA), causando sua liberação local	
Tecidos	Cenários de sangramento com potencial contribuição de fibrinólise localizada
Endotélio dos vasos nas leptomeninges e no plexo coroide	Ressangamentos pós-hemorragia subaracnoide TCE
Mucosa de boca e nariz	Cirurgias de meningiomas Adenoidectomia Tonsilectomia Cirurgias da cavidade oral Rinoplastia e outras cirurgias endoscópicas nasais
Olhos (endotélio do canal de Schlemm)	Extração dentária em pacientes hemofílicos ou com Doença de von Willebrand Hifema traumático Trauma ocular
Mucosa do esôfago e do estômago	Hemorragia digestiva alta
Trato gênito-urinário	Cirurgias em próstata, útero, ovário e bexiga
Mucosa retal	Hemorragia digestiva baixa em pacientes com Doença de Crohn ou Retocolite Ulcerativa

período, cresceu a percepção acerca dos efeitos deletérios de sangramentos e de transfusões. Diante disto, na virada do século, alguns autores começaram a avaliar o emprego profilático desses fármacos, isto é: sem diagnóstico de hiperfibrinólise vigente, sem a ocorrência de um sangramento que fosse atribuível a ela e sem desequilíbrios presumidos na ativação ou na inibição da fibrinólise, seja local ou sistemicamente.<sup>37</sup> O objetivo alegado era meramente o de reduzir sangramento ao atenuar deliberadamente a ação fisiológica da fibrinólise secundária e, conseqüentemente, aumentar a eficiência dos coágulos.

Quando o equilíbrio fibrinolítico está mantido, uma fibrinólise em intensidade fisiológica ocorre secundariamente à ativação da coagulação decorrente do trauma tecidual. Conforme expusemos anteriormente, à medida que o dano cirúrgico e/ou o sangramento se prolongam, ocorre de maneira sistêmica uma exaustão progressiva da inibição endógena da fibrinólise, além de uma fragilização da estrutura do coágulo. Como consequência, em cirurgias associadas a extensos danos teciduais e/ou graves hemorragias, é possível que uma fibrinólise inicialmente fisiológica posteriormente passe a atuar patologicamente, agravando o sangramento (hiperfibrinólise sistêmica secundária).

A base lógica para o uso profilático de antifibrinolíticos consiste em reduzir artificialmente a fibrinólise fisiológica, resultando em menos sangramento e menor depleção de fatores, fibrinogênio e plaquetas. Com isso, consegue-se evitar ou retardar o desenvolvimento de um estado de hiperplasminemia, quando a ação desses medicamentos passaria, então, a ser terapêutica.

O uso profilático de antifibrinolíticos, ao agir atenuando um mecanismo estritamente fisiológico, implica em um potencial teórico de induzir desequilíbrios na hemostasia (como eventos tromboembólicos, por exemplo). Diversas descrições de trombose concomitante ao uso de antifibrinolíticos já foram publicadas, o que levou vários autores a considerarem certas populações como contraindicações relativas ao uso profilático: pacientes com histórico de eventos tromboembólicos ou com predisposição a eles, pacientes com comorbidades cardíacas, hepáticas e renais ou doentes com alterações na coagulação.<sup>38</sup> Nesses casos, portanto, recomenda-se individualizar a avaliação dos riscos de eventuais complicações trombóticas em comparação aos riscos associados a grandes sangramentos e transfusões maciças.

Por outro lado, estudos com metodologia mais robusta, como ensaios clínicos e metanálises, têm consistentemente demonstrado eficácia e segurança no uso profilático de antifibrinolíticos no perioperatório dentro de uma extensa faixa de doses.<sup>39</sup> Essa margem terapêutica aparentemente ampla embasou diretrizes que sugerem o uso profilático desses medicamentos em quaisquer cirurgias com previsão de perda sanguínea acima de 500 mL.<sup>40</sup>

No entanto, em relação aos ensaios clínicos avaliando antifibrinolíticos, duas ressalvas são importantes: (I) suas amostras não foram calculadas para detectar elevações na incidência de eventos trombóticos, e sim para detectar diferenças em desfechos relativos a sangramento e transfusão; (II) a maior parte deles excluiu pacientes com as contraindicações relativas mencionadas anteriormente.<sup>38</sup> Por esse motivo, a segurança desses fármacos nos pacientes excluídos dos ensaios clínicos é pouco conhecida. Recentemente, metanálises avaliando alguns estudos que incluíram esses pacientes demonstraram que a incidência de efeitos adversos foi similar àqueles que os excluíram,<sup>41-43</sup> trazendo à tona questionamentos sobre a necessidade de exclusão desses doentes nos ensaios. Os resultados favoráveis em eficácia e segurança no uso profilático dos antifibrinolíticos fizeram com que esses medicamentos passassem a ocupar um papel central em programas de conservação sanguínea, como o Patient Blood Management.<sup>44</sup>

Por fim, é válido frisar que o uso terapêutico dos antifibrinolíticos, isto é, destinado a tratar uma fibrinólise diagnosticada laboratorialmente ou um sangramento atribuído a ela (qualquer que seja o mecanismo fisiopatológico subjacente), não se submete às contraindicações citadas anteriormente.

## Grandes ensaios recentes

Na última década, centenas de ensaios avaliaram antifibrinolíticos para atenuar sangramentos (estacadamente o Ácido Tranexâmico – TXA). Alguns deles, devido a sua robustez metodológica e grande amostragem, acabaram trazendo relevantes impactos à prática clínica corrente.

Em pacientes vítimas de trauma e com (ou em risco de) sangramento significativo – indicado por pressão sistólica menor que 90 mmHg e/ou frequência cardíaca maior que 110 bati-

mentos por minuto – o ensaio CRASH-2<sup>45</sup> demonstrou que o TXA seria capaz de reduzir as mortalidades geral e por sangramento, desde que administrado em até 3 horas desde o trauma. Por sua vez, o estudo CRASH-3<sup>46</sup> avaliou o efeito do TXA sobre o sangramento intracraniano após trauma crânioencefálico (foram excluídos pacientes que apresentavam sangramento extracraniano importante). Seus resultados, quando combinados a dados oriundos de outros ensaios semelhantes, demonstraram que o TXA é seguro neste cenário e reduz mortes relacionadas ao trauma crânioencefálico, quando administrado dentro do mesmo lapso temporal indicado pelo CRASH-2.

Ao avaliar o TXA após sangramento intracraniano espontâneo, o ensaio TICH-2<sup>47</sup> demonstrou redução na expansão do hematoma e na mortalidade precoce, muito embora não tenha havido melhora no estado funcional dos pacientes após 90 dias do evento. É válido destacar, entretanto, que a maioria dos pacientes só recebeu TXA mais de 3 horas após o início do quadro.

Estudos recentes consolidaram o papel do TXA na hemorragia relacionada ao parto, tanto de maneira terapêutica como profilática. O ensaio WOMAN<sup>48</sup> avaliou o impacto desse medicamento quando do diagnóstico de hemorragia pós-parto (sangramento acima de 500 mL em partos vaginais ou de 1000 mL em partos cesarianos ou aqueles capazes de induzir instabilidade hemodinâmica). Nestas pacientes, quando o TXA foi administrado em até 3 horas desde o parto, houve redução na mortalidade por sangramento e na demanda por laparotomia para controle de sangramento. Ainda no âmbito obstétrico, o ensaio TRAAP<sup>49</sup> avaliou o uso profilático de TXA no parto vaginal, logo depois da habitual administração de ocitocina. Neste trabalho, o uso profilático do antifibrinolítico não reduziu a incidência do desfecho primário adotado (sangramento pós-parto acima de 500 mL). Em nenhum dos ensaios mencionados nesta seção houve aumento na incidência de eventos tromboembólicos nos pacientes que receberam TXA.

## Conclusões

A despeito de sua importância, informações sobre os mecanismos de funcionamento normal e patológico da fibrinólise no perioperatório estavam fragmentadas e subvalorizadas na literatura. Por este motivo, acreditamos que a compilação aqui apresentada contempla uma lacuna fundamental de conhecimento para o diagnóstico presuntivo e para o manejo da fibrinólise perioperatória. Além disso, ao compreender o racional fisiopatológico por trás das indicações de antifibrinolíticos – sejam elas terapêuticas ou profiláticas – o anestesiológista amplia o seu rol de informações para decidir criticamente acerca do risco-benefício desses fármacos.

## Conflitos de interesse

Os autores declaram não haver conflitos de interesse.

## Referências

- Mutch N, Booth NA. Plasminogen activation and regulation of fibrinolysis. In: Marder VJ, Aird WC, Bennett JS, Schulman S, White GCI, editors. *Hemostasis and Thrombosis: Basic Principles and Clinical Practice*. 6<sup>th</sup> ed. Philadelphia, PA: Lippincott Williams & Wilkins; 2013. p. 314-33.
- Stewart DB, Marder VJ. Therapy with antifibrinolytic agents. In: Marder VJ, Aird WC, Bennett JS, Schulman S, White GCI, editors. *Hemostasis and Thrombosis: Basic Principles and Clinical Practice*. 6<sup>th</sup> ed. Philadelphia, PA: Lippincott Williams & Wilkins; 2013. p. 918-30.
- Sniecinski RM, Chandler WL. Activation of the hemostatic system during cardiopulmonary bypass. *Anesth Analg*. 2011;113:1319-33.
- Bronisz M, Rosc D, Bronisz A, et al. The role of intrinsic fibrinolytic system activation in pathogenesis of hemostasis disturbances in hemodialyzed patients with chronic renal failure. *Ren Fail*. 2004;26:223-9.
- Longstaff C, Thelwell C, Williams SC, et al. The interplay between tissue plasminogen activator domains and fibrin structures in the regulation of fibrinolysis: kinetic and microscopic studies. *Blood*. 2011;117:661-8.
- Hoylaerts M, Rijken DC, Lijnen HR, et al. Kinetics of the activation of plasminogen by human tissue plasminogen activator. Role of fibrin. *J Biol Chem*. 1982;257:2912-9.
- Katori N, Tanaka KA, Szlam F, et al. The effects of platelet count on clot retraction and tissue plasminogen activator-induced fibrinolysis on thrombelastography. *Anesth Analg*. 2005;100:1781-5.
- Dirkmann D, Gortlinger K, Gisbertz C, et al. Factor XIII and tranexamic acid but not recombinant factor VIIa attenuate tissue plasminogen activator-induced hyperfibrinolysis in human whole blood. *Anesth Analg*. 2012;114:1182-8.
- yan EA, Mockros LF, Weisel JW, et al. Structural origins of fibrin clot rheology. *Biophys J*. 1999;77:2813-26.
- Collet JP, Park D, Lesty C, et al. Influence of fibrin network conformation and fibrin fiber diameter on fibrinolysis speed: dynamic and structural approaches by confocal microscopy. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2000;20:1354-61.
- Collet JP, Montalescot G, Lesty C, et al. Disaggregation of in vitro preformed platelet-rich clots by abciximab increases fibrin exposure and promotes fibrinolysis. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2001;21:142-8.
- Francis CW, Marder VJ. Physiologic regulation and pathologic disorders of fibrinolysis. *Hum Pathol*. 1987;18:263-74.
- Blanie A, Bellamy L, Rhayem Y, et al. Duration of postoperative fibrinolysis after total hip or knee replacement: a laboratory follow-up study. *Thromb Res*. 2013;131:e6-e11.
- Chin TL, Moore EE, Moore HB, et al. A principal component analysis of postinjury viscoelastic assays: clotting factor depletion versus fibrinolysis. *Surgery*. 2014;156:570-7.
- Moore HB, Moore EE, Gonzalez E, et al. Hyperfibrinolysis, physiologic fibrinolysis, and fibrinolysis shutdown: the spectrum of postinjury fibrinolysis and relevance to antifibrinolytic therapy. *J Trauma Acute Care Surg*. 2014;77:811-7.
- Kolev K, Longstaff C. Bleeding related to disturbed fibrinolysis. *Br J Haematol*. 2016;175:12-23.
- Weisel JW, Litvinov RI. Mechanisms of Fibrinolysis and Basic Principles of Management. In: Saba HI, Roberts HR, editors. *Hemostasis and thrombosis: practical guidelines in clinical management*. Hoboken, NJ: John Wiley & Sons, Ltd; 2014. p. 169-85.
- Despotis G, Eby C, Lublin DM. A review of transfusion risks and optimal management of perioperative bleeding with cardiac surgery. *Transfusion (Paris)*. 2008;48(1 Suppl):2S-30S.
- Kaczynski J, Wilczynska M, Fligelstone L, et al. The pathophysiology, diagnosis and treatment of the acute coagulopathy of trauma and shock: a literature review. *Eur J Trauma Emerg Surg*. 2015;41:259-72.
- Cap A, Hunt BJ. The pathogenesis of traumatic coagulopathy. *Anaesthesia*. 2015;70 Suppl 1:96-101.
- Eriksson BI, Hultman E, Martinell S, et al. Regional fibrinolysis following total hip replacement. *Thromb Res*. 1991;62:441-7.

22. Bakker CM, Metselaar HJ, Groenland TN, et al. Increased tissue-type plasminogen activator activity in orthotopic but not heterotopic liver transplantation: the role of the anhepatic period. *Hepatology*. 1992;16:404-8.
23. Wada H, Matsumoto T, Yamashita Y. Diagnosis and treatment of disseminated intravascular coagulation (DIC) according to four DIC guidelines. *J Intensive Care*. 2014;2:15.
24. Gando S, Wada H, Thachil J, et al. Differentiating disseminated intravascular coagulation (DIC) with the fibrinolytic phenotype from coagulopathy of trauma and acute coagulopathy of trauma-shock (COT/ACOTS). *J Thromb Haemost*. 2013;11:826-35.
25. Weiskopf RB. The use of recombinant activated coagulation factor VII for spine surgery. *Eur Spine J*. 2004;13 Suppl 1:S83-8.
26. Falanga A, Marchetti M, Vignoli A. Coagulation and cancer: biological and clinical aspects. *J Thromb Haemost*. 2013;11:223-33.
27. Caine GJ, Stonelake PS, Lip GY, et al. The hypercoagulable state of malignancy: pathogenesis and current debate. *Neoplasia*. 2002;4:465-73.
28. Weitz JI. Overview of Hemostasis and Thrombosis. In: Hoffman R, Benz Jr EJ, Silberstein LE, Heslop H, Weitz JI, Anastasi J, editors. *Hematology: Basic Principles and Practice*. 6<sup>th</sup> ed. Philadelphia, PA: Saunders/Elsevier; 2013. p. 1774-83.
29. Bachmann F. Disorders of fibrinolysis and use of antifibrinolytic agents. In: Beutler E, Lichtman MA, Coller BS, Kipps TJ, Seligsohn U, editors. *Williams Hematology*. 6<sup>th</sup> ed. New York: McGraw-Hill; 2001. p. 1829-40.
30. Basu HK. Fibrin degradation products in sera of women with normal menstruation and menorrhagia. *Br Med J*. 1970;1:74-5.
31. Koh SC, Singh K. The effect of levonorgestrel-releasing intrauterine system use on menstrual blood loss and the hemostatic, fibrinolytic/inhibitor systems in women with menorrhagia. *J Thromb Haemost*. 2007;5:133-8.
32. Von Kaulla KN, Kaye H, von Kaulla E, et al. Changes in blood coagulation before and after hepatectomy or liver transplantation in dogs and man. *Arch Surg*. 1966;92:71-9.
33. Gans H, Krivit W. Problems in hemostasis during open-heart surgery. III. Epsilon aminocaproic acid as an inhibitor of plasminogen activator activity. *Ann Surg*. 1962;155:268-76.
34. Sack E, Spaet TH, Gentile RL, et al. Reduction of postprostatectomy bleeding by epsilon-aminocaproic acid. *N Engl J Med*. 1962;266:541-3.
35. Montroy J, Hutton B, Moodley P, et al. The efficacy and safety of topical tranexamic acid: A systematic review and meta-analysis. *Transfus Med Rev*. 2018;32:165-78.
36. Wong J, Abrishami A, El Beheiry H, et al. Topical application of tranexamic acid reduces postoperative blood loss in total knee arthroplasty: a randomized, controlled trial. *J Bone Joint Surg Am*. 2010;92:2503-13.
37. Neilipovitz DT, Murto K, Hall L, et al. A randomized trial of tranexamic acid to reduce blood transfusion for scoliosis surgery. *Anesth Analg*. 2001;93:82-7.
38. Gerstein NS, Brierley JK, Windsor J, et al. Antifibrinolytic Agents in Cardiac and Noncardiac Surgery: A Comprehensive Overview and Update. *J Cardiothorac Vasc Anesth*. 2017;31:2183-205.
39. Ker K, Prieto-Merino D, Roberts I. Systematic review, meta-analysis and meta-regression of the effect of tranexamic acid on surgical blood loss. *Br J Surg*. 2013;100:1271-9.
40. Klein AA, Arnold P, Bingham RM, et al. AAGBI guidelines: the use of blood components and their alternatives 2016. *Anaesthesia*. 2016;71:829-42.
41. Khair S, Perelman I, Yates J, et al. Exclusion criteria and adverse events in perioperative trials of tranexamic acid in cardiac surgery: a systematic review and meta-analysis. *Can J Anaesth*. 2019;66:1240-50.
42. Yates J, Perelman I, Khair S, et al. Exclusion criteria and adverse events in perioperative trials of tranexamic acid: a systematic review and meta-analysis. *Transfusion (Paris)*. 2019;59:806-24.
43. Sampaio AM, Guimaraes GMN, Medeiros GP, et al. [Efficacy and safety of antifibrinolytics in oncological surgery: a systematic review and meta-analysis]. *Rev Bras Anesthesiol*. 2019;69:484-92.
44. Schoettker P, Marcucci CE, Casso G, et al. Revisiting transfusion safety and alternatives to transfusion. *Presse Med*. 2016;45(7-8 Pt 2):e331-40.
45. CRASH-2 trial collaborators. Effects of tranexamic acid on death, vascular occlusive events, and blood transfusion in trauma patients with significant haemorrhage (CRASH-2): a randomised, placebo-controlled trial. *Lancet*. 2010;376:23-32.
46. The CRASH-3 trial collaborators. Effects of tranexamic acid on death, disability, vascular occlusive events and other morbidities in patients with acute traumatic brain injury (CRASH-3): a randomised, placebo-controlled trial. *Lancet*. 2019;394:1713-23.
47. Sprigg N, Flaherty K, Appleton JP, et al. Tranexamic acid for hyperacute primary IntraCerebral Haemorrhage (TICH-2): an international randomised, placebo-controlled, phase 3 superiority trial. *Lancet*. 2018;391:2107-15.
48. WOMAN Trial Collaborators. Effect of early tranexamic acid administration on mortality, hysterectomy, and other morbidities in women with post-partum haemorrhage (WOMAN): an international, randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet*. 2017;389(10084):2105-16.
49. Sentilhes L, Winer N, Azria E, et al. Tranexamic Acid for the Prevention of Blood Loss after Vaginal Delivery. *N Engl J Med*. 2018;379:731-42.