

Universidade Federal do Rio Grande do Sul  
Faculdade de Medicina  
Programa de Pós-Graduação em Medicina: Ciências Médicas

**USO DO ÁCIDO TRANEXÂMICO EM ADENOTONSILECTOMIA EM  
CRIANÇAS**

Marília Ribeiro Brum

Orientador: Prof. Dr. José Faibes Lubianca Neto

DISSERTAÇÃO DE MESTRADO

Porto Alegre

2011

Universidade Federal do Rio Grande do Sul  
Faculdade de Medicina  
Programa de Pós-Graduação em Medicina: Ciências Médicas

**USO DO ÁCIDO TRANEXÂMICO EM ADENOTONSILECTOMIA EM  
CRIANÇAS**

Marília Ribeiro Brum

Orientador: Prof. Dr. José Faibes Lubianca Neto

Dissertação apresentada como requisito parcial para obtenção do título de Mestre em Medicina, à Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Programa de Pós-Graduação em Ciências Médicas.

**DISSERTAÇÃO DE MESTRADO**

Porto Alegre

2011

**B893u** Brum, Marília Ribeiro  
Uso do ácido tranexâmico em adenotonsilectomia em crianças /  
Marília Ribeiro Brum ; orient. José Faibes Lubianca Neto. – 2011.  
92 f.

Dissertação (mestrado) - Universidade Federal do Rio Grande do  
Sul. Faculdade de Medicina. Programa de Pós-Graduação em  
Medicina: Ciências Médicas. Porto Alegre, BR-RS, 2011.

1. Adenoidectomia 2. Tonsilectomia 3. Criança 4. Hemorragia 5.  
Complicações pós-operatórias 6. Ácido tranexâmico I. Lubianca Neto,  
José Faibes II. Título.

NLM: WS 280

Catálogo Biblioteca FAMED/HCPA

Um leigo pensaria que, para criar, é preciso aguardar a inspiração. É um erro. Não que eu queira negar a importância da inspiração. Pelo contrário, considero-a uma força motriz, que encontramos em toda a atividade humana. Essa força, porém, só desabrocha quando algum esforço a põe em movimento, e esse esforço é o trabalho.+

*Igor Feodorovitch Stravinski*

## SUMÁRIO

AGRADECIMENTOS.....	5
ABREVIATURAS.....	7
RESUMO .....	8
ABSTRACT.....	9
INTRODUÇÃO .....	10
REVISÃO DA LITERATURA.....	12
1. Adenotonsilectomia .....	12
1.1 Histórico .....	12
1.2 Epidemiologia .....	13
1.3 Indicações.....	15
1.4 Técnicas Cirúrgicas .....	22
1.5 Complicações.....	26
1.5.1 Hemorragia .....	31
1.5.2 Mortalidade.....	35
1.6 Tratamentos Adjuvantes.....	36
2. Ácido Tranexâmico.....	39
2.1 Farmacocinética.....	40
2.2 Indicações .....	41
OBJETIVOS.....	47
REFERÊNCIAS DA REVISÃO DA LITERATURA .....	48
ARTIGO .....	64
CONSIDERAÇÕES GERAIS.....	877
ANEXOS .....	888
ANEXO 1.....	888
ANEXO 2.....	89
ANEXO 3.....	90

## AGRADECIMENTOS

Esta dissertação é a convergência entre o aprimoramento científico que adquiri ao longo da pós-graduação e o apoio e carinho que sempre encontrei em meus familiares e mestres.

Agradeço ao Programa de Pós-Graduação em Ciências Médicas por ter me proporcionado tantas oportunidades que eu sequer esperava.

Ao meu orientador Prof. Dr. José Faibes Lubianca Neto que nutre contagiante entusiasmo pela medicina baseada em evidências, há muitos anos me inspirando.

Ao Prof. Dr. Geraldo Druck SantoAnna, pelo convívio e incentivo profissional.

Aos meus colegas e amigos Eduardo Homrich Granzotto e Maurício Schreiner Miura, cujo apoio foi determinante para o desenvolvimento desta dissertação.

À médica Samantha Fernandez de Castro e a acadêmica de medicina Graziella Moraes Machado pela dedicação, perseverança e companheirismo na coleta dos dados.

Aos anestesistas do Serviço de Anestesiologia Pediátrica e funcionários do bloco cirúrgico do Hospital da Criança Santo Antônio pela colaboração imprescindível na execução do projeto.

À farmacêutica Lucélia Lima e colaboradores da Farmácia Industrial do Complexo Hospitalar Santa Casa, pela adaptação em suas rotinas para que a randomização e manipulação dos tratamentos fossem possíveis.

Aos médicos residentes do Serviço de Otorrinolaringologia do Complexo Hospitalar Santa Casa Chênia Blessmann, Eduardo Atkinson, Joel Lavinsky, Luciana Oppermann, Márcio Broliato e Renata Drummond e aos ex-residentes Patrícia Ogando e Person de Souza, pelo apoio na seleção e acompanhamento dos pacientes.

À Maria Regina, que fazendo o seu trabalho com brilhantismo, ética e afeto, acompanha meu crescimento pessoal e profissional.

À minha família, multiplicada, que está intimamente envolvida em todas minhas conquistas.

Ao Rafael, que esteve constantemente ao meu lado nos momentos de imersão neste trabalho, me mostrando a cada dia o verdadeiro significado do companheirismo.

## ABREVIATURAS

AC . antes de Cristo

AINE . antiinflamatórios não esteróides

DC . depois de Cristo

EACA . -ácido aminocapróico

GABHS . estreptococo -hemolítico do grupo A

HPT . hemorragia pós-tonsilectomia

IAH . índice de apnéia e hipopnéia

IC . intervalo de confiança

mL . mililitros

PAMBA . ácido p-amino-meilbenzóico

RC . razão de chances

RR . risco relativo

SAHOS . síndrome da apnéia e hipopnéia obstrutiva do sono

## RESUMO

Objetivos: Tonsilectomia, com ou sem adenoidectomia, é um dos procedimentos cirúrgicos mais comuns na otorrinolaringologia pediátrica. Sangramento é uma potencial complicação. Foi avaliada a eficácia do ácido tranexâmico intravenoso na redução do volume de sangramento intra-operatório em crianças que submetidas a adenotonsilectomia. O desfecho secundário foi incidência de sangramento imediato e sangramento ao longo de dez dias de pós-operatório.

Delineamento do estudo: Ensaio clínico randomizado duplo-cego.

Materiais e métodos: Noventa e cinco crianças de ambos sexos entre quatro e doze anos de idade que foram submetidas a adenotonsilectomia foram alocadas para receber ácido tranexâmico intravenoso na pré-operatório e oito e dezesseis horas do período pós-operatórios. O volume de sangramento foi medido em mililitros (mL) ao final do procedimento.

Resultados: Não houve redução estatisticamente significativa no volume de sangramento com o uso de ácido tranexâmico (média  $\pm$  desvio padrão, 135,13  $\pm$  71,44 [ácido tranexâmico] versus 158,21  $\pm$  88,09 [placebo]; P = 0,195). Não foi observada diferença na incidência de hemorragia nos dez dias de pós-operatório.

Conclusão: Não há benefício no uso de ácido tranexâmico para redução de sangramento no período de transoperatório de adenotonsilectomia em crianças. Mais estudos são necessários para avaliar o benefício de ácido tranexâmico na hemorragia pós-operatória.

## ABSTRACT

Objectives / Hypothesis: Tonsillectomy, with or without adenoidectomy, is one of the most common surgical procedures in pediatric otolaryngology. Bleeding is a potential complication. We evaluated the efficacy of intravenous tranexamic acid in reducing intraoperative bleeding volume in children who underwent adenotonsillectomy. The secondary outcome was the incidence of immediate bleeding and bleeding to the tenth day.

Study Design: Double-blind, randomized clinical trial.

Methods: Ninety-five children of both sexes between four and twelve years of age who underwent adenotonsillectomy were allocated to receive intravenous tranexamic acid in the preoperative and at the eight and the sixteenth hours of the postoperative periods. Bleeding volume was measured in milliliters (mL) at the end of the procedure.

Results: There was no statistically significant reduction in bleeding volume with the use of tranexamic acid (mean  $\pm$  standard deviation,  $135.13 \pm 71.44$  [tranexamic acid] versus  $158.21 \pm 88.09$  [placebo];  $P = 0.195$ ). No difference was observed in the incidence of postoperative bleeding in the ten postoperative days.

Conclusions: There is no benefit in the use of tranexamic acid for reducing bleeding during the transoperative period of adenotonsillectomy in children. More studies are required to evaluate the benefit of tranexamic acid in postoperative bleeding.

## INTRODUÇÃO

Tonsilectomia, com ou sem adenoidectomia, é uma das cirurgias de grande porte mais realizada em crianças(1). Suas indicações melhor fundamentadas na literatura são síndrome da apnéia e hipopnéia obstrutiva do sono (SAHOS)(2) e faringotonsilites de repetição(3). Várias técnicas cirúrgicas estão disponíveis. Tradicionalmente, a cirurgia é realizada mediante dissecação a frio, com bisturi, tesoura ou alça(4).

Apesar de ser um procedimento relativamente simples, pode apresentar complicações imediatas, tardias e a longo prazo(5). Sangramento relacionado ao procedimento é reconhecido como uma complicação grave, que pode evoluir ao óbito desde as primeiras descrições de tonsilectomias. A hemorragia pós-tonsilectomia (HPT) tem uma incidência estimada de 2 a 4%, sendo responsável pela maioria dos óbitos(6). Muitos fatores de risco estão relacionados ao aumento das taxas de HPT como idade, volume de sangramento intra-operatório, faringotonsilites recorrentes(7) e técnicas cirúrgicas %quentes+(4). Outras complicações são intercorrências anestésicas, dor de garganta, náuseas e vômitos e desidratação(5). Muitas medidas preventivas e terapêuticas vêm sendo avaliadas, na tentativa de minimizar a morbidade associadas ao procedimento.

O ácido tranexâmico é um anti-fibrinolítico sintético que possui alta afinidade a receptores localizados na superfície do plasminogênio. Uma vez que esta ligação ocorre o plasminogênio não é convertido em plasmina, e, assim, não interage com a fibrina, que se mantém estável. A formação defectiva ou dissolução rápida da fibrina está associada a quadros de

sangramento(8). O uso do ácido tranexâmico vem sendo freqüentemente estudado em procedimentos cardíacos(9), ortopédicos(10), ginecológicos(11) e urológicos(12), com resultados predominantemente favoráveis.

A cavidade oral possui alta concentração de ativadores de plasminogênio mas baixa concentração de seus inibidores(13). Acredita-se que os sangramentos pós-operatórios desta região possam estar envolvidos com a atividade fibrinolítica, inibida pelo ácido tranexâmico(8). Porém, os estudos recentes disponíveis avaliando seu uso em cirurgias orais se restringem a pacientes com distúrbios da coagulação submetidos principalmente a extrações dentárias(14). Seu efeito nas adenotonsilectomias não é avaliado desde 1977, quando dois ensaios-clínicos foram publicados. Um destes estudou uma amostra de adultos, sem descrever padronização de técnica cirúrgica e anestésica e sem utilização de placebo pelo grupo controle(15). O outro avaliou crianças, sem descrição das características demográficas da amostra de pacientes e mensurando indiretamente o volume de sangramento intra-operatório(16).

Assim, não há na literatura médica um ensaio-clínico metodologicamente adequado para auxiliar na tomada de decisão frente ao uso do ácido tranexâmico para redução de sangramento intra e pós-operatório em adenotonsilectomia em crianças.

## REVISÃO DA LITERATURA

### 1. Adenotonsilectomia

#### 1.1 Histórico

A primeira descrição da remoção das tonsilas palatinas remete à medicina hindu próximo ao ano 1000 AC, já com a percepção do risco de hemorragia fatal(17). No primeiro século DC, Aulus Cornelius Celsus, médico romano, descreveu a remoção de tonsilas inflamadas com o dedo ou uso de um bisturi rudimentar nos casos mais difíceis, realizando lavagem da loja tonsilar com vinagre ou suco de confrei para redução do sangramento pós-operatório(17, 18). Já no segundo século DC, Galeno descreveu o uso de um laço para a cirurgia e, em 490 DC Aëtius de Amida, preocupado com a possibilidade de hemorragia associada ao procedimento, sugere que o tratamento da inflamação das tonsilas deve ser clínico, reservando sua remoção como última alternativa (17). Paul de Aegina, em 625 DC também descreveu sua técnica para cirúrgica recomendando gargarejo pós-operatório com água fria ou oxicato e, na presença de sangramento, uso de decocção morna de silvas, rosas e folhas de murta(19).

Durante vários anos, antes da introdução da anestesia, diversas técnicas e diferentes materiais foram utilizados para a remoção das tonsilas, sempre objetivando um procedimento rápido e com a menor chance de sangramento. Após 1846, com a introdução do uso do éter

como anestésico por Morton, cirurgias mais lentas e cuidadosas foram sendo realizadas(18).

A primeira adenoidectomia é creditada a Wilhelm Meyer, no final do século XIX em Copenhagen, com comprovada importância clínica no tratamento da obstrução nasal e perda auditiva(20). Nesta mesma época, foram publicados os primeiros estudos com o uso dos chamados métodos quentes para tonsilectomia(17).

## 1.2 Epidemiologia

Tonsilectomia com ou sem adenoidectomia é um dos procedimentos mais comumente realizado em crianças. Nos Estados Unidos em 1996 foi realizado um levantamento nacional da prevalência desta cirurgia, que demonstrou taxa estimada de 287.000 crianças abaixo de 15 anos. Oitenta e seis vírgula quatro por cento foram submetidas à adenotonsilectomia e 13,6% à tonsilectomia apenas(21). Observa-se grande variabilidade nas taxas de cirurgia entre diferentes países e mesmo entre regiões de um mesmo país. Estimou-se que em 1998 a taxa de tonsilectomia com ou sem adenoidectomia em crianças no Canadá foi de 19/10.000, contrastando com a taxa observada na Irlanda do Norte, de 118/10.000. Esta diferença pode estar relacionada a diferenças culturais, mas a ausência de um consenso aceito universalmente deve ter um papel importante(22) .

Também foi observada grande variação temporal nas frequências das (adeno)tonsilectomias. Dados do *National Hospital Discharge*

*Survey* dos Estados Unidos de 1977 a 1989 mostraram uma redução de mais de duas vezes nas taxas de adenotonsilectomia neste período, uniformemente entre os sexos e faixas etárias(23). Rosenfeld e Green também descreveram declínio nas taxas de adenotonsilectomias entre 1978 e 1986(24). Na Holanda e na Inglaterra diminuição na indicação cirúrgica entre as décadas de 70 e 80, sendo que a partir de 1991 houve um aumento na taxa total nos dois países(22). Um estudo norte-americano também apontou para um aumento nos índices de realização de (adeno)tonsilectomias após a década de 80, demonstrando que de 1970 a 2005 a taxa de incidência dobrou na população estudada(25).

Erickson et al avaliaram o perfil epidemiológico de 8106 pacientes de zero a 29 anos submetidos à tonsilectomia com ou sem adenoidectomia entre janeiro de 1970 e dezembro de 2005, observando incidência bimodal na distribuição de idade. O primeiro pico ocorreu entre 5 e 8 anos de idade, em meninos e meninas. O segundo pico, entre 17 e 21 anos, foi determinado por aumento acentuado nos procedimentos realizados na população feminina. Da mesma forma, uma proporção maior de pacientes do sexo feminino foi submetidas à tonsilectomia em relação à adenotonsilectomia, sendo que as doenças infecciosas foram indicação cirúrgica mais freqüente nas mulheres do que nos homens(25). Distribuição semelhante foi encontrada por Mattila et al, que descreveram três picos de freqüência nas tonsilectomias: de 5 a 6 anos, de 14 a 16 anos e próximo aos 20 anos, sendo este último predominante no sexo feminino(26) e Derkay, que observou pico de

incidência entre 5 e 8 anos e predomínio do sexo feminino nos pacientes entre 9 e 19 anos(25).

Uma coorte populacional conduzida na Dinamarca avaliou a incidência e o perfil epidemiológico das tonsilectomias realizadas na população dinamarquesa residente no país de janeiro de 1980 a dezembro de 2001. Ao total, 6,3 milhões de pessoas foram seguidas por 106,9 milhões pessoas-ano. Foram realizadas 153.212 cirurgias sendo 69% antes dos 20 anos de idade. Dois picos de incidência foram observados: o primeiro aos 4 anos, com as taxas em meninos superando as em meninas (9,7 e 6,9/ 1000 pessoas-ano, respectivamente), e o segundo na adolescência, entre 16 e 17 anos, onde as taxas entre os sexos se inverteram (3,1 no sexo masculino e 8,6 no sexo feminino). A adenoidectomia foi realizada conjuntamente em aproximadamente 30% das tonsilectomias(27).

### 1.3 Indicações

As indicações para (adeno)tonsilectomia podem ser divididas em indicações absolutas e relativas. As indicações absolutas são aquelas que se relacionam com maior risco de morbidade ou mortalidade. Indicações relativas são aquelas que interferem com a qualidade de vida ou implicam em risco de morbidade moderada. Essa interpretação deve ser dada dentro do contexto das necessidades de cada paciente e considerada no contexto do risco associado ao procedimento(28).

Dentre as indicações relacionadas à obstrução de via aérea alta secundária à hiperplasia (adeno)tonsilar estão a síndrome da apnéia obstrutiva do sono (SAHOS), disfagia, distúrbios de fala e alterações dentofaciais. Nas indicações infecciosas, temos faringotonsilite recorrente, tonsilite crônica, abscesso peritonsilar, estado de carreador de estreptococo, tonsilite hemorrágica e halitose. Menos freqüente que estas, há a indicação por suspeita de neoplasia(1)

Ao longo do tempo e com o surgimento dos antibióticos, as indicações cirúrgicas foram sendo gradualmente modificadas. Anteriormente, infecções de repetição ou infecção crônica constituíam a principal indicação para adenotonsilectomia(29), responsáveis por até 88,4% dos casos operados em 1970 em uma região dos Estados Unidos(25). Com o passar dos anos, hiperplasia adenotonsilar com suas conseqüências clínicas (principalmente SAHOS), se tornou a mais freqüente indicação(29).

*SAHOS*: A principal causa de SAHOS na população pediátrica é hiperplasia adenotonsilar, que pode obstruir a via aérea durante a diminuição do tônus muscular relacionada ao sono. O pico de incidência de SAHOS ocorre entre os 3 e 8 anos de idade, refletindo o período típico de aumento das tonsilas palatinas e de adenóide(30).

Brietzke et al publicaram metanálise das séries publicadas até 2004 avaliando o sucesso da adenotonsilectomia em pacientes com até 18 anos de idade, com SAHOS e sem comorbidades. Foram incluídos 14

estudos, totalizando 355 pacientes. A taxa de pacientes que obtiveram sucesso no tratamento foi de 82,9% (IC 95% 76,2 . 89,5%,  $P < 0,001$ ), com redução no IAH de 13,92 eventos por hora (IC 95% 10,05 . 17,79 eventos por hora,  $P < 0,001$ )(30).

Em 2009, Friedman et al publicaram outra metanálise, com os mesmos estudos mas atualizada com os estudos publicados entre 2004 e 2008 e incluindo a avaliação do desempenho da cirurgia para o tratamento de SAHOS em crianças obesas. Ao total, 23 estudos foram elegíveis. A taxa de sucesso geral obtida com o procedimento cirúrgico foi de 66,3% (IC 95% 57,5 . 74,1%,  $P < 0,0001$ ). A variação média no IAH correspondeu a uma redução de 12,4 eventos por hora após a cirurgia (IC 95% 10,7 . 14,2 eventos por hora,  $P < 0,0001$ ), com uma diminuição média de 11,7 nas crianças sem complicações contra 22,0 nas crianças complicadas ( $P < 0,0001$ ). Ainda assim, houve diferença significativa ( $P < 0,0001$ ) entre as taxas de sucesso alcançadas nos pacientes sem complicações (73,8%) quando comparados aos pacientes complicados (SAHOS severa, obesidade mórbida ou idade inferior a 3 anos - 38,7%)(2).

Estudos de avaliação de qualidade de vida mostram melhora significativa nos escores após a cirurgia. DeSerres et al relataram diminuição média de 2,3 para 0,8 pontos ( $P < 0,001$ ) no escore de questionário doença-específico previamente validado (*Impact of Obstructive Sleep Disorders In Child Quality Of Life*) em crianças com SAHOS após adenotonsilectomia(31).

Tais dados sugerem que a efetividade da adenotonsilectomia em crianças para diminuição da gravidade da SAHOS é alta, com melhora sintomática e polissonográfica, representando uma escolha terapêutica de primeira linha na maioria das crianças acometidas. Sua efetividade diminui em pacientes obesos, mas ainda assim proporciona uma melhora significativa no IAH(2).

*Disfagia:* Hiperplasia adenotonsilar pode ocasionar disfagia para líquidos por alteração no fechamento velofaríngeo, com regurgitação nasal. Também pode alterar a fase faríngea da deglutição, ocasionando disfagia para sólidos. Má coordenação entre respiração e deglutição pode ser observada em casos de hiperplasia adenoideana(1). Adenotonsilectomia poderia trazer benefício para os pacientes com disfagia associada a déficit de crescimento(1), mas não existem estudos comparativos que sustentem esta indicação.

*Fala:* Hiperplasia adenotonsilar pode estar associada a voz hipernasal, por insuficiência velofaríngea, e hiponasal, por diminuição no fluxo aéreo nasal(1). Salami et al avaliaram através de estudo caso-controle em amostra de 40 crianças submetidas a adenotonsilectomia nove parâmetros objetivos de qualidade vocal, todos com melhora significativa ( $P < 0,05$ ) após o tratamento cirúrgico(32).

*Anormalidades dentofaciais:* Obstrução nasal crônica associada à hiperplasia adenotonsilar pode ocasionar crescimento descendente da mandíbula e reposicionamento da língua criando um espaço aéreo oral maior, levando a aumento na dimensão vertical da face e ângulo gonial.

A ausência de contato entre a língua e o palato causa estreitamento da abóbada palatina e conseqüentemente mordida cruzada posterior. Apesar desta relação entre obstrução nasal e face longa ser claramente observada, a relação causa-efeito está ainda mal documentada em humanos, principalmente pela grande variabilidade nos desfechos dos estudos disponíveis(1). Peltomäki sugere que, após adenotonsilectomia, o crescimento mandibular pode ser normalizado, com reposicionamento da língua à posição normal, mas sem alterações na dimensão vertical da face(33).

*Faringotonsilite Recorrente:* Remoção das tonsilas para prevenção de infecção estreptocócica e suas complicações foi amplamente realizada até a década de 50. Com o surgimento dos antibióticos, a indicação de tonsilectomia para faringotonsilite reduziu consideravelmente, mas permanece tema de discussão e controvérsia(34). Também se observa melhor planejamento metodológico na literatura disponível sobre o assunto a partir de 1970(1). Em 2009 foi publicada uma metanálise comparando adenotonsilectomia e conduta expectante para tratamento de tonsilite aguda recorrente ou crônica. Três ensaios clínicos preencheram os critérios de elegibilidade(35-37). Foi observado que o tratamento cirúrgico reduz o número de episódios de dor-de garganta de qualquer intensidade (diferença média -1,4, IC 95% -1,74 - -1,07) e de intensidade moderada a forte (diferença média -0,2, IC 95% -0,32 - -0,08), assim como o número de dias com dor-de-garganta (diferença média -4,7, IC 95% -8,14 - -1,25)(3). Também há evidência de melhora

na qualidade de vida das crianças com tonsilites recorrentes submetidas à adenotonsilectomia, com melhora significativa em escores de questionários validados(38). Ainda assim, é importante observar que Paradise et al realizaram dois ensaios clínicos . um com critérios rígidos de diagnóstico e documentação das tonsilites(35) e outro com critérios menos rígidos(36). Como o benefício encontrado no primeiro estudo foi maior, sugere-se que a melhor resposta ao tratamento cirúrgico deve ser observada nos pacientes que preenchem os %Critérios *Paradise*+: a) sete ou mais episódios em um ano; b) cinco ou mais episódios em dois anos; c) três ou mais episódios em três anos. Cada episódio deve ser documentado por médico e ter necessitado tratamento com antibiótico quando infecção estreptocócica comprovada ou suspeita. Outro estudo que avaliou 300 crianças com sintomas leves a moderados de infecções tonsilares de repetição, alocadas para cirurgia ou acompanhamento clínico, observou que o tratamento cirúrgico nestas crianças aumenta os custos relacionados ao tratamento sem no entanto resultar em uma melhora clínica significativa(39). Portanto, a decisão terapêutica nos pacientes com tonsilites de repetição deve basear-se na relação custo-benefício individualizada(3).

*Tonsilite Crônica*: Definida como dor-de-garganta por mais de três meses acompanhada de inflamação tonsilar. Estudos sugerem a presença de biofilmes nas tonsilas cronicamente inflamadas, justificando a baixa resposta ao uso de antibióticos(40, 41). Neste caso, tonsilectomia pode ser considerada uma alternativa razoável, porém não

existem ensaios clínicos que avaliem medidas terapêuticas nestes pacientes (1).

*Abscesso Peritonsilar:* Quanto a eficácia da tonsilectomia para prevenção de abscesso peritonsilar de repetição, há apenas estudos retrospectivos disponíveis. A recorrência destes abscessos é de 10 a 15%, demonstrando que tonsilectomia não deve ser indicada após drenagem adequada de um único episódio. Tonsilectomia pode ser uma alternativa terapêutica em crianças não cooperativas com história de dois ou mais episódios de tonsilite aguda no ano anterior, pois nestes casos a recorrência pode alcançar 30%(1).

*Carreador de Estreptococo:* De 5 a 40% dos pacientes expostos a GABHS tornam-se portadores assintomáticos. Porém, apenas 3,5% dos portadores propagam doença clínica a seus familiares. Tratamento com clindamicina e rifampicina deve ser realizado em grupos especiais como história familiar de febre reumática, história pessoal de glomerulonefrite, contaminação familiar, surto escolar de GABHS, manipulação ocupacional de alimentos ou trabalhadores de hospitais. Nos casos refratários à antibioticoterapia, tonsilectomia pode ser considerada(1).

*Tonsilite Hemorrágica:* Séries de casos mostram que episódios agudos podem ser bem controlados com hemostasia e suporte. Em casos de recorrência, pacientes não cooperativos ou com redução nos níveis de hematócrito ou hemoglobina a tonsilectomia pode ser necessária(1).

*Halitose:* Várias causas podem colaborar para a ocorrência de halitose. Entre elas estão restos alimentares e de bactérias retidos nas criptas adenotonsilares ou na língua e tonsilas linguais, doença periodontal, infecção nasossinusal, corpo estranho e refluxo gastroesofágico. Apesar de sugerir-se tonsilectomia para os casos de halitose persistente mesmo com todas as possíveis causas investigadas e tratadas e na presença de criptas tonsilares profundas(42), não há ensaios clínicos que sustentem sua aplicação(1).

*Assimetria Tonsilar e Suspeita de Neoplasia:* Muitos casos de assimetria tonsilar ao exame físico devem-se não à diferença no tamanho das tonsilas, mas à sua posição dentro da loja tonsilar. Uma série de 47 crianças operadas por assimetria demonstrou que em 51% dos casos a tonsila aumentada era na verdade igual (36%) ou menor (15%) que a tonsila contralateral(43). Estudos comparando a evolução clínica de pacientes com assimetria tonsilar sugerem que a suspeita de malignidade deve ser considerada se sinais e sintomas como adenopatia maior que 3 cm, disfagia, sudorese noturna, febre(44) ou aumento rápido, em até 6 semanas, da tonsila comprometida(45) forem observados. Nestes casos, a tonsilectomia deve ser realizada(1).

#### 1.4 Técnicas Cirúrgicas

Muitas técnicas cirúrgicas estão disponíveis hoje para a realização da (adeno)tonsilectomia. O desenvolvimento destas técnicas e os avanços tecnológicos relacionados ao procedimento cirúrgico devem-se

à busca de menor morbidade cirúrgica, como menor tempo de recuperação, de redução da dor e de sangramento. Ainda não há consenso sobre os méritos relativos de cada método(46). A técnica considerada padrão varia ao redor do mundo. Na Alemanha, a dissecação *à frio* é a mais utilizada, enquanto nos Estados Unidos o eletrocautério é considerado, de modo geral, técnica padrão. A escolha da técnica deve considerar o tipo de equipamento disponível, custo, tempo cirúrgico e experiência do cirurgião(47).

As chamadas técnicas *à frio* utilizam instrumentos metálicos para dissecação romba da tonsila palatina ou adenóide. Os métodos *à quente* utilizam instrumentos geradores de calor para realizar a dissecação(4).

*Dissecação a frio:* Muitas vezes denominada como técnica tradicional, pois é utilizada desde os primeiros relatos cirúrgicos até hoje em dia. A técnica tradicional de adenoidectomia envolve remoção do tecido linfóide com cureta específica e hemostasia mediante compressão com gaze(4). A tonsilectomia é realizada através de dissecação romba com tesoura, alça e/ou bisturi também com hemostasia mediante compressão com gaze e, na presença de pontos sangrantes, sutura dos vasos(4).

*Diatermia monopolar:* A ablação de tecidos com o eletrocautério monopolar ocorre pela introdução de uma corrente elétrica entre o dois eletrodos colocados distantes um ao outro no paciente. O eletrodo em contato com o tecido dissocia as moléculas de ar ou água em íons carregados eletricamente, resultando em aquecimento dos fluidos intra e extracelular, danificando células teciduais locais e adjacentes(46, 48,

49). O calor gerado pelo eletrodo alcança temperaturas altas (400 a 600 °C) e baseia-se no princípio da coagulação obliterativa, onde a concentração do calor permite a redução de fluxo sanguíneo local e conseqüente controle do sangramento intra-operatório simultânea à dissecação(4, 46). Estas características proporcionam um procedimento rápido com pouco sangramento trans-operatório(49).

*Diatermia bipolar:* O princípio de funcionamento do eletrocautério bipolar é o mesmo do monopolar, porém com o uso de instrumento de duas extremidades, pinça ou tesoura, onde estão localizados os dois eletrodos(46). O uso de diatermia bipolar também implica em menor perda sangüínea que o uso de sutura, porém o tempo cirúrgico despendido é maior em relação ao uso de diatermia monopolar(49).

*Radiofreqüência:* A ablação por radiofreqüência pode ser utilizada para redução do tecido tonsilar (tonsilotomia). Utiliza-se energia de radiofreqüência com variação de fluxo elétrico com corrente alternada, que proporciona um aumento na temperatura tecidual de 60 a 90°C com desnaturação protéica e resposta inflamatória aguda. Com a inflamação local ocorre necrose dos tecidos em 72 horas, com fibrose tecidual secundária após 10 dias(48).

*Coblação:* Coblação (*cold ablation*) utiliza corrente elétrica para romper os tecidos, como o eletrocautério. Porém a energia de radiofreqüência é aplicada aos tecidos através de um meio condutivo (solução salina ou gel), gerando temperaturas mais baixas (40 a 70°C) e um campo de aplicação mais preciso. Assim, o dano secundário aos tecidos adjacentes é menor e a cicatrização local mais rápida(4, 46, 48).

*Laser:* A vaporização obtida com o uso de laser para ablação tecidual pode ser utilizada na (adeno)tonsilectomia. Os lasers utilizados para este fim são dióxido de carbono (CO<sub>2</sub>) e KTP (*potassium-titanyl-phosphate* - KTP/532)(50). O laser KTP possui propriedades de coagulação melhores que o laser CO<sub>2</sub>, pois é seletivamente absorvido pela hemoglobina. O uso de laser nas (adeno)tonsilectomias está associado a cicatrização retardada da ferida operatória(51).

*Bisturi harmônico:* O bisturi harmônico realiza desnaturação protéica com tamponamento e coagulação de vasos sanguíneos através de vibração ultrassônica, que transfere energia mecânica com rompimento das ligações de hidrogênio terciárias nos tecidos. O corte realizado com o bisturi harmônico é mecânico, associado à fragmentação cavitacional gerada pelo movimento vibratório(48). Sua aplicação gera variação menor de temperatura (entre 50 a 100°C) que o eletrocautério, apresentando as mesmas vantagens da coablação em relação a este método. Uma vantagem do bisturi harmônico é a melhor visibilidade cirúrgica, já que, diferente do eletrocautério e da coablação, seu uso não gera fumaça(46).

*Microdebridador:* O microdebridador é um instrumento cirúrgico mecânico que utiliza uma lâmina giratória com rotação de alta frequência para cortar e extrair o tecido, sendo utilizado para realizar tonsilotomia (ou tonsilectomia intracapsular) com remoção de aproximadamente 95% do tecido tonsilar. Como não há exposição dos músculos faríngeos pela preservação da cápsula, acredita-se que a morbidade associada a este procedimento seja menor(52, 53), porém há possibilidade de

recrescimento das tonsilas por tratar-se de um procedimento subtotal(46).

*Coagulação com plasma de argônio:* O uso da coagulação com plasma de argônio permite dissecação e hemostasia com o mesmo instrumento, como os demais métodos quentes. Baseia-se na condução de um feixe de plasma de argônio ionizado entre um eletrodo e a superfície do tecido. A profundidade da coagulação é limitada a aproximadamente 2 mm, minimizando a lesão da mucosa adjacente(54).

### 1.5 Complicações

Apesar de ser um procedimento relativamente simples, complicações relacionadas à (adeno)tonsilectomia podem ocorrer desde o período peri-operatório até meses ou anos após o procedimento(5). Mesmo com o aperfeiçoamento das técnicas anestésica e cirúrgica tornando o procedimento mais seguro, ainda existe o potencial para sérias seqüelas e até mesmo morte(55).

*Complicações Primárias:* Complicações primárias correspondem àquelas que ocorrem nas primeiras 24 horas da adenotonsilectomia, tanto trans quanto pós-operatórias(5).

As principais complicações relacionadas ao período trans-operatório estão relacionadas ao procedimento anestésico e à técnica cirúrgica. Deslocamento de dentes frouxos, luxação da articulação têmporo-mandibular, extubação acidental ou acotovelamento do tubo

endotraqueal podem ocorrer com a manipulação do abridor de boca(5). Sangramento trans-operatório persistente secundário à adenoidectomia pode resultar de remoção incompleta do tecido adenoideano ou lesão da parede posterior da faringe(55). Sangramentos tonsilares são menos freqüentes com o uso do eletrocautério, porém sua utilização pode ocasionar outras complicações intra-operatórias, como queimaduras e combustão do tubo endotraqueal, e pós-operatórias, como aumento da dor. Para prevenir a combustão com o uso do eletrocautério pode-se reduzir o conteúdo de oxigênio no gás inspirado e posicionar uma gaze úmida na hipofaringe evitando, assim, escape de ar(5). A aplicação de gaze úmida tamponando a hipofaringe também diminui a chance da laringoespasma ou aspiração relacionadas à presença de sangue e secreção nesta região(55).

Dor de garganta ocorre em quase todos pacientes após a cirurgia, associada ou não à otalgia, e com gravidade crescente com a idade(55). A dor pós-operatória também é mais intensa quando utilizada dissecação com eletrocautério monopolar(56). Náuseas e vômitos também são comuns, e podem levar à desidratação quando intensos, em geral devido ao uso de narcóticos para controle da dor. O controle inadequado da dor, por sua vez, também pode levar à desidratação por baixa ingestão de líquidos(5). Edema cirúrgico local pode levar à obstrução tubária funcional e, conseqüentemente, otite média com efusão pós-operatória(5).

Edema pulmonar secundário ao alívio súbito da obstrução respiratória crônica compensada pode ocorrer durante a cirurgia ou nas

primeiras horas de pós-operatório. Teoriza-se que o edema ocorra pela transudação de fluido ao interstício pulmonar causado pelo rápido aumento na pressão hidrostática pulmonar relacionada ao aumento da pressão intratorácica com a intubação orotraqueal ou remoção da adenóide e tonsilas(5, 55).

Embora raro, enfisema subcutâneo cervical pós-adenotonsilectomia também foi relatado, com gravidade variando desde casos auto-limitados até aqueles associados à disfunção respiratória grave, mediastinite ou fascíte necrozante cervical(57).

*Complicações Tardias:* Definem-se como complicações tardias aquelas ocorridas entre 24 horas e duas semanas de pós-operatório. Neste período podem ocorrer sangramentos (chamados de secundários), que representam a forma mais comum de hemorragia pós-(adeno)tonsilectomia. Estes sangramentos ocorrem geralmente entre o 5º e o 10º dia pós-operatório, como resultado da separação prematura da ferida operatória produzindo retração em pequenos vasos superficiais e formação de coágulos. Infecções do leito tonsilar e desidratação podem precipitar o quadro(5).

Hipernasalidade pós-operatória pode ocorrer e geralmente há resolução espontânea em até 8 semanas. Infecções pulmonares também podem manifestar-se neste período, resultantes de atelectasia ou aspiração(5).

São complicações tardias raras relatadas: trombose de veia jugular, síndrome de Griesel (subluxação atlanto-axial) de apresentação tardia e osteomielite cervical(57).

*Complicações a Longo Prazo:* São complicações incomuns, que ocorrem após 2 semanas de pós-operatório(5).

Estenose nasofaríngea secundária ao trauma cirúrgico ou infecção local pode ocorrer, pela cicatrização circunferencial da faringe na região do anel de Weldeyer(5, 55). O uso de técnica cirúrgica meticulosa, principalmente se utilizado eletrocautério, pode minimizar o risco desta complicação(5).

Alterações no paladar como consequência ao dano do nervo glossofaríngeo podem ser observadas, já que o nervo se localiza próximo ao pólo inferior, podendo ser lesado em tentativas de controle de sangramento ou lesão térmica. A recuperação depende do processo cicatricial e da regeneração das fibras, porém é lenta e em geral incompleta(55).

Síndrome de Eagle ou ossificação do ligamento estilohióideo pode se apresentar muitos meses ou até anos após (adeno)tonsilectomia, com dor facial e disfagia. A base fisiopatológica do quadro é pouco compreendida, mas séries de casos têm mostrado resolução completa dos sintomas após encurtamento cirúrgico do processo estilóide(5, 57).

*Complicações em Populações Especiais:* Pacientes com fissura palatina têm maior chance de desenvolver insuficiência velofaríngea no pós-operatório. Para evitar esta complicação, deve-se estar atento à possibilidade de fenda submucosa, buscando alterações no exame físico que sugiram sua presença(55).

A síndrome de Griesel (ou subluxação atlanto-axial) ocorre especialmente em pacientes com Síndrome de Down e mucopolissacaridoses, pela frouxidão ligamentosa observada nestes pacientes. Quando não reconhecida e tratada, pode levar a séria morbidade e mortalidade, pela compressão da medula espinhal com seqüelas neurológicas irreversíveis. Acredita-se que o processo inflamatório relacionado à cirurgia cause descalcificação do corpo vertebral de C1 e relaxamento do ligamento espinhal transverso anterior. O paciente apresenta-se com dor cervical persistente e limitação a movimentação do pescoço. Recomenda-se radiografia pré-operatória para a população de risco, e naqueles com instabilidade documentada, avaliação neurocirúrgica pré-operatória(55, 58).

A doença de Von Willebrand é a discrasia sanguínea hereditária mais comum, seguida pelas Hemofilias A e B. O reconhecimento destas doenças é importante para que uma avaliação hematológica possa ser realizada no pré-operatório. Para identificação de pacientes não diagnosticados, deve ser realizada anamnese detalhada sobre a história pessoal e familiar de sangramento, reservando a avaliação laboratorial para os casos de suspeita clínica de coagulopatia(55).

A obesidade infantil aumenta significativamente o risco de complicações pós-(adeno)tonsilectomia. Crianças obesas apresentam maior necessidade de oxigênio no pós-operatório e mais episódios de obstrução de via aérea alta pós-indução e pós-anestesia(59). Os responsáveis devem estar cientes destes riscos no pré-operatório, assim como do potencial de distúrbio do sono persistente após a cirurgia(58).

### 1.5.1 Hemorragia

Hemorragia está entre as complicações mais comuns da (adeno)tonsilectomia, sendo responsável pela maioria das fatalidades associadas ao procedimento(7). Sua incidência varia na literatura, sendo relatadas taxas de 0 a 20%(60).

Assim como as demais complicações relacionadas a (adeno)tonsilectomia, a HPT pode ser classificada em primária (quando ocorre nas primeiras 24 horas de pós-operatório) e secundária (após 24 horas do procedimento). Sangramentos primários são atribuíveis a má técnica cirúrgica e à reabertura de pequenos vasos. Sangramentos secundários estão relacionados a afrouxamento da ferida operatória e usualmente ocorrem entre o quinto e décimo dia pós-operatório(6, 7).

Na tentativa de predizer o risco de sangramento pós-operatório, Myssiorek e Alvi avaliaram, retrospectivamente, 1138 pacientes. A incidência de hemorragia pós-(adeno)tonsilectomia (HPT) encontrada foi de 3%. Destes, 89% foram hemorragias secundárias. Os fatores de risco observados foram idade acima de 11 anos ( $P < 0,0001$ ), indicação cirúrgica por tonsilite crônica ( $P < 0,00001$ ), sangramento trans-operatório acima de 50 mL ( $P < 0,00001$ ), pressão arterial média pós-operatória acima de 100 mmHg ( $P < 0,0001$ ) e frequência cardíaca pós-operatória abaixo de 100 batimentos por minuto ( $P < 0,001$ )(7).

A incidência sazonal das HPT foi avaliada em estudo retrospectivo de 256.799 tonsilectomias realizadas ao longo de 5 anos. Encontrou-se variação na proporção de pacientes com sangramento de volume suficiente para reintervenção cirúrgica entre os meses do ano ( $P = 0,005$ ). A distribuição das HPT demonstrou incidência bimodal, com picos no verão e inverno em relação à primavera e ao outono. A estação com maiores índices de HPT foi o verão ( $P= 0,01$ )(61).

Pacientes com coagulopatias são considerados grupo de risco para HPT(62). Na tentativa de estabelecer o diagnóstico destas doenças, muitos médicos solicitam coagulograma de rotina na avaliação pré-operatória de tonsilectomias e/ou adenoidectomia(58). Porém, relatos conflitantes sobre a utilidade destes exames na predição de HPT são encontrados. Krishna e Lee calcularam, através de uma metanálise de 3384 pacientes avaliados em estudos prospectivos, a sensibilidade (8%), especificidade (97%) e valores preditivo positivo (10%) e negativo (97%) destes exames. A taxa de HPT nos pacientes com testes de coagulação anormais foi de 8,7% (IC 95% 1,5% - 15,9%) contra 3,3% (IC 95% 2,5% - 4,1%) nos pacientes com testes dentro dos limites da normalidade, sem diferença significativa entre os dois grupos pela sobreposição dos intervalos de confiança. Os autores observam que, como a sensibilidade encontrada foi baixa, o coagulograma não apresenta desempenho adequado para ser utilizado como teste de rastreamento(6).

Assim, sugere-se que a avaliação com testes de coagulação deve ser reservada para pacientes com diagnóstico estabelecido ou história sugestiva de distúrbios da coagulação ou nas situações em que a história não estiver disponível(63, 64).

Um balanço prospectivo das tonsilectomias realizadas entre 2003 e 2004 na Inglaterra e Irlanda do Norte foi realizado pelo *The Royal College of Surgeons of England*. Um total de 33.683 tonsilectomias foi avaliado. Em 27% destas também foi realizada adenoidectomia. A indicação mais freqüente foi tonsilite aguda recorrente, em 75% dos casos. As técnicas utilizadas foram classificadas em dissecação fria (hemostasia com gaze e/ou sutura), dissecação fria (hemostasia com cautério monopolar), dissecação fria (hemostasia com cautério bipolar), cautério monopolar, cautério bipolar, tesoura bipolar, coablação e %outras+. HPT ocorreu em 3,5% dos pacientes, sendo destes 86% sangramentos secundários. Foi observado um aumento no risco de HPT com a idade, com uma razão de chances (RC) de 1,02 (IC 95% 1,02 - 1,03) por ano. Obstrução faríngea como indicação cirúrgica mostrou-se fator protetor para HPT, em relação à indicação cirúrgica mais freqüente (tonsilites recorrentes) com RC 0,46 (IC 95% 0,33 - 0,63). O risco relativo para HPT foi calculado para cada técnica, utilizando regressão logística para ajuste de possíveis fatores de confusão e utilizando-se a técnica de dissecação fria com hemostasia com gaze/sutura como referência. Todas as demais técnicas apresentaram risco significativo de HPT

secundária quando comparadas à técnica de referência. As taxas ajustadas para HPT quando uma técnica quente foi utilizada para dissecação e hemostasia (diatermia ou coablação) foram de 2,4 a 3,2 vezes maiores que no grupo em que foi utilizada técnica fria. Quando a técnica quente foi utilizada apenas para hemostasia, a taxa de PTH foi 1,5 vezes maior que no grupo em que apenas a técnica fria foi utilizada(4).

Em relação à técnica utilizada na (adeno)tonsilectomia, outros estudos não confirmaram os achados do *National Prospective Tonsillectomy Audit*, não encontrando diferença nas taxas de HPT entre técnicas frias e quentes(65-71). Porém, os estudos observacionais prévios são, em sua maioria, retrospectivos, e os estudos randomizados são de amostras pequenas ou apresentam limitações metodológicas importantes(56).

Dois estudos avaliaram o efeito da dieta pós-operatória nos índices de sangramento secundário. Cook et al randomizaram 150 pacientes em três grupos: dieta sólida, pastosa ou sem recomendação dietética(72). Hall e Broodsky randomizaram 92 crianças para duas recomendações pós-operatórias distintas: restrita, com limitação de atividade física e dieta líquida e/ou pastosa e restrita, indicando retorno às atividades e à dieta normal conforme a tolerância da criança(73). Em nenhum dos estudos foi observada diferença nas taxas de HPT secundária entre os grupos.

### 1.5.2 Mortalidade

A incidência de óbito relacionada à adeno(tonsilectomia) varia de 1 caso em 10.000(74) a 1 caso em 28.700 cirurgias(75). Porém, já foram relatadas séries de 40.000(76) e 150.000(77) procedimentos cirúrgicos sem mortes. Fatalidades são raramente relatadas, refletindo a real mortalidade associada ao procedimento ou a sub-documentação dos casos(78, 79). Hemorragia pós-operatória é a principal causa de óbito, seguida pelas complicações anestésicas(55). Séries de casos recentes têm demonstrado que as hemorragias secundárias estão mais freqüentemente associadas aos desfechos letais(79, 80).

A incidência de complicações anestésicas vem diminuindo pelo incremento tecnológico na anestesiologia, com melhora dos equipamentos, das medicações e das técnicas anestésicas(78). A hiponatremia iatrogênica é uma complicação potencialmente letal relacionada à administração inapropriada de solução hipotônica, e está relatada em tonsilectomias, mesmo sendo prevenível(78, 81).

Relatos de caso trazem causas raras de óbito, como a presença de anormalidade genética alterando o metabolismo dos opióides, com aumento nas concentrações plasmáticas de morfina e conseqüente depressão respiratória(82) e Síndrome de Williams-Campbell sub-clínica não diagnosticada até cirurgia, com complicações respiratórias pós-operatórias(83).

## 1.6 Tratamentos Adjuvantes

Diferentes intervenções adjuvantes à (adeno)tonsilectomia podem estar associadas a diversos benefícios. Controvérsias sobre estas medidas ainda existem, com ampla variedade de discussões e resultados divergentes na literatura(84).

O uso de infiltração peritonsilar com anestésicos locais tem sido proposto para redução da dor pós-operatória, diminuição do sangramento perioperatório e facilitação da dissecação(85). Em 2002 foi publicada metanálise com os resultados de 6 ensaios clínicos. Não houve benefício com esta prática. Concluiu-se que os estudos disponíveis são de amostras pequenas e com procedimento anestésico não controlado, havendo necessidade de novos ensaios clínicos para avaliação do efeito(86). Outra metanálise, de 2008, encontrou modesto benefício com o uso de anestésicos locais, porém comparável ao efeito obtido com a aplicação de anestésico tópico em *swabs* na orofaringe(87). Vários efeitos adversos graves podem ocorrer com a injeção de anestésicos locais como edema pulmonar, hemorragia intracraniana, acidente vascular de tronco encefálico entre outros. Estes efeitos podem ser evitados com dosagem e aplicação correta do medicamento, mas devem ser considerados na decisão terapêutica(84).

Antiinflamatórios não-esteróides são freqüentemente utilizados para o controle da dor no pós-operatório de (adeno)tonsilectomias. Apesar de evidências prévias demonstrarem que o uso de AINE (ibuprofeno e cetorolaco) está associado a um aumento no risco de HPT(88), estudos recentes não têm confirmado esta associação. Em 2005, uma

metanálise foi realizada com dois grupos de pacientes. O primeiro grupo, constituído de 955 crianças de 13 ensaios clínicos, apresentou RC de 1,46 (IC 95% 0,49 . 4,4) para reintervenção cirúrgica para controle do HPT com o uso de AINE. O segundo grupo, constituído de 471 crianças de 7 ensaios clínicos, apresentou RC de 1,23 (IC 95% 0,44 . 3,43) para sangramento pós-operatório sem necessidade de reintervenção cirúrgica. Esta metanálise foi revisada em 2010, reforçando os resultados previamente encontrados. Neste mesmo estudo, benefício associado ao uso de AINE foi à redução de náuseas e vômitos, com RC 0,49 (IC 95% 0,29 . 0,83)(89).

O uso de antibióticos no peri-operatório de (adeno)tonsilectomias baseia-se na expectativa de que, com a diminuição da colonização bacteriana, ocorra uma diminuição na inflamação faríngea melhorando a qualidade da recuperação cirúrgica, podendo levar à redução da dor, melhora na ingesta alimentar e redução da incidência de HPT(84). Os estudos disponíveis apresentam resultados variáveis(90), e ainda não há consenso sobre qual medicação a ser utilizada e qual a duração do tratamento(84). Ensaio clínico comparando dor orofaríngea em crianças submetidas à adenotonsilectomia randomicamente alocadas para receber tratamento com clindamicina tópica ou placebo demonstrou diminuição nos escores de dor no primeiro dia pós-operatório ( $P=0,002$ )(91). Em 2010 foi publicada uma revisão sistemática com metanálise de desfechos selecionados para avaliação do efeito do uso de antibióticos na morbidade relacionada à (adeno)tonsilectomia em crianças e adultos. Dez estudos, totalizando 1035 participantes foram

incluídos. Não foi observada redução significativa da dor ou da necessidade de analgésicos na maioria dos estudos. Não houve redução significativa no sangramento secundário de volume significativo (RR 0,49 IC 95% 0,08 . 3,11) ou no sangramento secundário de forma geral (RR 0,90 IC 95% 0,56 . 1,44)(90).

Diversos possíveis benefícios também são associados ao uso intravenoso de esteróides, incluindo diminuição da incidência de síndrome da angústia respiratória, diminuição do edema subglótico, melhora no controle a dor e diminuição de náuseas e vômitos no pós-operatório. Os benefícios reais com a administração de esteróides têm se mostrado difíceis de mensurar pela heterogeneidade dos ensaios clínicos disponíveis(84). Steward et al avaliaram em metanálise 8 ensaios clínicos, dos quais 4 apresentavam técnica anestésica padronizada. O uso de dose única intraoperatória de dexametasona reduziu a ocorrência de vômitos nas primeiras 24 horas pela metade (RR 0,55, IC 95% 0,41 - 0,74) e aumentou a chance de progressão de dieta líquida a pastosa ou sólida no primeiro dia de pós-operatório (RR 1,96, IC 95% 1,02 . 2,79). Não foi possível avaliar o efeito da dexametasona sobre a dor pela variabilidade nos desfecho dos estudos elegíveis(92). Outra metanálise foi então publicada para avaliação deste desfecho, demonstrando através do estudo de 8 ensaios clínicos, uma redução significativa na dor na magnitude de 1 ponto em 10, com aferição mediante escala analógica visual no primeiro dia de pós-operatório (diferença média -0,97, IC 95% -1,74 . -0,19)(93).

Acredita-se que o sucralfato, medicação utilizada em úlcera péptica, possua efeito citoprotetor e que acelere a recuperação da mucosa. Seu uso em adenotonsilectomia em crianças foi avaliado através de ensaio clínico, onde oitenta e duas crianças foram randomicamente alocadas para receber sucralfato tópico ou placebo. Foi observada redução da dor nos 5 dias pós-operatórios nas crianças que receberam a medicação. Os autores destacam que, apesar de seu efeito benéfico, o sucralfato não demonstrou potência analgésica para ser utilizado como analgésico único(94).

## 2. Ácido Tranexâmico

Ácido tranexâmico é o nome dado ao único estereoisômero do ácido carboxílico 4-amino-metil-ciclohexano, que na forma *trans* possui atividade anti-fibrinolítica(8).

O plasminogênio é o pivô do sistema enzimático fibrinolítico. Quando ativado, o plasminogênio libera a protease plasmina, que controla a deposição de fibrina no espaço vascular e extravascular. A formação defectiva de fibrina ou sua dissolução rápida e excessiva resulta em sangramento volumoso ou recorrente. O plasminogênio apresenta estruturas chamadas de sítios de ligação com lisina, responsáveis pela sua interação com o ativador da fibrinólise alfa2-antiplasmina e com fibrina. O ácido tranexâmico possui alta afinidade por estes sítios e, na sua presença, desloca e separa o plasminogênio da superfície de fibrina, retardando a fibrinólise(8).

Existem ativadores e inibidores do sistema fibrinolítico, podendo ser intrínsecos (humoral), extrínsecos (parede de vasos e tecidos) e exógenos. Os ativadores exógenos são a estreptoquinase e a uroquinase. As substâncias anti-fibrinolíticas são inibidores exógenos e podem ser derivados de tecidos bovinos (como a aprotinina) ou sintéticos (como o ácido e-aminocapróico - EACA, o ácido p-amino-metilbenzóico - PAMBA e o ácido tranexâmico). Os agentes anti-fibrinolíticos aumentam a síntese de colágeno, preservando a matriz da fibrina e estabilizando sua estrutura, evitando dissolução e, conseqüentemente, mantendo a hemostasia(8).

Entre as substâncias anti-fibrinolíticas sintéticas, o EACA foi o primeiro a ser descoberto, apresentando diversas aplicações clínicas. Em seguida foi desenvolvido o PAMBA, um pouco mais potente. Mas enquanto estudava-se suas aplicações surgiu o ácido tranexâmico, com potência 6 a 10 vezes maior que o EACA e 2 vezes maior que o PAMBA, mas com o mesmo perfil de toxicidade aguda e crônica destes(8).

## 2.1 Farmacocinética

O ácido tranexâmico é facilmente absorvido no trato gastrointestinal, apresenta tempo de meia-vida plasmática de 80 minutos e sua eliminação é renal, sendo excretado em sua forma ativa na urina. Pode ser utilizado na dose de 10-15mg/kg intravenoso 2 a 3x/ dia, ou 15-20mg/kg via oral 3 a 4x/ dia. Em pacientes com insuficiência renal, a dose precisa ser ajustada(8).

Seus efeitos adversos são obstrução nasal, dor abdominal, náusea, vômito, diarreia, hiperemia conjuntival e rash cutâneo. Acredita-se que complicações trombóticas sistêmicas graves, descritas em pacientes submetidos à neurocirurgia, foram decorrentes de coagulopatias destes pacientes, não estando relacionadas ao uso de ácido tranexâmico(8).

## 2.2 Indicações

*Cirurgia cardíaca:* Sangramentos intra- e pós-operatório em cirurgia cardíaca podem acarretar sérias complicações. Muitos destes procedimentos exigem transfusão sangüínea para controle da hemorragia. Assim, muitos ensaios clínicos avaliando o efeito de anti-fibrinolíticos vêm sendo realizados nesta população. Em 2007 foi publicada metanálise avaliando o efeito do EACA, da aprotinina e do ácido tranexâmico no sangramento, transfusão de sangue e outros desfechos em pacientes submetidos à cirurgia cardíaca. Foram incluídos 22 estudos comparando uma destas substâncias com a outra e/ou com placebo. Foi observada redução de 285 mL no sangramento em pacientes tratados com ácido tranexâmico (IC 95% -394 . -175 mL) e de 25% na taxa de transfusão (IC 95% 0,6 . 0,92) em comparação com estes desfechos entre os pacientes tratados com placebo(9).

*Extração dentária:* Um ensaio clínico duplo-cego foi conduzido em pacientes com hemofilia que receberam ácido tranexâmico via oral

ou placebo associado ao uso de fator XIII ou IX antes do procedimento e nos 5 dias seguintes. Houve redução significativa na perda sangüínea média nos pacientes tratados com a medicação em relação àqueles que receberam placebo (61,2 mL e 84,1 mL,  $P < 0,02$ )(14).

O uso de ácido tranexâmico tópico (solução para gargarejo) vem sendo avaliado para o controle de sangramento em extrações dentárias realizadas em pacientes com coagulopatias(95) ou em uso de anticoagulantes(96).

*Cirurgia ortognática:* Diminuição do sangramento total e intra-operatório em pacientes submetidos à osteotomia bimaxilar foi observado em um ensaio clínico duplo cego que comparou este desfecho entre grupo tratado com ácido tranexâmico e outro grupo tratado com placebo (878,6  $\pm$ 577,7 mL contra 1.257,2  $\pm$  817,8 mL e 428,0  $\pm$  233,3 mL contra 643,8  $\pm$ 430,0 mL, respectivamente  $P < 0,05$ )(97).

*Sangramento digestivo alto:* O uso racional de antifibrinolíticos no manejo do sangramento gastrointestinal baseia-se na observação de altos níveis locais de enzimas fibrinolíticas no trato gastrointestinal(98). Revisão sistemática de 7 ensaios clínicos randomizados comparando desfechos entre grupos tratados com ácido tranexâmico ou placebo não demonstrou diferença significativa nos índices de sangramento, de morte relacionada à hemorragia ou de necessidade de transfusão ou tratamento cirúrgico. Houve redução da mortalidade geral com o uso do ácido (RR 0,61, IC 95%

0,42 . 0,89), porém os autores salientam que, devido às limitações nas validades interna e externa dos estudos incluídos, novas investigações devem ser conduzidas para que uma recomendação terapêutica possa ser estabelecida(99).

*Transplante hepático:* Pacientes submetidos a transplante hepático ortotópico apresentam sangramento intra-operatório volumoso, devido à hipertensão porta, transecção de vasos colaterais, fragilidade dos tecidos envolvidos e complexidade e duração deste procedimento. Além disto, o sistema de coagulação sofre profundas alterações, incluindo coagulopatia dilucional antes da retirada do fígado e deterioração durante a fase anepática(98).

Três ensaios clínicos foram avaliados através de metanálise que avaliou o efeito e a segurança de diferentes anti-fibrinolíticos em transplante hepático. Um total de 161 pacientes foram incluídos, 83 recebendo ácido tranexâmico e 78 recebendo placebo. A necessidade de transfusão de concentrado de hemácias foi menor no grupo tratado com ácido (diferença média 0,43, IC 95% 0,12 . 0,74), e não houve diferença na necessidade de transfusão de plasma fresco congelado, na incidência de trombose da artéria hepática ou trombose venosa entre os grupos(100).

*Cirurgia prostática:* A urina e a mucosa do trato urinário são ricas em ativadores do plasminogênio, que facilitam lise de coágulos. A urina dissolve coágulos particularmente na cavidade prostática de pacientes submetidos à prostatectomia, resultando em hematúria e, em alguns casos, até anemia(98). Ensaio clínico randomizado com o

uso de ácido tranexâmico antes e após ressecção prostática trans-uretral demonstrou redução do sangramento intra-operatório em relação ao grupo controle, que não recebeu placebo (128 mL e 250 mL,  $P= 0,018$ )(12).

*Uso ginecológico:* Níveis elevados de ativadores de plaminogênio foram observados no endométrio de mulheres com menorragia em relação àquelas com sangramento menstrual normal. Assim, o uso de anti-fibrinolíticos tem sido promovido como uma das alternativas terapêuticas para estas pacientes. Resultados de metanálise recente comprovam o efeito do ácido tranexâmico, com redução significativa da perda sangüínea média em relação ao placebo (diferença ponderada das médias -94,0, IC 95% -151,4 . -36,5%)(101).

O uso do ácido tranexâmico também foi avaliado no tratamento da neoplasia cervical intraepitelial através de metanálise. Foi observada redução significativa no risco de sangramento secundário em relação ao placebo (RR 0,23, IC 95% 0,11 . 0,5), mas não no sangramento primário (RR 1,24, IC 95% 0,04 . 38,23) em pacientes submetidas à conização com bisturi ou laser(11).

Em 100 pacientes submetidas a miomectomia, avaliadas em um ensaio-clínico duplo cego randomizado e controlado por placebo, houve redução do sangramento pós-operatório ( $P < 0,01$ ), mas não do sangramento trans-operatório ( $P = 0,12$ )(102).

*Cirurgia ortopédica:* O uso do ácido tranexâmico para controle de sangramento intra e pós-operatório e diminuição da necessidade de transfusão de sangue em cirurgias ortopédicas vem sendo

freqüentemente investigado. Ensaios-clínicos envolvendo artroplastia de quadril demonstram menor necessidade de transfusão sangüínea nos pacientes tratados com ácido, assim redução no sangramento pós-operatório, mas não intra-operatório(10, 103). Em cirurgias de coluna, o uso da medicação tem-se mostrado efetivo na redução do sangramento total relacionado ao procedimento (intra e pós-operatórios)(104, 105).

*Cirurgia de cabeça e pescoço:* Chen et al avaliaram, através de um ensaio clínico duplo-cego randomizado controlado por placebo, o efeito do ácido tranexâmico na drenagem da ferida operatória em pacientes submetidos à dissecação cervical radical modificada, hemitireoidectomia ou parotidectomia superficial. Não foi observada diferença entre os grupos quanto à duração da drenagem ( $P = 0,14$ ), mas o volume drenado foi significativamente menor no grupo tratado com ácido tranexâmico (49,7 contra 88,8 mL,  $P = 0,041$ )(106).

*Adenotonsilectomia:* Estudos da mucosa oral e das glândulas salivares demonstram a presença de uma alta concentração de ativadores do plasminogênio na cavidade oral(8). Entretanto, não se encontra inibidores desta substância(13). Estes achados podem explicar a relação de sangramentos pós-operatórios da cavidade oral com a atividade fibrinolítica local(8).

Vestraete et al compararam o volume relativo ao peso (mL/Kg) de sangramento intra-operatório em crianças submetidas a tonsilectomia (utilizando a técnica com Sluder) e/ou adenoidectomia tratadas com ácido tranexâmico endovenoso 20mg/Kg ou seu placebo. O estudo

não descreve a faixa etária e o peso dos pacientes, o método de randomização ou o número de cirurgiões envolvidos na realização do procedimento. O volume de sangramento foi medido indiretamente, através de um monitor de perda sanguínea que avalia o sangramento através de uma tabela baseada no valor de hemoglobina pré-operatória. Estes valores também não são descritos pelos autores. Quando avaliado como variável quantitativa, o volume de sangramento nos pacientes submetidos aos procedimentos cirúrgicos propostos não diferiu, mas foi relatada diferença significativa entre os grupos nos pacientes submetidos à adenotonsilectomia, quando assumido como ponto de corte o nível de sangramento de 5mL/Kg ( $0,05 > P > 0,025$ )(16).

Castelli e Vogt avaliaram o efeito do uso do ácido tranexâmico sobre o sangramento trans e pós-tonsilectomia em 80 adultos operados pelo mesmo cirurgião, randomicamente alocados para receber a medicação (500 mg endovenoso antes da cirurgia, 250 mg 4 e 8 horas após e 500 mg via oral três vezes ao dia de 2 a 4 dias). O grupo controle não recebeu medicação ou placebo. O procedimento de randomização e a técnica cirúrgica e anestésica não foram descritos. Foi encontrada redução significativa no sangramento trans-operatório ( $P < 0,005$ ) e na incidência de sangramento pós-operatório ( $P < 0,001$ )(15).

## **OBJETIVOS**

### **OBJETIVO GERAL:**

Avaliar o efeito do ácido tranexâmico comparado ao placebo sobre a redução do sangramento em crianças submetidas à adenotonsilectomia.

### **OBJETIVOS ESPECÍFICOS:**

Avaliar o efeito do ácido tranexâmico comparado ao placebo sobre sangramento transoperatório, sangramento primário e sangramento secundário.

## REFERÊNCIAS DA REVISÃO DA LITERATURA

1. Darrow DH, Siemens C. Indications for tonsillectomy and adenoidectomy. *Laryngoscope*. 2002 Aug;112(8 Pt 2 Suppl 100):6-10.
2. Friedman M, Wilson M, Lin HC, Chang HW. Updated systematic review of tonsillectomy and adenoidectomy for treatment of pediatric obstructive sleep apnea/hypopnea syndrome. *Otolaryngol Head Neck Surg*. 2009 Jun;140(6):800-8.
3. Burton MJ, Glasziou PP. Tonsillectomy or adeno-tonsillectomy versus non-surgical treatment for chronic/recurrent acute tonsillitis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2009(1):CD001802.
4. National prospective tonsillectomy audit : final report of an audit carried out in England and Northern Ireland between July 2003 and September 2004. London: Royal College of Surgeons of England; 2005.
5. Johnson LB, Elluru RG, Myer CM, 3rd. Complications of adenotonsillectomy. *Laryngoscope*. 2002 Aug;112(8 Pt 2 Suppl 100):35-6.
6. Krishna P, Lee D. Post-tonsillectomy bleeding: a meta-analysis. *Laryngoscope*. 2001 Aug;111(8):1358-61.
7. Myssiorek D, Alvi A. Post-tonsillectomy hemorrhage: an assessment of risk factors. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol*. 1996 Sep;37(1):35-43.

8. Verstraete M. Clinical application of inhibitors of fibrinolysis. *Drugs*. 1985 Mar;29(3):236-61.
9. Brown JR, Birkmeyer NJ, O'Connor GT. Meta-analysis comparing the effectiveness and adverse outcomes of antifibrinolytic agents in cardiac surgery. *Circulation*. 2007 Jun 5;115(22):2801-13.
10. Rajesparan K, Biant LC, Ahmad M, Field RE. The effect of an intravenous bolus of tranexamic acid on blood loss in total hip replacement. *J Bone Joint Surg Br*. 2009 Jun;91(6):776-83.
11. Martin-Hirsch PP, Keep SL, Bryant A. Interventions for preventing blood loss during the treatment of cervical intraepithelial neoplasia. *Cochrane Database Syst Rev*. (6):CD001421.
12. Rannikko A, Petas A, Taari K. Tranexamic acid in control of primary hemorrhage during transurethral prostatectomy. *Urology*. 2004 Nov;64(5):955-8.
13. Jimenez-Yuste V, Prim MP, De Diego JI, Villar A, Quintana M, Rabanal I, et al. Otolaryngologic surgery in children with von Willebrand disease. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg*. 2002 Dec;128(12):1365-8.
14. Forbes CD, Barr RD, Reid G, Thomson C, Prentice CR, McNicol GP, et al. Tranexamic acid in control of haemorrhage after dental extraction in haemophilia and Christmas disease. *Br Med J*. 1972 May 6;2(5809):311-3.

15. Castelli G, Vogt E. [Result of an antifibrinolytic treatment using tranexamic acid for the reduction of blood-loss during and after tonsillectomy]. *Schweiz Med Wochenschr.* 1977 Jun 4;107(22):780-4.
16. Verstraete M, Tyberghein J, De Greef Y, Daems L, Van Hoof A. Double-blind trials with ethamsylate, batroxobin or tranexamic acid on blood loss after adenotonsillectomy. *Acta Clin Belg.* 1977;32(2):136-41.
17. McClelland L, Jones NS. Tonsillectomy: haemorrhaging ideas. *J Laryngol Otol.* 2005 Oct;119(10):753-8.
18. Younis RT, Lazar RH. History and current practice of tonsillectomy. *Laryngoscope.* 2002 Aug;112(8 Pt 2 Suppl 100):3-5.
19. Gurunluoglu R, Gurunluoglu A. Paul of Aegina: landmark in surgical progress. *World J Surg.* 2003 Jan;27(1):18-25.
20. Curtin JM. The history of tonsil and adenoid surgery. *Otolaryngol Clin North Am.* 1987 May;20(2):415-9.
21. Owings MF, Kozak LJ. Ambulatory and inpatient procedures in the United States, 1996. *Vital Health Stat 13.* 1998 Nov(139):1-119.
22. Van Den Akker EH, Hoes AW, Burton MJ, Schilder AG. Large international differences in (adeno)tonsillectomy rates. *Clin Otolaryngol Allied Sci.* 2004 Apr;29(2):161-4.

23. Derkay CS. Pediatric otolaryngology procedures in the United States: 1977-1987. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol.* 1993 Jan;25(1-3):1-12.
24. Rosenfeld RM, Green RP. Tonsillectomy and adenoidectomy: changing trends. *Ann Otol Rhinol Laryngol.* 1990 Mar;99(3 Pt 1):187-91.
25. Erickson BK, Larson DR, St Sauver JL, Meverden RA, Orvidas LJ. Changes in incidence and indications of tonsillectomy and adenotonsillectomy, 1970-2005. *Otolaryngol Head Neck Surg.* 2009 Jun;140(6):894-901.
26. Mattila PS, Tahkokallio O, Tarkkanen J, Pitkaniemi J, Karvonen M, Tuomilehto J. Causes of tonsillar disease and frequency of tonsillectomy operations. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg.* 2001 Jan;127(1):37-44.
27. Vestergaard H, Wohlfahrt J, Westergaard T, Pippert C, Rasmussen N, Melbye M. Incidence of tonsillectomy in Denmark, 1980 to 2001. *Pediatr Infect Dis J.* 2007 Dec;26(12):1117-21.
28. Darrow DH. Dilemmas in approaching the tonsils. In: Sih T, Godinho R, Eavey R, editors. *V IAPO Manual of pediatric Otolaryngology* São Paulo: Lis Gáfica e Editora; 2006. p. 75-81.
29. Smith SL, Pereira KD. Tonsillectomy in children: indications, diagnosis and complications. *ORL J Otorhinolaryngol Relat Spec.* 2007;69(6):336-9.

30. Brietzke SE, Gallagher D. The effectiveness of tonsillectomy and adenoidectomy in the treatment of pediatric obstructive sleep apnea/hypopnea syndrome: a meta-analysis. *Otolaryngol Head Neck Surg.* 2006 Jun;134(6):979-84.
31. De Serres LM, Derkay C, Sie K, Biavati M, Jones J, Tunkel D, et al. Impact of adenotonsillectomy on quality of life in children with obstructive sleep disorders. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg.* 2002 May;128(5):489-96.
32. Salami A, Jankowska B, Dellepiane M, Crippa B, Mora R. The impact of tonsillectomy with or without adenoidectomy on speech and voice. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol.* 2008 Sep;72(9):1377-84.
33. Peltomaki T. The effect of mode of breathing on craniofacial growth--revisited. *Eur J Orthod.* 2007 Oct;29(5):426-9.
34. van den Akker EH, Schilder AG, Kemps YJ, van Balen FA, Hordijk GJ, Hoes AW. Current indications for (adeno)tonsillectomy in children: a survey in The Netherlands. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol.* 2003 Jun;67(6):603-7.
35. Paradise JL, Bluestone CD, Bachman RZ, Colborn DK, Bernard BS, Taylor FH, et al. Efficacy of tonsillectomy for recurrent throat infection in severely affected children. Results of parallel randomized and nonrandomized clinical trials. *N Engl J Med.* 1984 Mar 15;310(11):674-83.

36. Paradise JL, Bluestone CD, Colborn DK, Bernard BS, Rockette HE, Kurs-Lasky M. Tonsillectomy and adenotonsillectomy for recurrent throat infection in moderately affected children. *Pediatrics*. 2002 Jul;110(1 Pt 1):7-15.
37. van Staaïj BK, van den Akker EH, Rovers MM, Hordijk GJ, Hoes AW, Schilder AG. Effectiveness of adenotonsillectomy in children with mild symptoms of throat infections or adenotonsillar hypertrophy: open, randomised controlled trial. *BMJ*. 2004 Sep 18;329(7467):651.
38. Goldstein NA, Stewart MG, Witsell DL, Hannley MT, Weaver EM, Yueh B, et al. Quality of life after tonsillectomy in children with recurrent tonsillitis. *Otolaryngol Head Neck Surg*. 2008 Jan;138(1 Suppl):S9-S16.
39. Buskens E, van Staaïj B, van den Akker J, Hoes AW, Schilder AG. Adenotonsillectomy or watchful waiting in patients with mild to moderate symptoms of throat infections or adenotonsillar hypertrophy: a randomized comparison of costs and effects. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg*. 2007 Nov;133(11):1083-8.
40. Al-Mazrou KA, Al-Khattaf AS. Adherent biofilms in adenotonsillar diseases in children. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg*. 2008 Jan;134(1):20-3.
41. Chole RA, Faddis BT. Anatomical evidence of microbial biofilms in tonsillar tissues: a possible mechanism to explain chronicity. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg*. 2003 Jun;129(6):634-6.

42. van den Broek AM, Feenstra L, de Baat C. A review of the current literature on management of halitosis. *Oral Dis.* 2008 Jan;14(1):30-9.
43. Spinou E, Kubba H, Konstantinidis I, Johnston A. Tonsillectomy for biopsy in children with unilateral tonsillar enlargement. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol.* 2002 Mar 15;63(1):15-7.
44. Sunkaraneni VS, Jones SE, Prasai A, Fish BM. Is unilateral tonsillar enlargement alone an indication for tonsillectomy? *J Laryngol Otol.* 2006 Jul;120(7):E21.
45. Berkowitz RG, Mahadevan M. Unilateral tonsillar enlargement and tonsillar lymphoma in children. *Ann Otol Rhinol Laryngol.* 1999 Sep;108(9):876-9.
46. Sargi Z, Younis RT. Tonsillectomy and adenoidectomy techniques: past, present and future. *ORL J Otorhinolaryngol Relat Spec.* 2007;69(6):331-5.
47. Kelley PE. Painless tonsillectomy. *Curr Opin Otolaryngol Head Neck Surg.* 2006 Dec;14(6):369-74.
48. Carroll T, Ladner K, Meyers AD. Alternative surgical dissection techniques. *Otolaryngol Clin North Am.* 2005 Apr;38(2):397-411.
49. Maddern BR. Electrosurgery for tonsillectomy. *Laryngoscope.* 2002 Aug;112(8 Pt 2 Suppl 100):11-3.

50. Kothari P, Patel S, Brown P, Obara L, O'Malley S. A prospective double-blind randomized controlled trial comparing the suitability of KTP laser tonsillectomy with conventional dissection tonsillectomy for day case surgery. *Clin Otolaryngol Allied Sci.* 2002 Oct;27(5):369-73.
51. Saito T, Honda N, Saito H. Advantage and disadvantage of KTP-532 laser tonsillectomy compared with conventional method. *Auris Nasus Larynx.* 1999 Oct;26(4):447-52.
52. Schmidt R, Herzog A, Cook S, O'Reilly R, Deutsch E, Reilly J. Complications of tonsillectomy: a comparison of techniques. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg.* 2007 Sep;133(9):925-8.
53. Gallagher TQ, Wilcox L, McGuire E, Derkay CS. Analyzing factors associated with major complications after adenotonsillectomy in 4776 patients: comparing three tonsillectomy techniques. *Otolaryngol Head Neck Surg.* Jun;142(6):886-92.
54. Ferri E, Armato E. Argon plasma coagulation versus cold dissection in pediatric tonsillectomy. *Am J Otolaryngol.* Oct 28.
55. Randall DA, Hoffer ME. Complications of tonsillectomy and adenoidectomy. *Otolaryngol Head Neck Surg.* 1998 Jan;118(1):61-8.
56. Pinder D, Hilton M. Dissection versus diathermy for tonsillectomy. *Cochrane Database Syst Rev.* 2001(4):CD002211.

57. Leong SC, Karkos PD, Papouliakos SM, Apostolidou MT. Unusual complications of tonsillectomy: a systematic review. *Am J Otolaryngol*. 2007 Nov-Dec;28(6):419-22.
58. Statham MM, Myer CM, 3rd. Complications of adenotonsillectomy. *Curr Opin Otolaryngol Head Neck Surg*. 2010 Oct 21.
59. Fung E, Cave D, Witmans M, Gan K, El-Hakim H. Postoperative respiratory complications and recovery in obese children following adenotonsillectomy for sleep-disordered breathing: a case-control study. *Otolaryngol Head Neck Surg*. Jun;142(6):898-905.
60. Handler SD, Miller L, Richmond KH, Baranak CC. Post-tonsillectomy hemorrhage: incidence, prevention and management. *Laryngoscope*. 1986 Nov;96(11):1243-7.
61. Chadha NK. Tonsillectomy return-to-theatre rates demonstrate a monthly and seasonal variation: an analysis of 256,799 patients. *J Laryngol Otol*. 2007 Nov;121(11):1088-93.
62. Witmer CM, Elden L, Butler RB, Manno CS, Raffini LJ. Incidence of bleeding complications in pediatric patients with type 1 von Willebrand disease undergoing adenotonsillar procedures. *J Pediatr*. 2009 Jul;155(1):68-72.
63. Rapaport SI. Preoperative hemostatic evaluation: which tests, if any? *Blood*. 1983 Feb;61(2):229-31.

64. Manning SC, Beste D, McBride T, Goldberg A. An assessment of preoperative coagulation screening for tonsillectomy and adenoidectomy. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol*. 1987 Oct;13(3):237-44.
65. Leinbach RF, Markwell SJ, Colliver JA, Lin SY. Hot versus cold tonsillectomy: a systematic review of the literature. *Otolaryngol Head Neck Surg*. 2003 Oct;129(4):360-4.
66. Mann DG, St George C, Scheiner E, Granoff D, Imber P, Mlynarczyk FA. Tonsillectomy--some like it hot. *Laryngoscope*. 1984 May;94(5 Pt 1):677-9.
67. Weimert TA, Babyak JW, Richter HJ. Electrodisssection tonsillectomy. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg*. 1990 Feb;116(2):186-8.
68. Leach J, Manning S, Schaefer S. Comparison of two methods of tonsillectomy. *Laryngoscope*. 1993 Jun;103(6):619-22.
69. Tay HL. Post-operative morbidity in electrodisssection tonsillectomy. *J Laryngol Otol*. 1995 Mar;109(3):209-11.
70. Wexler DB. Recovery after tonsillectomy: electrodisssection vs. sharp dissection techniques. *Otolaryngol Head Neck Surg*. 1996 Apr;114(4):576-81.

71. Nunez DA, Provan J, Crawford M. Postoperative tonsillectomy pain in pediatric patients: electrocautery (hot) vs cold dissection and snare tonsillectomy--a randomized trial. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg.* 2000 Jul;126(7):837-41.
72. Cook JA, Murrant NJ, Evans KL, Lavelle RJ. A randomized comparison of three post-tonsillectomy diets. *Clin Otolaryngol Allied Sci.* 1992 Feb;17(1):28-31.
73. Hall MD, Brodsky L. The effect of post-operative diet on recovery in the first twelve hours after tonsillectomy and adenoidectomy. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol.* 1995 Mar;31(2-3):215-20.
74. Alexander DW, Graff TD, Kelley E. Factors in tonsillectomy mortality. *Arch Otolaryngol.* 1965 Oct;82(4):409-11.
75. Davies DD. Anaesthetic Mortality in Tonsillectomy and Adenoidectomy. *Br J Anaesth.* 1964 Feb;36:110-4.
76. Chiang TM, Sukis AE, Ross DE. Tonsillectomy performed on an outpatient basis. Report of a series of 40,000 cases performed without a death. *Arch Otolaryngol.* 1968 Sep;88(3):307-10.
77. Rasmussen N. Complications of tonsillectomy and adenoidectomy. *Otolaryngol Clin North Am.* 1987 May;20(2):383-90.

78. Windfuhr JP. Lethal post-tonsillectomy hemorrhage. *Auris Nasus Larynx*. 2003 Dec;30(4):391-6.
79. Windfuhr JP, Schloendorff G, Baburi D, Kremer B. Lethal outcome of post-tonsillectomy hemorrhage. *Eur Arch Otorhinolaryngol*. 2008 Dec;265(12):1527-34.
80. Cohen D, Dor M. Morbidity and mortality of post-tonsillectomy bleeding: analysis of cases. *J Laryngol Otol*. 2008 Jan;122(1):88-92.
81. McRae RG, Weissburg AJ, Chang KW. Iatrogenic hyponatremia: a cause of death following pediatric tonsillectomy. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol*. 1994 Nov;30(3):227-32.
82. Ciszkowski C, Madadi P, Phillips MS, Lauwers AE, Koren G. Codeine, ultrarapid-metabolism genotype, and postoperative death. *N Engl J Med*. 2009 Aug 20;361(8):827-8.
83. Kirse DJ, Tryka AF, Seibert RW, Bower CM. Mortality following adenotonsillectomy in a patient with Williams-Campbell syndrome. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg*. 1996 Sep;122(9):1007-10.
84. Thomsen J, Gower V. Adjuvant therapies in children undergoing adenotonsillectomy. *Laryngoscope*. 2002 Aug;112(8 Pt 2 Suppl 100):32-4.

85. Ohlms LA. Injection of local anesthetic in tonsillectomy. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg.* 2001 Oct;127(10):1276-8.
86. Hollis LJ, Burton MJ, Millar JM. Perioperative local anaesthesia for reducing pain following tonsillectomy. *Cochrane Database Syst Rev.* 2000(2):CD001874.
87. Grainger J, Saravanappa N. Local anaesthetic for post-tonsillectomy pain: a systematic review and meta-analysis. *Clin Otolaryngol.* 2008 Oct;33(5):411-9.
88. Marret E, Flahault A, Samama CM, Bonnet F. Effects of postoperative, nonsteroidal, antiinflammatory drugs on bleeding risk after tonsillectomy: meta-analysis of randomized, controlled trials. *Anesthesiology.* 2003 Jun;98(6):1497-502.
89. Cardwell M, Siviter G, Smith A. Non-steroidal anti-inflammatory drugs and perioperative bleeding in paediatric tonsillectomy. *Cochrane Database Syst Rev.* 2005(2):CD003591.
90. Dhiwakar M, Clement WA, Supriya M, McKerrow W. Antibiotics to reduce post-tonsillectomy morbidity. *Cochrane Database Syst Rev.* (7):CD005607.

91. Miura MS, Saleh C, de Andrade M, Assmann M, Lima LH, Lubianca Neto JF. Topical clindamycin in post-adenotonsillectomy analgesia in children: a double-blind, randomized clinical trial. *Otolaryngol Head Neck Surg.* 2009 Oct;141(4):509-15.
92. Steward DL, Welge JA, Myer CM. Do steroids reduce morbidity of tonsillectomy? Meta-analysis of randomized trials. *Laryngoscope.* 2001 Oct;111(10):1712-8.
93. Afman CE, Welge JA, Steward DL. Steroids for post-tonsillectomy pain reduction: meta-analysis of randomized controlled trials. *Otolaryngol Head Neck Surg.* 2006 Feb;134(2):181-6.
94. Miura MS, Saleh C, de Andrade M, Assmann M, Ayres M, Lubianca Neto JF. Topical sucralfate in post-adenotonsillectomy analgesia in children: a double-blind randomized clinical trial. *Otolaryngol Head Neck Surg.* 2009 Sep;141(3):322-8.
95. Lee AP, Boyle CA, Savidge GF, Fiske J. Effectiveness in controlling haemorrhage after dental scaling in people with haemophilia by using tranexamic acid mouthwash. *Br Dent J.* 2005 Jan 8;198(1):33-8; discussion 26.
96. Carter G, Goss A. Tranexamic acid mouthwash--a prospective randomized study of a 2-day regimen vs 5-day regimen to prevent postoperative bleeding in anticoagulated patients requiring dental extractions. *Int J Oral Maxillofac Surg.* 2003 Oct;32(5):504-7.

97. Choi WS, Irwin MG, Samman N. The effect of tranexamic acid on blood loss during orthognathic surgery: a randomized controlled trial. *J Oral Maxillofac Surg.* 2009 Jan;67(1):125-33.
98. Dunn CJ, Goa KL. Tranexamic acid: a review of its use in surgery and other indications. *Drugs.* 1999 Jun;57(6):1005-32.
99. Gluud LL, Klingenberg SL, Langholz SE. Systematic review: tranexamic acid for upper gastrointestinal bleeding. *Aliment Pharmacol Ther.* 2008 May;27(9):752-8.
100. Molenaar IQ, Warnaar N, Groen H, Tenvergert EM, Slooff MJ, Porte RJ. Efficacy and safety of antifibrinolytic drugs in liver transplantation: a systematic review and meta-analysis. *Am J Transplant.* 2007 Jan;7(1):185-94.
101. Lethaby A, Farquhar C, Cooke I. Antifibrinolytics for heavy menstrual bleeding. *Cochrane Database Syst Rev.* 2000(4):CD000249.
102. Caglar GS, Tasci Y, Kayikcioglu F, Haberal A. Intravenous tranexamic acid use in myomectomy: a prospective randomized double-blind placebo controlled study. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2008 Apr;137(2):227-31.
103. Claeys MA, Vermeersch N, Haentjens P. Reduction of blood loss with tranexamic acid in primary total hip replacement surgery. *Acta Chir Belg.* 2007 Jul-Aug;107(4):397-401.

104. Elwatidy S, Jamjoom Z, Elgamal E, Zakaria A, Turkistani A, El-Dawlatly A. Efficacy and safety of prophylactic large dose of tranexamic acid in spine surgery: a prospective, randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Spine (Phila Pa 1976)*. 2008 Nov 15;33(24):2577-80.
105. Wong J, El Beheiry H, Rampersaud YR, Lewis S, Ahn H, De Silva Y, et al. Tranexamic Acid reduces perioperative blood loss in adult patients having spinal fusion surgery. *Anesth Analg*. 2008 Nov;107(5):1479-86.
106. Chen CC, Wang CC, Wang CP, Lin TH, Lin WD, Liu SA. Prospective, randomized, controlled trial of tranexamic acid in patients who undergo head and neck procedures. *Otolaryngol Head Neck Surg*. 2008 Jun;138(6):762-7.

## ARTIGO

### TRANEXAMIC ACID IN ADENOTONSILLECTOMY IN CHILDREN : A DOUBLE-BLIND, RANDOMIZED CLINICAL TRIAL

Marília Ribeiro Brum<sup>1,2</sup>, MD, Maurício Schreiner Miura<sup>1,3</sup>, MD, PhD, Samantha Fernandez de Castro<sup>3</sup>, MD, Graziella Moraes Machado<sup>3</sup>, Lucélia Hernandes Lima<sup>4</sup>, José Faibes Lubianca Neto<sup>1,2,3</sup>, MD, PhD

Division of Pediatric Otorhinolaryngology, Hospital da Criança Santo Antônio <sup>1</sup>, Postgraduate Program in Medical Sciences, Medical School of Universidade Federal do Rio Grande do Sul (FAMED - UFRGS)<sup>2</sup>, Department of Medical Surgery, Universidade Federal de Ciências da Saúde de Porto Alegre (UFCSPA)<sup>3</sup>, Industrial Pharmacy of Complexo Hospitalar Santa Casa de Porto Alegre <sup>4</sup>

Porto Alegre, Brazil

Corresponding Author:

Marília Ribeiro Brum, MD,

Rua Mostardeiro, 291/302, Porto Alegre . RS . CEP 90850 . 130, Brazil.

Phone/Fax: 55 51 3346 7480

E-mail address: [mariliarb@terra.com.br](mailto:mariliarb@terra.com.br)

**Abstract:**

**Objectives:** Tonsillectomy, with or without adenoidectomy, is one of the most common surgical procedures in pediatric otolaryngology. Bleeding is a potential complication. We evaluated the efficacy of intravenous tranexamic acid in reducing intraoperative bleeding volume in children who underwent adenotonsillectomy. The secondary outcome was the incidence of immediate bleeding and bleeding to the tenth day.

**Study Design:** Double-blind, randomized clinical trial.

**Setting:** Tertiary hospital.

**Subjects and Methods:** Ninety-five children of both sexes between four and twelve years of age who underwent adenotonsillectomy due to adenotonsillar hyperplasia and obstructive symptoms of the upper airways were allocated to receive intravenous tranexamic acid in the preoperative and at the eight and the sixteenth hours of the postoperative periods. Bleeding volume was measured in milliliters (mL) at the end of the procedure.

**Results:** There was no statistically significant reduction in bleeding volume with the use of tranexamic acid (mean  $\pm$  standard deviation,  $135.13 \pm 71.44$  [tranexamic acid] versus  $158.21 \pm 88.09$  [placebo];  $P = 0.195$ ). No difference was observed in the incidence of postoperative bleeding in the ten postoperative days.

**Conclusion:** There is no benefit in the use of tranexamic acid for reducing bleeding during the transoperative period of adenotonsillectomy due to adenotonsillar hyperplasia and obstructive symptoms of the upper airways in children. More studies are required to evaluate the benefit of tranexamic acid in postoperative bleeding.

## Introduction:

Adenotonsillectomy is the most common major surgical procedure performed in children<sup>1</sup>. Despite being a relatively simple procedure, it can show immediate, delayed or long-term complications<sup>2</sup>. The situations most feared are hemorrhage and death. Hemorrhage is classified as primary (in the first 24 hours) and secondary (after 24 hours)<sup>3</sup>, showing an incidence of about 2 to 4%<sup>4</sup> and being responsible for most deaths associated with the procedure. It is believed that the main cause of primary hemorrhage is poor surgical technique. Secondary PTH occurs on average between 5 and 10 days after the procedure. Potential risk factors for secondary PTH are: age, history of recurrent pharyngeal tonsillitis, infectious mononucleosis, intraoperative bleeding of more than 50 mL and postoperative hypertension<sup>5</sup>.

Tranexamic acid is the name given to a stereoisomer of 4-amino-methyl-cyclohexane carboxylic acid, which in the *trans* form possesses anti-fibrinolytic activity. The plasminogen has structures known as lysine-binding sites, responsible for its interaction with the fibrinolysis activator alpha2-antiplasmin and with fibrin. Tranexamic acid possesses high affinity for these sites; it displaces plasminogen from the fibrin surface, delaying fibrinolysis<sup>6</sup>. Orthopedic surgery<sup>7</sup>, cardiac surgery<sup>8</sup> and primary menorrhagia<sup>9</sup> are some of its clinical applications.

Two prior clinical trials evaluated the use of tranexamic acid in tonsillectomy with or without adenoidectomy. One of these compared the use of ethamsylate, batroxobine and tranexamic acid in children submitted to adenoidectomy and/or tonsillectomy, where a significant reduction in

intraoperative bleeding volume was observed<sup>10</sup>. The other assessed intraoperative and postoperative bleeding in 80 adults submitted to tonsillectomy, observing significant reduction in intraoperative bleeding volume in the intervention group compared to the control group. The reduction in the rate of secondary bleeding was also significant<sup>11</sup>.

Based on these results, considering the methodological limitations of these studies, we evaluated the effect of the use of tranexamic acid on intraoperative and postoperative bleeding in children submitted to adenotonsillectomy.

#### **Methods:**

**Trial Design:** A randomized parallel double-blind clinical trial was conducted to determine the effect of intravenous tranexamic acid in comparison to placebo on intraoperative bleeding volume in children submitted to adenotonsillectomy.

**Participants:** Included in the study were children of both sexes, between 4 and 12 years, with indication of adenotonsillectomy due to adenotonsillar hyperplasia and obstructive symptoms of the upper airways, seen in the pediatric otorhinolaryngology outpatient clinic of the Hospital da Criança Santo Antônio. We excluded from the study children with previously diagnosed blood dyscrasia, alteration in requested coagulation tests (prothrombin time, activated partial thromboplastin time and platelet count), history of difficult to control bleeding or spontaneous hematomas, evidence of clinically significant disease (hematopoietic, cardiovascular, hepatic, renal, neurologic, psychiatric, auto-

immune or any other that would impede the participation of the individual in the study). The sample was selected in a consecutive manner, consisting of children who fulfilled the inclusion criteria and whose parents or guardians agreed with their participation in the study. Informed consent was obtained before inclusion in the study.

**Randomization and Blinding:** We used block randomization to maintain a similar number of patients in each group. Before the beginning of the study, an independent investigator prepared blocks of four patients: 2 of the placebo group and 2 of the intervention group. These were distributed randomly with the possible sequences within the block. The positions within the blocks were given increasing numbers. The number identified a sealed brown envelope containing the type of treatment. Each surgeon received his/her randomization blocks, and the 4 patients of these blocks were operated by that surgeon. At the time of surgery, the team contacted the pharmacy of the hospital, supplying the patient's information and the name of the surgeon. A hospital professional was in charge of opening the corresponding envelope, which indicated the type of treatment (saline or tranexamic acid) and of sending it to the recipients for the intervention. The treatment was kept blind, where it was revealed only after the completion of the study. The blinding was maintained such that the surgeon, the principal investigator and the patients and their parents or guardians did not know who was receiving the intervention or the control. With the aim of maintaining the identical volume, coloration, texture and vial as tranexamic acid, the placebo utilized was normal saline prepared by a professional of the hospital's industrial pharmacy not involved in the study.

Interventions: The children selected had their weight recorded in the week prior to the procedure, allowing the calculation of the corresponding dose and volume of tranexamic acid. On the day of surgery, along with the name of the child and that of the surgeon, the hospital's industrial pharmacy provided the corresponding dose and volume (calculated based on weight). Three syringes were delivered to the team immediately before the procedure; they were labeled with the initials of the patient and contained the volume calculated for tranexamic acid or normal saline, according to the treatment randomly allocated for the patient. To maintain the sterility of the solution, the syringes were prepared in a laminar flow hood, and they were refrigerated to maintain stability. In the anesthesia room, the child accompanied by one of the parents or guardians, received oral midazolam 0.5mg/kg. After 15 minutes, a peripheral venous puncture was made and intravenous tranexamic acid 10 mg/kg or its placebo was administered. One of the parents or guardians accompanied the child up to the moment of anesthetic induction in the operating room and in the recovery room. The anesthetic procedure was according to the standardized guidelines, so all patients received the same anesthetic medications. Dexamethasone was used as antiemetic treatment. Non-steroidal anti-inflammatory was not used. Adenotonsillectomy was performed by eight otorhinolaryngologists of the service, using the cold dissection technique, without utilization of electrocautery for the tonsillectomy and curettage of adenoids. Hemostasis was by compression with moist gauze in the rhinopharynx and suturing with absorbable sutures in the tonsillar fossa. Eight

and 16 hours after the first application, the child received a new dose of intravenous tranexamic acid 10mg/kg or its placebo.

Outcomes: The primary outcome was intraoperative bleeding volume, measured in milliliters (mL) in the contents of the aspiration flask. The volume of physiological solution for cleaning the surgical bed was systematically controlled, where it was only applied in syringes, recording the volume utilized and subtracted from the total volume of the aspiration flask. The secondary outcomes were incidence of postoperative bleeding, number of sutures in tonsillar fossa for adequate hemostasis, surgery time and degree of difficulty of the procedure. The child was hospitalized during the first 24 hours postoperative. The nursing staff responsible for postoperative care received instructions for recognizing bleedings in this period, recording in the medical chart no bleeding, streaks of blood or live blood. On hospital discharge, the parents or guardians received a diary where they filled in the information with respect to the variables studied. Secondary bleeding was evaluated by the lack of bleeding, presence of streaks of blood in the saliva or presence of live blood, recorded in the diary. The patient was advised to stay initially on a liquid diet with cold and frozen soft foods, making it optional in the subsequent days according to tolerance. In the diary, the type of diet used (liquid/pasty or solid) was recorded. The occurrence of vomiting (yes or no) was also recorded. The investigator examined the patients on the first, fourth and eleventh day postoperative.

Statistical Analysis: The data were submitted to statistical analysis using the program SPSS, version 17.0 (Statistical Package for Social Sciences . SPSS inc ©, Chicago, IL, USA). For calculating the size of the sample, we accepted a type 1 error of 5% ( $\alpha=0.05$ ) and a type II error of 20% ( $\beta=0.20$ ). Thus, the power of the study was 80%. In a previous study, the mean (standard deviation) of intraoperative bleeding was 120 ml (62 ml) in the group that received tranexamic acid and 167 ml (73 ml) in the control group<sup>13</sup>. Based on these data for the calculation, we determined that we needed to allocate 34 patients into each group. Assuming 15% loss, 39 patients would be necessary in each group, totaling 78 patients.

The variables were evaluated with respect to normality of their distribution. The volume of intraoperative bleeding was described as the mean and standard deviation (SD), and differences evaluated utilizing the t test. The presence of primary and secondary postoperative bleeding and the degree of difficulty of surgery were evaluated as qualitative variables, utilizing the chi-squared test. The number of days of occurrence of secondary bleeding was also evaluated utilizing the t test, with mean and standard deviation (SD), as well as for the evaluation of the number of stitches and surgery time. We used ANOVA for the analysis of variables with more than two groups. Analysis by linear regression was carried out to evaluate the effect of the demographic variables on the principal outcome.

Ethical Aspects: This study was submitted to and approved by the Ethics in Research Committee of the Complexo Hospitalar Santa Casa, under protocol number 2057/08.

### **Results:**

A total of 95 patients were randomized for the study, from February 2009 to October 2010. Since two surgeons initially involved in the these surgeries could not complete their randomization blocks and because 12 patients did not receive the second and third doses of the treatment for which they were allocated, we included 17 patients besides the sample calculation to carry out the protocol analysis with the n calculated, and with the total number of patients, the *intention-to-treat* analysis. The distribution of the patients in the groups was kept balanced by the use of randomization blocks, with 47 patients in the treatment group and 48 in the control group. Only one patient of the treatment group was excluded from the analysis of secondary outcomes due to loss of follow-up (Figure 1). Drug Intolerance or adverse effects were not observed. The demographic characteristics of the patients are described in Table 1.

Main outcome: Intraoperative bleeding was determined in mL, where no significant effect was observed on the interaction between the use of tranexamic acid and bleeding volume in the protocol analysis ( $P = 0.18$ ) or *intention-to-treat* analysis ( $P= 0.19$ ). The analysis of absolute bleeding, with weight and age controlled, also showed no significant difference ( $P= 0.11$ ). Similarly, when bleeding was evaluated relative to weight, in mL/kg, there was

also no difference found between the control and treatment groups ( $P= 0.38$ , *intention-to-treat* analysis) (Table 2).

We determined the relative risk related to the use of tranexamic acid and relative bleeding volume, where the cut-off point was established at 5 mL/kg, as determined in a previous study<sup>10</sup>. The value found was 1.4 (95% CI 0.91 . 2.15) for the protocol analysis and 1.31 (95% CI 0.82 . 2.11) for the *intention-to-treat* analysis.

The interaction between surgeon and bleeding was not significant ( $P = 0.15$ ), demonstrating that the intraoperative bleeding volume was not influenced by different surgeons. There was no difference between the average size (measured in cm<sup>3</sup>) of the tonsils among groups ( $P= 0,62$ ).

Secondary outcome: No significant difference was observed in the primary postoperative bleeding between the groups ( $P= 0.85$ ). There were no cases of secondary postoperative bleeding (clinical significant bleeding with the need of hospitalar readmission, blood transfusion or surgical reintervention). The incidence of streaks of blood in saliva was 26.1% in the group treated with tranexamic acid and 41.7% in the control group, but there was no significant difference between the groups with respect to the presence of this type of bleeding ( $P= 0.08$ ) or the number of days in which this occurred ( $P= 0.61$ ). No cases of active bleeding during the follow-up days was observed (Figure 2).

The surgery time, degree of difficulty of the surgery and number of sutures in the tonsillar fossa did not differ between the groups (Table 3).

## **Discussion:**

Tranexamic acid has been studied for its potential to decrease bleeding related to surgical procedures in various specialties. In 1977, two studies were published evaluating its effect in tonsillectomies.

Vestraete et al compared the volume relative to weight (mL/kg) of intraoperative bleeding in children submitted to tonsillectomy (utilizing Sluder's technique) and/or adenoidectomy treated with intravenous tranexamic acid 20mg/kg or its placebo. The study did not describe the age range or weight of the patients, the randomization method, or the number of surgeries involved in the procedure. The bleeding volume was measured indirectly, using a monitor for blood loss which determined bleeding according to a table based on the preoperative hemoglobin level. These values were also not described by the authors. When evaluated as a quantitative variable, bleeding volume in patients submitted to the proposed surgical procedures did not differ, but a significant difference between the groups in patients submitted to adenotonsillectomy was reported, when assuming a bleeding cut-off point of 5 mL/kg ( $0.05 > P > 0.025$ )<sup>12</sup>. However, relative risk was not calculated, which did not show significance (RR 0.43, 95% CI 0.17-1.09).

Castelli and Vogt determined the effect of the use of tranexamic acid on intra- and postoperative bleeding in 80 adults submitted to tonsillectomy by the same surgeon, randomly allocated to receive the drug (500 mg intravenously before surgery, 250 mg intravenously 4 and 8 hours after and 500 mg orally three times a day for 2 to 4 days). The control group did not receive the drug or placebo. The randomization procedure and the surgical and anesthetic techniques were not described. There was a significant reduction in

intraoperative bleeding ( $P < 0,005$ ) and in the incidence of postoperative bleeding ( $P < 0.001$ )<sup>13</sup>.

In the methodologic planning of our investigation, we took care of controlling the factors that could have influenced bleeding related to the surgical procedure. All children were submitted to surgery with the standard technique utilized in our service, as well as controlled anesthesia and without the use of non-steroidal antiinflammatory drugs, which can be associated with greater risk of postoperative bleeding<sup>14</sup>. The surgical technique utilized for adenotonsillectomy varies from service to service, and different regions have different tendencies on the choice<sup>15</sup>. The technique can influence the amount of bleeding caused by the surgical trauma and the incidence of postoperative bleeding. In 2005, the Royal College of Surgeons of England published a prospective national evaluation of tonsillectomy in England and Northern Ireland between 2003 and 2004, in a total of 40,514 tonsillectomies. Hemorrhage, defined as bleeding leading to prolonged hospitalization, re-admission, necessity of blood transfusion or surgical reintervention, occurred in 3.3% of the patients, where it was 3.1 times more frequent in tonsillectomies performed with the use of bipolar diathermy than in those with the use of cold dissection ( $P < 0,001$ )<sup>16</sup>. We believe that the low incidence of primary bleeding and the absence of secondary bleeding encountered in our study is related to the routine use of the cold technique. Confirming our expectation, we have no case of severe bleeding (Figure 2). The surgical technique employed by Castelli and Vogt is not reported in their study, where the incidence of general postoperative bleeding was as high as 47.5%, with moderate or severe bleeding occurring in

16.25% of the cases. Perhaps the technique employed could account for the significant difference found in the percent of bleeding between the groups.

There was no difference between sex of the children in the groups, but despite randomization, the weight and age were lower in the group treated with tranexamic acid ( $P= 0.07$  and  $0.04$ , respectively). Myssiorek and Alvi demonstrated that patients over 11 years showed greater risk of bleeding ( $P< 0.0001$ )<sup>7</sup>. We also found a significant difference in the volume of bleeding between children of 4 to 6 years and of 10 to 12 years ( $P= 0.03$ ). Statistical analysis was carried out by linear regression to control the effect of these differences in the results (Table 4).

Another factor studied by Myssiorek and Alvi was the surgical indication, where patients operated for chronic tonsillitis showed a significantly larger volume of bleeding compared to those operated because obstructive disease ( $P< 0.00001$ )<sup>7</sup>. In our study, surgical indication in all children was obstruction of upper airways, so this analysis could not be performed.

Recently, Chen et al studied the effect of tranexamic acid on postoperative drainage in head and neck surgeries in a placebo-controlled double-blind randomized clinical trial. Despite having found a significant difference in the volume of drainage ( $49.7\pm 32.6$  mL versus  $88.8\pm 89.9$  mL,  $P= 0,04$ ), there was no difference between the groups in relation to intraoperative bleeding ( $86.5\pm 128.5$  mL versus  $115.5\pm 120.3$  mL,  $P= 0.39$ )<sup>17</sup>. When utilized in orthopedic surgery, tranexamic acid was shown to be capable of reducing total blood loss and need of transfusion, but no significant reduction in intraoperative bleeding was observed<sup>9,18</sup>. Similarly, in gynecologic procedures, its use was associated with a reduction in secondary bleeding, but without effect on

secondary bleeding<sup>11</sup>. These results are compatible with those found in our investigation, since our primary outcome, for which we calculated the sample, was intraoperative bleeding. In the study of Castelli and Vogt, we cannot exclude the possibility that the difference found between the tranexamic acid and control groups could have been due to a placebo effect<sup>19</sup> since the control group did not receive any intervention.

We chose intention-to-treat analysis to assess our postoperative results, because one of the problems encountered in implementing the study protocol was the continuation of treatment. For logistic reasons, seven patients did not receive the second and third dose of the designated treatment. On the other hand, all patients studied received the first dose, since this was administered before the beginning of the surgical procedure in the presence of one of the investigators.

Based on our results, we would need 384 patients to detect a difference between the groups, which even with statistical significance would have no value in terms of clinical significance.

**Conclusion:** There was no benefit in the use of tranexamic acid in reducing intraoperative bleeding in adenotonsillectomy in children with hyperplastic adenotonsillar disease. More studies are necessary to evaluate postoperative and intraoperative bleeding in adults or in cases of infectious adenotonsillar disease.

**Other information:** This study is registered at [clinicaltrials.gov](https://clinicaltrials.gov) under number NCT01228136.

**Acknowledgments:** The authors would like to thank Dr. Ceres Oliveira and Dr. Eduardo Homrich Granzotto for their assistance in the statistical analysis. We are grateful to Dr. Albert Leyva for his help with translation and English editing of the final draft of the manuscript.

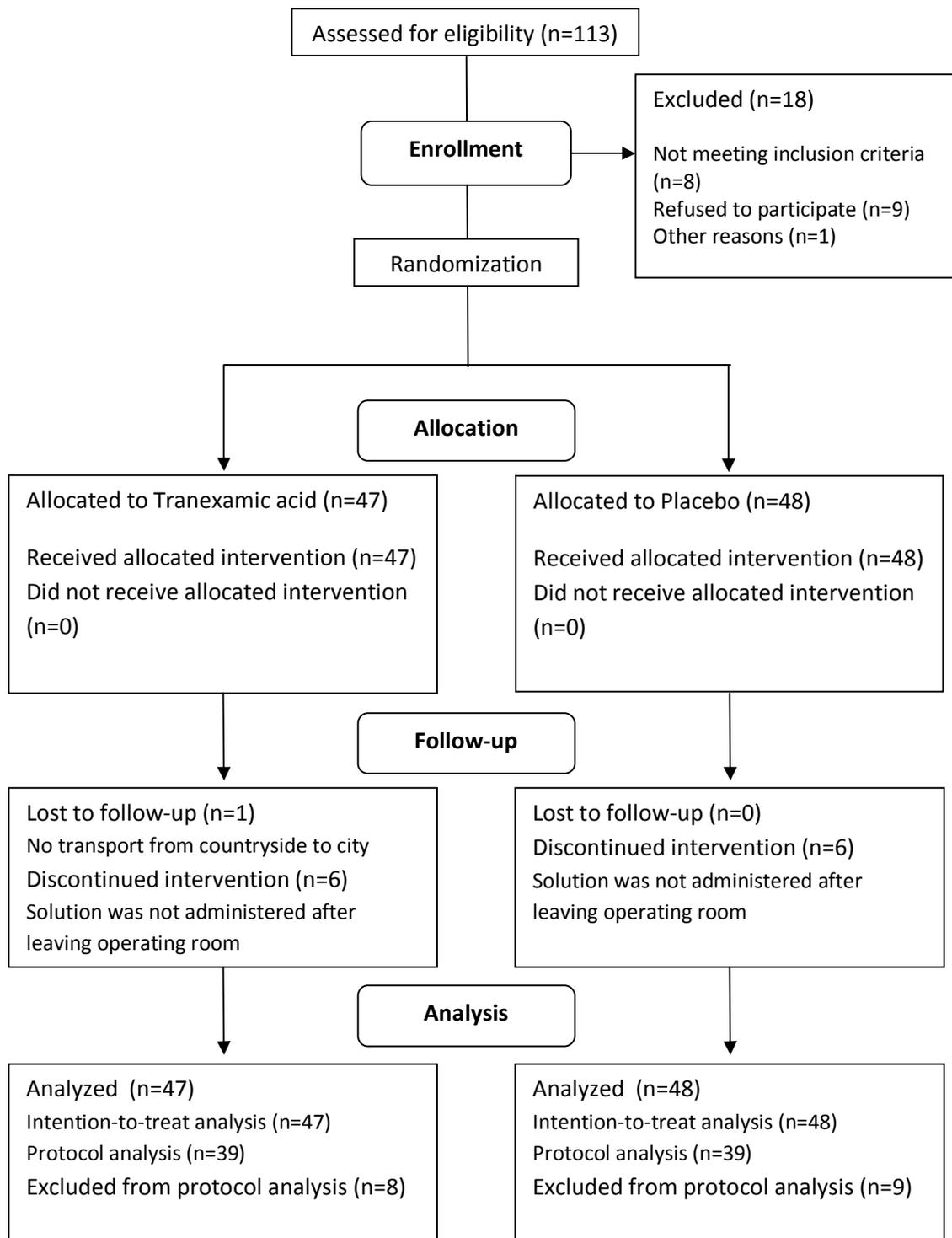
## References:

1. Darrow DH, Siemens C. Indications for tonsillectomy and adenoidectomy. *Laryngoscope* 2002; 112: 6-10.
2. Johnson LB, Elluru RG, Myer 3rd CM. Complications of adenotonsillectomy. *Laryngoscope* 2002; 112: 35-6.
3. Windfuhr JP, Schloendorff G, Sesterhenn AM et al. A devastating outcome after adenoidectomy and tonsillectomy: ideas for improved prevention and management. *Otolaryngol Head Neck Surg* 2009; 140: 191-96.
4. Krishna P, Lee D. Post-tonsillectomy bleeding: a meta-analysis. *Laryngoscope* 2001; 111: 1358-61.
5. Myssiorek D, Alvi A. Post-tonsillectomy hemorrhage: an assessment of risk factors. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol* 1996; 37(1):35-43.
6. Verstraete M. Clinical application of inhibitors of fibrinolysis. *Drugs* 1985; 29(3):236-61.
7. Rajesparan K, Biant LC, Ahmad M et al. The effect of an intravenous bolus of tranexamic acid on blood loss in total hip replacement. *J Bone Joint Surg Br* 2009; 91: 776-83.
8. Brown JR, Birkmeyer NJO, O'Connor GT. Meta-analysis comparing effectiveness and outcomes of antifibrinolytic agents in cardiac surgery. *Circulation* 2007; 115: 2801-13.
9. Lethaby A, Farquhar C, Cooke I. Antifibrinolytics for heavy menstrual bleeding. *Cochrane Database Syst Rev* 2000: CD000249.
10. Verstraete M, Tyberghein J, De Greef Y et al. Double-blind trials with ethamsylate, batroxobin or tranexamic acid on blood loss after adenotonsillectomy. *Acta Clin Belg* 1977; 32(2):136-41.

11. Castelli G, Vogt E. Result of an antifibrinolytic treatment using tranexamic acid for the reduction of blood-loss during and after tonsillectomy. *Schweiz Med Wochenschr* 1977;107(22):780-4.
12. Marret E, Flahaut A, Samama CM et al. Effects of postoperative, nonsteroidal, antiinflammatory drugs on bleeding risk after tonsillectomy . Meta-analysis of randomized, controlled trials. *Anesthesiology* 2003; 98: 1497-502.
13. Kelley PE. Painless Tonsillectomy. *Curr Opin Otolaryngol Head Neck Surg* 2006; 14: 369-74.
14. Lowe D. van der Meulen J. Tonsillectomy technique as a risk factor for postoperative haemorrhage. *Lancet* 2004; 364: 697-702.
15. Chen CC, Wang CC, Wang CP et al. Prospective, randomized, controlled trial of tranexamic acid in patients who undergo head and neck procedures. *Otolaryngol Head Neck Surg* 2008; 138: 762-7.
16. Claeys MA, Vermeersch N, Haentjens P. Reduction of blood loss with tranexamic acid in primary total hip replacement surgery. *Acta Chir Belg* 2007; 107: 397-401.
17. Martin-Hirsch PP, Keep SL, Bryant A. Interventions for preventing blood loss during the treatment of cervical intraepithelial neoplasia. *Cochrane Database Syst Review* 2010; 16(6): CD001421.

**Table 1****Distribution of children with respect to sex (n), age, weight and size of tonsils (mean, SD)**

	<b>Placebo</b>	<b>Tranexamic acid</b>	<b><i>P</i></b>
<b>Sex</b>			
<b>Male</b>	30	26	
<b>Female</b>	18	21	0,53
<b>Age</b>	7.33 (2.66)	6.43 (2.23)	0,07
<b>Weight (kg)</b>	32.34 (15.87)	26.52 (11.36)	0,04
<b>Size of tonsils (cm<sup>3</sup>)</b>	3.60 (1.53)	3.44 (1.57)	0,62

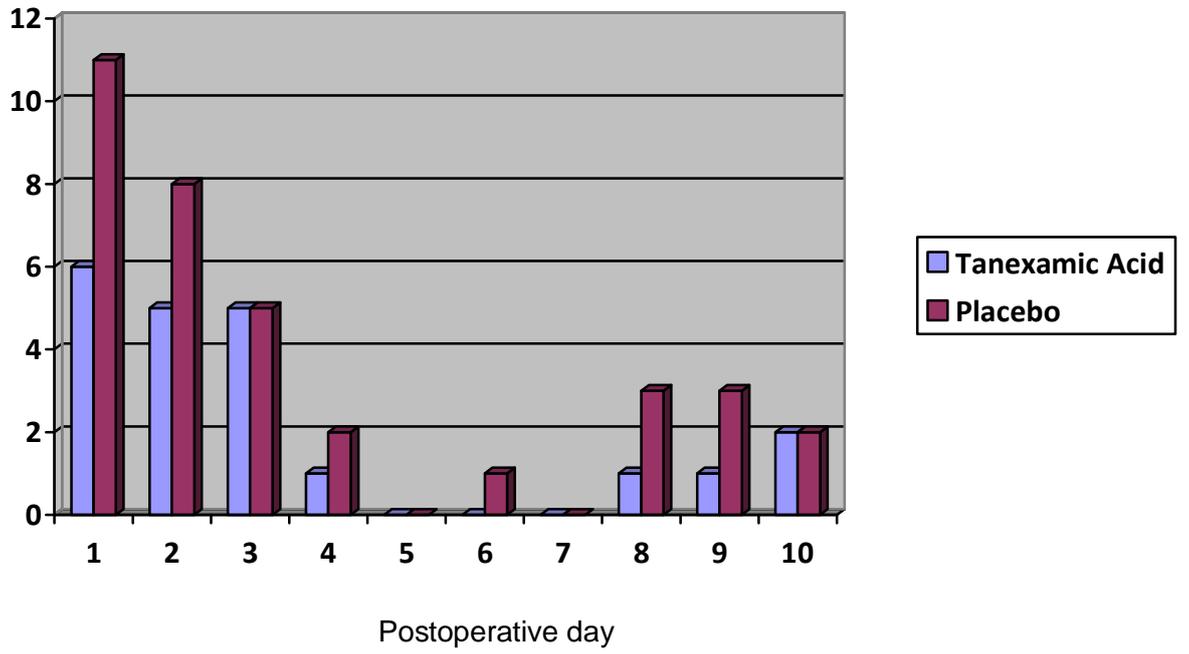


**Figure 1** Patient flow diagram

**Table 2****Evaluation of intraoperative bleeding: mean (SD)**

		<b>Placebo</b>	<b>Tranexamic acid</b>	<b>P</b>
<b>Protocol analysis</b>	Absolute (mL)	155 (86.2)	131.92 (64.04)	0.184
	Relative(mL/kg)	5.46 (3.39)	5.71 (3.44)	0.742
<b>Intention-to-treat analysis</b>	Absolute (mL)	158 (88.1)	135.1 (71.4)	0.197
	Relative(mL/kg)	5.23 (3.29)	5.84 (3.4)	0.381

Student's t test.



**Figure 2 - Number of children with blood streaks in saliva**

Table 3

**Secondary outcomes – number of stitches and surgery time – mean (SD) – and degree of difficulty – n (%)**

		Placebo	Tranexamic acid	<i>P</i>
<b>Number of sutures</b>		3.45 (1.08)	3.46 (0.95)	0.96 <sup>t</sup>
<b>Surgery time (minutes)</b>		61.2 (18.6)	65.5(25.4)	0.35 <sup>t</sup>
<b>Degree of difficulty</b>	Easy	14 (29.2)	16 (34.0)	0.25 <sup>x</sup>
	Medium	25 (52.1)	17 (36.2)	
	Difficult	9 (18.8)	14 (29.8)	

<sup>t</sup> - Student's t test, <sup>x</sup> . chi-squared test.

**Table 4****Linear regression analysis of bleeding volume (mL) as dependent variable**

		<b>SE</b>	<b>P</b>	<b>95% CI</b>
<b>Weight</b>	0,128	0,935	0,44	-1,14 . 2,58
<b>Age</b>	0,122	5,377	0,46	-6,73 . 14,68
<b>Treatment</b>	-0,98	17,872	0,38	-51,39 . 19,77

SE - standard error; CI - confidence interval

## CONSIDERAÇÕES GERAIS

O uso do ácido tranexâmico não reduziu o volume de sangramento intra-operatório ou a incidência de sangramento pós-operatório nas adenotonsilectomias pediátricas. Apesar de seu uso estar associado à redução de sangramento total (somatório dos sangramentos intra e pós-operatório) e redução da necessidade de transfusão sanguínea em diversos procedimentos cirúrgicos, seu desempenho na redução do sangramento intra-operatório ainda é controversa. Estudos futuros desenhados para avaliação de hemorragia secundária poderão confirmar ou refutar os achados desta investigação neste desfecho. No momento, não há evidência científica que sustente o uso de ácido tranexâmico em adenotonsilectomias.

## ANEXOS

### ANEXO 1

#### FICHA CIRÚRGICA Í Uso de Ácido Tranexâmico para redução de sangramento em adenotonsilectomia em criançasÍ

Cirurgião:

Data: \_\_ / \_\_ / \_\_\_\_

Paciente:

Número do paciente: \_\_\_\_

Idade: \_\_\_\_ anos

Sexo: \_\_\_\_ (1. Masculino; 2. Feminino)

Procedimento:

1. Volume de Sangramento Transoperatório: \_\_\_\_\_ ml - \_\_\_\_\_ ml = \_\_\_\_\_ ml

2. Tempo Cirúrgico: \_\_\_\_ minutos

3. Número de Pontos à Direita: \_\_\_\_

4. Número de Pontos à Esquerda: \_\_\_\_

5. Tonsila Direita: Volume \_\_\_\_\_ ml

6. Tonsila Esquerda: Volume \_\_\_\_\_ ml

7. O grau de dificuldade deste procedimento foi:

( ) 1.Fácil ( ) 2. Médio ( ) 3.Difícil

## ANEXO 2

### DIÁRIO DO PACIENTE Í Uso de Ácido Tranexâmico para redução de sangramento em adenotonsilectomia em crianças

Nome: \_\_\_\_\_

Número do Paciente: \_\_\_\_\_

Idade: \_\_\_\_\_ anos

Sexo: \_\_\_\_\_ (1. Masculino; 2.Feminino)

Data da Cirurgia: \_\_\_ / \_\_\_ / \_\_\_\_\_

Sangramento Oral Imediato:

(      ) 1. Ausência

(      ) 2. Raias de sangue

(      ) 3. Sangue vivo

	Dia 1	Dia 2	Dia 3	Dia 4	Dia 5	Dia 6	Dia 7	Dia 8	Dia 9	Dia 10
Sangramento Oral 1. Ausência 2. Raias de sangue 3. Sangue vivo										
Dieta 1.Líquida/ Pastosa 2.Sólida										
Vômitos 1. Sim 2. Não										

## **ANEXO 3**

### **CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO Í Uso de Ácido Tranexâmico para redução de sangramento em adenotonsilectomia em crianças**

Você está sendo convidado a participar de um estudo de pesquisa. Antes de decidir se quer ou não participar, é importante que entenda porque o estudo está sendo realizado e o que ele vai envolver. Sinta-se livre para perguntar sobre qualquer coisa se desejar mais informações.

#### **QUAL O PROPÓSITO DESTE ESTUDO?**

Esse estudo pretende avaliar a diminuição do sangramento durante e depois da cirurgia das amígdalas com o uso do Ácido Tranexâmico. O Ácido Tranexâmico é usado para diminuir sangramento em várias cirurgias. Seu filho poderá receber o ácido tranexâmico ou estar usando uma solução sem medicação, chamada placebo.

#### **POR QUE MEU FILHO FOI ESCOLHIDO?**

Seu filho foi escolhido porque vai realizar a cirurgia de adenóides e amígdalas, e seu médico acredita que ele pode participar do estudo.

#### **O QUE ACONTECERÁ AO PARTICIPAR DO ESTUDO?**

Durante o período de 10 dias, você será solicitado a trazer seu filho ao hospital em 2 ocasiões. Estas visitas durarão entre 10 a 20 minutos e o médico irá:

- fazer perguntas sobre os sinais/ sintomas e condições gerais de seu filho;
- fazer perguntas sobre como está seu filho e sobre quaisquer medicações que seu filho tenha tomado nos últimos dias;
- verificar a temperatura e o peso;
- realizar um exame para verificar a cicatrização das amígdalas;

#### **O QUE MEU FILHO TEM DE FAZER?**

Um pouco antes da cirurgia, seu filho vai estar com um acesso venoso no braço, onde vai receber soro. Por este mesmo soro, vai receber o ácido tranexâmico 30 minutos antes da cirurgia, 8 e 16 horas depois da cirurgia. Em casa, você deverá preencher o Diário do Paciente todos os dias. Neste diário, você será solicitado a responder perguntas sobre os sintomas de seu filho naquele dia. É muito importante que você preencha este diário da forma correta.

Por favor, anote no diário qualquer medicação que seu filho tenha tomado além da medicação do estudo.

#### **QUAIS SÃO AS POSSÍVEIS DESVANTAGENS E OS RISCOS DE PARTICIPAR DO ESTUDO?**

Há sempre um pequeno risco envolvido ao se usar uma medicação, mas toda precaução será tomada para diminuir esse risco. Entretanto, você deve informar ao seu médico qualquer efeito que perturbe seu filho.

#### **QUAIS SÃO OS EFEITOS COLATERAIS DO REMÉDIO?**

Os efeitos colaterais do ácido tranexâmico podem ser nariz trancado, dor de barriga, enjôos, vômito, diarreia, olho vermelho e vermelhidão na pele.

## **QUAIS SÃO OS POSSÍVEIS BENEFÍCIOS DE PARTICIPAR DO ESTUDO?**

Um possível benefício deste estudo é redução de sangramento durante e depois da cirurgia. Este estudo poderá não trazer nenhuma ajuda direta para seu filho, mas pode reunir informações valiosas que poderão ajudar outras pessoas no futuro.

## **QUEM PROCURAR EM CASO DE EMERGÊNCIA?**

Se seu filho precisar de cuidados de emergência durante o estudo, por favor alerte o médico pesquisador que o está tratando neste estudo e informe a sua equipe imediatamente ligando para Dra. Marília Ribeiro Brum, telefone 81368677. Se seus sintomas forem graves e o serviço de emergência não estiver disponível ou não puder ser alcançado, você deverá ir ao pronto-socorro mais próximo para ser tratado.

## **A PARTICIPAÇÃO NESTE ESTUDO SERÁ MANTIDA CONFIDENCIAL?**

Seu médico vai tratar a identidade de seu filho com padrões profissionais de sigilo. O prontuário vai permanecer confidencial. Uma cópia deste consentimento informado será arquivada no prontuário médico de seu filho e uma será fornecida a você.

## **O QUE VAI ACONTECER COM OS RESULTADOS DO ESTUDO DA PESQUISA?**

Os resultados poderão ser publicados, mas seu filho não será identificado em nenhum relatório/publicação.

## **CUSTOS**

Você não receberá dinheiro por sua participação no estudo, como também não terá gastos adicionais por participar do mesmo. Ou seja, o medicamento do estudo será fornecido gratuitamente e você não será cobrado por nenhuma consulta adicional realizada durante o estudo.

## **QUEM ESTÁ ORGANIZANDO A PESQUISA?**

O estudo está sendo organizado por médicos otorrinolaringologistas do Hospital da Criança Santo Antônio.

## **DANOS RELACIONADOS À PESQUISA**

O pesquisador e sua equipe farão todos os esforços no sentido de evitar que danos possam resultar deste estudo.

## **MEU FILHO É OBRIGADO A PARTICIPAR DO ESTUDO?**

A participação no estudo é voluntária. Se preferir não participar, não tem de apresentar nenhuma justificativa. Também poderá retirar seu filho do estudo a qualquer momento, sem

precisar dar uma razão para isso. Seu médico não ficará aborrecido e o tratamento e padrão de cuidados não serão afetados agora ou no futuro, nesta instituição.

#### **QUEM REVISOU O ESTUDO?**

O estudo foi revisado por um comitê de ética para cumprir os padrões médicos e éticos e o valor científico.

#### **DECLARAÇÃO DOS PAIS OU RESPONSÁVEIS PELO PACIENTE-**

Eu tive tempo para ler e pensar sobre a informação contida neste formulário antes de meu filho entrar para o estudo. O programa proposto foi explicado claramente. Eu concordei voluntariamente quanto a participação neste estudo, com a compreensão de que nem todos os riscos de tal tratamento podem ser completamente conhecidos.

Compreendo que a recusa em participar deste estudo não irá envolver qualquer perda de benefícios. Também compreendo que posso retirar meu consentimento e interromper o tratamento a qualquer momento sem penalidade e sem prejuízo para tratamento futuro ou alternativo neste hospital.

Declaro ter recebido uma cópia deste termo de consentimento e se qualquer problema ou questão aparecer com relação aos meus direitos enquanto paciente de pesquisa clínica, ou com relação a lesão relacionada à pesquisa clínica, compreendo que devo entrar em contato com:

Médico: Marília Ribeiro Brum

Telefone: (51) 81368677

Assinatura do responsável: \_\_\_\_\_

Assinatura do médico: \_\_\_\_\_

Data: \_\_\_/\_\_\_/\_\_\_