

Universidade Federal do Rio Grande do Sul

**Residência Médica do Serviço de Anestesiologia e Medicina Perioperatória
do Hospital de Clínicas de Porto Alegre (SAMPE)**

**Ácido Tranexâmico e otimização de desfechos
perioperatórios: Artigo de Revisão sobre evidências atuais**

Caroline Loz da Rosa

Valentina Morel Correa Rodriguez

Orientadores: Professora Luciana Stefani

Professor Gilberto Braulio

Porto Alegre / RS

Fevereiro de 2022

Ácido Tranexâmico e otimização de desfechos perioperatórios: Artigo de Revisão sobre evidências atuais

Trabalho de Conclusão de Curso como requisito para obtenção do título de especialista em Anestesiologia (apresentado à Universidade Federal do Rio Grande do Sul, como parte das exigências do Programa de Residência Médica do Serviço de Anestesiologia e Medicina Perioperatória)

AGRADECIMENTOS

Agradecemos aos nossos Orientadores pelo empenho: Professor Gilberto Braulio e Professora Luciana Paula Cadore Stefani.

Às nossas famílias, pelo apoio e amor incondicional.

Ao Hospital de Clínicas de Porto Alegre (HCPA), que foi nossa segunda casa nos últimos três anos.

Ao corpo clínico do SAMPE-HCPA, pela ajuda na inclusão de pacientes no POISE-3 e por serem sempre solícitos.

Aos colegas, com quem dividimos nossas conquistas e preocupações diárias.

Resumo:

Introdução: O ácido tranexâmico corresponde a um agente antifibrinolítico que demonstrou diminuir sangramento cirúrgico, com benefício comprovado em cirurgia cardíaca, cirurgias de coluna reconstrutivas, artroplastia, cirurgias do trauma, entre outros. Ou seja, existem evidências quanto ao uso deste fármaco em diversas especialidades cirúrgicas. Sendo assim, torna-se necessário realizar um compilado sobre o que há de mais atual sobre o uso do ácido tranexâmico, como uma revisão do uso desta medicação nos mais diversos tipos de procedimentos, tanto de baixo quanto de alto risco de sangramento.

Objetivo: Realizar uma revisão da literatura com artigos (revisões sistemáticas, metanálises e ensaios clínicos randomizados) a partir de 2010, compilando o que existe de mais atual sobre o uso cirúrgico do ácido tranexâmico, inspirado no estudo POISE-3, que tem por objetivo determinar se ácido tranexâmico é superior ao placebo quanto à ocorrência de sangramento maior e desfechos secundários ao sangramento.

Resultados: Foi analisado 20 estudos do uso de ácido tranexâmico em diversas especialidades, abrangendo ortopedia, ginecologia, cirurgia vascular, urologia e cirurgia geral, as evidências mais recentes apontam que o ácido tranexâmico reduz substancialmente o sangramento transoperatório e a necessidade de transfusão sanguínea (em 80% dos estudos avaliados).

Conclusão: Embasado em diversos estudos, alguns ainda em andamento (ex.: POISE-3), podemos concluir que o uso do ácido tranexâmico é seguro e com bons desfechos intra e pós operatórios, no que diz respeito ao sangramento.

Palavras-chave: Ácido tranexâmico, sangramento, transfusão sanguínea

Abstract:

Introduction: Tranexamic acid corresponds to an antifibrinolytic agent that has been shown to decrease surgical bleeding, with proven benefit in cardiac surgery, reconstructive spine surgeries, arthroplasty, trauma surgeries, among others. That is, there are articles from different surgical specialties about the use of this drug. Therefore, it is necessary to carry out a compilation of the most current information on the use of tranexamic acid, as a general review of the use of this medication in the most diverse types of procedures, both low and high risk.

Objective: To carry out a literature review with articles (systematic reviews, meta-analyses and randomized clinical trials) from 2010 onwards, compiling the most current information on the surgical use of tranexamic acid, inspired by the POISE-3 study, which aims to determine whether tranexamic acid is superior to placebo in the occurrence of major bleeding and secondary bleeding outcomes.

Results: Analyzing 20 studies on the use of tranexamic acid in several specialties, covering orthopedics, gynecology, vascular surgery, urology and general surgery, the most recent evidence indicates that tranexamic acid substantially reduces intraoperative bleeding and the need for blood transfusion (in 80 % of studies evaluated).

Conclusion: Based on several studies, some still in progress (eg POISE-3), we can conclude that the use of tranexamic acid is safe and with good intraoperative and postoperative outcomes, with regard to bleeding.

Keywords: *Tranexamic acid, bleeding, blood transfusion*

LISTA DE TABELAS E FIGURAS

Figura 1: Mecanismo de ação do Ácido Tranexâmico.....	9
Tabela 1: Artigos revisados	13
Tabela 2: Características dos pacientes.....	28
Tabela 3: Incidência de Eventos Adversos.....	29

SUMÁRIO

FOLHA DE ROSTO.....	2
AGRADECIMENTOS	3
RESUMO	4
ABSTRACT.....	5
LISTA DE TABELAS E FIGURAS.....	6
SUMÁRIO.....	7
1. INTRODUÇÃO.....	8
2. JUSTIFICATIVA.....	11
3. OBJETIVOS.....	12
4. METODOLOGIA.....	13
5. REVISÃO SISTEMÁTICA.....	14
6. RESULTADOS.....	28
7. CONCLUSÃO.....	31
8. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	32

1. INTRODUÇÃO

No mundo, mais de 200 milhões de adultos são submetidos anualmente a cirurgias não cardíacas de grande porte (1,2). Apesar dos benefícios da cirurgia, uma proporção significativa de pacientes sofre complicações maiores, principalmente relacionadas a sangramento (3). O sangramento perioperatório no contexto de cirurgia não cardíaca está fortemente associado a complicações cardiovasculares e mortalidade em 30 dias (3). Desta forma, qualquer intervenção que diminua esta complicação terá impacto substancial na melhoria dos desfechos cirúrgicos. A repercussão do sangramento nestes tipos de cirurgias foi uma das respostas trazidas pelo estudo VISION (Vascular Events in Noncardiac Surgery Cohort Evaluation)(4) e pelo estudo BIMS (Bleeding Independently Associated with Mortality Surgery: international prospective cohort study establishing diagnostic criteria and prognostic importance)(3), que trouxeram respostas importantes neste sentido. Como resultado, o estudo VISION (4) demonstrou que a Injúria Miocárdica em Cirurgia Não Cardíaca (MINS) esteve presente em 7.9% dos procedimentos. Já o braço BIMS (3) do estudo VISION trouxe uma resposta mais específica, demonstrando que a mortalidade pós-operatória por MINS se encontrava entre 20,1 a 31.9% - sendo, na média, responsável por 25% das mortes dos pacientes que sofrem sangramento significativo; desta forma, demonstra-se que o sangramento perioperatório tem um peso importante no que se refere à mortalidade dos pacientes. Além do risco de sangramento, temos também os riscos associados à transfusão de hemocomponentes. A transfusão sanguínea está associada a aumento de infecção, sepse, infecção de ferida operatória e aumento da mortalidade (6). Apesar da melhoria dos processos para diminuir complicações infecciosas, sempre existe o risco de transmissão de doenças (5). Diante disso, a diminuição de transfusão sanguínea no perioperatório é um objetivo a ser alcançado em qualquer paciente, e estratégias para diminuir o seu uso são de importância ímpar.

Henry et al sugere que o Ácido Tranexâmico (TXA) endovenoso reduz sangramento e transfusões sanguíneas perioperatórias (7). Além disso, existem evidências sustentando o uso do TXA em cirurgia cardíaca (2,8) e na cirurgia do trauma (5). Nas demais especialidades cirúrgicas, os dados são baseados em pequenos estudos – muitas vezes relativos a uma determinada intervenção e não à especialidade cirúrgica como um todo; ou seja, poucos pacientes submetidos a cirurgia não cardíaca foram incluídos nos estudos de TXA perioperatório, o que leva a necessidade de melhores evidências para comprovar a eficácia e segurança nestes cenários.

O TXA é um agente antifibrinolítico aprovado para prevenir ou tratar o sangramento em diferentes contextos clínicos. Devido a seu mecanismo de ação, as complicações trombóticas são um risco potencial (9). É uma droga sintética, análogo da lisina, que age na hemostasia secundária. É um inibidor competitivo e de alta afinidade do receptor da lisina (encontrado no plasminogênio), impedindo a formação entre o complexo fibrina, plasminogênio e ativador tecidual do fibrinogênio.. A dupla ação deste agente resulta em dois efeitos sobre o mecanismo hemostático: diminui a conversão de plasminogênio em plasmina; diminui a formação de produtos de degradação da fibrina (PDF), os quais tem efeitos anticoagulantes, incluindo a inibição da agregação de plaquetas e a inibição da ligação cruzada de cadeias de fibrina.

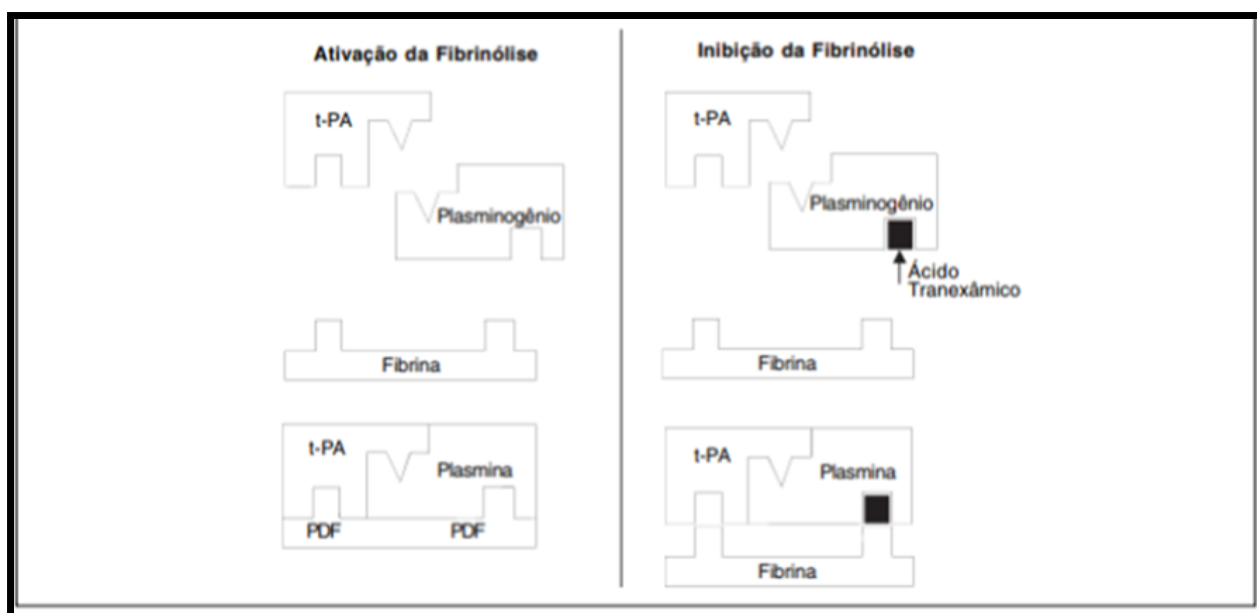


Figura 1 – Mecanismo de Ação do Ácido Tranexâmico (AT). O sítio de ligação onde a fibrina se liga é ocupado pelo Ácido Tranexâmico, impedindo a fibrinólise. t-PA – Ativador do Plasminogênio Tecidual; PDF – Produtos de Degradação da Fibrina

Fonte: adaptado de Santos et al[3] - (2)

Pequenos estudos demonstraram uma redução na perda de sangue e diminuição de transfusão com o uso do ácido tranexâmico em cirurgia não cardíaca. Esses estudos incluíram, principalmente, pacientes submetidos a cirurgia ortopédica (10–15) e foram insuficientes para estabelecer o efeito da medicação na segurança cardiovascular e mortalidade. Dessa forma, ainda não foi estabelecido o perfil de risco e benefício do ácido tranexâmico no contexto de cirurgias não cardíacas. (16). Os estudos sobre ácido tranexâmico que incluíram milhares de pacientes que passaram por cirurgia cardíaca (2), trauma (5) e obstetrícia (9,17), sugerem um perfil de segurança favorável, destacam o potencial para um grande estudo com o objetivo de demonstrar, de forma fidedigna, a segurança do TXA quanto a complicações tromboembólicas. Além disso, corroboram a ligação entre sangramento, eventos cardiovasculares e mortalidade (4), bem como a oportunidade de reduzir o risco de eventos cardiovasculares e mortalidade por meio da redução do sangramento. Embora esses dados sejam encorajadores, há necessidade de evidências diretas na cirurgia não cardíaca para que se estabeleça a eficácia e segurança do TXA e se possibilite seu uso de forma confiável e mais difundida em diferentes especialidades cirúrgicas.

2. JUSTIFICATIVA

Diante dos benefícios com o uso do TXA no perioperatório, é justificado realizar uma revisão atualizada das evidências do seu uso em cirurgias de diversas especialidades, especialmente as que estão sendo abordadas pelo POISE-3. Como não existe um estudo que comprove o benefício e possíveis riscos do uso do TXA em cirurgias ortopédica, ginecológica, vascular, urologia, ginecologia e obstetrícia e cirurgias de grande porte, é importante uma evidência atualizada sobre o que existe sobre esta medicação, até aguardar os resultados do estudo POISE-3.

3. OBJETIVOS

O objetivo do presente trabalho é realizar uma revisão bibliográfica das principais evidências na literatura sobre o uso perioperatório de TXA na prática clínica nas seguintes especialidades cirúrgicas: cirurgias ortopédica, vascular, torácica, urológica, ginecológica e de baixo risco.

4.. METODOLOGIA

Foram selecionados artigos de alto nível de evidência científica, tais como ensaios clínicos randomizados e metanálises, selecionados a partir de 2010. O objetivo é compilar as evidências já existente em relação ao uso de ácido tranexâmico nas especialidades supracitadas e avaliar qual a repercussão do uso de ácido tranexâmico no sangramento, transfusão sanguínea e morbimortalidade perioperatória.

A busca foi realizada na base de dados da PubMed e Cochrane, e compreendeu o período de Janeiro de 2010 a Dezembro de 2021. Foram utilizadas as palavras-chave Ácido tranexâmico, cirurgia e transfusão sanguínea para a seleção de artigos. Assim, na tabela 1, foram agrupados os principais artigos existentes e as características de cada um dos estudos.

5. REVISÃO SISTEMÁTICA (TABELA 1)

ESPECIALIDADE CIRÚRGICA	PAPER/AUTOR/ ANO	POPULAÇÃO	TIPO ESTUDO	DESECHOS	IMPACTO RESULTADO
ORTOPEDIA E TRAUMATOLOGIA	CRASH-2; Roberts, I et al; 2013	n=20211	ENSAIO CLÍNICO RANDOMIZADO	Morte nas primeiras 4 semanas categorizado em: sangramento, oclusão vascular, falência múltiplos órgãos, head injury	Diminuiu: morte por todas as causas, sangramento com morte
	The use of tranexamic acid to reduce blood loss and transfusion in major orthopedic surgery: a meta-analysis; Huan F et al ; 2013	n = 2915	Metanálise	Diminuiu perda de sangue, perda de sangue intraoperatória, perda de sangue pós operatória, Transfusão de sangue, e nao teve aumento de trombose venosa profunda	Reduziu perda sanguínea, transfusão em pacientes em cirurgia ortopédica sem aumentar o risco de trombose venosa profunda

	<p>Is tranexamic acid effective and safe in spinal surgery? A meta-analysis of randomized controlled trials; Li et al 2013</p>	<p>n = 411</p>	<p>Metanálise</p>	<p>Diminuiu perda sanguínea significativamente e necessidade de transfusão; nenhum dos pacientes teve trombose venosa profunda ou embolia pulmonar</p>	<p>Reduziu sangramento em cirurgias da coluna, diminuiu necessidade de transfusão significativamente - principalmente com doses iguais ou superior a 15mg/kg. Não aumentou risco de Trombose venosa profunda pós operatória</p>
	<p>Systematic review and meta-analysis of the use of tranexamic acid in total hip replacement; Sukeik M et al; 2011</p>	<p>n= 350</p>	<p>Metanálise</p>	<p>Redução de perda sanguínea intraoperatória ; Redução de perda sanguínea pós operatória, perda sanguínea total; diminuiu transfusão de sangue. Não teve diferença com o placebo em relação a trombose venosa profunda, embolia pulmonar, infecções ou outras complicações</p>	<p>Diminuiu transfusão sanguínea; não teve diferença com o placebo em relação a trombose venosa profunda, embolia pulmonar, infecções ou outras complicações</p>

	Effectiveness and Safety of Tranexamic Acid in Reducing Blood Loss in Total Knee Arthroplasty: A meta-analysis ; Yang, Z et AL, 2012	n= 837	Metanálise	Diminuição do número de transfusões por paciente. Não teve diferença no tempo de protrombina, tempo de protrombina parcial ativado, trombose venosa profunda, embolia pulmonar	Ácido tranexâmico na artroplastia total de joelho é efetiva e segura
	The effect of tranexamic acid on blood loss and use of blood products in total knee arthroplasty: a meta-analysis; Zhang, H; 2011	n = 842	Metanálise	Diminuição da perda sanguínea total, perda sanguínea intraoperatória, perda sanguínea pós operatória. Reduziu transfusão de sangue, sem diferença significativa no risco de trombose venosa profunda, embolia pulmonar ou outras complicações	Ácido tranexâmico reduziu sangramento pós operatório, perda sanguínea total e transfusão em pacientes submetidos a artroplastia total de joelho

	Do we really need tranexamic acid in total hip arthroplasty? A meta-analysis of nineteen randomized controlled trials; Zhou X <i>et al</i> ; 2013	n = 1030	Metanálise	Ácido tranexâmico diminuiu perda sanguínea total, intraoperatória , pós operatória e perda sanguínea oculta, o que levou a uma diminuição nos índices de transfusão de sangue. Não houve diferença entre trombose venosa profunda, embolia pulmonar ou outras complicações entre os grupos em estudo	O ácido tranexâmico reduziu sangramento e necessidade de transfusão em pacientes submetidos a artroplastia total de quadril sem aumentar o risco de complicações. No entanto, são necessários ensaios clínicos randomizados de alta qualidade para validar tais resultados
VASCULAR	Tranexamic Acid in Open Aortic Aneurysm: a Randomized Clinical Trial; Monaco F <i>et al</i> ; 2019	n= 100	Ensaio Clínico Randomizado	Diminuição do sangramento nas primeiras 24 horas	Ácido Tranexâmico não diminuiu a perda sanguínea intraoperatória nem o número de transfusões na cirurgia de Aneurisma de Aorta Abdominal aberta, mas pode diminuir a perda sanguínea pós operatória sem aumentar os efeitos adversos

	Randomized clinical trial of tranexamic acid-free fibrin sealant during vascular surgical procedures; Chalmers RTA et al; 2010	n= 147	Ensaio Clínico Randomizado	Maior porcentagem dos pacientes tiveram hemostasia nos primeiros 4 minutos usando ácido tranexâmico se comparado com compressão manual	Ácido tranexâmico é seguro, diminuiu o tempo de hemostasia em procedimentos vasculares
	Safety and efficacy of using tranexamic acid at the beginning of robotic-assisted radical prostatectomy ina. double-blind prospective randomized pilot study; Balik M et al; 2020	n=100	Ensaio Clínico Randomizado	Avaliar a queda da Hb em 24h após o procedimento	Ácido tranexâmico no início de prostatectomia robótica reduz significativamente a queda da Hb depois do procedimento, sem efeitos adversos sérios
UROLOGIA	Re-evaluation of the efficacy of tranexamic acid in reducing blood loss in percutaneous nephrolithotomy: a randomized clinical trial; Sichani MM et al; 2018	n=132	Ensaio Clínico Randomizado	Redução de sangramento e queda de Hb em até 48h após nefrolitotripsia percutânea	Não houve diferença entre o grupo que recebeu 1g de transamin antes da indução + 1g de 8/8h até 48h, e o grupo que recebeu placebo (solução salina)

	<p>Can tranexamic acid reduce the blood transfusion rate in patients undergoing percutaneous nephrolithotomy? A systematic review and meta-analysis; Wang Z et al; 2020</p>	<p>n=122</p>	<p>Revisão sistemática e metanálise</p>	<p>Redução de sangramento, queda de Hb, tempo cirúrgico e permanência hospitalar</p>	<p>TXA reduziu transfusão sanguínea e permanência hospitalar após nefrolitotripsia percutânea</p>
	<p>Intraoperative use of tranexamic acid to reduce transfusion rate in patients undergoing radical retropubic prostatectomy: double blind, randomized, placebo controlled trial; Crescenti A. et al; 2011</p>	<p>n = 200</p>	<p>Ensaio Clínico Randomizado</p>	<p>Transfusão sanguínea perioperatória, perda sanguínea intraoperatória, mortalidade/eventos tromboembólicos em 6 meses</p>	<p>Tratamento intraoperatório com baixa dose de TXA é seguro e efetivo para reduzir transfusão perioperatória em prostatectomia radical</p>

	<p>Adjunctive use of tranexamic acid to tourniquet in reducing hemorrhage during abdominal myomectomy - a randomized controlled trial; Ishaq F. Abdul; 2019</p>	<p>n = 79</p>	<p>Ensaio Clínico Randomizado</p>	<p>Redução de sangramento comparando TXA + torniquete X torniquete isolado</p>	<p>TXA é recomendado para reduzir sangramento durante miomectomia</p>
	<p>Intraoperative tranexamic acid to decrease blood loss during myomectomy: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial; Jessica Opoku-Anane; 2018</p>	<p>n = 60</p>	<p>Ensaio Clínico Randomizado</p>	<p>Perda sanguínea estimada, mudança da Hb pré e pós operatória e frequência de transfusão sanguínea</p>	<p>Requer estudos adicionais</p>

<p>GINECOLOGIA E OBSTETRÍCIA</p>	<p>Tranexamic acid: a potential adjunct to resectoscopic endometrial ablation; Bulent Ergun; 2012</p>	<p>n = 60</p>	<p>Ensaio Clínico Randomizado</p>	<p>Perda sanguínea perioperatória</p>	<p>Requer estudos adicionais para afirmar se TXA é um tratamento adicional à histeroscopia</p>
	<p>Tranexamic acid and blood loss during and after cesarian section: a meta analysis; HY Wang et al; 2015</p>	<p>n = 2531</p>	<p>Metanálise</p>	<p>Avaliar perda sanguínea e necessidade de transfusão durante cesárea em pacientes em uso de TXA quando comparado com placebo</p>	<p>Redução significativa de perda sanguínea intra e pós operatória no grupo TXA; menor queda de Hb pós operatória no grupo TXA; menor necessidade de transfusão sanguínea no grupo TXA</p>

	Safety and efficacy of tranexamic acid for prevention of obstetric hemorrhage: an updated systematic review and meta-analysis; Massimo Franchini et al; 2018	n = 3557	Revisão sistemática e metanálise	Avaliar perda sanguínea e necessidade de transfusão durante cesárea em pacientes em uso de TXA quando comparado com placebo	Efeito benéfico do TXA na redução de sangramento e necessidade de transfusão sanguínea durante cesárea
	A systematic review and meta-analysis of the effect of prophylactic tranexamic acid treatment in major benign uterine surgery; Topsoee et al; 2016	n=1681	Revisão sistemática e metanálise	Redução de sangramento durante cesárea ou miomectomia	TXA reduziu sangramento e transfusão em cesárea; reduz sangramento intraoperatório em miomectomia
CIRURGIA GERAL	Pharmacological interventions to decrease blood loss and blood transfusion requirements for liver resection; Gurusamy KS et al; 2010	n= 849	Revisão sistemática	Mortalidade perioperatória, falência hepática, morbidade perioperatória (além de mortalidade e falência hepática), transfusão sanguínea	Nenhuma das intervenções diminuiu morbidade perioperatória ou prolongou sobrevida

Esta página foi deixada em branco

5.1 REVISÃO DE ARTIGOS EM CIRURGIA ORTOPÉDICA

5.1.1 CRASH-2:

O estudo CRASH-2 foi um ensaio clínico randomizado realizado em 2013 que avaliou os efeitos do TXA em morte, oclusão vascular e transfusão sanguínea em pacientes de trauma hemorrágico (8). Foram randomizados 20.211 pacientes adultos vítimas de trauma para TXA ou placebo, dentro de 8 horas após a lesão. Dos 20.211 pacientes, 10.096 foram designados ao grupo do TXA. Desses 10.096, 10.060 pacientes entraram no grupo intervenção do TXA. Para o grupo placebo, foram selecionados 10.115 pacientes, dos quais 10.067 entraram efetivamente no grupo placebo. A randomização dos pacientes ocorreu em 274 hospitais em 40 países (8), fornecendo uma heterogeneidade da amostra que solidifica a validade externa do trabalho realizado. Os pacientes foram alocados em um dos grupos propostos: ou eles receberiam 1g TXA infundido em 10 minutos e, após uma infusão contínua de 1g em oito horas, ou eles seriam alocados para o grupo placebo, onde receberiam, em um tempo de 8 horas, Solução Salina 0,9% (8). Foram selecionados os pacientes com hemorragia significativa, avaliados através de episódios de hipotensão, taquicardia ou hemorragia significativa (8). No que se refere a efeitos adversos, tais como eventos vasculares oclusivos (fatal ou não fatal), não se encontrou diferença clinicamente significativa, tendo 168 (1,7%) dos pacientes no grupo intervenção com um ou mais eventos oclusivos comparado a 201 participantes (2%) com este tipo de desfecho no grupo placebo(8). O desfecho primário deste estudo foi morte nas primeiras quatro semanas do trauma. A causa da morte poderia ser sangramento, oclusão/trombose vascular (Infarto Agudo do Miocárdio – IAM, Acidente Vascular Encefálico – AVC, Tromboembolia Pulmonar – TEP), falência de múltiplos órgãos, intervenção cirúrgica, ou transfusão de hemoderivados (8). Os efeitos do tratamento no desfecho primário foram reportados em quatro categorias de base: 1) Hora estimada desde o trauma (entre 0 e 1 hora; 1 a 3 horas e acima de 3 horas); 2) Pressão sistólica (< ou igual a 75 mmHg; entre 76 e 89 mmHg; acima de 89 mmHg); 3) Escala de Coma de Glasgow (Severo entre 3 e 8; moderado entre 9 a 12 e leve entre 13 e 15); e 4) Tipo de trauma (contuso ou cortocotuso) (8). Quando comparado ao placebo, o TXA reduziu o desfecho primário de mortalidade por todas as causas [1.463 (14,5%) grupo TXA vs. 1.613 (16,0%) grupo placebo; RR 0,91; IC 95% 0,85-0,97] e morte por sangramento [489 (4,9%) vs. 574 (5,7%); RR 0,85; IC 95% 0,76-0,96]. O TXA também reduziu o risco de infarto do miocárdio fatal e não fatal [35 (0,3%) vs. 55 (0,5%); RR 0,64; IC 95% 0,42-0,97].

A dose utilizada de TXA é altamente variável. O estudo CRASH-2 se baseou na dose de Horrow et al(9), que concluiu que, em cirurgia cardíaca, uma dose de ataque de 10mg/kg, seguido de infusão contínua de 1mg/kg/hora diminui o sangramento após circulação extracorpórea, e que doses adicionais não tiveram maior efeito hemostático.

É importante salientar que cirurgias de grande porte apresentam resposta hemostática muito semelhante no sistema de coagulação. Parte da resposta, tanto à cirurgia quanto ao trauma, é a estimulação da quebra do coágulo (fibrinólise) que, em alguns casos, pode se tornar patológica, levando a uma hiper-fibrinólise(10). Nesse momento, os antifibrinolíticos têm demonstrado sua grande utilidade, pois eles diminuem a perda sanguínea em

cenários de fibrinólise normal ou aumentada, e isso acontece sem uma taxa de efeitos adversos significativos ou de grande repercussão (10)

A análise exploratória do estudo se discute que existe já uma revisão da Cochrane mostrando evidências que o TXA diminui sangramento em cirurgia eletiva (5) e que, como o TXA teria como mecanismo de ação a diminuição da fibrinólise – o que ocorre em ambas as situações – isto melhoraria os desfechos clínicos em relação a efetividade da hemostasia. Uma hipótese alternativa seria que o TXA poderia diminuir as proteínas inflamatórias provenientes da plasmina, talvez de maneira mais eficiente do que ajudar na hemostasia.(8)

Como resultado, ocorreram 3076 mortes no total, sendo 1063 por causa de sangramento. O risco de morte diminuiu com o uso de TXA, e os resultados demonstraram de forma consistente que o efeito do TXA variou de acordo com o tempo desde a lesão até o tratamento (8). O estudo comprovou, também, que a intervenção de TXA no cenário do trauma é altamente custo-efetiva em países de baixa, média e alta renda (8); logo, justifica que o uso de TXA no cenário do trauma deve ser praticamente universal (8). Esta medida foi realizada em anos-vida; por conseguinte, os resultados variaram conforme a renda dos países onde os resultados foram analisados. A questão da análise econômica foi realizada comparando três países: um de baixa, um de média e um de alta renda - a saber: Tanzânia, Índia e Reino Unido. Como método, foi analisado o custo adicional por anos-vida ganhos. Esse índice leva em consideração a idade e o sexo do paciente, e mostra o número de anos de vida poupados - o estudo fez a média entre os cinco grupos de faixa etária que foram selecionados no estudo, e extrapolou este resultado para doze meses. Nesta análise, se viu que: 1) a probabilidade de evoluir a óbito aumenta com a idade; 2) o TXA diminui o risco de morte no primeiro ano pós trauma (multiplicado a razão de riscos do placebo com a redução do risco relativo); 3) em doze meses, a chance de evoluir a óbito se equipara com a da população geral. Como resultado da análise, se viu que o grupo intervenção gerou mais custos, devido ao custo da medicação e ao maior tempo de internação fora de UTI. O custo comparativo entre a Tanzânia, a Índia e o Reino Unido foi variável, custando \$18.025 no país de baixa renda, \$ 20.670 no país de média renda e \$48.002 no país considerado de alta renda. O número de anos-vida salvos foi de 372 na Tanzânia, 315 na Índia e 755 no Reino Unido. Portanto, apesar do custo ser maior em países de alta renda, ele tem mais anos-vida ganhos, o que mostra que a intervenção acaba tendo um resultado maior.

O TXA reduziu com segurança o risco de morte em trauma hemorrágico. Ele parece ser mais efetivo quando administrado logo após o trauma e deve ser administrado até 3 horas no máximo (quando administrado mais de 3 horas após o trauma, é improvável que seja efetivo)(8). Essa intervenção é altamente custo-efetiva em países de qualquer condição econômica

5.2.2. – DEMAIS EVIDÊNCIAS EM CIRURGIA ORTOPÉDICA

Analisando mais seis metanálises sobre cirurgia ortopédica, vemos que todas citam que os dados sobre o uso de TXA na cirurgia ortopédica necessita de mais estudos, com amostras de maior tamanho e desenho metodológico de maior solidez para gerar evidências robustas (11–16). Estas metanálises estudaram diferentes tipos de cirurgias ortopédicas, a saber: artroplastia de joelho, cirurgias de coluna e artroplastia de quadril. O

objetivo de todas elas era avaliar a segurança e efetividade do uso de TXA nas diferentes classes de cirurgias ortopédicas (10–15). Estas cirurgias foram avaliadas em relação aos seguintes desfechos: 1) perda sanguínea total, 2) perda sanguínea intraoperatória, 3) Perda sanguínea pós-operatória, 4) número de pacientes transfundidos, 5) volume total transfundido e 6) potencial de complicações, principalmente trombose venosa profunda. Estas metanálises discutem que, apesar de que todas elas obtiveram uma redução da perda sanguínea total com o uso de TXA, as limitações destes achados são consideráveis. Em relação à perda sanguínea total, por exemplo, a redução de sangramento foi significativa, mas a heterogeneidade dos resultados também foi importante, tendo um índice $I^2 > 50\%$. Desta forma, isto leva a um maior potencial de viés. Por outro lado, alguns dos estudos incluídos nestas metanálises falam em sangramento perioperatório, sem caracterizar o período exato onde esse sangramento foi medido – alguns estudos mediram em 48 horas, outros em 72 horas. Logo, a forma como se mediu esse sangramento perioperatório é diferente nos estudos realizados; consequentemente, a alteração dos resultados obtidos é maior. Entre as seis metanálises estudadas, vemos que todas são unânimes em afirmar que a chance de trombose venosa profunda não é significativa com o uso do TXA.(10–15). Algumas analisaram também risco de tromboembolia pulmonar (11,13) e inclusive alterações laboratoriais (11), sem aumento significativo destas complicações.

5.2 REVISÃO DE ARTIGOS SOBRE TXA EM CIRURGIA VASCULAR

Em cirurgia vascular, foram revisados 2 estudos (20,21) com pequeno número de pacientes (247 no total); um deles dizia respeito especificamente a correção aberta de aneurisma de aorta abdominal (20), e outro às cirurgias vasculares no geral (21). Os estudos se propunham a avaliar diminuição de sangramento nas primeiras 24 horas e avaliar hemostasia nos primeiros 4 minutos com uso de TXA comparado a compressão manual. Foi demonstrado que TXA não diminuiu a perda sanguínea intraoperatória nem transfusões sanguíneas em correção aberta de aneurisma de aorta abdominal, entretanto reduziu perda sanguínea pós operatória. O outro estudo concluiu que TXA diminui o tempo de hemostasia em procedimentos vasculares.

5.3 REVISÃO DE ARTIGOS SOBRE TXA EM UROLOGIA

Em urologia, revisamos 4 estudos (22-25); dois abordaram o uso em nefrolitotripsia percutânea (23,24), um sobre prostatectomia radical aberta (25) e outro sobre prostatectomia radical assistida por robô (22), totalizando 554 pacientes nos 4 estudos. Apenas no uso de TXA na nefrolitotomia percutânea, não houve diferença entre ácido tranexâmico e placebo (23). Todos os outros apontaram que o TXA é uma droga segura e eficaz para redução de sangramento intra/pós operatório

5.4 REVISÃO DE ARTIGOS SOBRE TXA EM GINECOLOGIA E OBSTETRÍCIA

Em ginecologia e obstetrícia revisamos 6 artigos (26-31), os quais se referiam a tratamento de lesões uterinas benignas (miomectomia), hemorragia obstétrica e ablação endometrial. Com um n total de 6.233 pacientes, a grande maioria (6.088) são pacientes de estudos realizados para hemorragia obstétrica (29,30), em que o uso de TXA está bem estabelecido e comprovadamente eficaz para reduzir as taxas de hemorragia puerperal, tanto em cesariana quanto em parto vaginal. De todos os estudos analisados, apenas um sugeriu estudos adicionais para avaliar se TXA é um bom tratamento adicional - o estudo “Tranexamic acid: a potential adjunct to resectoscopic endometrial ablation” (28). Todos os demais estudos demonstraram menor queda de Hb, menor necessidade de transfusão sanguínea e menor sangramento.

5.5 REVISÃO DE ARTIGOS SOBRE TXA EM CIRURGIA GERAL

Em cirurgia geral, avaliamos apenas uma revisão sistemática (32), referente a hepatectomia em fígados normais ou cirróticos, com n de 849 pacientes. As intervenções farmacológicas realizadas neste estudo foram: aprotitina, desmopressina, fator recombinante VIIa, antitrombina III e TXA. Dos 849 pacientes, apenas 207 estavam sendo avaliados quanto ao uso de TXA intraoperatório. Tal estudo avaliava não apenas sangramento perioperatório, mas também mortalidade perioperatória, falência hepática e morbidade perioperatória (além da mortalidade e da falência hepática). Nenhuma das intervenções avaliadas diminuiu morbidade perioperatória ou prolongou sobrevida.

6. RESULTADOS

6.1 RESULTADOS

Dos 20 estudos avaliados, em 16 deles (80%) encontramos resultados favoráveis à utilização do TXA intraoperatório para redução de sangramento e morbidade pós-operatória. Entretanto, os estudos com tamanho de amostra mais significativos ainda são os de ortopedia e traumatologia, indicando, assim, que ainda há a necessidade de documentar a real efetividade do TXA em outras especialidades.

6.2 RESULTADOS DO POISE-3 NO HCPA

Até o momento de interrupção da inclusão de pacientes no estudo POISE-3 no HCPA, em 2020, devido à pandemia de SARS-COV-2, haviam sido incluídos 17 pacientes na amostra. Dados relacionados à randomização e referentes a outros centros não poderão ser descritos neste trabalho, visto que o estudo ainda está em andamento.

As características da nossa amostra podem ser vista na tabela 2. A especialidade cirúrgica com maior número de pacientes incluídos foi a cirurgia vascular. Além disso, foram incluídos também pacientes pertencentes às equipes de cirurgia do aparelho digestivo, cirurgia geral e urologia. Na tabela 3, podemos ver a incidência de eventos adversos da nossa amostra.

TABELA 2 - CARACTERÍSTICAS DOS PACIENTES

Variáveis	Total (n=17)
Sexo Feminino	8 (47,0%)
Idade >70 anos	6 (35,2%)
Caucasianos	13 (76,4%)
Comorbidades	
Doença Arterial Coronariana	4 (23,5%)
Doença Arterial Periférica	7 (41,1%)
Acidente Vascular Cerebral	2 (11,7%)
Insuficiência Cardíaca Congestiva	1 (0,05%)
Diabetes Melitus Insulino-Dependente	6 (35,2%)
Hipertensão Arterial Sistêmica	2 (11,7%)
Tabagismo	6 (35,2%)
Fibrilação Atrial	3 (0,17%)
Neoplasia	7 (41,1%)
Especialidade Cirúrgica	
Vascular	5 (29,4%)
Geral	4 (23,5%)
Digestiva	4 (23,5%)
Urologia	3 (0,17%)
Técnica anestésica	
Geral	6 (35,2%)
Geral + Epidural	8 (47,0%)
Geral + Espinhal	2 (11,7%)
Espinhal + Sedação	1 (0,05%)

TABELA 3 - INCIDÊNCIA DE EVENTOS ADVERSOS

Evento adverso	Incidência
Morte	1 (5,55%)
Sangramento	0
Sepse	3 (16,6%)
Elevação de troponinas	3 (16,6%)
IAM pós-operatório	0
AVC pós-operatório	0

7. CONCLUSÃO:

Diante dos resultados obtidos em nossa revisão de literatura sobre a eficácia do TXA e, compreendendo que o mesmo ainda não foi demonstrado efetivo em grande parte dos procedimentos, conclui-se que são necessários resultados de um estudo maior e com maior número de pacientes para elucidar o real papel do TXA no perioperatório. É com esse intuito que os resultados do estudo POISE-3 serão de extrema valia, pois ele vai responder, com maior consistência de dados, se o TXA é, de fato, superior ao placebo em relação ao sangramento com risco da vida em cirurgias de determinadas especialidades e se o sangramento nestas cirurgias poderia comprometer órgãos críticos; como objetivo secundário, o POISE-3 avaliará o impacto do Ácido Tranexâmico (TXA) trinta dias após a randomização; por último, como objetivo terciário, a ideia é avaliar o impacto do TXA na mortalidade por todas as causas, o risco de convulsões e o impacto do TXA em infecções e sepse. Desta forma, os resultados do POISE-3 ajudarão muito a embasar as nossas atividades diárias, melhorando a assistência aos nossos pacientes.

8. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Harvey RSA. Con: Antifibrinolytics Should Not Be Used Routinely in Low-Risk Cardiac Surgery. *Journal of Cardiothoracic and Vascular Anesthesia*. 2016 Feb 1;30:248–51.
2. Fernando M, Ramos M, Alexandre ;, Morais C, Alves De Santana J, De R, et al. Antifibrinolítico em cirurgia cardíaca: como e quando usar? Antifibrinolytic in cardiac surgery: how and when to use? Endereço para correspondência.
3. Frank SM, Cushing MM. Bleeding independently associated with Mortality after Noncardiac Surgery. Vol. 126, *British Journal of Anaesthesia*. Elsevier Ltd; 2021. p. 5–9.
4. Abbott TEF, Pearse RM, Archbold RA, Ahmad T, Niebrzegowska E, Wragg A, et al. A prospective international multicentre cohort study of intraoperative heart rate and systolic blood pressure and myocardial injury after noncardiac surgery: Results of the VISION study. *Anesthesia and Analgesia*. 2018 Jun 1;126(6):1936–45.
5. Roberts I, Shakur H, Coats T, Hunt B, Balogun E, Barnetson L, et al. The CRASH-2 trial: A randomised controlled trial and economic evaluation of the effects of tranexamic acid on death, vascular occlusive events and transfusion requirement in bleeding trauma patients. *Health Technology Assessment*. 2013;17(10):1–80.
6. Spahn DR, Goodnough LT. Alternatives to blood transfusion. Vol. 381, *The Lancet*. Elsevier B.V.; 2013. p. 1855–65.
7. Henry DA, Carless PA, Moxey AJ, O’Connell D, Stokes BJ, McClelland B, et al. Anti-fibrinolytic use for minimising perioperative allogeneic blood transfusion. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. John Wiley and Sons Ltd; 2007.
8. Antifibrinolíticos e cirurgia cardíaca com circulação extracorpórea.
9. Ng W, Jerath A, Wasowicz M. Tranexamic acid: A clinical review. *Anaesthesiology Intensive Therapy*. 2015;47(4):339–50.

10. Zhou XD, Tao LJ, Li J, Wu LD. Do we really need tranexamic acid in total hip arthroplasty? A meta-analysis of nineteen randomized controlled trials. *Archives of Orthopaedic and Trauma Surgery*. 2013 Jul;133(7):1017–27.
11. Zhang H, Chen J, Chen F, Que W. The effect of tranexamic acid on blood loss and use of blood products in total knee arthroplasty: A meta-analysis. Vol. 20, *Knee Surgery, Sports Traumatology, Arthroscopy*. 2012. p. 1742–52.
12. Yang ZG, Chen WP, Wu LD. Effectiveness and safety of tranexamic acid in reducing blood loss in total knee arthroplasty: A meta-analysis. *Journal of Bone and Joint Surgery - Series A*. 2012 Jul 3;94(13):1153–9.
13. Sukeik M, Alshryda S, Haddad FS, Mason JM. Systematic review and meta-analysis of the use of tranexamic acid in total hip replacement. *J Bone Joint Surg [Br] [Internet]*. 2011;93(1):93–132. Available from: www.centerwatch.com
14. Li ZJ, Fu X, Xing D, Zhang HF, Zang JC, Ma XL. Is tranexamic acid effective and safe in spinal surgery? A meta-analysis of randomized controlled trials. Vol. 22, *European Spine Journal*. Springer Verlag; 2013. p. 1950–7.
15. Huang F, Wu D, Ma G, Yin Z, Wang Q. The use of tranexamic acid to reduce blood loss and transfusion in major orthopedic surgery: A meta-analysis. *Journal of Surgical Research*. 2014 Jan;186(1):318–27.
16. Projeto_poise_3.
17. Sentilhes L, Winer N, Azria E, Sénat M-V, le Ray C, Vardon D, et al. Tranexamic Acid for the Prevention of Blood Loss after Vaginal Delivery. *New England Journal of Medicine*. 2018 Aug 23;379(8):731–42.
18. The Dose-Response Relationship of Tranexamic Acid.
19. Lawson JH, Murphy MP. Challenges for Providing Effective Hemostasis in Surgery and Trauma. In: *Seminars in Hematology*. W.B. Saunders; 2004. p. 55–64.