



**CURSO DE MEDICINA**

**MARIANA XAVIER TAVARES SACRAMENTO**

**O USO DE ÁCIDO TRANEXÂMICO INTRAVENOSO NA REDUÇÃO DA  
MORTALIDADE EM VÍTIMAS DE CHOQUE HIPOVOLÊMICO:  
UMA REVISÃO SISTEMÁTICA**

**Salvador 2021**

**Mariana Xavier Tavares Sacramento**

**O USO DE ÁCIDO TRANEXÂMICO INTRAVENOSO NA REDUÇÃO DA  
MORTALIDADE EM VÍTIMAS DE CHOQUE HIPOVOLÊMICO:  
UMA REVISÃO SISTEMÁTICA**

Trabalho de Conclusão de Curso  
apresentado ao curso de graduação  
em Medicina da Escola Bahiana de  
Medicina e Saúde Pública para  
aprovação parcial no 4º ano de  
Medicina.

Orientador: Prof. Dr. Rinaldo  
Antunes Barros.

**Salvador**

**2021**

**Mariana Xavier Tavares Sacramento**

**O Uso de Ácido Tranexâmico Intravenoso na Redução da Mortalidade em  
Vítimas de Choque Hipovolêmico: Uma Revisão Sistemática**

Trabalho de Conclusão de Curso  
apresentado ao curso de graduação  
em Medicina da Escola Bahiana de  
Medicina e Saúde Pública para  
aprovação parcial no 4º ano de  
Medicina.

Salvador, 17 de Maio de 2021.

**Banca Examinadora**

---

Prof. (Convidado) – avaliador

Titulação/ Escola Bahiana de Medicina e Saúde Pública

---

Prof. (Convidado) – avaliador

Titulação/ Escola Bahiana de Medicina e Saúde Pública

---

Prof. (Convidado) – avaliador

Titulação/ Escola Bahiana de Medicina e Saúde Pública

Dedico este trabalho aos meus pais, **Jamille** e **Moisés**, à minha avó materna que está no céu, **Léa**, e ao meu padrasto, **Henrique**, pelo cuidado, amor, carinho, atenção e ensinamentos que sempre me deram.

## AGRADECIMENTOS

Agradeço primeiramente aos meus pais, **Jamille Xavier e Moisés Tavares**, pela dádiva da vida que foi me dada e por todo o esforço e dedicação que tiveram para fazer com que o sonho de me tornar médica se tornasse realidade.

Ao meu padrasto, **Henrique Lima**, por todo o amor a mim dedicado e por não medir esforços para me ver sorrir e conquistar tudo que almejo.

A minha avó, **Léa Mariana**, de quem eu herdei meu nome e carrego nele toda a força que ela tinha. Obrigada por ser minha fonte de inspiração e por ter sempre me estimulado a ser forte e independente.

As minhas melhores amigas, **Beatriz Brandão, Camila Xavier, Júlia Pires, Manoela Lacerda, Manuella Oliveira, Mariana Costa e Thaís Oliveira**, por todo o apoio e entendimento que sempre tiveram comigo, por estarem sempre por perto para que eu pudesse dividir minhas alegrias e meus anseios.

As amigas que fiz durante a caminhada neste curso tão esplêndido, **Ana Victoria, Beatriz Cubilhas, Catherine Coimbra, Fernanda Matos, Fernanda Medrado e Paula Lins**, por todo o auxílio técnico e emocional que tornaram o curso menos pesado e mais feliz. A **Alyne Melo**, que me ajudou veementemente em todos os passos deste trabalho com muito zelo, atenção e cuidado.

Ao **Prof. Dr. Rinaldo Antunes Barros**, mestre que tem toda a minha admiração e em quem eu me inspiro profissionalmente, por toda a atenção, solicitude e conhecimento agregados neste trabalho. A **Profa. Dra. Milena Bastos**, pela disponibilidade, paciência e por todas as dúvidas sanadas neste período.

Agradeço, enfim, à **Escola Bahiana de Medicina e Saúde Pública**, lugar que me transformou em uma mulher mais humana e que vem me ensinando a importância da empatia no exercício da medicina.

*“Se os seus sonhos são pequenos, a sua visão será pequena, as suas metas serão limitadas, os seus alvos serão diminutos, a sua estrada será estreita, a sua capacidade de suportar as tormentas será frágil.”*

**Augusto Cury**

SACRAMENTO MXT, BARROS RA. **O Uso de Ácido Tranexâmico Intravenoso na Redução da Mortalidade em Vítimas de Choque Hipovolêmico: Uma Revisão Sistemática.** [trabalho de conclusão de curso]. Salvador, Bahia: Faculdade de Medicina, Escola Bahiana de Medicina e Saúde Pública; 2021.

## RESUMO

**OBJETIVOS:** Verificar se vítimas de trauma em curso de choque hipovolêmico, que usem o ácido tranexâmico, têm interferência na taxa de mortalidade. **INTRODUÇÃO:** No contexto do trauma, as hemorragias não controladas são as principais causas de morte potencialmente evitáveis. O ácido tranexâmico (ATX), introduzido no tratamento fibrinolítico em 1962, é um medicamento utilizado para neutralizar o sistema de fibrinólise. Surge, portanto, a possibilidade de fazer uso desse medicamento em pacientes traumáticos que cursam com choque hipovolêmico, como forma de aumentar a taxa de sobrevivência. **METODOLOGIA:** Trata-se de revisão sistemática da literatura realizada nas bases de dados *PubMed/Medline*, *The Cochrane Library*, *Europe PMC* e Biblioteca Virtual em Saúde, utilizando descritores “*Hypovolemic Shock*” e “*Tranexamic Acid*”, além da busca manual por artigos. O modelo PRISMA – Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analysis foi escolhido como guia para esta revisão. Incluíram-se artigos que possuíam metodologia de ensaio clínico randomizado, em *português, espanhol e inglês, publicados após os anos 2000, disponíveis no acesso completo e digital*, que foram realizados em pacientes com choque hipovolêmico e avaliaram a interferência do ATX na taxa de mortalidade. O modelo PRISMA – Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analysis foi escolhido como guia para esta revisão. A análise e aplicação da ferramenta CONSORT (Consolidated Standards of Reporting Trials) foi realizada por dois avaliadores, separadamente. **RESULTADOS:** Foram encontrados 11 artigos, somando-se a 2 artigos com a busca manual. Dos 13 artigos pré-selecionados, 3 foram incluídos no estudo. A presente revisão contou com a participação de 29.523 pacientes. Os três trabalhos analisados concordam que o ácido tranexâmico pode promover redução na taxa de mortalidade. No entanto, não houve uniformidade entre todas as variáveis analisadas dos artigos. **CONCLUSÃO:** As vítimas de trauma, em curso de choque hipovolêmico, que usam o ácido tranexâmico intravenoso, obtiveram redução da taxa de mortalidade.

**Palavras-Chave:** Ácido Tranexâmico. Choque Hipovolêmico. Trauma.

SACRAMENTO MXT, BARROS RA. **The Use of Intravenous Tranexamic Acid to Reduce Mortality in Victims of Hypovolemic Shock: A Systematic Review.** [monograph]. Salvador, Bahia: Faculdade de Medicina, Escola Bahiana de Medicina e Saúde Pública; 2021.

### **ABSTRACT**

**OBJECTIVES:** To verify if victims of trauma in the course of hypovolemic shock, who use tranexamic acid, have an interference in the mortality rate. **INTRODUCTION:** In the context of trauma, uncontrolled hemorrhages are the main potentially preventable causes of death. Tranexamic acid (TXA), introduced in 1962, is a drug used to neutralize the fibrinolysis system. Therefore, there is the possibility of using this medication in traumatic patients who have hypovolemic shock as a way to increase the survival rate. **METHODOLOGY:** This is a Systematic Review of the literature carried out in the databases PubMed/Medline, The Cochrane Library, Europe PMC and Virtual Health Library, using the descriptors “Hypovolemic Shock” and “Tranexamic Acid”, in addition to the manual search for articles. The PRISMA model - Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analysis was chosen as a guide for this review. Articles that had a randomized clinical trial methodology, in portuguese, spanish and english, published after the 2000s, available in full and digital access, performed in patients with hypovolemic shock and evaluated the interference of TXA in the mortality rate were included in this study. The analysis and application of the CONSORT tool (Consolidated Standards of Reporting Trials) was carried out by two evaluators separately. **RESULTS:** 11 articles were found, adding to 2 articles with manual search. Of the 13 pre-selected articles, 3 were included in the study. This review included the participation of 29.523 patients. The three studies analyzed agree that tranexamic acid can promote a reduction in the mortality rate. However, there was no uniformity between all the variables analyzed in the articles. **CONCLUSION:** Trauma victims, undergoing hypovolemic shock, who use intravenous Tranexamic acid, obtained a reduction in the mortality rate.

**Keywords:** Tranexamic Acid. Hypovolemic Shock. Trauma.



## SUMÁRIO

<b>1 INTRODUÇÃO.....</b>	<b>9</b>
<b>2 OBJETIVOS .....</b>	<b>11</b>
<b>2.1 Objetivo geral.....</b>	<b>11</b>
<b>3 REVISÃO DE LITERATURA .....</b>	<b>12</b>
<b>3.1 Sistema hematológico .....</b>	<b>12</b>
<b>3.1.1 Cascata de coagulação.....</b>	<b>13</b>
<b>3.2 Choque hipovolêmico .....</b>	<b>16</b>
<b>3.2.1 Epidemiologia .....</b>	<b>16</b>
<b>3.2.3 Diagnóstico .....</b>	<b>17</b>
<b>3.2.5 Terapêutica.....</b>	<b>19</b>
<b>3.2.6 Ácido tranexâmico .....</b>	<b>20</b>
<b>4 METODOLOGIA.....</b>	<b>21</b>
<b>4.1 Desenho do estudo .....</b>	<b>21</b>
<b>4.2 Estratégias de busca.....</b>	<b>21</b>
<b>4.3 Critérios de elegibilidade.....</b>	<b>21</b>
<b>4.4 Identificação e seleção dos estudos .....</b>	<b>21</b>
<b>4.5 Extração de dados.....</b>	<b>22</b>
<b>4.6. Avaliação da qualidade metodológica.....</b>	<b>22</b>
<b>4.7 Considerações éticas .....</b>	<b>22</b>
<b>5 RESULTADOS .....</b>	<b>23</b>
<b>5.1 Identificação e seleção dos estudos .....</b>	<b>23</b>
<b>5.2 Traçados metodológicos dos estudos .....</b>	<b>24</b>
<b>5.3 Características gerais dos estudos .....</b>	<b>25</b>
<b>6 DISCUSSÃO.....</b>	<b>28</b>
<b>7 CONCLUSÃO.....</b>	<b>30</b>

<b>REFERÊNCIAS .....</b>	<b>31</b>
<b>ANEXOS .....</b>	<b>34</b>
<b>ANEXO A – Checklist PRISMA.....</b>	<b>34</b>
<b>ANEXO B – Checklist CONSORT .....</b>	<b>34</b>

## 1 INTRODUÇÃO

O débito cardíaco é definido como o volume de sangue bombeado pelo coração a cada minuto, determinado pelo produto da frequência cardíaca (FC) com o volume sistólico (VS) – a quantidade de sangue bombeado a cada batimento cardíaco. Para calcular o VS, utilizam-se a pré-carga, contratilidade miocárdica e pós-carga<sup>1</sup>.

As primeiras respostas do sistema circulatório à hipovolemia são medidas de compensação, como a vasoconstrição da circulação periférica, de forma a preservar o fluxo sanguíneo aos órgãos vitais – os rins, o coração e o cérebro. Além disso, observa-se um aumento da frequência cardíaca, de maneira a tentar manter o débito cardíaco dentro do padrão de normalidade. A taquicardia, portanto, costuma ser o sinal do sistema circulatório mais precoce do choque hipovolêmico<sup>1</sup>.

O choque é definido como um estado de hipoperfusão tecidual generalizada, podendo gerar perda da função celular e, até mesmo, a morte. Pode ser classificado em 5 tipos, sendo eles: cardiogênico, séptico, anafilático, neurogênico e hipovolêmico<sup>1</sup>. Para que o tratamento adequado seja colocado em prática, torna-se imprescindível conhecer o tipo de choque apresentado pelo doente<sup>1,2</sup>. No cenário atual, o choque hipovolêmico representa 50% dos óbitos pré-hospitalares<sup>1</sup>, e é responsável por cerca de um terço da taxa de internações em unidades de terapia intensiva<sup>2</sup>, dado este que alerta acerca da importância de detectar esta patologia precocemente, a fim de tratá-la da melhor maneira possível<sup>1</sup>.

O trauma classifica-se como um problema de saúde pública, uma vez que é responsável por uma parcela significativa de mortes no mundo. No contexto do trauma, as hemorragias não controladas são as principais causas de morte potencialmente evitáveis. O manejo correto do paciente traumatizado com sangramento persistente inclui a identificação precoce das fontes de sangramento, seguida de medidas emergenciais que minimizem as perdas sanguíneas, promovendo a restauração da perfusão tecidual e o alcance da estabilidade hemodinâmica, sendo elas: a reposição volêmica e a normalização da pressão arterial<sup>1</sup>.

Neste contexto, há uma necessidade ainda maior de criar uma abordagem mais incisiva sobre os protocolos de tratamento ao choque hipovolêmico, como a transfusão sanguínea bem estabelecida e o uso de novos medicamentos que possam conter distúrbios de coagulação<sup>3</sup>.

Dentre esses novos medicamentos, muito tem se falado sobre o ácido tranexâmico, medicamento já usado anteriormente para conter hipovolemias em diversos tipos de cenários<sup>3</sup>. No contexto atual de prevenção da mortalidade em pacientes vítimas de choque hipovolêmico, o ácido tranexâmico apareceu como uma possível solução para a contenção dos danos causados pela perda sanguínea exacerbada em pacientes vítimas de trauma<sup>4</sup>.

O ácido tranexâmico (ATX), introduzido no tratamento fibrinolítico em 1962<sup>4,5</sup>, é um medicamento utilizado para neutralizar o sistema de fibrinólise<sup>6</sup>. Este medicamento funciona ao inibir a conversão do plasminogênio em plasmina, aderindo-se aos sítios de lisina<sup>5</sup>. A principal função da plasmina, enzima sanguínea, é a degradação dos coágulos de fibrina<sup>4</sup>. Portanto, com a inibição da conversão do plasminogênio em plasmina, não há a dissolução dos coágulos sanguíneos e, conseqüentemente, há uma melhora no reparo tecidual<sup>4</sup>.

Além disso, sabe-se que o ATX diminui em cerca de 30% a necessidade de transfusão sanguínea<sup>3</sup>, com o benefício ainda de não aumentar a mortalidade<sup>7,8</sup> e nem impactar nas complicações no pós-operatório em um paciente de cirurgia eletiva<sup>3</sup>.

Surge, portanto, a possibilidade de fazer uso desse medicamento em pacientes traumáticos que cursam com choque hipovolêmico, como forma de aumentar a taxa de sobrevida.

Desta forma, é válido confirmar a veracidade sobre o uso desta substância em pacientes que sofreram uma perda volêmica importante, confirmando o seu uso seguro, com aumento da taxa de sobrevida e sem a presença de outras complicações à vida do paciente.

## **2 OBJETIVOS**

### **2.1 Objetivo geral**

Verificar se vítimas de trauma em curso de choque hipovolêmico, que usem o ácido tranexâmico, têm interferência na taxa de mortalidade.

### 3 REVISÃO DE LITERATURA

#### 3.1 Sistema hematológico

O sangue é o conteúdo do meio interno que circula dentro do sistema fechado vascular, denominado sistema circulatório. Ele possui propriedades físicas e composição química constantes, o que garante às células deste sistema o seu perfeito funcionamento<sup>9</sup>.

O volume sanguíneo total em um adulto sadio é de aproximadamente 7% do peso corporal (cerca de 5l em um indivíduo que pesa 70kg)<sup>1,10</sup>, sendo constituído por células, moléculas e íons.<sup>9</sup> Na criança, o volume sanguíneo representa 8-9% do seu peso<sup>1</sup>.

O sangue é composto por duas frações: 55% para o plasma e 45% para as células<sup>10</sup>.

O plasma é a porção fluida que contém componentes de pequeno e de elevado peso molecular,<sup>9,10</sup> possuindo 91,5% de água, a qual dissolve as substâncias e serve de veículo para os demais componentes do sangue.<sup>9</sup> O plasma se forma com a alimentação e ingestão hídrica, bem como através da difusão entre os compartimentos do corpo humano.<sup>9</sup> As proteínas plasmáticas correspondem a 7% e os sais inorgânicos a 0,9%, sendo o restante do conteúdo plasmático formado por compostos orgânicos diversos, como aminoácidos, vitaminas, hormônios e glicose<sup>10</sup>. As principais proteínas plasmáticas são as albuminas, as lipoproteínas e as proteínas que participam da cascata de coagulação, como a protrombina e o fibrinogênio<sup>10</sup>.

Já a porção celular possui três tipos de grupos celulares: 1) os glóbulos vermelhos, hemácias ou eritrócitos; 2) os glóbulos brancos ou leucócitos e 3) as plaquetas ou trombócitos, como demonstrado na figura 1<sup>9</sup>.

Os eritrócitos são células com formato de disco bicôncavo, anucleadas, com grande quantidade de hemoglobina, proteína transportadora de gás oxigênio (O<sub>2</sub>) e de gás carbônico (CO<sub>2</sub>)<sup>9,10</sup>.

Os leucócitos são incolores, com formato esférico quando em suspensão no plasma sanguíneo, e possuem a função de proteger o organismo contra possíveis infecções. A produção dessas células acontece na medula óssea – bem como a dos eritrócitos – ou nos tecidos linfóides. Podem ser classificados em granulócitos (núcleo irregular,

com grânulos no citoplasma) e em agranulócitos (núcleo regular, sem grânulos no citoplasma)<sup>10</sup>.

Já as plaquetas são corpúsculos anucleados com formato discoide<sup>10</sup>. Essas células participam da coagulação do sangue e auxiliam o reparo da parede dos vasos sanguíneos<sup>9,10</sup>.

### **3.1.1 Cascata de coagulação**

A hemostasia é um processo que evita a perda sanguínea exacerbada e previne a hemorragia, de forma a conter e manter o sangue no interior da parede dos vasos danificados.<sup>11</sup> Esse fenômeno abrange a musculatura lisa do vaso lesado, as plaquetas, bem como fatores de coagulação do plasma.<sup>10</sup>

Existem três componentes principais na hemostasia: a primária, a secundária e a cascata de coagulação<sup>9,10</sup>.

A primária é o processo inicial desencadeado pela lesão no vaso sanguíneo<sup>10</sup>. Uma série de eventos locais provocam vasoconstricção, alteração da permeabilidade, edema e posterior adesão plaquetária, que se ativam e aderem-se umas às outras, promovendo a obstrução da lesão<sup>12,13</sup>.

Na agregação secundária, há liberação de ADP (indutor da agregação), o que aumenta o número de trombócitos no local da adesão<sup>10</sup>.

O terceiro momento da hemostasia sanguínea é a cascata de coagulação<sup>10</sup>. A coagulação consiste na conversão do fibrinogênio em fibrina, pela ação da enzima denominada trombina.<sup>13</sup>

A clássica cascata foi introduzida em 1964, modelo que preconiza que a ativação de cada fator da coagulação leva a ativação de outro fator, até a formação da trombina. Esses fatores são numerados de I ao XIII, e cada um tem seu respectivo sinônimo. O número correspondente foi atribuído de acordo com a ordem da sua descoberta, e não do ponto de interação com a cascata. O modelo da cascata dividiu-a em duas vias: a via intrínseca, onde todos os componentes estão presentes, e a via extrínseca, na qual faz-se necessária a presença do fator tecidual (FT).<sup>13</sup>

No novo modelo da cascata de coagulação, estão presentes 3 fases: iniciação, amplificação e propagação<sup>13</sup>, como demonstra a figura 1.

O processo de coagulação é iniciado a partir do momento em que há exposição do fluxo sanguíneo às células que expressam o FT. A expressão do FT é ocasionada pela lesão vascular ou até mesmo por processos inflamatórios. Quando se combina ao FT, o fator VII é ativado, formando um complexo com o FT que ativa os fatores X e IX. O fator Xa ativa o fator V, responsável pela conversão de uma pequena quantidade de protrombina em trombina, participante fundamental da fase de amplificação<sup>13</sup>.

Na fase de amplificação, a adesão de plaquetas acontece por intermédio da glicoproteína Ia/IIa e pelo fator de von Willebrand – estes componentes formam ligações entre os trombócitos e entre as fibras colágenas para ativar as plaquetas. A trombina gerada na primeira fase amplifica o processo, proporcionando a ativação de mais plaquetas e dos fatores V, VIII e XI<sup>13</sup>.

Na última fase, há a produção de complexos tenases e protrombinases. O tenase (VIIIa e IXa) forma-se quando o fator IXa se liga ao receptor das plaquetas ativadas. Este complexo se junta ao fator Va para formar o complexo protrombinase, o qual intensifica a produção de trombina, com a intensa conversão de fibrinogênio em fibrina. Ademais, a trombina ativa o fator XIII, proporcionando a formação do coágulo de fibrina hemostático<sup>13</sup>.

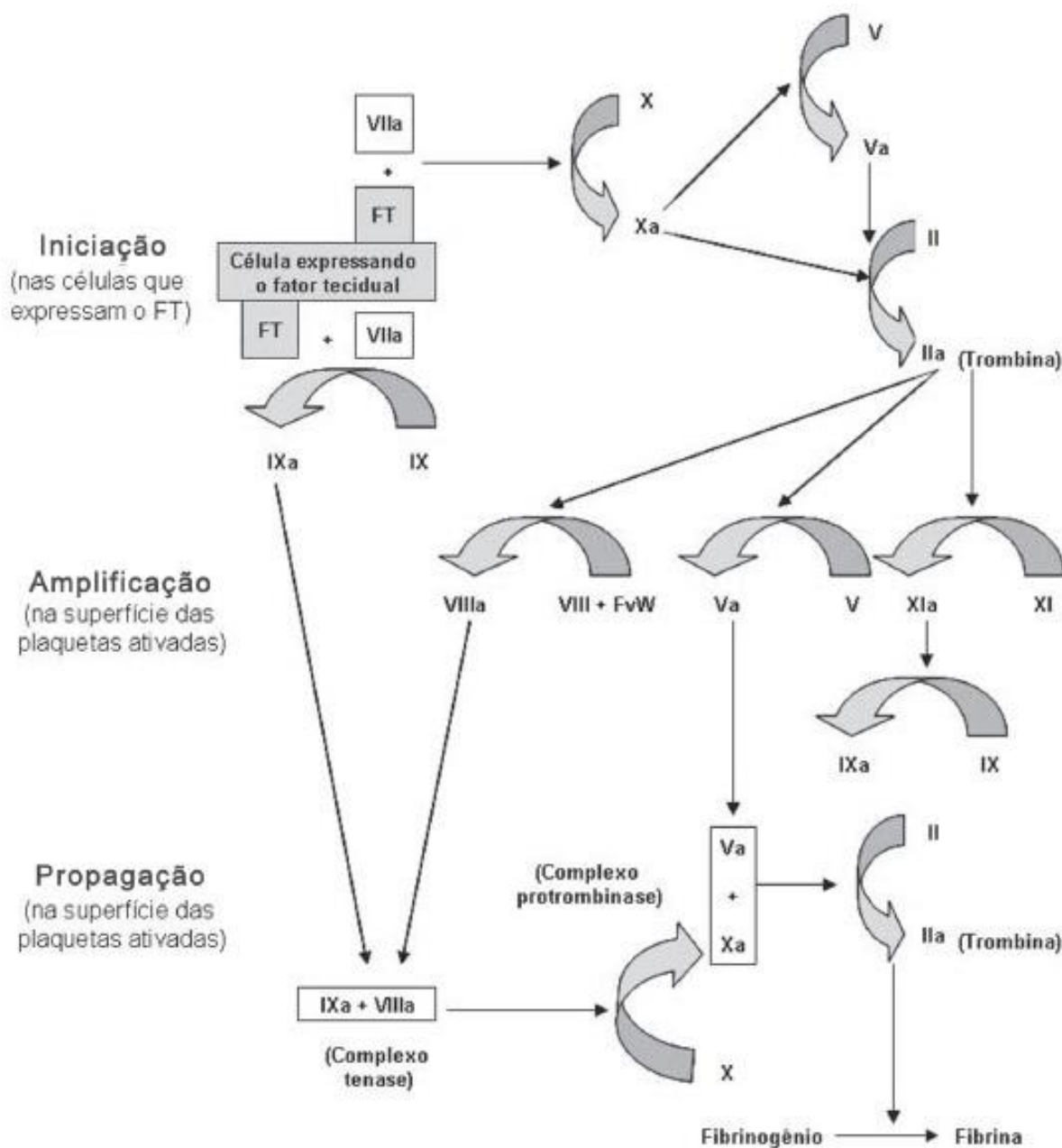
O nosso organismo possui anticoagulantes naturais específicos, representados pelo inibidor da via do fator tecidual (TFPI), proteína C, proteína S e antitrombina III. A fase de iniciação é controlada pelo TFPI (produzido principalmente pelas células endoteliais), que inibe o complexo FT/FVIIa<sup>13</sup>.

A proteína C ativada (APC), juntamente com a proteína S, promovem a degradação dos fatores Va e VIIIa<sup>13</sup>.

Por fim, a antitrombina III é a maior inibidora dos fatores de coagulação, com inibição da trombina e dos fatores IXa e Xa, além de possuir efeitos antiinflamatórios e antiangiogênicos<sup>13</sup>.



**Figura 1** – Modelo celular da hemostasia.



**Fonte:** Cláudia Natália Ferreira, 2010.

Para que haja um equilíbrio hemostático, o organismo fornece o sistema fibrinolítico, responsável pela degradação da fibrina em Produtos de Degradação de Fibrina (PDF), mediada pela plasmina. O sistema plasminogênio/plasmina é composto por proteínas séricas e inibidores que regulam a produção de plasmina, enzima ativa produzida a partir da pré-enzima inativa plasminogênio. Atualmente, sabe-se de dois ativadores

do plasminogênio: o ativador do plasminogênio do tipo tecidual e o ativador do tipo uroquinase<sup>14</sup>.

## **3.2 Choque hipovolêmico**

### **3.2.1 Epidemiologia**

O trauma corresponde a 1/3 de óbitos hospitalares<sup>4</sup>. No cenário mundial da atualidade, as hemorragias são umas das principais causas de morte no ambiente do trauma, representando 40% da etiologia dos óbitos<sup>15</sup>, sendo antecedidas apenas pelas lesões ao Sistema Nervoso Central (SNC), que representam 42% das causas de morte.<sup>16</sup>

O trauma constitui uma importante causa de exsanguinação. Nos traumas contusos, temos os rins como os órgãos mais frequentemente acometidos (40-55%), seguidos do fígado (35-45%) e do intestino delgado (5-10%). Há ainda uma incidência correspondente a 15% dos traumas retroperitoneais<sup>1</sup>.

Quanto aos traumas penetrantes, as principais causas são as armas brancas, nas quais o órgão mais acometido costuma ser o fígado (30%), seguido do diafragma (20%) e do cólon (15%). Os ferimentos por armas de fogo são os segundos mais importantes, onde o mais acometido costuma ser o intestino delgado (50%), seguido do cólon (40%), em seguida o fígado (30%) e, por fim, os as estruturas vasculares intra-abdominais (25%)<sup>1</sup>.

### **3.2.2 Fisiopatologia**

A palavra choque é um termo antigo, usada pela primeira vez pelo cirurgião inglês George Guthrie para se referir a uma resposta fisiológica à lesão tecidual.<sup>17</sup>

Alguns componentes da fisiologia cardíaca são extremamente importantes para reconhecimento precoce do choque, com futuro êxito terapêutico: 1) a pré carga, volume sanguíneo venoso que retorna ao coração, determinada pela capacitância venosa, status de volume sanguíneo e estimada na prática pela pressão venosa central (PVC)<sup>18</sup>; 2) a pós carga, representada pela resistência vascular periférica<sup>18</sup>; 3) o inotropismo, contratilidade do ventrículo esquerdo (VE)<sup>2</sup>; e 4) o débito cardíaco, volume sanguíneo bombeado pelo coração a cada minuto, resultado do produto entre a FC e o VS (a quantidade de sangue ejetada a cada contração miocárdica)<sup>1</sup>.

O choque é definido como uma falha do sistema circulatório, resultando na inadequada oferta de oxigênio aos diversos tecidos do organismo<sup>17,19</sup>, podendo advir de causas distintas<sup>2</sup>.

Nesta patologia, o ponto crucial é a redução da pressão de enchimento capilar (PEC)<sup>1,2</sup>. A hipóxia tecidual compromete o metabolismo, a fisiologia celular e as funções orgânicas<sup>18</sup>. Verifica-se uma ativação do Sistema Nervoso Simpático (SNP), com taquicardia (usualmente, a manifestação clínica mais precoce)<sup>1</sup> e aumento da contratilidade miocárdica<sup>18</sup>, de modo a tentar preservar o débito cardíaco<sup>1</sup>. Ademais, há liberação de catecolaminas, de vasopressina e de angiotensina, responsáveis por aumentar o tônus vascular, provocando aumento do volume sanguíneo nos órgãos centrais, aumento do retorno venoso e redução da pressão arterial sistêmica<sup>1,18</sup>. Além disso, à medida que a perda da perfusão tecidual progride, ocorre falência dos mecanismos compensatórios, levando a choque irreversível e ao óbito<sup>18</sup>.

As manifestações sistêmicas são resultado da liberação de uma série de mediadores, com posterior disfunção orgânica. Ocorre, portanto: 1) disfunção cardíaca; 2) disfunção respiratória; 3) disfunção renal; 4) disfunção hepática; 5) disfunção intestinal; 6) disfunção hematológica<sup>18</sup>.

### **3.2.3 Diagnóstico**

O diagnóstico precoce e a instituição imediata da terapêutica correta interferem diretamente na mortalidade dos pacientes<sup>18</sup>.

Após garantir o estabelecimento de uma via aérea pérvia (com saturação de oxigênio superior a 95%) e adequar a ventilação do paciente, o estado circulatório do indivíduo deve ser imediatamente avaliado, procurando-se possíveis sinais de choque, como a taquicardia e sinais de vasoconstrição<sup>1</sup>.

O diagnóstico desta patologia é baseado no estado hemodinâmico do paciente e nos sinais bioquímicos: pressão arterial diminuída, hipoperfusão tecidual generalizada e hiperlactatemia<sup>19</sup> – a hipóxia tecidual provoca acidose metabólica por instauração do metabolismo anaeróbio<sup>1</sup>, com posterior elevação dos níveis séricos de ácido láctico, ácido este relacionado diretamente ao incremento da taxa de mortalidade quando acima de 2mmol/L<sup>18</sup>.

Apesar de a maioria dos pacientes apresentarem-se hipotensos ao curso de um choque, em alguns casos, a pressão arterial se mantém inalterada: é o caso dos atletas, das grávidas e dos idosos, por exemplo. Ademais, confiar exclusivamente na pressão sistólica não é recomendado, visto que os mecanismos compensatórios conseguem normalizar em até 30% de perda volêmica<sup>1,18</sup>.

### 3.2.4 Classificação quanto às classes de choque hipovolêmico

O choque hipovolêmico pode ser dividido em 4 classes de acordo com alguns parâmetros<sup>1</sup>, como demonstrado na Quadro 1.

**Quadro 1** – Sinais e sintomas de acordo com as classes de choque hipovolêmico.

<i>Parâmetro avaliado</i>	<i>Classe I</i>	<i>Classe II</i>	<i>Classe III</i>	<i>Classe IV</i>
<i>Perda sanguínea</i>	<15%	15-30%	31-40%	>40%
<i>Frequência cardíaca</i>	Inalterada	Inalterada/elevada	Elevada	Muito elevada
<i>Pressão arterial</i>	Inalterada	Inalterada	Inalterada/diminuída	Diminuída
<i>Pressão de pulso</i>	Inalterada	Diminuída	Diminuída	Diminuída
<i>Frequência respiratória</i>	Inalterada	inalterada	Diminuída	Muito diminuída
<i>Débito urinário</i>	Inalterado	Inalterado	Diminuído	Muito diminuído
<i>Escala de coma Glasgow</i>	Inalterada	Inalterada	Diminuída	Diminuída
<i>Déficit de base</i>	0 a -2 mEq/L	-2 a -6 mEq/L	-6 a -10 mEq/L	<-10 mEq/L
<i>Necessidade de transfusão sanguínea</i>	Monitorizar	Possível	Sim	Protocolo de transfusão maciça

**Fonte:** Advanced Trauma Life Support, 2018.

A classe I representa o equivalente a doação de uma unidade de sangue. A classe II é uma hemorragia que necessita da reposição volêmica com fluido cristalóide. A classe III necessita de pelo menos fluidos cristalóides e, dependendo da severidade do caso, de reposição sanguínea. A classe IV é um evento pré-terminal a menos que

medidas incisivas terapêuticas sejam designadas, necessitando urgentemente de transfusão sanguínea<sup>1</sup>.

### **3.2.5 Terapêutica**

O manejo básico é a interrupção da fonte de sangramento e a reposição de volume sanguíneo perdido<sup>1</sup>. O suporte hemodinâmico adequado é essencial para prevenir a piora da disfunção orgânica<sup>19</sup>.

O exame físico do paciente traumatizado consiste no diagnóstico precoce de lesões ameaçadoras à vida e instauração do protocolo ABCDE (A – airways; B – breathing; C – circulatory; D – disability; e E – exposure and environmental control)<sup>1</sup>.

Deve-se ofertar adequada ventilação (para prevenção de hipertensão pulmonar)<sup>19</sup> e oxigenação de forma prioritária, controlar o foco hemorrágico, obter um acesso venoso de no mínimo calibre 18 em adultos para reposição volêmica (devendo o fluido estar previamente aquecido a 39°C) e manter a avaliação contínua da perfusão tecidual<sup>1</sup>.

À medida que se instala o acesso, inicia-se a coleta de sangue para tipagem sanguínea, prova cruzada, análise de toxicidade e teste de gravidez em mulheres de idade fértil. A dose usual de terapia de reposição de fluidos é de 1L em adultos e 20mL/kg em pacientes pediátricos<sup>1</sup>.

O objetivo da terapia de reposição volêmica é restaurar a perfusão tecidual, bem como a oxigenação<sup>1</sup>.

É necessário, ainda, promover um exame neurológico para determinação do nível de consciência, útil na determinação da perfusão cerebral. Por fim, é extremamente importante a prevenção a hipotermia, condição que pode exacerbar a perda sanguínea por contribuição da coagulopatia e da acidose metabólica<sup>1</sup>.

Ademais, deve-se instituir: 1) uma sonda gástrica para prevenção de distensão estomacal; e 2) sonda urinária, para monitorização do débito urinário<sup>1</sup>.

Alguns pacientes chocados necessitam da instauração do protocolo de transfusão maciça, definido pela infusão de mais de 10 unidades de sangue em 24 horas ou na infusão de mais de 4 unidades de sangue em 1 hora<sup>1</sup>.

### 3.2.6 Ácido tranexâmico

Após uma situação de estresse tecidual, a cascata de coagulação é ativada, proporcionando agregação plaquetária, produção de trombina e ligações de fibrina que fortalecem o coágulo sanguíneo<sup>4</sup>. Em contrapartida, de forma a evitar o crescimento exacerbado do coágulo, o sistema fibrinolítico também é ativado, convertendo o plasminogênio em plasmina e promovendo a fibrinólise no local<sup>4</sup>. Entretanto, a capacidade de regular este processo é limitada, ocasionando fibrinólise generalizada e provocando coagulopatia<sup>4</sup>. A hiperfibrinólise contribui para a coagulopatia no trauma com uma incidência de 15%, uma vez que há a liberação de plasminogênio causada pelo dano tecidual<sup>20</sup>.

O ATX, no contexto hemorrágico, tem ações benéficas sobre a fibrinólise, funcionamento plaquetário e inflamação sistêmica<sup>4</sup>. O fármaco é um derivado sintético do aminoácido lisina, inibidor da fibrinólise ao se ligar reversivelmente ao plasminogênio, prevenindo a quebra das pontes de fibrina<sup>4</sup>. Ademais, o ATX atenua a resposta inflamatória e a instabilidade hemodinâmica<sup>20</sup>. Há ainda um benefício no que se refere à desmopressina, com redução significativa da perda sanguínea<sup>20</sup>.

As concentrações máximas de ATX são atingidas até 3 horas após a dose oral. Seu volume de distribuição é de 9-12L, sendo 3% ligado às proteínas plasmáticas. O ácido penetra de forma eficaz nos líquidos sinoviais e consegue atravessar a placenta e a barreira hematoencefálica<sup>4</sup>.

É excretado na urina dentro de 24h após injeção intravenosa, devendo suas doses serem reajustadas em quadros de insuficiência renal<sup>4</sup>.

Pode ser encontrado em formato oral, tópico ou intravenoso, podendo ser armazenado em temperatura ambiente<sup>4</sup>.

Quanto aos efeitos colaterais, existem evidências de diarreias, vômitos, náuseas, hipersensibilidade, distúrbios visuais, dermatites, convulsões e tromboembolismo<sup>4</sup>.

Acredita-se que, com uma dose inicial de 1g e uma de manutenção também de 1g, o ácido tranexâmico possa reduzir o risco de sangramento em 15%, sem risco aumentado de eventos adversos, porém, a cada atraso de 15 minutos após o início da hemorragia, há um déficit de 10% na eficácia do medicamento<sup>4,7</sup>.

## 4 METODOLOGIA

### 4.1 Desenho do estudo

Trata-se de revisão sistemática caracterizada pela busca de artigos na literatura, aplicando uma metodologia sistematizada.

### 4.2 Estratégias de busca

As bases de dados eletrônicas que foram utilizadas para consulta e busca de artigos são *PubMed/Medline* e Biblioteca Virtual em Saúde. A combinação de descritores utilizada inclui termos do “*Medical Subject Headings (MeSH)*” e os Descritores em Ciências da Saúde (DECs). Os descritores escolhidos do MeSH para a busca relacionam-se com a patologia analisada (“*Hypovolemic Shock*”), em associação (AND) com o medicamento (“*Tranexamic Acid*”). Os termos utilizados para busca no DECs estavam igualmente relacionados a patologia analisada (“Choque Hipovolêmico”) e associação (“E”) com o medicamento (“Ácido Tranexâmico”).

Na revisão foram incluídos trabalhos em inglês, português e espanhol. Somado a isso, referências presentes nos artigos selecionados foram manualmente procuradas. O modelo PRISMA – *Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analysis* (ANEXO A) foi escolhido como guia para esta revisão.

### 4.3 Critérios de elegibilidade

A busca dos artigos ocorreu durante o período de setembro do ano de 2020. Foram considerados (a) artigos com metodologia de ensaio clínico, (b) estudos publicados a partir dos anos 2000, (c) artigos em Português, Inglês e Espanhol, (d) estudos disponíveis no acesso completo e digital e (e) artigos que analisaram a efetividade do ATX como medicação para interrupção de sangramento e redução de mortalidade.

Os fatores preponderantes que foram adotados como critérios de exclusão foram (a) estudos cujos participantes são menores que 18 anos, (b) artigos duplicados e (c) artigos que analisaram outras comorbidades, além do Choque Hipovolêmico.

### 4.4 Identificação e seleção dos estudos

Na primeira etapa foram identificados os artigos através das bases eletrônicas e de forma manual, com as buscas sendo realizadas no período de setembro do ano

de 2020. Após isso, aconteceu a pré-seleção pela leitura dos títulos e foram excluídos aqueles que não preencheram os critérios de inclusão e as duplicatas. Na terceira etapa ocorreu uma nova seleção, sendo essa feita pela leitura dos *abstract*, selecionando o restante para a realização da leitura completa.

Após a pré-seleção dos trabalhos, o orientando e seu orientador fizeram a leitura de forma independente e separada dos artigos, com o objetivo de selecionar os artigos que foram incluídos no presente trabalho. As divergências existentes entre os autores sobre a inclusão dos estudos foram resolvidas com diálogo entre eles. O processo de seleção do estudo foi registrado em um diagrama de fluxo PRISMA.

#### **4.5 Extração de dados**

Dentre os artigos avaliados e selecionados para inclusão nessa revisão sistemática, ocorreu a extração dos dados relacionados ao incremento ou não da taxa de sobrevida com a utilização do ATX para controle de hemorragias.

#### **4.6. Avaliação da qualidade metodológica**

A qualidade dos estudos do tipo ensaio clínico foi avaliada com base no Consolidated Standards of Reporting Trials /CONSORT – (ANEXO B)<sup>21</sup>. Esta ferramenta permite ao leitor, através de um checklist de 25 tópicos, verificar se informações importantes estão presentes no Título e Resumo, Introdução, Métodos, Resultados e Discussão nos ensaios clínicos.

Na presente revisão, cada critério recebeu uma pontuação de 0 ou 1. Foi definido que os estudos incluídos seriam considerados de boa qualidade caso contemplassem pelo menos 70% do *checklist* proposto (26 pontos no *checklist* CONSORT).

#### **4.7 Considerações éticas**

Por se tratar de uma Revisão Sistemática, não há necessidade de este trabalho ser submetido ao Conselho Ético em Pesquisa (CEP), pois a análise será de artigos científicos previamente publicados

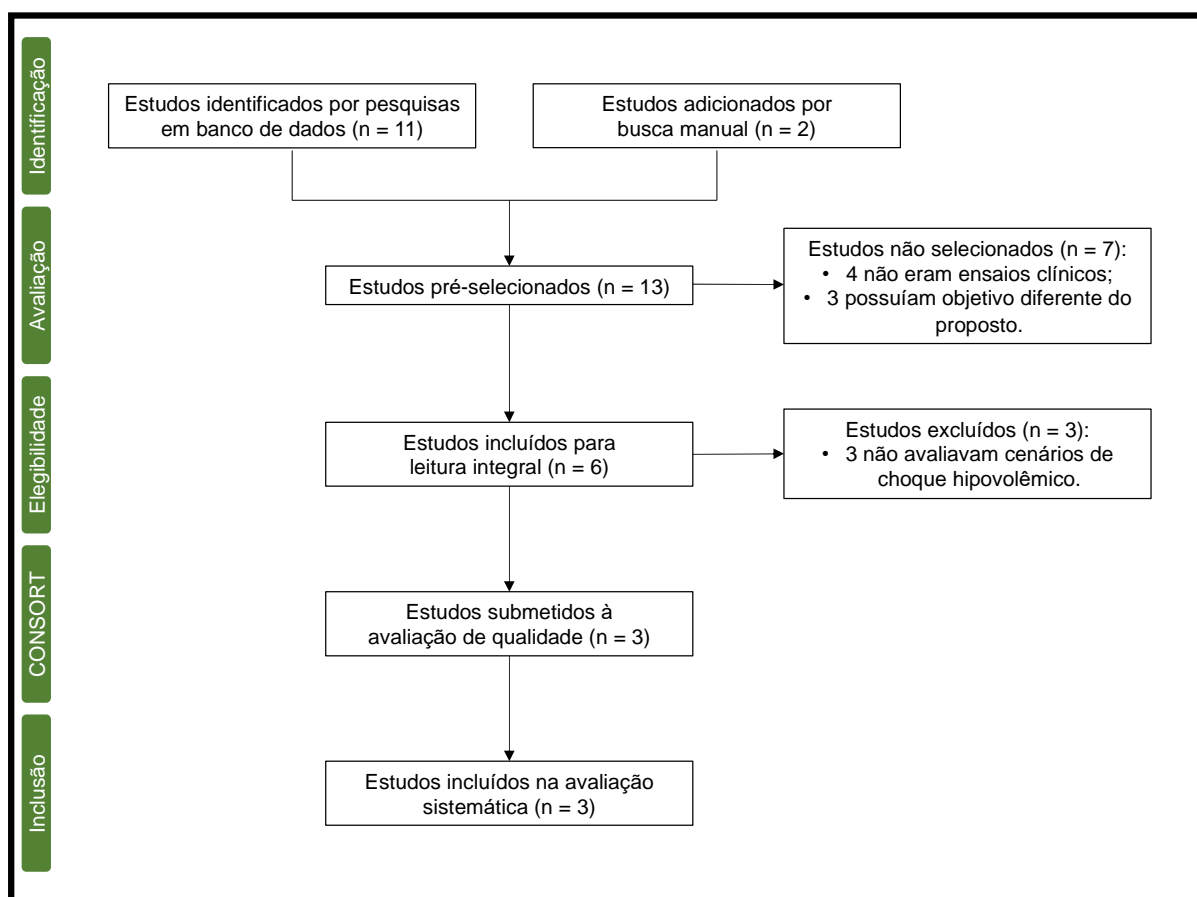


## 5 RESULTADOS

### 5.1 Identificação e seleção dos estudos

Os artigos foram selecionados a partir das bases de dados *PubMed/Medline* e Biblioteca Virtual em Saúde. Através da estratégia de busca, identificaram-se 13 trabalhos. Destes, 7 não correspondiam aos critérios de inclusão, uma vez que 4 não eram ensaios clínicos e 3 possuíam objetivo diferente do proposto. Os 6 artigos restantes foram escolhidos para serem lidos na íntegra, sendo que 3 foram excluídos da presente revisão por não avaliarem cenários de choque hipovolêmico. Os 3 artigos restantes foram submetidos à avaliação de qualidade (ANEXO B), sendo aprovados. Ademais, todos os 3 obtiveram todos os critérios de inclusão propostos, estando integralmente relacionados para o presente trabalho.

**Figura 2** – Fluxo de seleção dos estudos.



Fonte: Xavier & Barros, 2020.

## 5.2 Traçados metodológicos dos estudos

O estudo de Yashbir *et al*, em 2019<sup>22</sup>, trata-se de um ensaio clínico realizado na Inglaterra, com coletas de dados a partir de hospitais do mundo todo em 2012 e correspondeu a 86,36% da pontuação na avaliação do artigo pelo escore CONSORT. O estudo de Perel *et al*, em 2012<sup>7</sup>, trata-se de um ensaio clínico realizado na Índia e na Colômbia entre os anos de 2008 e 2010 e correspondeu a 90,90% da pontuação na avaliação do artigo pelo escore CONSORT. O estudo de Roberts *et al*, em 2013<sup>23</sup>, trata-se de um ensaio clínico realizado entre 2005 e 2010 na Inglaterra e correspondeu a 95,45% da pontuação na avaliação do artigo pelo escore CONSORT (Tabela 1).

**Tabela 1** – Qualidade dos estudos.

AUTOR	ANO DE PUBLICAÇÃO	LOCAL DE REALIZAÇÃO	ESCORE DO CONSORT	TIPO DO ESTUDO
<i>Yashbir et al</i> <sup>22</sup>	2019	Inglaterra	86,36%	Ensaio clínico randomizado
<i>Perel et al.</i> <sup>7</sup>	2012	Índia e Colômbia	90,90%	Ensaio clínico randomizado
<i>Roberts et al</i> <sup>23</sup>	2013	Inglaterra	95,45%	Ensaio clínico randomizado

**Fonte:** Xavier & Barros, 2020.

Os estudos apresentaram a mesma metodologia e os critérios de inclusão semelhantes. Roberts *et al*, em 2013<sup>23</sup>, consideraram necessária a incerteza por parte do médico responsável sobre a utilização ou não do ATX, e os pacientes incluídos no estudo deviam ter hemorragia significativa, com PS < 90mmHg e FC > 110bpm. Perel *et al*<sup>7</sup>, em 2012, utilizaram a Escala de Coma Glasgow (ECG) como parâmetro, além de uma Tomografia Computadorizada (TC) de Crânio que comprovasse um quadro de Traumatismo Crânio Encefálico (TCE). Yashbir *et al*, em 2019<sup>22</sup>, consideraram elegíveis os pacientes que não apresentavam sangramentos extracranianos presentes. Yashbir *et al*, em 2019<sup>22</sup>, também utilizaram a Escala de Coma Glasgow e uma TC de Crânio para comprovar o quadro de TCE.

Em relação à metodologia aplicada, Yashbir *et al*, em 2019<sup>22</sup>, primeiro coletaram o consentimento do paciente, depois fizeram a randomização, e depois seguiram com o protocolo de intervenção/placebo. Perel *et al*, em 2012<sup>7</sup>, obtiveram duas TC de crânio para cada participante, uma antes da randomização e a outra de 24 a 48 horas após. No estudo de Roberts *et al*, em 2013<sup>23</sup>, o consentimento do participante foi solicitado após o processo de intervenção. Em todos os três estudos, a intervenção foi a injeção intravenosa de ATX em pelo menos 8 horas (h) depois da hemorragia, sendo que tal injeção foi dividida em duas etapas: uma dose de ataque e uma dose de manutenção, ambas de 1g.

### 5.3 Características gerais dos estudos

No total, a presente revisão contou com a participação de 29.523 pacientes.

Dos participantes do estudo de Yashbir *et al*, em 2019<sup>22</sup>, 66 participantes não preencheram os critérios de inclusão. Dos 6.406 pacientes randomizados para o grupo intervencionista, 6.314 pacientes receberam a primeira dose do ATX e 5.984 pacientes receberam a dose de manutenção. No grupo controle, 6.247 dos 6.331 pacientes selecionados para o grupo placebo receberam a dose de ataque e 5.882 desses pacientes receberam a dose de manutenção. Além disso, nesse estudo, houve perda de seguimento de 38 pacientes. Houve 855 mortes no grupo submetido ao ATX e 892 mortes no grupo que recebeu a solução salina.

No estudo de Roberts *et al*, em 2013<sup>23</sup>, dos 10.096 pacientes randomizados para o grupo de intervenção, 9.955 pacientes receberam a dose de ataque do ATX e 9.490 receberam a segunda dose, de manutenção, sendo que, desses, perdeu-se o seguimento de 33 pacientes. No grupo controle, dos 10.115 pacientes selecionados, 9989 receberam a primeira dose e 9.475 receberam a dose de manutenção, com perda de seguimento de 47 pacientes. Ocorreram 489 mortes decorrentes de hemorragia no grupo de intervenção e 574 mortes no grupo que foi submetido ao placebo.

No estudo de Perel *et al*, em 2012<sup>7</sup>, todos os 133 pacientes selecionados para o grupo de intervenção receberam as duas doses de ATX. No grupo controle, dos 137 pacientes que foram randomizados, todos os 137 receberam a primeira dose, e 136 receberam a dose de manutenção. Não houve perda de seguimento de nenhum

paciente. 14 pacientes morreram no grupo de intervenção e 24 pacientes morreram no grupo controle.

As informações acima mencionadas encontram-se registradas na Tabela 2.

**Tabela 2** - Características gerais dos participantes dos estudos.

AUTOR	NÚMERO DE PARTICIPANTES	MÉDIA DE IDADE	PROPORÇÃO ENTRE OS SEXOS	PARTICIPANTES GRUPO INTERVENCIÓNISTA	PARTICIPANTES GRUPO CONTROLE	TAXA DE MORTALIDADE POR GRUPO	RISK E ODDS RATIO
<b>Yashbir et al<sup>22</sup></b>	9.127	41,8	80M: 19F	4.613	4.514	I: 4,9% C: 5,7%	RR = 0,85
<b>Perel et al<sup>1</sup></b>	269	36,6	83M: 16F	133	136	I: 10,5% C: 17,5%	OR = 0,49
<b>Roberts et al<sup>23</sup></b>	20.127	34,5	83M: 16F	10.060	10.067	I: 14,5% C: 16%	RR = 0,91

M: masculino; F: feminino;

I: Intervencionista; C: controle;

RR: risk ratio; OR: odds ratio.

**Fonte:** Xavier & Barros, 2020.

## 6 DISCUSSÃO

O choque hemorrágico causado por um evento traumático constitui importante fator preditor negativo para a sobrevivência do paciente<sup>17</sup>. A presente revisão sistemática, baseada em ensaios clínicos randomizados de alta qualidade, observou que houve uma redução de mortalidade pós trauma em pacientes que foram tratados com o ácido tranexâmico intravenoso.

Após o estresse provocado pelo trauma, pode se instaurar a tríade letal, que consiste na presença de hipotermia, acidose metabólica e coagulopatia. Esta última provoca a hiperfibrinólise, que corrobora ainda mais para a coagulopatia. O ATX é um antifibrinolítico, ao passo que inibe competitivamente a ativação do plasminogênio. Esse medicamento promove a inibição da dissolução e degradação dos coágulos de fibrina pela plasmina. O ácido tranexâmico também atenua a resposta inflamatória, além de possuir como efeito secundário uma diminuição da instabilidade hemodinâmica<sup>20</sup>.

O ATX foi comprovado eficaz em redução de hemorragia pós-parto através do *WOMAN trial*, um ensaio clínico randomizado realizado entre os anos de 2010 e 2016. No grupo submetido à aplicação precoce do medicamento (3 horas antes do parto), o número de mortes causadas por sangramento foi 89, enquanto houveram 127 mortes decorrentes de hemorragia pós-parto no grupo placebo<sup>24</sup>.

Tal como observado em casos de hemorragia pós-parto, a presente revisão sistemática baseada em ensaios clínicos de alta qualidade observou que houve uma redução de mortalidade em pacientes vítimas de choque hipovolêmico pós trauma que foram submetidos a injeção precoce de ácido tranexâmico. O estudo de Roberts *et al.*, em 2013<sup>23</sup>, mostrou uma redução significativa de mortalidade decorrente de hemorragia. O estudo de Perel *et al*, em 2012<sup>7</sup>, demonstrou que houve uma alta probabilidade do uso de ATX beneficiar os desfechos clínicos dos pacientes, como mortalidade ocasionada por TCE. O estudo de Yashbir *et al*, em 2019<sup>22</sup>, também demonstrou uma significativa redução na taxa de mortalidade dos pacientes com TCE leve a moderado que receberam o ácido tranexâmico.

Yashbir *et al*, em 2019<sup>22</sup>, observaram que não houve evidência clara de que o uso de ATX reduz a mortalidade em pacientes classificados com TCE grave. Perel *et*

*al*, em 2012<sup>7</sup>, notaram que não houve mudança significativa na necessidade de neurocirurgia nos pacientes que possuíam traumatismo cranioencefálico. O estudo de Roberts *et al*, em 2013<sup>23</sup>, mostrou que o uso de ATX não promoveu diferenças significativas nas mortes causadas por falência múltipla de órgãos.

O estudo em questão não se caracteriza como uma meta-análise, uma vez que as variáveis analisadas diferiram entre os estudos selecionados. Dessa forma, não foi capaz de analisar resultados empíricos.

Outra limitação deste trabalho se deve ao fato de que, por se tratar de um assunto ainda recente, não havia uma grande quantidade de dados compilados na literatura, havendo ainda menos estudos voltados para o ambiente do trauma, sendo a maioria dos trabalhos direcionados a obstetrícia.

Apesar desses fatores limitantes, essa revisão mostrou que o uso do ácido tranexâmico é eficaz em controle de hemorragia, tornando-se possível a sua inclusão em protocolos de atendimento voltados ao trauma, tal qual o ATLS. A presença desse medicamento nesses protocolos pode-se tornar uma medida importante para promover uma queda na taxa de mortalidade em pacientes vítimas de choque hipovolêmico, de forma a dar assistência no âmbito hospitalar aos pacientes politrauma, contribuindo para a melhora deste problema de saúde pública.

## **7 CONCLUSÃO**

O ácido tranexâmico favorece a redução na taxa de mortalidade causada por hemorragia, não possuindo influência significativa em outras causas.

As vítimas de trauma, em curso de choque hipovolêmico, que usam o ácido tranexâmico intravenoso, obtiveram redução da taxa de mortalidade.



## REFERÊNCIAS

1. Trauma A, Support L. Atls 2018. Atls. 2018.
2. Mourao-junior CA, Fisiopatologia PC, Sepse M. Fisiopatologia do Choque. 2014;d:75–80.
3. da Luz L, Sankarankutty A, Passos E, Rizoli S, Fraga GP, Nascimento B. Ácido Tranexâmico No Tratamento Da Hemorragia No Trauma. Rev Col Bras Cir. 2012;39(1):77–80.
4. Earnshaw DC, Poole DM. Ácido Tranexâmico. 2019;1–7.
5. Pinto M a., Silva J g. Da, Chedid A d., Chedid M f. Uso de ácido tranexâmico no trauma: uma análise e custo-efetividade para o uso no Brasil. ABCD Arq Bras Cir Dig. 2016;29(4):282–6.
6. Martin K, Wiesner G, Breuer T, Lange R, Tassani P. The risks of aprotinin and tranexamic acid in cardiac surgery: A one-year follow-up of 1188 consecutive patients. Anesth Analg. 2008;107(6):1783–90.
7. Perel P, Al-Shahi Salman R, Kawahara T, Morris Z, Prieto-Merino D, Roberts I, et al. CRASH-2 (Clinical Randomisation of an Antifibrinolytic in Significant Haemorrhage) Intracranial Bleeding Study: The effect of tranexamic acid in traumatic brain injury - a nested, randomised, placebo-controlled trial. Health Technol Assess (Rockv). 2012;16(13).
8. Roberts I, Prieto-Merino D, Manno D. Mechanism of action of tranexamic acid in bleeding trauma patients: An exploratory analysis of data from the CRASH-2 trial. Crit Care. 2014;18(6):1–5.
9. Vivas W. Manual PRÁTICO DE HEMATOLOGIA. FilesBlog-Da-RosaniaWebnodeCom [Internet]. 2008;1–33. Available from: <http://files.blog-da-rosania.webnode.com/200000431-779c6798fd/Manual de Hematologia.pdf>
10. Mózo BS. Histologia Básica [Internet]. Vol. 53, Journal of Chemical Information and Modeling. 2017. 1689–1699 p. Available from: <file:///C:/Users/User/Downloads/fvm939e.pdf>
11. Periyah MH, Halim AS, Zaharil A, Saad M. Mechanism Action of Platelets and Crucial Blood Coagulation Pathways in Hemostasis. 2017;11(4).

12. Michael G Franz, Robson MC, Steed DL. Wound Healing: Biologic Features and Approaches to Maximize Healing Trajectories. *Curr Probl Surg*. 2001;38(2):273–80.
13. Ruíz AAB. Hemostasia e distúrbios da coagulação. 2015;3(2):54–67. Available from: <http://repositorio.unan.edu.ni/2986/1/5624.pdf>
14. Franco RF. Fisiologia da coagulação, anticoagulação e fibrinólise. *Medicina (B Aires)*. 2001;34(3–4):229–37.
15. Hess JR, Brohi K, Dutton RP, Hauser CJ, Holcomb JB, Kluger Y, et al. The coagulopathy of trauma: A review of mechanisms. *J Trauma - Inj Infect Crit Care*. 2008;65(4):748–54.
16. A. S, F.A. M, E.E. M, K.S. M, R. B, R.A. R, et al. Epidemiology of trauma deaths: A reassessment [Internet]. Vol. 38, *Journal of Trauma - Injury, Infection and Critical Care*. 1995. p. 185–93. Available from: <http://ovidsp.ovid.com/ovidweb.cgi?T=JS&PAGE=reference&D=emed3&NEWS=N&AN=1995125773%5Cnhttp://ovidsp.ovid.com/ovidweb.cgi?T=JS&PAGE=reference&D=med3&NEWS=N&AN=7869433>
17. Vincent JL, Ince C, Bakker J. Clinical review: Circulatory shock - an update: a tribute to Professor Max Harry Weil. *Crit Care*. 2012;16(6):1–5.
18. Marson F, Pereira Jr. GA, Pazin Filho A, Basile-Filho A. a Síndrome Do Choque Circulatório. *Med (Ribeirao Preto Online)*. 1998;31(3):369.
19. Vincent JL, De Backer D. Circulatory shock. *N Engl J Med*. 2013;369(18):1726–34.
20. Ng W, Jerath A, Wasowicz M. Tranexamic acid: A clinical review. *Anaesthesiol Intensive Ther*. 2015;47(4):339–50.
21. Checklist IN. CONSORT 2010 checklist of information to include when reporting a randomised trial\* Section/Topic Item No Checklist item Reported on page No. 2010;1–2.
22. Crash- T. Effects of tranexamic acid on death, disability, vascular occlusive events and other morbidities in patients with acute traumatic brain injury (CRASH-3): a randomised, placebo-controlled trial. *Lancet [Internet]*. 2019;394(10210):1713–23. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/S0140->

6736(19)32233-0

23. 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 Technol Assess (Rockv)*. 2013;17(10):1–80.
24. Shakur H, Roberts I, Fawole B, Chaudhri R, El-Sheikh M, Akintan A, et al. Effect of early tranexamic acid administration on mortality, hysterectomy, and other morbidities in women with post-partum haemorrhage (WOMAN): an international, randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet*. 2017;389(10084):2105–16.

## ANEXOS

### ANEXO A – Checklist PRISMA

Seção/tópico	Item	QUOROM	PRISMA	Comentário
Resumo		✓	✓	QUOROM e PRISMA solicitam que os autores façam um resumo estruturado. Entretanto, o PRISMA não especifica o formato.
Introdução	Objetivo		✓	Este novo item (4) foca na pergunta explícita a que a revisão se dirige usando o sistema de relato PICO (que descreve os participantes, intervenções, comparações e resultado(s) a revisão sistemática), junto com as especificações do tipo de estudo (PICOS); este item está ligado aos itens 6,11 e 18 do <i>checklist</i> .
Métodos	Protocolo		✓	Este novo item (5) pede que os autores relatem se a revisão tem um protocolo e, se tiver, como ele pode ser acessado.
Métodos	Busca	✓	✓	Embora o relato de busca esteja em ambos <i>checklists</i> , o PRISMA solicita que os autores forneçam uma descrição ampla de pelo menos uma estratégia de busca eletrônica (item 8). Sem tal informação é impossível repetir a busca feita pelos autores.
Métodos	Avaliação de risco de viés nos estudos incluídos	✓	✓	Renomeado da “avaliação da qualidade” do QUOROM. Este item (12) está ligado com o relato de informações dos resultados (item 19). O novo conceito de avaliação no nível dos desfechos foi introduzido.
Métodos	Avaliação de risco de viés entre os estudos		✓	Este novo item (15) pede que os autores descrevam todas as avaliações do risco de viés na revisão, tal como o relato seletivo nos estudos incluídos. Este item (12) está ligado com o relato de informações dos resultados (item 22).
Discussão		✓	✓	Embora ambos os <i>checklists</i> QUOROM e PRISMA façam referência à seção da discussão, o PRISMA dedica três itens (24-26) à discussão. No PRISMA os principais tipos de limitações são explicitamente indicados e sua discussão é requerida.
Financiamento			✓	Este novo item (27) pede que os autores forneçam informação sobre todas as fontes de financiamento da revisão sistemática.

### ANEXO B – Checklist CONSORT

Extension to CONSORT 2010 checklist for reporting within person randomised trials			
Section/topic and item No	Standard CONSORT checklist item	Extension for within person trials	Page No
<b>Title and abstract</b>			
1a	Identification as a randomised trial in the title	Identification as a within person randomised trial in the title	
1b	Structured summary of trial design, methods, results, and conclusions (for specific guidance see CONSORT for abstracts*)	Specify a within person design and report all information outlined in table 2	
<b>Introduction</b>			
Background and objectives:			
2a	Scientific background and explanation of rationale		
2b	Specific objectives or hypotheses		
<b>Methods</b>			
Trial design:			
3a	Description of trial design (such as parallel, factorial) including allocation ratio	Rationale for using a within person design and identification of body sites	
3b	Important changes to methods after trial commencement (such as eligibility criteria), with reasons		
Participants:			
4a	Eligibility criteria for participants	Eligibility criteria for body sites	
4b	Settings and locations where the data were collected		
Interventions:			
5	The interventions for each group with sufficient details to allow replication, including how and when they were actually administered	Whether interventions were given sequentially or concurrently	
Outcomes:			
6a	Completely defined prespecified primary and secondary outcome measures, including how and when they were assessed	Outcomes should be clearly defined as per site or per person	
6b	Any changes to trial outcomes after the trial commenced, with reasons		
Sample size:			
7a	How sample size was determined	Report the correlation between body sites	
7b	When applicable, explanation of any interim analyses and stopping guidelines		
<b>Randomisation</b>			
Sequence generation:			
8a	Method used to generate the random allocation sequence		
8b	Type of randomisation; details of any restriction (such as blocking and block size)	Methods used to determine the allocation sequence of body sites and treatments within an individual (eg, how first site to be treated was decided)	
Allocation concealment mechanism:			
9	Mechanism used to implement the random allocation sequence (such as sequentially numbered containers), describing any steps taken to conceal the sequence until interventions were assigned		
Implementation:			
10	Who generated the random allocation sequence, who enrolled participants, and who assigned participants to interventions	Replaced by 10a	

<b>Blinding (masking):</b>		
11a	If done, who was blinded after assignment to interventions (for example, participants, care providers, those assessing outcomes) and how	
11b	If relevant, description of the similarity of interventions	
<b>Statistical methods:</b>		
12a	Statistical methods used to compare groups for primary and secondary outcomes	Statistical methods appropriate for within person design
12b	Methods for additional analyses, such as subgroup analyses and adjusted analyses	
<b>Results</b>		
<b>Participant flow (a diagram is strongly recommended):</b>		
13a	For each group, the numbers of participants who were randomly assigned, received intended treatment, and were analysed for the primary outcome	Number of participants and number of body sites at each stage (fig 1)
13b	For each group, losses and exclusions after randomisation, together with reasons	Number of participants and number of body sites lost or excluded at each stage, with reasons
<b>Recruitment:</b>		
14a	Dates defining the periods of recruitment and follow-up	
14b	Why the trial ended or was stopped	
<b>Baseline data:</b>		
15	A table showing baseline demographic and clinical characteristics for each group	Baseline characteristics for site and individual participants as applicable
<b>Numbers analysed:</b>		
16	For each group, number of participants (denominator) included in each analysis and whether the analysis was by original assigned groups	Number of randomised body sites in each group included in each analysis
<b>Outcomes and estimation:</b>		
17a	For each primary and secondary outcome, results for each group, and the estimated effect size and its precision (such as 95% confidence interval)	Observed correlation between body sites for continuous outcomes and tabulation of paired results for binary outcomes
17b	For binary outcomes, presentation of both absolute and relative effect sizes is recommended	
<b>Ancillary analyses:</b>		
18	Results of any other analyses performed, including subgroup analyses and adjusted analyses, distinguishing pre-specified from exploratory	
<b>Harms:</b>		
19	All important harms or unintended effects in each group (for specific guidance see CONSORT for harms)	Harms or unintended effects reported by participant and by body site
<b>Discussion</b>		
<b>Limitations:</b>		
20	Trial limitations, addressing sources of potential bias, imprecision, and, if relevant, multiplicity of analyses	
<b>Generalisability:</b>		
21	Generalisability (external validity, applicability) of the trial findings	
<b>Interpretation:</b>		
22	Interpretation consistent with results, balancing benefits and harms, and considering other relevant evidence	
<b>Other information</b>		
<b>Registration:</b>		
23	Registration number and name of trial registry	
<b>Protocol:</b>		
24	Where the full trial protocol can be accessed, if available	
<b>Funding:</b>		
25	Sources of funding and other support (such as supply of drugs), role of funders	