ESCOLA BAHIANA DE MEDICINA E SAÚDE PÚBLICA
CURSO DE MEDICINA

PEDRO CABUS MARTINS DE CARVALHO

IMPACTO DO ÁCIDO TRANEXÂMICO PRÉ-HOSPITALAR NO TRAUMA HEMORRÁGICO GRAVE: UMA REVISÃO SISTEMÁTICA.

TRABALHO DE CONCLUSÃO DE CURSO

SALVADOR - BA
2024

PEDRO CABUS MARTINS DE CARVALHO

IMPACTO DO ÁCIDO TRANEXÂMICO PRÉ-HOSPITALAR NO TRAUMA HEMORRÁGICO GRAVE: 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 do curso de Medicina.

Orientador(a): Professor Mestre Sérgio Lacerda Barros da Cruz.

SALVADOR - BA

2024

RESUMO

O trauma hemorrágico é uma das principais causas de morte em vítimas de acidentes, e a intervenção precoce com medidas terapêuticas adequadas é uma ferramenta essencial para a redução da morbimortalidade. O ácido tranexâmico (TXA), um agente antifibrinolítico, tem ganhado destaque nesse contexto devido ao seu potencial de melhorar os desfechos clínicos quando administrado no ambiente pré-hospitalar. Este trabalho tem como objetivo realizar uma revisão sistemática da literatura sobre o impacto da administração pré-hospitalar de ácido tranexâmico na mortalidade de pacientes com trauma hemorrágico grave. Foi realizada uma busca nas bases de dados do MEDLINE/PubMed, considerando estudos publicados entre 2014 e 2024. Os critérios de inclusão abrangeram ensaios clínicos e estudos observacionais escolhidos por dois revisores, seguindo critérios previamente definidos para inclusão e exclusão de artigos. Os resultados indicam que a administração de TXA em ambiente pré-hospitalar está associada a uma redução na mortalidade precoce no trauma, porém com uma diferença menos significativa ao analisar os desfechos a longo prazo. Os riscos de eventos tromboembólicos e outros efeitos adversos foram avaliados, mostrando que o uso do fármaco é relativamente seguro quando administrado de forma adequada. Conclui-se que o ácido tranexâmico é uma ferramenta eficaz no manejo do trauma hemorrágico, com potencial para reduzir a mortalidade quando utilizado precocemente. No entanto, mais estudos são necessários para definir melhor os regimes de dosagem, os subgrupos de pacientes que mais se beneficiam e para esclarecer os possíveis riscos associados ao seu uso em situações específicas.

Palavras-chave: Ácido tranexâmico. Trauma. Pré-hospitalar.

ABSTRACT

Hemorrhagic trauma is one of the leading causes of death in accident victims, and early intervention with appropriate therapeutic measures is an essential tool for reducing morbidity and mortality. Tranexamic acid (TXA), an antifibrinolytic agent, has gained prominence in this context due to its potential to improve clinical outcomes when administered in the pre-hospital setting. This paper aims to conduct a systematic literature review on the impact of pre-hospital administration of tranexamic acid on the mortality of patients with severe hemorrhagic trauma. A search was conducted in the MEDLINE/PubMed databases, considering studies published between 2014 and 2024. The inclusion criteria encompassed clinical trials and observational studies selected by two reviewers, following predefined criteria for the inclusion and exclusion of articles. The results indicate that pre-hospital administration of TXA is associated with a reduction in early mortality in trauma, although the difference is less significant when analyzing long-term outcomes. The risks of thromboembolic events and other adverse effects were evaluated, showing that the use of the drug is relatively safe when administered appropriately. It is concluded that tranexamic acid is an effective tool in the management of hemorrhagic trauma, with the potential to reduce mortality when used early. However, more studies are needed to better define dosage regimens, the subgroups of patients who benefit the most, and to clarify the potential risks associated with its use in specific situations.

Keywords: Tranexamic acid. Trauma. Pre-hospital.

SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO 10
2. OJETIVOS 11
3. REVISÃO DE LITERATURA 12
4. METODOLOGIA 15
4.1. Desenho de Estudo 15
4.2. Estratégia de Busca 15
4.3. Critérios de inclusão e exclusão 15
4.4. Identificação e seleção de estudos 16
4.5. Extração de dados 16
4.6. Estudo das variáveis 16
5. RESULTADOS 17
6. DISCUSSÃO 24
7. CONCLUSÃO 26
REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS 27
APÊNDICE A - Formulário de coleta de dados. 30

1. INTRODUÇÃO

De acordo com a Organização Mundial da Saúde (OMS), mais de 5.8 milhões de pessoas morrem por trauma anualmente no mundo, sendo considerada a principal causa de morte em pessoas entre 1 e 44 anos. No contexto geral de politrauma, a hemorragia segue como uma das maiores causas de morte evitável, sendo o controle da hemostasia e a reposição volêmica adequada os pilares da redução da morbimortalidade associada ao trauma[1].

Recentemente, o manejo das vítimas de trauma hemorrágico passou a considerar a importância não apenas da reposição com hemocomponentes, mas do controle da coagulopatia induzida pelo trauma[2]. Nesse sentido, a utilização de antifibrinolíticos como o Ácido Tranexâmico (TXA) tem sido indicada no tratamento hospitalar e pré-hospitalar de politraumatizados com hemorragia grave, com vistas à redução da mortalidade no trauma[3].

O principal estudo que corroborou com a inclusão da administração do TXA em protocolos de atendimento em emergências foi o Clinical Randomization of an Antifibrinolytic in Significant Hemorrhage 2 (CRASH-2), realizado em 2010, que apontou uma redução da mortalidade associada ao uso hospitalar da droga nas primeiras horas após o evento traumático[4].

Entretanto, esse e alguns outros estudos que o sucederam não avaliaram a aplicabilidade do TXA em ambiente pré-hospitalar e as nuances que envolvem esse estágio inicial do atendimento ao politraumatizado, como as prioridades no controle da hemorragia, necessidade de transporte rápido e métodos de identificação de pacientes que se beneficiariam com a administração do fármaco[5]. As diretrizes europeias mais recentes para o manejo de sangramento e coagulopatia no trauma grave recomendam considerar a administração da primeira dose de TXA a caminho do hospital, porém, como é uma conduta baseada em evidências muito limitadas, extrapolando os limites do estudo CRASH-2, os autores classificaram-na como uma recomendação fraca.

Diante do exposto, convém analisar se as evidências atuais corroboram a administração pré-hospitalar de ácido tranexâmico e sua influência na redução da mortalidade em pacientes com trauma hemorrágico grave.

2. OJETIVOS

2.1. Objetivo Geral

Avaliar o impacto do uso do Ácido Tranexâmico em ambiente pré-hospitalar no manejo de vítimas de trauma hemorrágico.

3. REVISÃO DE LITERATURA

O Ministério da Saúde define o trauma como um conjunto de agravos à saúde que pode ou não levar ao óbito, estando incluídos nesse grupo tanto as causas acidentais (acidente de trânsito, queda, incêndio etc.) como as intencionais (violência e suicídio), sendo considerado uma epidemia moderna e um grave problema de saúde pública[6]. Há destaque para os números relacionados aos acidentes de trânsito que, por si só, vitimam fatalmente cerca de 40 mil pessoas no Brasil e cerca de 1,3 milhão no mundo anualmente, com estimativa de aumento desses índices principalmente nos países subdesenvolvidos e em desenvolvimento na próxima década[7].

Entre as vítimas de trauma que sobrevivem até o atendimento hospitalar, a hemorragia é a principal causa de morte nas primeiras 24 horas, sendo responsável por um terço das mortes em hospitais. Outras importantes causas de morte em vítimas de trauma, como traumatismo cranioencefálico ou falência múltipla de órgãos, podem ser diretamente influenciadas por um sangramento importante[8].

Nas classes mais graves de choque hemorrágico, em que há perda acima de 30% da volemia total (classes III e IV de acordo com o ATLS), tal perda sanguínea, associada a reposição volêmica agressiva de fluidos na fase precoce de tratamento, resulta na maioria das vezes na "Tríade Letal", caracterizada por hipotermia, acidose e coagulopatia, constituindo um ciclo vicioso que induz a mais coagulopatias e, finalmente, se não revertida a tempo, pode levar o traumatizado a óbito[9].

Há evidências que entre um terço e um quarto das vítimas de trauma hemorrágico maciço sofrem de coagulopatia induzida pelo trauma, que representa um distúrbio multifatorial relacionado à coagulação e inflamação, caracterizado pela falência dos mecanismos fisiológicos de hemostasia. A coagulopatia está associada a um aumento da necessidade de hemotransfusão, falência múltipla de órgãos e mortalidade no trauma[10].

O mecanismo fisiológico de hemostasia envolve a ligação do fator tecidual, exposto durante a lesão tecidual, ao fator VII, formando um complexo que inicia a cascata de coagulação. Com isso, ocorre a ativação de plaquetas e fatores de coagulação, convertendo protrombina em trombina que, por sua vez, cliva o fibrinogênio circulante em fibrina, cuja ação consiste na formação de um trombo sólido sob a lesão. A coagulopatia no trauma consiste, portanto, em um desequilíbrio desse processo, sendo desencadeada por processos tais quais a própria perda sanguínea (redução na quantidade absoluta de fatores de coagulação e plaquetas), ativação intensa da hemostasia (consumo de fatores de coagulação e plaquetas), acidose (redução da atividade dos fatores de coagulação e seus complexos), hipotermia (redução da

atividade enzimática envolvida na função plaquetária) e administração de fluidos (hemodiluição com redução na quantidade relativa de fatores de coagulação e plaquetas)[9].

Durante o processo de hemostasia, há ainda o fenômeno da fibrinólise, mecanismo fisiológico contrarregulatório que visa limitar a formação de trombos e manter a patência vascular. Tal mecanismo consiste na ação do ativador de plasminogênio tecidual (t-PA), que converte o plasminogênio circulante em plasmina, enzima que atua na lise dos coágulos de fibrina. Essa ação é regulada por múltiplos mecanismos, incluindo o inibidor do ativador do plasminogênio tipo 1 (PAI-1), o inibidor endógeno do t-PA, a antiplasmina e a proteína C reativa. No entanto, em um contexto de coagulopatia induzida pelo trauma, em resposta a hipoperfusão tecidual e choque, níveis excessivos de t-PA são liberados pelo endotélio vascular, podendo levar a uma hiperfibrinólise patológica e um sangramento descontrolado. Adicionalmente, a alta concentração plasmática de proteína C reativa em contextos de hipoperfusão contribui para a depleção do PAI-1 e ativação intensa de plasmina, contribuindo ainda mais para o estado de hiperfibrinólise[11].

Nesse contexto, o uso seletivo de fármacos antifibrinolíticos, como o Ácido Tranexâmico (TXA), vem sendo difundido e aplicado em centros de atendimentos ao trauma, seguindo a orientação de literaturas de referência e guidelines. No entanto, considerando a própria recomendação de administração da droga precocemente ao evento traumático, tendo em vista a relação direta da sua efetividade com o menor intervalo trauma-intervenção, convém avaliar sua aplicação ainda em ambiente pré-hospitalar, tendo em vista a possibilidade melhor manejo e aprimoramento da resposta ao tratamento.

O TXA é um análogo sintético do aminoácido lisina, sendo amplamente utilizado há décadas em pacientes com metrorragia, extrações dentárias em pacientes com coagulopatias hereditárias e cirurgias eletivas, tendo sido mais recentemente postulada sua aplicação no tratamento de vítimas de trauma hemorrágico. Seu mecanismo de ação consiste na adesão do fármaco ao sítio de ligação da lisina na molécula de plasminogênio, inibindo sua ligação ao fator ativador de plasminogênio tecidual (t-PA). Com isso, não ocorre a formação de plasmina, principal enzima responsável pela fibrinólise, o que reduz a taxa de lise dos coágulos de fibrina e tem potencial de melhorar o prognóstico dos pacientes com hemorragias graves[12].

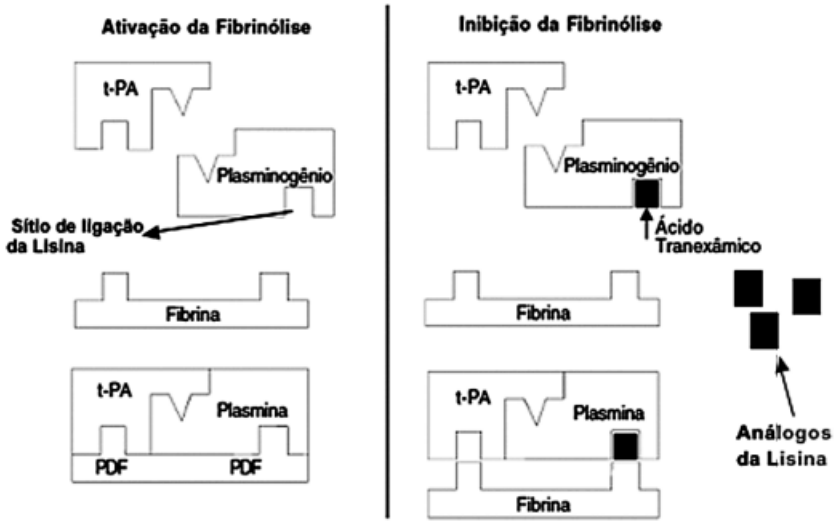


Figura 1. Representação dos mecanismos de ativação e inibição da fibrinólise[13].

Entretanto, há considerações acerca de possíveis efeitos prejudiciais no uso não seletivo do TXA em vítimas de trauma, como por exemplo em pacientes com níveis fisiológicos de fibrinólise, tendo em vista que o prolongamento do tempo de inibição da fibrinólise representa risco de aumento de morbimortalidade, sugerindo-se a realização de tromboelastografia para guiar a administração do fármaco, o que inviabilizaria sua aplicação em ambiente pré-hospitalar. Além disso, postula-se ainda acerca da preocupação quanto a possibilidade de que a administração de TXA possa elevar os riscos de eventos tromboembólicos no pós-trauma, o que demanda análise cuidadosa das pesquisas que avaliaram tal efeito adverso[14-15].

Portanto, apesar de alguns estudos realizados na última década, com grande recorte populacional, como o Clinical Randomisation of an Antifibrinolytic in Significant Haemorrhage 2 (CRASH-2), realizado em 2010, que envolveu 20.211 pacientes adultos, com trauma e hemorragia significativa submetidos a intervenção com TXA, evidenciarem benefícios do uso desse fármaco no trauma, possibilitando a inclusão dessa medida em protocolos de atendimentos em emergências, convém determinar os riscos e benefícios da administração dessa droga em ambiente pré-hospitalar a partir dos resultados dos estudos mais recentes, afim de avaliar a segurança e eficácia da administração do ácido tranexâmico em pacientes traumáticos com hemorragia grave.

4. METODOLOGIA

4.1. Desenho de Estudo

Trata-se de uma Revisão Sistemática de Literatura, que utilizou como fonte de dados, artigos científicos que analisaram a utilização do Ácido Tranexâmico em vítimas de trauma com sinais de choque hemorrágico, em ambiente pré-hospitalar.

A pergunta de investigação foi desenvolvida segundo a estratégia PICO (Population, Intervention, Comparison and Outcomes), no qual, “P” são as vítimas de trauma com hemorragia, “I” é o uso do ácido tranexâmico, “C” é a intervenção sem uso do fármaco ou com placebo e “O” é a mortalidade.

4.2. Estratégia de Busca

As buscas nas fontes de dados eletrônicas do MEDLINE/PubMed foram realizadas por meio da combinação de descritores, incluindo termos do Medical Subject Headings (MeSH), dos Descritores em Ciências da Saúde (DECs) e contrações de descritores. A revisão sistemática se restringiu a publicações em inglês e português. Foi utilizado o protocolo PRISMA como guia para a revisão sistemática.

A terminologia empregada em busca avançada no sistema PUBMED/MEDLINE foi obtida utilizando as palavras-chave “tranexamic acid”, “trauma”, “hemorrhage” e “prehospital” em combinação com descritores: ("tranexamic acid"[MeSH Terms] OR ("tranexamic"[All Fields] AND "acid"[All Fields]) OR "tranexamic acid"[All Fields]) AND ("injuries"[Subheading] OR "injuries"[All Fields] OR "trauma"[All Fields] OR "wounds and injuries"[MeSH Terms] OR ("wounds"[All Fields] AND "injuries"[All Fields]) OR "wounds and injuries"[All Fields]) AND prehospital[All Fields] AND ("haemorrhage"[All Fields] OR "hemorrhage"[MeSH Terms] OR "hemorrhage"[All Fields]).

4.3. Critérios de inclusão e exclusão

Os critérios de inclusão foram: ensaios clínicos randomizados e estudos observacionais; pacientes que receberam administração de ácido tranexâmico exclusivamente em ambiente pré-hospitalar; vítimas de trauma; pacientes com sinais de hipotensão (pressão arterial sistólica menor que 90mmHg) e taquicardia (frequência cardíaca acima de 100 bpm). Pacientes com hemorragia ou risco de hemorragia; estudos que avaliaram o desfecho mortalidade.

Os critérios de exclusão foram: pacientes hemodinamicamente estáveis; pacientes com idade acima de 90 anos ou abaixo de 18 anos; pacientes com traumatismo cranioencefálico; pacientes com lesão medular conhecida; intervenção mais de 2 horas após o evento traumático.

4.4. Identificação e seleção de estudos

Duas duplas de autores, independentes, realizaram separadamente a leitura dos títulos e resumos de cada trabalho pré-selecionado, a fim de identificar somente os estudos que preenchiam corretamente os critérios de inclusão. Prosseguiu-se com a leitura dos artigos, separadamente, por quatro autores, a fim de assegurar os critérios da revisão sistemática. As divergências entre os autores foram resolvidas por discussão e diálogo, na presença de um quinto autor.

4.5. Extração de dados

A coleta de dados ocorreu entre novembro/2023 e junho/2024. Os autores coletaram os dados por meio de um formulário de coleta pré-definido. As características dos estudos extraídos incluíram: título, data de publicação, autor, desenho de estudo, país de origem do estudo, duração do estudo, tamanho da amostra, tipo de intervenção e desfecho (Apêndice 1).

A qualidade de cada estudo foi avaliada através da ferramenta Cochrane, para avaliação de risco de viés, a qual contempla os seguintes critérios: alocação de participantes; cegamento dos participantes; integridade dos resultados (perda de seguimento); método de mensuração dos desfechos; avaliação da seletividade dos resultados e outras fontes de viés.

4.6. Estudo das variáveis

As variáveis estudadas foram: variáveis sociodemográficas (faixa etária, sexo e país), tempo de intervenção pós-trauma, mecanismo de trauma, sinais vitais pré-hospitalares (pressão arterial e frequência cardíaca), Escala de Coma de Glasgow inicial, posologia de ácido tranexâmico administrada, mortalidade pós-trauma (24h, 48h e aos 28 dias), tempo de permanência no hospital, percentual de eventos tromboembólicos secundários a intervenção e volume de transfusão de hemoderivados.

5. RESULTADOS

Das 168 referências encontradas na estratégia de busca, oito registros foram removidos através do filtro automatizado de data de publicação (2014 a 2024), obtendo um total de cento e sessenta artigos para triagem. Dentre esses, após leitura do título e resumo, cento e quarenta e um foram excluídos. Considerando as dezenove publicações pesquisadas para se manterem, duas delas foram retiradas por não apresentarem conteúdo ou resumo acessíveis. Dentre as dezessete publicações avaliadas para elegibilidade, uma foi excluída por analisar a administração de ácido tranexâmico (TXA) associado a reposição com hemocomponentes, seis foram excluídas por avaliar o uso intra-hospitalar de ácido tranexâmico, três foram excluídas por não avaliar o desfecho mortalidade e duas foram excluídas por consistirem em uma análise secundária de estudos incluídos nesta revisão. Desse modo, cinco artigos foram selecionados, satisfazendo os critérios de elegibilidade adotados na presente revisão sistemática (Figura 1).

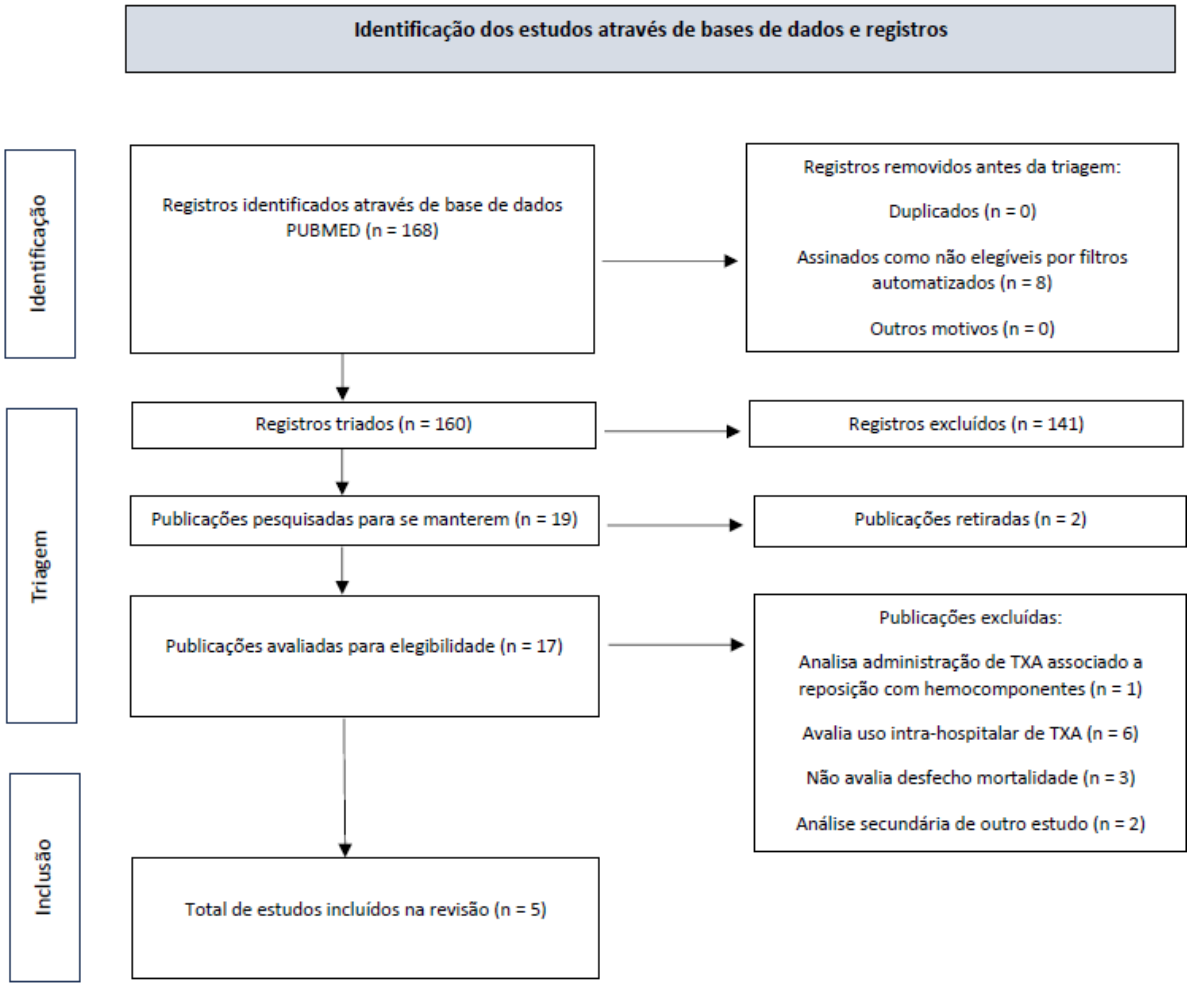


Figura 1. Fluxograma de identificação, triagem, elegibilidade e inclusão de estudos na revisão sistemática.

Entre os estudos selecionados, três eram estudos observacionais, sendo o estudo de Neeki et al. uma coorte observacional prospectiva de comparação retrospectiva e os demais, tanto de Wafaisade et al. e de Imach et al., coortes transversais retrospectivas. Quanto à qualidade dos estudos observacionais selecionados, o estudo de Neeki et al. obteve o melhor desempenho, cumprindo integralmente dezoito dos vinte e dois itens propostos pelo STROBE, bem como, apresentando dois itens cumpridos parcialmente e dois itens não cumpridos (Figura 2). Quanto aos dois estudos classificados como ensaios clínicos, a qualidade dos mesmos foi avaliada de acordo com a ferramenta de Cochrane e está relatada no Apêndice 1, assim como a descrição de quais estudos tiveram a intenção de tratar. As características gerais dos estudos incluídos na revisão sistemática estão resumidas na Tabela 1.

Referência	País	Ano	Desenho de estudo	N	Desfecho primário
Wafaisade et al.	Alemanha	2016	Coorte retrospectiva.	516	Mortalidade intra hospitalar geral e 6h, 12h, 24h e 30 dias após lesão.
Neeki et al.	EUA	2018	Coorte prospectiva.	724	Mortalidade 24h, 48h e 28 dias após lesão.
Guyette et al.	EUA	2020	Ensaio clínico randomizado	903	Mortalidade 30 dias após lesão.
Imach et al.	Alemanha	2021	Estudo observacional. Coorte retrospectiva.	4550	Mortalidade intra hospitalar geral e 6h, 12h, 24h e 30 dias após lesão.
PATCH-Trauma Investigators and the ANZICS Clinical Trials Group et al.	Australia	2023	Ensaio clínico randomizado	1310	Sobrevivência com desfecho funcional favorável 6 meses após lesão.

Tabela 1. Características gerais dos estudos selecionados, ordenados por ano de publicação.

Neeki et al. (2018) buscaram avaliar a segurança e eficácia do uso de ácido tranexâmico (TXA) no ambiente pré-hospitalar civil em casos de choque hemorrágico traumático por meio de um estudo de coorte observacional prospectivo com uma comparação retrospectiva. Para tanto foram incluídos para tratamento com ácido tranexâmico, 362 pacientes maiores de 18 anos que sofreram trauma contuso ou penetrante com sinais de choque hemorrágico identificados pelos socorristas no ambiente pré-hospitalar dentro de 3 horas após o trauma. O TXA foi administrado em duas doses, a primeira dose foi de 1 grama de ácido tranexâmico em 100 ml de solução salina normal a 0,9% infundida durante 10 minutos via acesso intravenoso

(IV) ou intraósseo em ambiente pré-hospitalar, a segunda dose foi aplicada em ambiente hospitalar em caso de o paciente continuar apresentando os critérios de inclusão, sendo nesse caso, 1 grama de TXA em 100 ml de solução salina normal a 0,9% infundida ao longo de oito horas por infusão IV. Um grupo de controle foi formado por 362 pacientes vistos nos cinco anos anteriores à interrupção da coleta de dados em cada centro receptor que atenderam aos critérios de inclusão do estudo e não receberam ácido tranexâmico, sendo pareados com os pacientes do grupo ácido tranexâmico por meio de pontuação de propensão com base em gênero, idade, Escore de Gravidade de Lesão (ISS) e mecanismo de lesão. O desfecho primário avaliado nos grupos foi a mortalidade medida às 24 horas, 48 horas e 28 dias.

Tópico	Item	Neeki et al.	Wifaisade et al.	Imach et al.
Título e Resumo	1	◉	◉	●
Introdução				
Contexto/Justificativa	2	●	●	●
Objetivos	3	●	●	○
Métodos				
Desenho de estudo	4	●	○	○
Contexto (setting)	5	●	●	●
Participantes	6	●	●	●
Variáveis	7	●	○	●
Fontes de dados/Mensuração	8	●	●	●
Viés	9	○	○	○
Tamanho do estudo	10	●	●	●
Variáveis quantitativas	11	◉	◉	●
Métodos estatísticos	12	●	●	●
Resultados				
Participantes	13	●	●	◉
Dados descritivos	14	●	◉	●
Desfecho	15	●	●	●
Resultados principais	16	●	◉	●
Outras análises	17	●	●	○
Discussão				
Resultados principais	18	●	●	●
Limitações	19	●	●	●
Interpretação	20	●	◉	●
Generalização	21	●	●	◉
Outras informações				
Financiamento	22	○	○	●

●	Item integralmente atendido pelo artigo
◉	Item parcialmente atendido pelo artigo
○	Não ficou claro o cumprimento do item pelo artigo

Figura 2. Avaliação da qualidade dos estudos selecionados, com base nos itens essenciais da iniciativa Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology (STROBE).

PATCH-Trauma Investigators and the ANZICS Clinical Trials Group et al. (2023) tiveram como objetivo avaliar a eficácia e segurança da terapia com ácido tranexâmico, iniciada antes da admissão hospitalar, em pacientes com trauma grave que estavam em risco de coagulopatia induzida pelo trauma e avaliar os desfechos de mortalidade após 6 meses em comparação ao placebo. O estudo foi realizado por meio de um ensaio clínico randomizado, duplo cego, controlado por placebo, no qual foram recrutados um total de 1310 pacientes, sendo que 661 foram designados para receber ácido tranexâmico e 646 foram designados para receber placebo. Os pacientes elegíveis foram adultos com mais de 18 anos de idade com suspeita de lesões traumáticas graves, tratados no local por paramédicos ou médicos e transportados por ambulância terrestre ou aérea para centros de trauma, bem como, se estivessem em alto risco de coagulopatia induzida pelo trauma (COAST score) e se a primeira dose de ácido tranexâmico ou placebo pudesse ser administrada dentro de 3 horas após o ferimento e antes da admissão hospitalar. A intervenção se baseou na administração de ácido tranexâmico por via intravenosa na dose de 1g em bolus antes da admissão hospitalar, seguido pela infusão de 1g ao longo de um período de 8 horas após a chegada ao hospital, ou placebo correspondente.

O PATCH - Trauma Investigators e o ANZICS Clinical Trials Group são duas organizações envolvidas em pesquisa clínica na área de trauma e cuidados intensivos. O PATCH (Prehospital Antifibrinolytics for Traumatic Coagulopathy and Haemorrhage) - Trauma Investigators é um grupo de pesquisadores focados em estudos clínicos relacionados ao trauma, enquanto o ANZICS (Australian and New Zealand Intensive Care Society) Clinical Trials Group é uma rede colaborativa de pesquisadores que conduzem estudos clínicos multicêntricos em unidades de terapia intensiva principalmente na Austrália e Nova Zelândia.

Wafaisade et al. (2016) avaliaram se a administração intravenosa pré-hospitalar de ácido tranexâmico em pacientes vítimas de trauma estaria associada a melhores desfechos, através de um estudo de coorte observacional retrospectivo realizado em pacientes primariamente admitidos por trauma entre 2012 e 2014 em centro de traumas participantes do TR-DGU (Trauma Register DGU) que foram tratados com ácido tranexâmico durante a fase pré-hospitalar. Dentre os 5765 pacientes identificados no banco de dados, o estudo analisou o registro de 258 pacientes que receberam ácido tranexâmico antes da admissão à sala de emergência, os quais foram pareados com 258 pacientes do grupo controle (não receberam ácido tranexâmico pré-hospitalar), de acordo com escore de propensão para receber terapia com ácido tranexâmico, com cegamento para o desfecho. O critério de inclusão se baseou em pacientes primariamente admitidos por trauma com lesão crítica, ou seja, lesões potencialmente ameaçadoras à vida, perigo agudo ou com risco de parada cardiorrespiratória.

Guyette et al. (2020) buscaram avaliar a eficácia e segurança do ácido tranexâmico administrado em dose única antes da hospitalização em comparação com o placebo em pacientes feridos em risco de hemorragia, por meio de um ensaio clínico randomizado duplo cego e controlado por placebo. O estudo incluiu um total de 927 pacientes adultos (entre 18 e 90 anos), sendo 460 randomizados para intervenção com ácido tranexâmico e 467 para intervenção com placebo, todos pacientes traumáticos com risco de hemorragia, transferidos para uma unidade hospitalar em até 2 horas do momento da lesão, com pelo menos um episódio de hipotensão (pressão arterial sistólica ≤90 mmHg) ou taquicardia (frequência cardíaca ≥110 batimentos por minuto) antes de chegarem a um centro participante. O desfecho primário avaliado foi a mortalidade em 30 dias, tendo os desfechos secundários incluído mortalidade em 24 horas, volumes de ressuscitação com hemocomponentes, incidência de falência de múltiplos órgãos, síndrome do desconforto respiratório agudo, infecção hospitalar, convulsões precoces, embolia pulmonar e trombose venosa profunda, ressuscitação com cristaloides e incidência de coagulopatia e hiperfibrinólise.

Imach et al. (2021) tiveram como objetivo avaliar a administração pré-hospitalar de ácido tranexâmico (TXA) em pacientes traumatizados com risco de hemorragia e sua influência na sobrevida desses pacientes. Para tanto, foi realizado uma coorte observacional retrospectiva analisando o banco de dados do Registro Internacional de Trauma (TR-DGU), no período entre 2015 e 2019, tendo incluído 15.652 pacientes adultos gravemente feridos com risco de sangramento, dentre os quais, 2275 que receberam ácido tranexâmico em fase pré-hospitalar foram elegíveis para o estudo, sendo pareados com 2275 pacientes que não receberam ácido tranexâmico pré-hospitalar (grupo controle), aplicando emparelhamento baseado em escore de propensão. O estudo incluiu pacientes maiores de 16 anos, em risco de hemorragia (trauma penetrante, PAS pré-hospitalar menor que 110 mmHg ou lesão grave em duas ou mais regiões corporais) com ISS (Injury Severity Score) maior que 9, uso documentado de ácido tranexâmico na fase pré-hospitalar e admissão primária a um centro de trauma alemão. Os desfechos clínicos primários analisados foram a necessidade de transfusão sanguínea e mortalidade.

Na presente revisão sistemática, as amostras de pacientes submetidos a análise incluíram um total de 7.987 pacientes, sendo 3.988 do grupo controle (tratamento pré-hospitalar convencional ou administração de placebo) e 3.999 do grupo intervenção (tratamento pré-hospitalar com ácido tranexâmico). A quantidade de pacientes que apresentou desfecho mortalidade 24 horas e 30 dias após o evento traumático nos estudos incluídos na revisão sistemática encontra-se discriminada na Tabela 2.

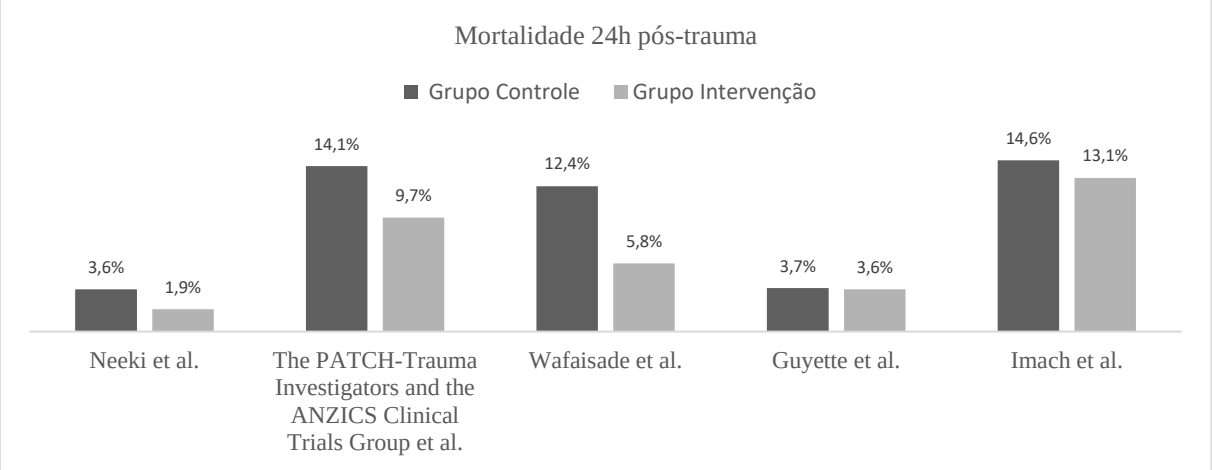
	Guyette et al. (2020)	The PATCH-Trauma Investigators and the ANZICS Clinical Trials Group (2023)
Randomização (geração de sequência)	⊕	⊕
Avaliador cegado	⊕	⊕
Resultados incompletos	⊖	⊖
Resultados seletivos	?	⊕
Intenção de tratar	**S**	**S**

⊕	**Baixo risco de viés**
⊖	**Risco de viés**
?	**Não claro**

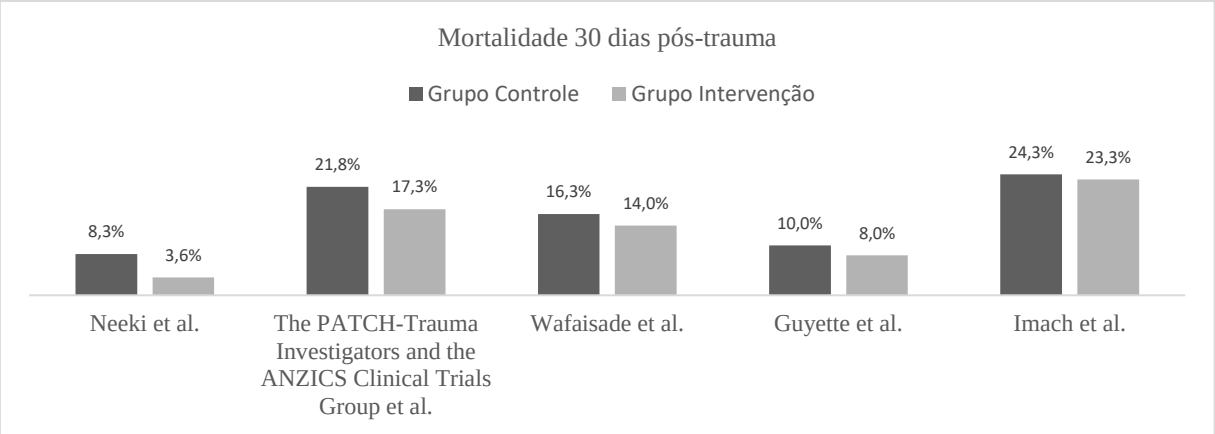
Apêndice 1 – Avaliação do risco de viés de publicação – Ferramenta Cochrane (adaptada).

Tabela 2. Quantidade de desfechos mortalidade 24 horas e 30 dias após o evento traumático nos grupos controle e intervenção, entre os estudos incluídos na revisão sistemática.

	Grupo controle			Grupo intervenção		
Referência	**n**	**Mortalidade 24h após lesão**	**Mortalidade 30 dias após lesão**	**n**	**Mortalidade 24h após lesão**	**Mortalidade 30 dias após lesão**
Neeki et al.	362	13 (3,6%)	30 (8,3%)	362	7 (1,9%)	13 (3,6%)
The PATCH-Trauma Investigators and the ANZICS Clinical Trials Group et al.	640	90 (14,1%)	139 (21,8%)	657	64 (9,7%)	113 (17,3%)
Wafaisade et al.	258	32 (12,4%)	42 (16,3%)	258	15 (5,8%)	36 (14,0%)
Guyette et al.	453	17 (3,7%)	45 (10,0%)	447	16 (3,6%)	36 (8,0%)
Imach et al.	2275	333 (14,6%)	553 (24,3%)	2275	297 (13,1%)	531 (23,3%)



Apêndice 2 – Gráfico com comparação das taxas de mortalidade 24 horas após o trauma, entre os grupos intervenção e controle dos estudos incluídos na revisão sistemática.



Apêndice 3 – Gráfico com comparação das taxas de mortalidade 30 dias após o trauma, entre os grupos intervenção e controle dos estudos incluídos na revisão sistemática.

6. DISCUSSÃO

A presente revisão sistemática se propôs a avaliar a eficácia do uso do ácido tranexâmico em ambiente pré-hospitalar no manejo de vítimas de trauma com hemorragia grave. A partir da análise envolvendo uma amostra total de 7.987 pacientes, encontrou-se uma associação com redução de mortalidade tanto em vinte e quatro horas quanto em trinta dias após o evento traumático, em pacientes que receberam tratamento com ácido tranexâmico em ambiente pré-hospitalar quando comparado aos submetidos a intervenção convencional ou placebo.

Os resultados positivos quanto à redução da mortalidade estão em concordância com as evidências apresentadas no estudo CRASH-2, que mostrou uma redução significativa na mortalidade quando o ácido tranexâmico foi administrado nas primeiras horas após o trauma. Este estudo foi um dos precursores em âmbito de avaliação da viabilidade do uso do ácido tranexâmico em vítimas de trauma hemorrágico, tendo inclusive norteado as pesquisas subsequentes quanto ao protocolo de administração do fármaco (dose inicial de 1g infundida em 10 minutos, seguida de uma infusão intravenosa de 1g ao longo de 8 horas)[4]. No entanto, diferentemente do CRASH-2, que foi realizado em ambiente hospitalar, os estudos analisados nesta revisão focaram no impacto da administração do ácido tranexâmico antes da chegada ao hospital, destacando a importância do tempo de intervenção. Algumas limitações justificam as ressalvas na generalização dos resultados do CRASH-2 no ambiente pré-hospitalar, como a ausência de ferramentas diagnósticas avançadas para seleção de pacientes que se beneficiariam com a intervenção, ou mesmo os vários fatores confundidores presentes nesse contexto, como intervenções simultâneas de suporte de vida e condições de transporte, que podem influenciar nos resultados e na eficácia do tratamento.

Por outro lado, no estudo conduzido por Guyette et al. (2020), os resultados indicaram que a administração pré-hospitalar de ácido tranexâmico, em comparação com placebo, não resultou em uma diferença estatisticamente significativa na taxa de mortalidade em 30 dias. Em consonância com esses achados, o estudo realizado pelo PATCH-Trauma Investigators e o ANZICS Clinical Trials Group (2023) demonstrou que não houve diferença significativa entre os grupos na sobrevivência com um desfecho funcional favorável após 6 meses do trauma. Ao passo que o efeito do ácido tranexâmico em desfechos funcionais e de longo prazo não foi abordado no estudo CRASH-2.

Os achados observados estão alinhados com o ensaio clínico de Rowell et al, que investigou a eficácia do tratamento com ácido tranexâmico, administrado em ambiente extra-hospitalar dentro de 2 horas após a lesão, na melhora dos desfechos neurológicos em pacientes

com traumatismo cranioencefálico (TCE) moderado ou grave. Os resultados indicaram que não houve diferença estatisticamente significativa nos desfechos neurológicos após 6 meses, avaliados pela Escala de Coma de Glasgow, entre o grupo de pacientes com TCE que recebeu ácido tranexâmico no ambiente pré-hospitalar e o grupo que recebeu placebo[16].

No que tange ao efeito imediato, os resultados dos estudos incluídos nesta análise reafirmam os efeitos positivos do ácido tranexâmico na mortalidade precoce e na morte por hemorragia. A melhoria no desfecho precoce pode sugerir benefícios do ácido tranexâmico na ressuscitação hemostática, uma vez que investigações anteriores indicaram que a maioria das mortes devido a hemorragia traumática ocorre nas primeiras horas após o trauma[17]. Além do seu efeito no controle dos sangramentos agudos, uma outra hipótese para as menores taxas de mortalidade observadas no grupo intervenção pode estar relacionada aos efeitos anti-inflamatórios atribuídos ao ácido tranexâmico, embora sejam necessários mais estudos para elucidar esse possível benefício adicional[18].

Quanto ao regime de dosagem do ácido tranexâmico no contexto do trauma, o estudo de Guyette et al.[19] demonstrou um benefício de sobrevivência atribuível ao ácido tranexâmico naqueles pacientes que receberam um bolus repetido (duas infusões em bolus de 1g durante 10 minutos e 1g durante 8 horas) em comparação com placebo. Nos demais estudos presentes nesta revisão sistemática, como o estudo realizado pelo PATCH-Trauma Investigators e o ANZICS Clinical Trials Group (2023), foi administrada apenas uma dose de ácido tranexâmico por via intravenosa em bolus por 10 minutos em ambiente pré-hospitalar, associada a uma segunda dose infundida durante um período de 8 horas durante o atendimento hospitalar. Tal achado sugere que diferentes regimes de dosagem e administração alteram o efeito do ácido tranexâmico na mortalidade e merecem uma avaliação mais aprofundada em ensaios futuros.

Os estudos também levantaram preocupações sobre os riscos potenciais de efeitos adversos associados ao uso do ácido tranexâmico, como o aumento de eventos tromboembólicos. Notavelmente, o estudo retrospectivo MATTERs (Military Application of Tranexamic Acid in Trauma Emergency Resuscitation) registrou um aumento em eventos tromboembólicos associados ao ácido tranexâmico, particularmente trombose venosa profunda e tromboembolismo pulmonar, porém considerou um número insignificante para caracterizar qualquer risco independente do ácido tranexâmico[20]. No entanto, os estudos incluídos nesta revisão sistemática não evidenciaram aumento significativo na ocorrência de eventos tromboembólicos após a administração de ácido tranexâmico.

7. CONCLUSÃO

Os resultados desta revisão sistemática sugerem que o uso de ácido tranexâmico em ambiente pré-hospitalar se configura como uma estratégia segura na redução da mortalidade precoce em pacientes vítimas de trauma e hemorragia grave. No entanto, a implementação desta prática deve ser acompanhada com cautela, fundamentando seu emprego em critérios clínicos rigorosos, seleção adequada dos pacientes e avaliação contínua dos riscos e benefícios, a fim de maximizar os desfechos positivos e minimizar possíveis complicações. Adicionalmente, mais estudos são necessários para elucidar as condições ideais para o uso do ácido tranexâmico e seu regime de dosagem no trauma, a fim de reafirmar a segurança desta intervenção em diferentes populações.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Ramirez RJ, Spinella PC, Bochicchio G V. Tranexamic Acid Update in Trauma. Vol. 33, Critical Care Clinics. W.B. Saunders; 2017. p. 85–99.

2. Spahn DR, Bouillon B, Cerny V, Duranteau J, Filipescu D, Hunt BJ, et al. The European guideline on management of major bleeding and coagulopathy following trauma: fifth edition. Crit Care. 27 de março de 2019;23(1):98.

3. Van Wessem KJP, Luke, Leenen PH. Does Liberal Prehospital and In-Hospital Tranexamic Acid Influence Outcome in Severely Injured Patients? A Prospective Cohort Study. World J Surg [Internet]. 2021;45. Disponível em: https://doi.org/10.1007/s00268.

4. 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.

5. Napolitano LM. Prehospital tranexamic acid: what is the current evidence? Trauma Surg Acute Care [Internet]. 2016; Disponível em: http://tsaco.bmj.com/

6. Brazil. Coordenação do Projeto de Promoção da Saúde. Projeto de redução da morbimortalidade por acidentes de trânsito : mobilizando a sociedade e promovendo a saúde. Ministério da Saúde; 2002. 16 p.

7. Organização Pan-Americana da Saúde. Trânsito: um olhar da saúde para o tema [Internet]. Brasília, DF; 2018. Disponível em: https://iris.paho.org/handle/10665.2/49709.

8. American College of Surgeons, Committee on Trauma. ATLS: Advanced Trauma Life Support. 10º ed. Chicago; 2018.

9. Nascimento Júnior B, Scarpelini S, Rizoli S. Coagulopatia no trauma [Internet]. Vol. 40, Medicina (Ribeirão Preto). 2007. Disponível em: http://www.fmrp.usp.br/revista

10. Kornblith LZ, Moore HB, Cohen MJ. Trauma-induced coagulopathy: The past, present, and future. Vol. 17, Journal of Thrombosis and Haemostasis. Blackwell Publishing Ltd; 2019. p. 852–62.

11. Huebner BR, Dorlac WC, Cribari C. Tranexamic Acid Use in Prehospital Uncontrolled Hemorrhage. Vol. 28, Wilderness and Environmental Medicine. Elsevier Ltd; 2017. p. S50–60.

12. Pinto MA, Silva JG da, Chedid AD, Chedid MF. USE OF TRANEXAMIC ACID IN TRAUMA PATIENTS: AN ANALYSIS OF COST-EFFECTIVENESS FOR USE IN BRAZIL. Vol. 29, Arquivos brasileiros de cirurgia digestiva : ABCD = Brazilian archives of digestive surgery. 2016. p. 282–6.

13. Ramos M, Morais A, Santana J, Chaves R, Seiberlich E. Antifibrinolytic in cardiac surgery: how and when to use? Rev Med Minas Gerais. 2011;21:S3–8.

14. Moore HB, Moore EE, Huebner BR, Stettler GR, Nunns GR, Einersen PM, et al. Tranexamic acid is associated with increased mortality in patients with physiological fibrinolysis. Journal of Surgical Research. 1º de dezembro de 2017;220:438–43.

15. Johnston LR, Rodriguez CJ, Elster EA, Bradley MJ. Evaluation of military use of tranexamic acid and associated thromboembolic events. JAMA Surg. 1º de fevereiro de 2018;153(2):169–75.

16. Rowell SE, Meier EN, McKnight B, Kannas D, May S, Sheehan K, et al. Effect of Out-of-Hospital Tranexamic Acid vs Placebo on 6-Month Functional Neurologic Outcomes in Patients with Moderate or Severe Traumatic Brain Injury. JAMA. 8 de setembro de 2020;324(10):961–74.

17. Holcomb JB, Weiskopf R, Champion H, Gould SA, Sauer RM, Brasel K, et al. Challenges to effective research in acute trauma resuscitation: Consent and endpoints. Shock. fevereiro de 2011;35(2):107–13.

18. Jiménez JJ, Iribarren JL, Brouard M, Hernández D, Palmero S, Jiménez A, et al. Safety and Effectiveness of two treatment regimes with tranexamic acid to minimize inflammatory response in elective cardiopulmonary bypass patients: A randomized double-blind, dose-dependent, phase IV clinical trial. J Cardiothorac Surg. 14 de outubro de 2011;6(1).

19. Guyette FX, Brown JB, Zenati MS, Early-Young BJ, Adams PW, Eastridge BJ, et al. Tranexamic Acid during Prehospital Transport in Patients at Risk for Hemorrhage after Injury: A Double-blind, Placebo-Controlled, Randomized Clinical Trial. JAMA Surg. 1º de janeiro de 2021;156(1):11–20.

20. Morrison JJ, Dubose JJ, Rasmussen TE, Midwinter MJ. Military application of tranexamic acid in trauma emergency resuscitation (MATTERs) study. Archives of Surgery. fevereiro de 2012;147(2):113–9.

APÊNDICE A - Formulário de coleta de dados.

Título	Data de publicação	Autor	Desenho de estudo	País	Duração do estudo	Tamanho da amostra	Tipo de intervenção	Desfecho