



Uso do Ácido Tranexâmico no trauma em contexto pré-hospitalar

Matheus Amorim Grigorio

Evelin Carrijo Couto Magalhães

Amanda Marques Coelho

Maria Júlia Ribeiro da Costa

Ana Laura Passos de Magalhães

Giovanna de Carvalho Meneses Costa

Carla Andressa Aguiar de Oliveira

Bruno José Almeida Macieira Ramos

Luana Mendanha Neto

Davidson de Lima Cavassola

Stephany Fernandes de Paiva

Carolina Calandrine Duarte

Juliane Alves de Mesquita

RESUMO

INTRODUÇÃO: O ácido tranexâmico (TXA) é indicado no controle e prevenção de hemorragias provocadas por hiperfibrinólise pois promove maior estabilidade do coágulo.¹¹ Tendo em vista que seu uso pré hospitalar ainda não é bem definido, este artigo visa a revisar a literatura acerca de seu mecanismo de ação, indicações e contra-indicações

e, portanto, subsidiar a discussão entre riscos e benefícios. **METODOLOGIA:** O atual trabalho trata-se de uma revisão de literatura, a qual a base de dados foi retirada das plataformas SciELO (Scientific Electronic Library Online) e PubMed. **DISCUSSÃO:** O (TXA) é um antifibrinolítico sintético, cuja ação se dá por meio de mecanismo competitivo reversível aos sítios de ligação do plasminogênio. O maior ganho em termos de mortalidade com uso do TXA é observado nos pacientes com coagulopatia instalada e com traumas severos. Seu uso hospitalar em pacientes vítimas de trauma tem como base na literatura o estudo CRASH-2. O esquema de administração do TXA é 1g em 100 ml de soro fisiológico; administrar endovenoso em 10 min com vazão de 10 ml/min. Recomenda-se análise de risco/benefício individualizado para cada paciente. Sugere-se que o ATX seja considerado uma opção viável para uso no suporte avançado de vida pré-hospitalar, desde que a evacuação do local não seja atrasada. Apesar disso, não tem-se confirmação científica nas bases de dados que respalde o seu uso de forma totalmente segura. **CONCLUSÃO:** a descrição do uso do TXA em ambiente hospitalar é bem definida e assegurada pela literatura científica disponível. Contudo, no que tange ao uso pré hospitalar, a literatura disponível ainda é bastante incipiente e não respalda o uso do ATX de forma segura para esse cenário, apesar de o ATX parecer bastante promissor.

Palavras-chave: Ácido Tranexâmico, Trauma, Pré-Hospitalar.



1 INTRODUÇÃO

Atualmente, o trauma é uma das maiores causas de morte em todo o mundo, sendo a número 1 em pessoas entre 1 e 44 anos de idade.¹ Em uma análise minuciosa, a principal causa de óbitos das vítimas de trauma, nas primeiras 24 horas após a lesão, é o sangramento maciço.² No contexto do trauma, o diamante letal, composto por acidose, hipotermia, coagulopatia e hipocalcemia, é decisivo no prognóstico entre vida e morte do paciente politraumatizado. O diamante letal descreve os mecanismos de ação da coagulopatia intravascular disseminada e conduz os atuais esforços de ressuscitação do choque hemorrágico.⁴ Partindo desse ponto, o ácido tranexâmico (TXA) tem sido estudado como alternativa de suporte farmacológico no que tange à coagulopatia. Estudos demonstram a eficácia do uso do TXA em ambiente hospitalar no manejo de hemorragias decorrentes do trauma, porém, a eficácia no seu uso em meio pré-hospitalar ainda é discutida.¹² O TXA é indicado no controle e prevenção de hemorragias provocadas por hiperfibrinólise e ligadas a várias áreas como cirurgias cardíacas, ortopédicas, ginecológicas, otorrinolaringológicas, urológicas, neurológicas, em pacientes hemofílicos, hemorragias digestivas e das vias aéreas e também no tratamento do angioedema hereditário.¹¹ O ATX é um composto sintético, proveniente da lisina.¹¹ É um agente antifibrinolítico, que age por interações reversíveis em múltiplos locais de ligação da lisina no plasminogênio, inibindo a ativação do plasminogênio à plasmina, e, com isso, prevenindo assim a clivagem da fibrina. Portanto, o TXA promove maior estabilidade do coágulo.¹¹ Tendo em vista que seu uso pré hospitalar ainda não é bem definido, este artigo visa a revisar a literatura acerca de seu mecanismo de ação, indicações e contra-indicações e, portanto, subsidiar a discussão entre riscos e benefícios.

2 METODOLOGIA

O atual trabalho trata-se de uma revisão de literatura, a qual a base de dados foi retirada das plataformas SciELO (Scientific Electronic Library Online) e PubMed. A pesquisa foi realizada em Julho de 2023, atendendo aos critérios de inclusão que foram artigos dos anos 2006 a 2022, na língua portuguesa, espanhola e inglesa, textos online e em textos completos, teses, dissertações de mestrado, capítulos de livros, monografias, literaturas em revistas além de periódicos científicos foram incluídos na realização da revisão bibliográfica. Como estratégias para melhor avaliação dos textos, os descritores em saúde (DeCS) utilizados foram: "ácido tranexâmico" AND "trauma" AND "pré-hospitalar".



3 RESULTADOS E DISCUSSÃO

Atualmente, o trauma é uma das maiores causas de morte em todo o mundo, sendo considerada a primeira causa de morte em pessoas entre 1 e 44 anos de idade, correspondendo a cerca de 18% de todo o custo de doenças no mundo.¹ As vítimas de trauma com lesões de maior gravidade podem apresentar sangramento maciço que, associado a alterações hematológicas induzidas pelo próprio tratamento realizado para restabelecer a perfusão adequada aos órgãos vitais, resulta em um distúrbio na coagulação. Na maioria das vezes, este distúrbio é de difícil controle e, quando não corrigido, leva o traumatizado inevitavelmente à morte.²

Coagulopatia é a falência do sangue em produzir hemostasia adequada em resposta a uma lesão tecidual.² Inquestionavelmente, a medida mais importante para prevenção da coagulopatia é o controle cirúrgico da hemorragia. As lesões vasculares com sangramento ativo devem ser reparadas imediatamente por meio da anastomose vascular ou ligadura definitiva de vasos sanguíneos. A compressão direta de áreas de sangramento facilita a coagulação de vasos lesados e previne perda adicional de sangue.² Contudo, a contenção cirúrgica do sangramento só é permitida no contexto hospitalar. O uso de antifibrinolíticos, especificamente o TXA, é uma estratégia que vem sendo empregada ainda no período de atendimento pré-hospitalar, com intenção de reduzir a hemorragia e, conseqüentemente, as mortes relacionadas a ela.¹

O ácido tranexâmico (TXA) é um antifibrinolítico sintético análogo do aminoácido lisina, descoberto laboratorialmente em 1962, usado atualmente para controle e prevenção de hemorragias, especialmente em traumas, mas também em cirurgias eletivas de pacientes com coagulopatias hereditárias. Ele age promovendo uma maior estabilidade do coágulo, diminuindo, assim, as perdas sanguíneas em cerca de 30% nos pacientes que apresentam ou não, uma fibrinólise aumentada. Demonstra, ainda, a capacidade de diminuir a quantidade necessária de sangue a ser transfundida em pacientes vítimas de trauma, sem apresentar elevação do risco de complicações pré e pós-operatórias.¹

Sua ação se dá por meio de mecanismo competitivo reversível aos sítios de ligação presentes na partícula de plasminogênio, inibindo a sua ligação com o fator ativador de plasminogênio, e, conseqüentemente, a sua conversão em plasmina. A plasmina é a principal responsável pela fibrinólise, agindo por meio da sua ação diretamente na fibrina e, em menor escala, no fibrinogênio, de forma a promover a dissolução do coágulo sanguíneo. Além disso, o TXA age também por inibição não competitiva da plasmina, quando ela se encontra em altas concentrações.^{1, 13, 4, 14}



Outro efeito apresentado pelo TXA é o de anti-inflamatório, no qual atua bloqueando a ligação do plasminogênio com leucócitos polimorfonucleares, monócitos, macrófagos e células endoteliais, de forma a inibir a expressão de citocinas, leucotrienos e degradação da matriz pela plasmina. Com isso, impede a ativação plaquetária, liberação de grânulos e ação do ativador do plasminogênio tecidual (t-PA).^{1, 13}

O maior ganho em termos de mortalidade com uso do TXA é observado nos pacientes com coagulopatia instalada e com traumas severos.⁴ Uma vez que diferenças na pressão sistólica de base dos pacientes não geram diferença estatística em termos de mortalidade secundária à hemorragia, pode-se perceber que este é eficaz em todos os graus de choque, ou seja, seu efeito biológico é exercido quase que uniformemente em todos os pacientes, independentemente da sua pressão sistólica. Logo, a diferença em mortalidade por todas as causas identificada entre os pacientes mais graves parece ser mero artefato estatístico, secundário à maior taxa de óbito no grupo dos pacientes críticos.⁴ Parece lógico indicar o tratamento em todos os grupos de choque, uma vez que assim pode-se evitar que pacientes menos graves, através da perda sanguínea contínua, apresentem choques de grau III ou IV e então passem a ter indicação de uso de TXA. Essa estratégia parece ainda mais adequada, uma vez que existe clara relação entre uso precoce do ácido tranexâmico e melhores resultados clínicos.⁴

Seu uso hospitalar em pacientes vítimas de trauma tem como base na literatura o estudo CRASH-2. Ela mostrou que houve redução na taxa de mortalidade por todas as causas em 28 dias nos pacientes em que foram administrado o TXA (1463 pacientes no grupo em que foi administrado AT vs 1613 pacientes no grupo placebo).¹² O estudo CRASH-2 é o maior estudo sobre o ácido tranexâmico, e demonstrou um benefício significativo de 15% na redução de mortalidade quando 1g de ácido tranexâmico intravenoso foi dado em até três horas após lesão, em pacientes vítimas de trauma com suspeita de hemorragia importante.⁶ O Advanced Trauma Life Support (ATLS) também recomenda o uso precoce do ácido tranexâmico em pacientes vítimas de trauma com sinais de choque hipovolêmico.⁷ As drogas antifibrinolíticas, como o TXA, também possuem ação na redução do sangramento local em pacientes com hemorragia digestiva alta, melhorando os índices de mortalidade.⁸

O estudo CRASH-2 embasou na literatura científica o uso hospitalar do ATX. Ele foi o maior estudo sobre TXA e concluiu que houve um benefício de 15% na redução da mortalidade nos paciente que receberam 1g do medicamento nas primeiras 3 horas pós trauma. Ele demonstra também a redução nos casos de mortalidade por qualquer causa em 28 dias nos pacientes que receberam TXA (1463 pacientes que receberam TXA vs 1613 que receberam placebo).¹²



De acordo com o Protocolo de Atenção à Saúde Uso de Ácido Tranexâmico por Unidades de Suporte Avançado, do Governo do Distrito Federal¹⁰, o esquema de administração do TXA é 1g (4 amp de 250mg) em 100 ml de soro fisiológico; administrar endovenoso em 10 min – vazão de 10 ml/min. Quanto ao tempo de tratamento e critérios de interrupção, deve-se utilizar dose única durante atendimento pré-hospitalar e interromper a infusão do medicamento em caso de suspeita de evento adverso: usa-se uma única dose do ATX, sendo que, caso haja efeitos adversos, deve-se suspender a infusão do medicamento. Esses efeitos incluem: náuseas, vômitos, hipotensão, redução da frequência cardíaca, alergia de pele, cefaléia, turvação visual, tromboembolismo. Como benefício esperado, tem-se a redução na mortalidade por hemorragias. Deve-se manter a monitorização multiparamétrica contínua até a admissão do paciente pela equipe hospitalar e observar surgimento de reações adversas. Además, o acompanhamento pós-tratamento é realizado pela equipe hospitalar assistente.¹⁰

Os critérios de exclusão do uso de TXA são pacientes com as demais condições: hipersensibilidade conhecida; mais de 3 horas do trauma ou do início da hemorragia; gestantes; insuficiência renal crônica. Além disso, recomenda-se análise de risco/benefício individualizado para pacientes com histórico recente ou significativo de tromboembolismo venoso.¹⁰

De maneira geral e para uso hospitalar, este medicamento é contraindicado para portadores de coagulação intravascular ativa, vasculopatia oclusiva aguda e em pacientes com hipersensibilidade aos componentes da fórmula.¹¹

O ácido tranexâmico é distribuído no líquido e em membranas sinoviais, saliva, leite materno em quantidades baixas; também atravessa barreira hematoencefálica e a placenta. Além disso, o ATX é minimamente metabolizado e a principal via de excreção é renal.¹¹

Quanto à interação medicamentosa, tem-se que: 1) contraceptivos podem resultar no aumento do risco de eventos trombóticos; contraceptivos podem ampliar o risco de complicações tromboembólicas; O uso concomitante de ácido tranexâmico e todos os contraceptivos hormonais deve ser evitado e um método contraceptivo não hormonal alternativo eficaz deve ser usado; 2) tretinoína: pode resultar em aumento do risco de trombose. Monitorar o paciente quanto a sinais ou sintomas de complicações tromboembólicas; 3) clorpromazina: pode resultar em aumento do risco de hemorragia. Monitorar o paciente quanto a sinais e sintomas de sangramento.¹¹

Sugere-se que ele seja considerado uma opção viável para uso por provedores de suporte avançado de vida pré-hospitalar, como o SAMU, no ambiente do trauma, desde que a evacuação não seja atrasada, como parte dos esforços contínuos para melhorar sobrevida em pacientes com hemorragia.⁹



4 CONSIDERAÇÕES FINAIS

Tendo em vista a relevância da coagulopatia no cenário de trauma e na hemorragia maciça, encontrar soluções que sejam viáveis financeiramente, menos invasivas e com bom resultado clínico é de suma importância. Para isso, a descrição do uso do TXA em ambiente hospitalar é bem definida e assegurada pela literatura científica disponível. Contudo, no que tange ao uso pré hospitalar, a literatura disponível ainda é bastante incipiente e não respalda o uso do ATX de forma segura para esse cenário, apesar de o ATX parecer bastante promissor no modo geral. A escassez de dados sobre a eficácia e segurança refletem a necessidade de mais pesquisas acerca do assunto, de forma a assegurar o uso pré-hospitalar e ponderar, portanto, seus riscos e benefícios.



REFERÊNCIAS

Franklin DS, Oliveira LJ, Machado ACS, Rodrigues GS, Lascalla KR, Sandoval EGB. Uso do Ácido Tranexâmico no contexto do trauma com hemorragia. *Brazilian Journal of Development*. 2022 Oct 3;8(10):65142–56.

Nascimento Júnior B, Scarpelini S, Rizoli S. COAGULOPATIA NO TRAUMA. *Medicina (Ribeirao Preto Online)*. 2007 Dec 30;40(4):509.

Ditzel RM, Anderson JL, Eisenhart WJ, Rankin CJ, DeFeo DR, Oak S, et al. A review of transfusion- and trauma-induced hypocalcemia. *Journal of Trauma and Acute Care Surgery*. 2020 Mar;88(3):434–9.

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. *ABCD Arquivos Brasileiros de Cirurgia Digestiva (São Paulo)*. 2016 Dec;29(4):282–6.

Morales-Cané I, López-Soto PJ, Rodríguez-Borrego MA. Tranexamic acid in trauma patients in the emergency department: systematic review and meta-analysis. *Emergencias: Revista De La Sociedad Espanola De Medicina De Emergencias* [Internet]. 2019;31(4):261–9. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31347807/>

CRASH-2 trial collaborators. Effects of Tranexamic Acid on Death, Vascular Occlusive Events, and Blood Transfusion in Trauma Patients with Significant Haemorrhage (CRASH-2): A Randomised, Placebo-controlled Trial. *Lancet* 2010;376:23-3.

ATLS: Advanced trauma life support. 10th Ed. Chicago: American College of Surgeons; 2018.

Bennett C, Klingenberg SL, Langholz E, Gluud LL. Tranexamic acid for upper gastrointestinal bleeding. *The Cochrane Database of Systematic Reviews* [Internet]. 2014 Nov 21;(11):CD006640. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25414987/>

Lipsky AM, Abramovich A, Nadler R, Feinstein U, Shaked G, Kreiss Y, et al. Tranexamic acid in the prehospital setting: Israel Defense Forces' initial experience. *Injury*. 2014 Jan;45(1):66–70.

USO DE ÁCIDO TRANEXÂMICO POR UNIDADES DE SUPORTE AVANÇADO (USAs), Protocolo de Atenção à Saúde. Governo do Distrito Federal. Secretaria de Estado de Saúde. Subsecretaria de Atenção Integral à Saude, Comissão Permanente de Protocolos de Atenção à Saude.

Portugal B, Se N, Contraindicações A. ÁCIDO TRANEXÂMICO GOVERNO DO DISTRITO FEDERAL SECRETARIA DE ESTADO DE SAÚDE SUBSECRETARIA DE ATENÇÃO INTEGRAL À SAÚDE DIRETORIA DE ASSISTÊNCIA FARMACÊUTICA [Internet]. Available from: <https://www.saude.df.gov.br/documents/37101/530373/Acido-Tranexamico.pdf/d1e1132b-e035-f147-a76e-b11252c8497e?t=1648991278491>

Thiengo VF, Moreira TM, Corrales WVR, Rampinelli AM. Uso pré-hospitalar do ácido tranexâmico. *Revista de Medicina*. 2020 Feb 3;99(1):62–5.



SILVA M. F. Ácido Tranexâmico no trauma major com hemorragia. 2016. 56 p. Dissertação. (Trabalho Final do Mestrado Integrado em Medicina) -Faculdade de Medicina da Universidade de Lisboa, 2016

LANGER B, et al. Coagulação e fibrinólise: idéias atuais e suas aplicações clínicas. RevMed, v. 85, n. 4, p. 157-64, 2006. DOI:<https://doi.org/10.11606/issn.1679-9836.v85i4p157-164>. Disponível em: <https://www.revistas.usp.br/revistadc/article/view/59228>. Acesso em: 12 set. 2022