

Uso pré-hospitalar do ácido tranexâmico: uma revisão de literatura

Tranexamic acid use in the prehospital environment: a literature review

Vinicius Fernandes Thiengo¹, Tais Mazolli Moreira²,

William Vitor Rato Corrales³, Adenilton Motta Rampinelli⁴

Thiengo VF, Mazolli TM, Corrales WVR, Rampinelli AM. Uso pré-hospitalar do ácido tranexâmico: uma revisão de literatura / *Tranexamic acid use in the prehospital environment: a literature review*. Rev Med (São Paulo). 2020 jan.-fev.;99(1):62-5.

RESUMO: *Introdução:* Estudos demonstram a eficácia do uso do ácido tranexâmico (AT) em ambiente hospitalar no manejo de hemorragias decorrentes do trauma, porém, a eficácia no seu uso em meio pré-hospitalar ainda é discutida. *Objetivos:* Avaliar os estudos referentes ao uso do AT no meio pré-hospitalar. *Métodos:* A estratégia de busca baseou-se na pesquisa de artigos nas bases de dados PubMed/MedLine e SciELO e usou como descritores os termos “tranexamic AND prehospital AND trauma”, em todos os idiomas, o que resultou em 37 artigos após análise final. *Resultados:* Os estudos analisados mostraram redução da taxa de mortalidade quando o AT é administrado em até 3 horas após o trauma. O uso militar do AT já é realizado por alguns países com estudos que confirmam seus benefícios. Não foram encontrados estudos nacionais sobre o assunto e também não foram encontrados artigos em que a classe pediátrica fosse incluída. *Conclusão:* Os resultados das pesquisas analisadas corroboram com a eficácia do uso pré-hospitalar do AT, porém alguns pontos ainda precisam ser analisados em pesquisas futuras como a eficácia e segurança do uso pré-hospitalar de AT em crianças e também seu uso em território nacional, já que não foram encontrados artigos que abordem esses temas. Resultados de estudos em andamento podem esclarecer melhor o seu uso.

Descritores: Ácido tranexâmico; Ferimentos e lesões; Assistência pré-hospitalar; Hemorragia.

ABSTRACT: *Introduction:* Studies demonstrate the efficacy of the use of tranexamic acid (TXA) in hospital environment in the management of bleeding resulting from trauma, however, efficacy in its use in pre-hospital environment is still in discussion. *Objectives:* Evaluate studies related to the use of TXA in the pre-hospital environment. *Methods:* The search strategy was based on the research of articles in the PubMed/MedLine and SciELO databases and used as descriptors the terms “tranexamic AND prehospital AND trauma”, in all languages, which resulted in 37 articles after final analysis. *Results:* The studies analyzed showed a reduction in the mortality rate when TXA is administered within 3 hours of trauma. The military use of TXA is already carried out by some countries with studies that confirm its benefits. No Brazilian studies were found on the subject and no articles were found in which the pediatric class was included. *Conclusion:* The results of the analyzed research corroborate the efficacy of pre-hospital use of TXA, but some points still need to be analyzed in future research such as the efficacy and safety of pre-hospital use of TXA in children and also its use in the national territory as no articles were found to address these topics. Ongoing study results may further clarify its use.

Keywords: Tranexamic acid; Wounds and injuries; Prehospital care; Hemorrhage

Classificado em 2º lugar na apresentação oral no INPIRE-SE, I Encontro de Residentes de Medicina de Emergência do Sudeste, I Encontro das Ligas Acadêmicas de Emergência do Sudeste, FMUSP, São Paulo, SP, 15-16 nov. 2019.

1 Acadêmico do Curso de Medicina da Faculdade Brasileira - Multivix. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9737-7530>. E-mail: viniciusthiengo@live.com.

2 Acadêmica do Curso de Medicina da Faculdade Brasileira - Multivix. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0621-9228>. E-mail: taismazolli@gmail.com.

3 Graduação em Medicina pelo Centro Universitário do Espírito Santo – UNESC. Residente de Medicina de Emergência da Faculdade Brasileira – Multivix. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5800-3170>. E-mail: williamvrce@yahoo.com.br.

4 Graduação em Medicina pela Faculdade Brasileira – Multivix. Pós-Graduado em Neurointensivismo pelo Hospital Sirio-Libanês. Especialista em Medicina Intensiva pela AMIB. Docente do Curso de Medicina da Faculdade Brasileira – Multivix. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9663-8775>. E-mail: adenilton.rampinelli@multivix.edu.br.

Endereço para correspondência: Vinicius Fernandes Thiengo. Comissário Octávio de Queiroz, 120, Bloco 7 Apt. 602. Jardim da Penha, Vitória, ES. CEP: 29060-270. Email: viniciusthiengo@live.com.

INTRODUÇÃO

Lesões causadas pelo trauma representam cerca de 9% de todas as mortes no mundo¹ e a hemorragia é a principal causa de morte evitável decorrente desse^{2,3}. Assim, novos recursos estão sendo estudados para serem implementados a fim de melhorar a propedêutica atual frente ao trauma.

Um deles é o ácido tranexâmico (AT), um fármaco antifibrinolítico que atua impedindo a formação da fibrina através da inibição competitiva dos ativadores de plasminogênio⁴. Isso impede o processo de fibrinólise e torna a hemostasia mais eficaz. Seu uso em meio hospitalar no controle de hemorragias já é bem descrito, porém, estudos que avaliem seu uso no meio pré-hospitalar ainda são escassos. Esse trabalho teve objetivo de fazer um levantamento dos estudos que abordassem o assunto.

OBJETIVO

Essa revisão de literatura tem o objetivo de avaliar os trabalhos que abordem o uso do ácido tranexâmico no ambiente pré-hospitalar em vítimas de trauma.

MATERIAIS E MÉTODOS

A estratégia de busca baseou-se na pesquisa de artigos nas bases de dados PubMed/MedLine e SciELO e usou como descritores os termos “tranexamic AND prehospital AND trauma”, em todos os idiomas. A pesquisa dos termos nas bases de dados foi realizada entre o dia 1º de agosto até o dia 30 de agosto, buscando artigos publicados entre 2009 e 2019, o que resultou em 77 artigos. A primeira análise consistiu na seleção dos artigos pelo seu título e pelo resumo, o que resultou em 54 artigos. Esses artigos foram analisados em sua íntegra e foram adicionados na pesquisa apenas os trabalhos que abordassem o tema proposto.

DESENVOLVIMENTO

Uso do AT no intra-hospitalar

Seu uso hospitalar em pacientes vítimas de trauma tem como base na literatura o estudo CRASH-2. Foi o primeiro ensaio clínico randomizado que avaliou o uso do fármaco em pacientes vítimas de trauma. Foi realizado nos Estados Unidos no ano de 2010 e envolveu mais de 20 mil pacientes. Mostrou redução na taxa de mortalidade por todas as causas em 28 dias nos pacientes em que foram administrado o AT [1463 pacientes (14,5%) no grupo em que foi administrado o AT vs 1613 pacientes (16%) no grupo placebo; risco relativo (RR) 0,91; 95% intervalo de confiança (IC) 0,85 a 0,97; p = 0,0035]. Risco de morte

relacionado a sangramento também apresentou redução [489 pacientes (4,9%) no grupo do AT vs 574 pacientes (5,7%) no grupo placebo; RR 0,85; 95% IC 0,76 a 0,96; p = 0,0077]. O estudo também mostrou que o AT administrado \leq 1 hora após o trauma foi mais eficaz se comparado com o administrado no intervalo de 1-3 horas após o trauma. O seu uso após o período de 3 horas mostrou aumento de mortalidade relacionado a sangramento [144 de 3272 pacientes (4,4%) morreram no grupo do AT vs 103 de 3362 pacientes (3,1%) no grupo controle; RR 1,44; 95% IC 1,12 a 1,84; p = 0,004]⁵.

Recentemente foram divulgados os resultados de uma nova etapa de estudos relacionados ao uso do AT no meio hospitalar, o CRASH-3. Ele avaliou os efeitos do AT em pacientes vítimas de traumatismo cranioencefálico (TCE). O estudo contou com 12.737 pacientes adultos que foram selecionados no período de 2012-2019 que apresentassem escala de coma de Glasgow (ECG) menor que 12 ou com presença de sangramento intracraniano evidenciado em exames de imagem e sem evidência de sangramento extracraniano importante. Mostrou diminuição no risco de morte relacionada ao TCE [18,5% vs 19,8%; RR 0,94 (95% IC 0,86 a 1,02)]. Também mostrou similaridade no risco de eventos trombóticos entre os dois grupos [RR 0,98 (95% IC 0,74 a 1,28)]⁶.

Uso do AT no pré-hospitalar

Um estudo alemão publicado em 2016 se diz o primeiro estudo que avaliou o uso pré-hospitalar do AT em pacientes civis. O estudo contou com 516 pacientes no total, sendo 258 em cada grupo, que foram transportados para o hospital pelo serviço aeromédico na Alemanha no período de 2014 a 2016. Ele mostrou redução de mortalidade nas primeiras horas após o trauma (mortalidade em 6 horas 1,9% vs 9,3%, p < 0,001; mortalidade em 12 horas 3,5% vs 10,9%, p = 0,002; mortalidade em 24 horas 3,5% vs 10,9%, p = 0,01). A mortalidade intra-hospitalar durante todo o período de internação também foi menor no grupo do AT, porém não mostrou significância estatística (14,7% vs 16,3%; p = 0,72)⁷.

Esse estudo, porém, teve algumas limitações como: o horário exato da administração do AT não ter sido especificado; a administração do AT era feita a critério do médico, sem apresentar um algoritmo padronizado; a causa da morte não era documentada, não podendo ser feita análise se o AT teve redução na mortalidade por sangramento.

Outro estudo que avaliou o uso pré-hospitalar do AT foi realizado no Qatar e publicado em 2019. Contou com um total de 204 pacientes, sendo 102 em cada grupo, selecionados entre janeiro de 2017 e setembro de 2018. Esse estudo usou o mesmo protocolo de seleção do CRASH-2 (pacientes com mais de 16 anos que apresentassem

hemorragia confirmada ou suspeita, com pressão arterial sistólica (PAS) < 90 mmHg e/ou frequência cardíaca (FC) > 110 bpm e com menos de 3 horas da ocorrência do trauma). Os pacientes foram randomizados e o grupo caso recebeu 1g de AT a caminho do hospital, enquanto o grupo controle apenas placebo. Os resultados mostraram índices menores de lactato sérico ($p = 0,001$) e “*shock index*” ($p = 0,03$) nos pacientes do grupo caso. Também demonstrou uma média menor na necessidade de transfusão de bolsas no grupo do AT (3 unidades vs 8 unidades, $p = 0,01$). A taxa de mortalidade geral também foi menor, porém sem significância estatística [“*odds ratio*” (OR) 0,78; 95% IC 0,42-1,45; $p = 0,75$]. O estudo, porém, mostrou um pior resultado em relação a probabilidade de ocorrência de eventos tromboembólicos no grupo caso (OR 2,0; 95% IC 0,37-11,40)⁸.

Uso do AT no meio militar

O uso desse fármaco no ambiente pré-hospitalar em militares já é conhecido. Forças armadas como a dos Estados Unidos da América (EUA), Reino Unido (RU) e Israel fazem seu uso há quase 10 anos. O estudo MATTERS avaliou 896 pacientes militares dos EUA e RU que apresentavam lesões causadas por combate. Desses 293 receberam o AT a caminho do serviço hospitalar. Os resultados mostraram menor taxa de mortalidade no grupo do AT em comparação com o grupo controle (17,4% vs 23,9%, respectivamente; $p = 0,03$) apesar de terem piores lesões (valor médio do “*Injury Severity Score*” (ISS) 25,2 vs 22,5, respectivamente; $p < 0,001$). Nos pacientes que receberam transfusão sanguínea maciça o benefício na redução de mortalidade foi ainda maior (14,4% vs 28,1%; $p = 0,004$)^{9,10}.

Uso em áreas remotas

Nos locais em que há dificuldade de acesso ou que sejam muito distantes do hospital de referência, a administração do AT em vítimas de trauma pode demorar caso seja administrada apenas no hospital, o que fomenta seu uso ainda durante o pré-hospitalar.

Em países como Canadá, alguns serviços aeromédicos, como o da província de Alberta, fazem uso do AT durante o transporte para o hospital, possibilitando, muitas vezes, um melhor controle de hemorragias antes de chegar no serviço de referência¹¹.

Em localidades isoladas, com poucos médicos, onde muitas vezes o primeiro atendimento não conta com um médico, o AT pode ser administrado por outros profissionais da saúde como demonstrado nesse estudo da África do Sul, que avaliou sua administração por enfermeiras sem diminuição na eficácia¹².

Estudos em andamento

Atualmente existem dois estudos que avaliam o uso do AT no ambiente pré-hospitalar, o STAAMP e o PATCH. O STAAMP é um estudo multicêntrico que envolve pacientes adultos que são transportados da cena ao hospital pelo serviço aeromédico. A população estudada será constituída daqueles pacientes que apresentam PAS < 90 mmHg ou FC > 110 bpm e com menos de 2 horas do trauma. Eles serão randomizados em um grupo caso, que receberá 1g de AT a caminho do hospital e um grupo controle, que receberá placebo. A estimativa é de que o estudo conte com pelo menos 994 pacientes durante o período de 3 anos da pesquisa e que os dados sejam publicados em 2020¹³.

Outro estudo que está em execução é o PATCH, um estudo multicêntrico que está sendo realizado na Austrália e Nova Zelândia. O estudo visa determinar o impacto da administração pré-hospitalar do AT na sobrevivência e recuperação de pacientes vítimas de trauma. Pacientes que durante o transporte hospitalar apresentarem um escore COAST maior ou igual a 3 e com menos de 3 horas da ocorrência do trauma serão randomizados entre o grupo que receberá AT e o grupo que receberá placebo a caminho do hospital. O estudo avaliará taxas de mortalidade e de recuperação da funcionalidade nos 6 meses após o trauma. Também avaliará o coagulograma, incidência de eventos vasculares, necessidade de transfusão sanguínea e tempo de internação hospitalar dos pacientes. A expectativa é de que o estudo seja finalizado no início de 2021^{14,15}.

Temas não abordados em pesquisas

Não foram encontrados, em nossa análise, estudos em que a classe pediátrica fosse incluída na amostra dos pacientes estudados. Mesmo seu uso no meio intra-hospitalar, durante cirurgias pediátricas, já ser parte da prática médica, com resultados que mostram diminuição no sangramento decorrentes da cirurgia¹⁶, estudos em que o foco seja seu uso seja destinado a evitar sangramentos decorrentes do trauma ainda devem ser realizados.

Apesar de haver serviços de atendimento pré-hospitalar brasileiros que já utilizam o AT em seus protocolos de atendimento ao paciente politraumatizado, não foram encontrados estudos nacionais que verifiquem sua eficácia na redução de mortalidade e sua segurança, apenas estudos que confirmam sua custo-efetividade intra-hospitalar no seu uso em pacientes vítimas de trauma¹⁷.

CONCLUSÃO

Os resultados dos estudos analisados parecem mostrar que o uso pré-hospitalar do AT é efetivo e que apresenta redução da mortalidade se aplicado em até 3 horas após a ocorrência do trauma.

A presença de estudos militares que mostram

benefício do seu uso em pacientes vítimas de traumas penetrantes mostra que seu uso poderia ser de grande valia em território nacional, visto que esse tipo de trauma tem alta incidência no Brasil, assim como os estudos que tiveram como cenário áreas rurais e remotas, já que nosso território é de grande extensão e muitas vezes o AT não poderia ser administrado no hospital por, muitas vezes, apresentar mais de 3 horas desde a ocorrência do trauma. A inexistência de artigos brasileiros que abordem o tema, porém, torna a avaliação da sua aplicabilidade e segurança em meio nacional limitada.

Todos os estudos analisados excluíram crianças de

suas amostras, o que impede a avaliação de benefício e segurança do AT nesses pacientes em vigência de trauma.

O resultado dos estudos futuros e os que estão em andamento deve esclarecer melhor sobre a segurança e efetividade do AT no pré-hospitalar.

Mesmo que parece ser uma droga muito promissora no controle de sangramentos decorrentes do trauma, as medidas iniciais de controle de hemorragia, o rápido transporte para o hospital de referência e uso de técnicas adequadas de ressuscitação e uso hemocomponentes ainda é muito eficaz e capaz de salvar vidas.

Participação dos autores: *Thiengo VF* – Participou ativamente na busca por artigos nas bases de dados e na concepção e escrita do manuscrito. *Mazolli TM* – Participou ativamente na busca por artigos nas bases de dados e na concepção e escrita do manuscrito. *Corrales WVR* – Participou na revisão do manuscrito, incluindo crítica intelectual do seu conteúdo e na aprovação final da versão do trabalho. *Rampinelli AM* – Participou na revisão do manuscrito, incluindo crítica intelectual do seu conteúdo e na aprovação final da versão do trabalho.

REFERÊNCIAS

1. World Health Organization (WHO). Injuries. Geneve; 2019 [cited 30 July 2019]. Available from: <https://www.who.int/topics/injuries/en/>.
2. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). CDC 24/7: Saving Lives, Protecting People™. Wisqars (Web-based Injury Statistics Query and Reporting System) Injury Center CDC. Washington (DC): US Department of Health & Human Services; 2019 [cited 30 July 2019]. Available from: <https://www.cdc.gov/injury/wisqars/index.html>.
3. Kauvar D, Lefering R, Wade C. Impact of hemorrhage on trauma outcome: an overview of epidemiology, clinical presentations, and therapeutic considerations. *J Trauma Injury Infect Crit Care*. 2006;60(Suppl):S3-S11. doi: <http://dx.doi.org/10.1097/01.ta.0000199961.02677.19>.
4. Wu G, Mazzitelli B, Quek A, Veldman M, Conroy P, Caradoc-Davies T, et al. Tranexamic acid is an active site inhibitor of urokinase plasminogen activator. *Blood Adv*. 2019;3(5):729-33. doi: <http://dx.doi.org/10.1182/bloodadvances.2018025429>.
5. Shakur H, Roberts I, Bautista R, Caballero J, Coats T, Dewan Y, et al. 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(9734):23-32. doi: [http://dx.doi.org/10.1016/s0140-6736\(10\)60835-5](http://dx.doi.org/10.1016/s0140-6736(10)60835-5).
6. The CRASH-3 trial collaborators. 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*. 2019;394(10210):1713-23. doi: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(19\)32233-0](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(19)32233-0).
7. Wafaisade A, Lefering R, Bouillon B, Böhmer A, Gäbler M, Ruppert M. Prehospital administration of tranexamic acid in trauma patients. *Crit Care*. 2016;20(1):143. doi: <http://dx.doi.org/10.1186/s13054-016-1322-5>.
8. El-Menyar A, Sathian B, Wahlen B, Abdelrahman H, Peralta R, Al-Thani H, et al. Prehospital administration of tranexamic acid in trauma patients: a 1:1 matched comparative study from a level 1 trauma center. *Am J Emerg Med*. 2019 Apr 30. pii: S0735-6757(19)30293-1. doi: [10.1016/j.ajem.2019.04.051](https://doi.org/10.1016/j.ajem.2019.04.051).
9. Morrison J. Military Application of Tranexamic acid in Trauma Emergency Resuscitation (MATTERs) Study. *Arch Surg*. 2012;147(2):113. doi: <http://dx.doi.org/10.1001/archsurg.2011.287>.
10. Morrison J, Ross J, Dubose J, Jansen J, Midwinter M, Rasmussen T. Association of cryoprecipitate and tranexamic acid with improved survival following wartime injury. *JAMA Surg*. 2013;148(3):218. doi: <http://dx.doi.org/10.1001/jamasurg.2013.764>.
11. Mrochuk M, ÓDocharthaigh D, Chang E. Rural trauma patients cannot wait: tranexamic acid administration by Helicopter Emergency Medical Services. *Air Med J*. 2015;34(1):37-9. doi: <http://dx.doi.org/10.1016/j.amj.2014.09>.
12. Wearmouth C, Smith J. Development of a nurse-led tranexamic acid administration protocol for trauma patients in rural South Africa. *Afr J Emerg Med*. 2019;9:S52-S55. doi: <http://dx.doi.org/10.1016/j.afjem.2018.10.001>.
13. Brown J, Neal M, Guyette F, Peitzman A, Billiar T, Zuckerbraun B, et al. Design of the Study of Tranexamic Acid during Air Medical Prehospital Transport (STAAMP) Trial: addressing the knowledge gaps. *Prehospital Emerg Care*. 2014;19(1):79-86. doi: <http://dx.doi.org/10.3109/1093127.2014.936635>.
14. Gruen R, Jacobs I, Reade M. Trauma and tranexamic acid. *Med J Austr*. 2013;199(5):310-11. doi: <http://dx.doi.org/10.5694/mja13.10747>.
15. Reade M, Pitt V, Gruen R. Tranexamic acid and trauma. *Shock*. 2013;40(2):160-1. doi: <http://dx.doi.org/10.1097/shk.0b013e31829ab240>.
16. Faraoni D, Goobie S. The efficacy of antifibrinolytic drugs in children undergoing noncardiac surgery. *Anesthes Analg*. 2014;118(3):628-36. doi: <http://dx.doi.org/10.1213/ane.0000000000000080>.
17. Pinto M, Silva J, Chedid A, Chedid M. Use of tranexamic acid in trauma patients: an analysis of cost-effectiveness for use in Brazil. *ABCD Arq Bras Cir Dig (São Paulo)*. 2016;29(4):282-6. doi: <http://dx.doi.org/10.1590/0102-6720201600040017>.

Recebido: 30.11.19

Aceito: 04.12.19