

Ácido tranexâmico no tratamento da hemorragia no trauma

Tranexamic acid for traumatic hemorrhage

LUIS DA LUZ¹; AJITH SANKARANKUTTY, TCBC-SP²; EDWARD PASSOS, ACBC-AM¹; SANDRO RIZOLI³; GUSTAVO P. FRAGA, TCBC-SP⁴; BARTOLOMEU NASCIMENTO JR⁵

INTRODUÇÃO

Além de ser diretamente responsável pela maioria das mortes hospitalares precoces, o sangramento também contribui para a mortalidade hospitalar tardia, causado pela falência múltipla de órgãos¹. Pacientes de trauma com sangramento podem desenvolver um distúrbio de coagulação característico e complexo, onde fatores etiológicos múltiplos como diluição, consumo, acidose, hipotermia, deficiência na utilização do fibrinogênio e dissolução exacerbada do coágulo (hiperfibrinólise) são responsáveis pelo seu desenvolvimento².

A dissolução regulada do coágulo (fibrinólise) é uma resposta normal ao trauma e à cirurgia e tem o objetivo de manter os vasos sanguíneos patentes, mas pode ser exacerbada, em algumas situações, acarretando a hiperfibrinólise. O ácido tranexâmico (ATX), fármaco antifibrinolítico, é semelhante à lisina e interfere com a ligação do plasminogênio com a fibrina, que é necessária para a ativação da plasmina. A quebra da fibrina pela ação da plasmina é a base da fibrinólise. As drogas antifibrinolíticas previnem a dissolução do coágulo, levando à redução da perda sanguínea em cirurgia³. Em cirurgia eletiva, o ATX diminui em cerca de 30% a necessidade de transfusão sanguínea, sem afetar a mortalidade e nem aumentar as complicações pós-operatórias³. Em trauma, o ATX recentemente foi associado com uma redução da taxa de mortalidade em um grande número de pacientes traumatizados com sangramento⁴.

O grupo de participantes do TBE-CITE conduziu uma análise crítica da literatura atual e, baseado na discussão da mesma, gerou recomendações “baseadas em evidência”, para o uso de ATX no tratamento dos doentes traumatizados com sangramento.

ESTUDO 1

Colaboradores do Estudo Clínico CRASH-2. Efeitos do ácido tranexâmico na mortalidade, eventos vasculares

oclusivos e transfusão sanguínea entre pacientes traumatizados com sangramento significativo (CRASH-2): um estudo clínico multicêntrico, randomizado e controlado com uso de placebo⁴.

Justificativa

Alguns pacientes traumatizados desenvolvem uma fibrinólise excessiva, que leva a um aumento no risco de morte por sangramento. Drogas antifibrinolíticas previnem a fibrinólise excessiva e reduzem a necessidade de transfusão sanguínea em cirurgia. Portanto, espera-se que o uso de ATX reduza a mortalidade em pacientes traumatizados com sangramento.

Pergunta

O ácido tranexâmico (1g dose inicial, seguido de 1g infundido ao longo de 8h.) reduz a mortalidade e a necessidade de transfusão sanguínea em trauma sem aumentar as complicações tromboembólicas em pacientes traumatizados sangrando ou possivelmente sangrando?

Achados principais deste estudo

A morte por qualquer causa em pacientes hospitalizados (até 4 semanas após o trauma), foram significativamente reduzidas (14,5% nos pacientes tratados com ATX contra 16% no grupo placebo; risco relativo 0,91, 95% de intervalo de confiança: 0,85 - 0,97, $p=0,0035$). A análise de subgrupos mostrou que o maior benefício acontece quando a droga é dada precocemente. As mortes causadas por sangramento foram reduzidas (4,9% contra 5,7%). Todavia, não houve diferença estatística significativa na necessidade de transfusão sanguínea e complicações tromboembólicas (fatais e não fatais) entre os grupos.

Pontos fortes

Esse foi o maior estudo clínico randomizado controlado-placebo em transfusão em traumatizados feito até hoje, e incluiu 20.211 doentes de 40 países; estudo positi-

Reunião de Revista TBE-CITE com a participação dos serviços: Programa de Trauma do Departamento de Cirurgia do Hospital Sunnybrook Health Sciences Centre da Universidade de Toronto, Canadá; Disciplina de Cirurgia do Trauma da Unicamp, Campinas, SP.

1. Fellow do Hospital Sunnybrook Health Sciences Centre da Universidade de Toronto, Canadá; 2. Professor do Departamento de Cirurgia e Anatomia da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto, Universidade de São Paulo, Ribeirão Preto, SP, Brasil; 3. Professor Associado de Cirurgia Geral e Terapia Intensiva dos Departamentos de Cirurgia e Terapia Intensiva da Universidade de Toronto, Toronto, Canada; 4. Coordenador da Disciplina de Cirurgia do Trauma do Departamento de Cirurgia da Faculdade de Ciências Médicas da Universidade Estadual de Campinas (Unicamp), Campinas, SP, Brasil; 5. Professor Assistente de Cirurgia Geral do Departamento de Cirurgia da Universidade de Toronto, Toronto, Canadá.

vo: 95% *power* para detectar uma diferença de 2% em mortalidade entre os grupos com um valor de $p < 0.05$; o estudo demonstrou que além de reduzir morte por qualquer causa, o sangramento também foi reduzido, o que sustenta a hipótese de que o ATX previne o sangramento e melhora a sobrevida em trauma; o grande número de *pacientes* envolvidos resultou num estudo bastante balanceado onde os fatores prognósticos são semelhantes nos dois grupos (ATX e placebo); os critérios de inclusão simples (pressão arterial sistólica < 90 mmHg, ou frequência cardíaca > 110 batimentos por minuto e sangramento ativo ou possível sangramento) e a diversidade de instituições / países fazem com que os resultados sejam facilmente generalizáveis (aplicáveis em muitas e diversas situações); a droga (intervenção) é relativamente de baixo custo, segura e de fácil administração; o estudo mostrou que o ATX não aumentou as complicações tromboembólicas (segurança); o estudo clínico CRASH-2 usou uma dose pequena de ATX, 2 a 10 vezes menor que a dose usada em outras situações onde foi implicada em casos de convulsão no pós-operatório⁵.

Limitações

Estudo com elevado número de pacientes originários de poucos países - 75% deles eram de 6 países (Índia 4.768, Colômbia 2.940, Egito 2.234, Nigéria 2.053, Geórgia 1.783 e Equador 1.198). Somente dois pacientes do Canadá e nenhum do Brasil ou dos Estados Unidos participaram do estudo. Os resultados, portanto, podem ter sido influenciados pela performance de poucos ou mesmo de um único centro. O estudo não descreve os resultados ou as características dos pacientes de acordo com o país de origem.

Não existe evidência nesse estudo de que a redução na mortalidade causada pelo ATX foi devido a uma redução no sangramento (transfusão sanguínea foi similar nos dois grupos) ou redução da hiperfibrinólise (nenhum teste laboratorial de fibrinólise foi realizado). Portanto, é possível que a redução na mortalidade seja consequência de outras propriedades dessa droga, como o efeito antiinflamatório devido a redução da plasmina⁶.

Apesar das complicações tromboembólicas serem similares nos dois grupos, não é possível afirmar que a ATX não aumenta esses riscos, especialmente considerando os intervalos de confiança (pouca precisão das estimativas nessas análises). Além do mais, falhas na documentação podem ter sido responsáveis pela baixa frequência desses eventos.

Existe uma grande variabilidade na gravidade dos pacientes envolvidos no estudo, resultante do critério liberal de inclusão no estudo, o que torna difícil determinar qual subgrupo ou subgrupos de pacientes realmente se beneficiaram do tratamento com ATX. Apenas 50% dos pacientes do estudo receberam transfusão sanguínea.

ESTUDO 2

Colaboradores do Estudo Clínico CRASH-2: A importância do Tratamento Precoce com Ácido Tranexâmico em Pacientes Traumatizados com Sangramento: uma análise exploratória do estudo clínico randomizado controlado-placebo CRASH-2⁷.

Justificativa

Acredita-se que ao evitar a dissolução do coágulo, o ATX reduza o sangramento. Entretanto, apesar do ATX ter reduzido a mortalidade no estudo CRASH-2, ele não diminuiu o número de transfusões sanguíneas comparado com o placebo. Ademais, o CRASH-2 não fez nenhum teste laboratorial para investigar se o ATX reduz a hiperfibrinólise. Por isso, o mesmo grupo de autores do estudo CRASH-2 realizou uma análise exploratória "*post-hoc*" para estudar o efeito do ATX na redução da mortalidade causada exclusivamente por sangramento.

Pergunta

Baseado no tempo entre o trauma e a administração da droga de intervenção (nos grupos pré-especificados: de $d < 1$ h, 1- 3 h e > 3 h), o ATX (1g inicial, seguido de 1g em 8 h.) altera a mortalidade causada por sangramento?

Achados principais deste estudo

A mortalidade por sangramento é significativamente reduzida com o uso do ATX; 4,9% no grupo ATX contra 5,7% no grupo placebo (risco relativo 0,85; 95% intervalo de confiança: 0,76 – 0,96; $p = 0,0077$). O efeito do ATX varia com o intervalo entre o trauma e o início do tratamento ($p < 0,0001$): < 1 h mortalidade de 5,3% no grupo ATX contra 7,7% no grupo placebo ($p < 0,0001$); entre 1 e 3h mortalidade de 4,8% no grupo ATX contra 6,1% no grupo placebo ($p = 0,03$). Quando administrado mais de 3 horas após o trauma, o ATX aumentou a mortalidade causada por sangramento de 3,1% no grupo placebo contra 4,4% no grupo ATX ($p = 0,004$).

Pontos fortes

Os subgrupos foram especificados *a priori* no protocolo antes do início do estudo; a hipótese de que o ATX reduziria as mortes precoces por sangramento também foi especificada; o efeito do ATX de reduzir a mortalidade após trauma foi demonstrado num dos maiores estudos clínicos feitos até hoje (20.211 pacientes traumatizados de 40 países), o que permitiu que os subgrupos fossem grandes e bem balanceados; os testes de interação entre os subgrupos mostrou que a possibilidade de que os resultados tenham sido por acaso é bastante improvável ($p < 0,0001$); as análises ajustadas mostraram que o efeito do subgrupo é independente dos fatores prognósticos basais pré-especificados ou mesmo de outras interações não significantes; o efeito do subgrupo é grande: < 1 h, risco

relativo 0,68, 95% de intervalo de confiança 0,57 – 0,82; entre 1 e 3h, risco relativo 0,79, 95% intervalo de confiança 0,64 – 0,97; o efeito do ATX em reduzir a mortalidade por sangramento nos subgrupos é consistente com a redução da mortalidade geral, o que reforça a hipótese de que essa droga reduz o sangramento e a mortalidade em trauma.

Limitações

Esse estudo tem as mesmas limitações que todos os outros feitos "post-hoc" e avaliando subgrupos. A razão é que o estudo original foi planejado para responder uma pergunta específica e portanto não tem poder para definitivamente responder perguntas secundárias.

As interações não foram consistentes em todos os subgrupos, por exemplo o ATX pode aumentar o risco de morte se administrado >3h após o trauma. Esse achado foi inesperado e não tem uma explicação clara.

Não é possível saber exatamente o tempo entre o trauma e a administração da droga, ou mesmo se a morte foi causada por sangramento. No entanto, num estudo clínico tão grande, além de randomizado e controlado com uso de placebo, acredita-se que as diferenças entre os grupos e todas as variáveis estejam igualmente distribuídos nos grupos.

ESTUDO 3

O Estudo da aplicação militar do ácido tranexâmico na reanimação no trauma (MATTERS)⁸.

Justificativa

O estudo CRASH-2 demonstrou que a administração de ATX reduz a mortalidade em trauma. No entanto a população estudada era de civis que na maioria sofreram trauma contuso. O escore de severidade da lesão (*Injury Severity Score* - ISS) não foi descrito mas presume-se que a maioria dos pacientes no CRASH-2 tinham um escore baixo. Apenas a metade dos pacientes recebeu transfusão sanguínea e/ou foi operada. Dessa forma, os resultados do CRASH-2 não são inteiramente aplicáveis ao trauma militar, onde a maioria dos pacientes sofre trauma penetrante, tem um alto ISS e frequentemente são transfundidos e/ou operados. O MATTERS é um estudo feito em militares e avalia o efeito do ATX na necessidade de transfusões de sangue, coagulopatia, complicações tromboembólicas e mortalidade. O estudo só incluiu pacientes que foram transfundidos pelo menos uma unidade de sangue.

Pergunta

Qual o efeito do ATX na coagulopatia e na mortalidade de pacientes com trauma de guerra (militar)?

Resultados principais deste estudo

A administração de ATX a pacientes com trauma de guerra levou à redução da mortalidade. Os pacien-

tes que receberam pelo menos uma unidade de sangue nas primeiras 24 horas de admissão tiveram uma redução absoluta de 6,5% na mortalidade. Essa diferença não foi estatisticamente significativa quando a mortalidade foi ajustada para outros fatores prognósticos na análise de regressão logística. Quando o grupo de pacientes que receberam transfusões maciças (mais que 10 unidades de sangue nas primeiras 24 h.) foi estudado, mesmo a análise não ajustada mostrou que o ATX reduziu a mortalidade – redução absoluta de 13,7% e redução relativa de 49%. Essa enorme redução na mortalidade se manteve mesmo quando a análise de regressão logística múltipla ajustou para outros fatores prognósticos (relação as probabilidades 7.228; 3.016 - 17.322; $p < 0.01$).

Pontos fortes

É um estudo retrospectivo, mas grande (896 pacientes consecutivos), que incluiu todos os traumatizados em combate que receberam pelo menos uma unidade de sangue. Diferente do CRASH-2, esse estudo avaliou só pacientes com sangramento ativo, possivelmente o grupo que mais pode se beneficiar do tratamento com ATX; o estudo avaliou o efeito do ATX na mortalidade, mas também na coagulopatia e transfusão sanguínea; os autores se esforçaram para corrigir qualquer fator ou diferença entre os grupos, usando uma análise estatística ajustada (regressão logística múltipla), e incluindo todos os parâmetros que na análise univariada tiveram $p < 0,15$; o estudo explorou possíveis explicações biológicas para os resultados como aqueles que demonstraram um número menor de pacientes com distúrbio de coagulação, quando tratados com ATX (no grupo geral e no subgrupo que recebeu várias transfusões); o efeito do ATX pode ser maior ainda do que o descrito já que os pacientes selecionados para receberem o ATX tinham piores fatores prognósticos, como ISS mais elevado (25,2 contra 22,5, $p < 0,001$), uma proporção maior de pacientes em coma (escala de coma de Glasgow $d < 8$ na admissão: 63,3% contra 35,6%, $p < 0,001$) e mais pacientes em choque (pressão arterial sistólica < 90 mmHg: 22,8% contra 13,8%, $p = 0,003$). Interessante notar que os pacientes tratados com TXA receberam mais transfusão de glóbulos vermelhos, de plasma fresco congelado, de concentrado de plaquetas e de crioprecipitado do que o grupo placebo.

Limitações

Estudo retrospectivo realizado em uma única instituição;

Certamente houveram variações na prática durante o período do estudo (Janeiro de 2009 até Dezembro de 2010). O protocolo de reanimação hemostática foi incluído tardiamente no estudo, enquanto o CRASH-2 (que certamente influenciou esse estudo) foi publicado em Junho de 2010. Apenas no final do período estudado o ATX foi administrado como parte de um protocolo de transfusão. Durante a fase sem protocolo as indicações e doses

usadas eram determinadas pelo médico tratando o paciente, o que torna difícil interpretar os resultados. Além do mais o protocolo leva a outras co-intervenções, e o tempo para iniciar a administração da droga pode ter influenciado os resultados do estudo. Nenhuma análise de sensibilidade para o efeito do tempo entre o trauma e a administração da droga foi conduzida;

O grupo do ATX recebeu mais transfusões de glóbulos vermelhos, de plasma fresco congelado, de concentrado de plaquetas e de crioprecipitado do que o grupo placebo;

Aproximadamente a metade dos pacientes incluídos no estudo não teve os resultados dos testes laboratoriais de coagulação disponíveis para a análise;

No grupo do ATX, 9,9% dos pacientes foram perdidos e não foram seguidos como esperado, enquanto todos os pacientes no grupo placebo foram seguidos até o final;

As complicações tromboembólicas foram identificadas apenas nos códigos usados para cobrança e, provavelmente, muitas não foram corretamente diagnosticadas.

CONCLUSÃO TBE-CITE

As conclusões são baseadas nas três publicações discutidas acima e uma revisão sistemática que não foi discutida na reunião de telemedicina⁹:

O CRASH-2, estudo clínico multicêntrico, randomizado e controlado com uso de placebo, incluindo mais de 20 mil pacientes⁴; A análise de subgrupos do CRASH-2⁷; O MATTERS⁸, estudo retrospectivo em pacientes de guerra incluindo 896 pacientes; Uma revisão sistemática da literatura (Cochrane) publicada em 2011 sobre o uso de antifibrinolíticos para o tratamento de doentes traumatizados com sangramento⁹.

Estas quatro publicações estudaram um total de mais de 30.000 pacientes e todas sugerem que o ATX diminui a mortalidade de pacientes traumatizados, tanto civis como militares, sem aumentar o risco de complicações. Os dois estudos do CRASH-2 sugerem que a droga deve ser usada em doses baixas e rotineiramente no tratamento de doentes traumatizados que estão sangrando, mas apenas nas primeiras 3 horas após o trauma.

O ATX possivelmente tem um papel no tratamento do sangramento de outras causas não traumáticas, como hemorragia pós-parto. No entanto, até que estudos de melhor qualidade sejam publicados nenhuma recomendação para o seu uso rotineiro pode ser feita nessas situações.

Recomendações da TBE-CITE sobre o uso de ácido tranexâmico no tratamento da hemorragia no trauma:

1. Deve ser usado rotineiramente nos pacientes traumatizados com evidência de sangramento;
2. Deve fazer parte dos protocolos de transfusão de sangue em traumatizados;
3. Deve ser administrado apenas nas 3 primeiras horas após o trauma;
4. Administrar 1g endovenoso (*bolus* em 10 minutos), seguido pela infusão de 1g ao longo de 8 horas.

REFERÊNCIAS

1. Sauaia A, Moore FA, Moore EE, Moser KS, Brennan R, Read RA, et al. Epidemiology of trauma deaths: a reassessment. *J Trauma*. 1995;38(2):185-93.
2. Hess JR, Brohi K, Dutton RP, Hauser CJ, Holcomb JB, Kluger Y, et al. The coagulopathy of trauma: a review of mechanisms. *J Trauma*. 2008;65(4):748-54.
3. Henry DA, Carless PA, Moxey AJ, O'Connell D, Stokes BJ, McClelland B, et al. Antifibrinolytic use for minimizing perioperative allogeneic blood transfusion. *Cochrane Database Syst Rev*. 2007;4:CD001886.
4. 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 randomized, placebo-controlled trial. *Lancet*. 2010;376(9734):23-32.
5. 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.
6. Syrovets T, Simmet T. Novel aspects and new roles for the serine protease plasmin. *Cell Mol Life Sci*. 2004;61(7-8):873-85.
7. CRASH-2 collaborators. The importance of early treatment with tranexamic acid in bleeding trauma patients: an exploratory analysis of the CRASH-2 randomised controlled trial. *Lancet*. 2011;377(9771):1096-101, 1101.e1-2.
8. Morrison JJ, Dubose JJ, Rasmussen TE, Midwinter MJ. Military application of tranexamic acid in trauma emergency resuscitation (MATTERS) study. *Arch Surg*. In Press 2011.
9. Roberts I, Shakur H, Ker K, Coats T, CRASH-2 trial collaborators. Antifibrinolytic therapy for acute traumatic injury. *Cochrane Database Syst Rev*. 2011;1:CD004896.

Declaração: As recomendações e conclusões deste artigo representam a opinião dos participantes da reunião de revista TBE-CITE e não necessariamente a opinião das instituições a que eles pertencem.

Recebido em 18/01/2012

Aceito para publicação em 02/02/2012

Conflito de interesse: nenhum

Fonte de financiamento: nenhuma

Como citar este artigo:

Luz L, Sankarankutty A, Passos E, Rizoli S, Fraga GP, Nascimento Jr B, Ácido tranexâmico no tratamento da hemorragia no trauma. *Rev Col Bras Cir*. [periódico na Internet] 2012; 39(1). Disponível em URL: <http://www.scielo.br/rcbc>

Endereço para correspondência:

Bartolomeu Nascimento Jr

E-mail: barto.nascimento@sunnybrook.ca