

## REVISÃO NARRATIVA

# Uso clínico do ácido tranexâmico: evidências e controvérsias

Maria J. Colomina<sup>a,b,\*</sup>, Laura Contreras<sup>a</sup>, Patricia Guilabert<sup>c</sup>, Maylin Koo<sup>a,b</sup>, Esther Méndez<sup>a</sup>, Antoni Sabate<sup>a,b</sup>

*a* Bellvitge University Hospital, Department of Anaesthesia, Critical Care & Pain, Barcelona, Spain

*b* Barcelona University, Barcelona, Spain

*c* Universitat Autònoma de Barcelona, Vall d'Hebron University Hospital, Department of Anaesthesia, Critical Care & Pain, Barcelona, Spain

Recebido em 1 de fevereiro de 2021; aceito em 8 de agosto de 2021.

### PALAVRAS-CHAVE:

Ácido tranexâmico;  
Antifibrinolíticos;  
Cirurgia do fígado;  
Cirurgia cardíaca;  
Hemorragia subaracnoide;  
Trauma;  
Cirurgia ortopédica;  
Hemorragia obstétrica

### RESUMO:

O ácido tranexâmico (ATX) reduz significativamente a perda de sangue em uma ampla gama de procedimentos cirúrgicos e melhora as taxas de sobrevivência em pacientes obstétricas e de trauma com sangramento grave. Embora atue principalmente como inibidor da fibrinólise, também tem efeito anti-inflamatório, podendo ajudar a atenuar a síndrome da resposta inflamatória sistêmica encontrada em alguns pacientes de cirurgia cardíaca. No entanto, a administração de altas doses de ATX tem sido associada a convulsões e outros efeitos adversos que aumentam o custo do atendimento, e a administração de ATX para reduzir o sangramento perioperatório precisa ser padronizada.

O ácido tranexâmico é geralmente bem tolerado e a maioria das reações adversas são consideradas leves ou moderadas. Eventos graves são raros em ensaios clínicos, e revisões de literatura têm demonstrado que o ácido tranexâmico é seguro em diversos procedimentos cirúrgicos. No entanto, após muitos anos de experiência com ATX em vários campos, como cirurgia ortopédica, os médicos agora estão questionando se a dosagem, via e intervalo de administração atualmente usados e os métodos usados para controlar e analisar o mecanismo antifibrinolítico do ATX são realmente ideais. Essas questões precisam ser avaliadas e revistas usando as evidências mais recentes para melhorar a segurança e a eficácia do ATX no tratamento de hemorragia e sangramento intracraniano em procedimentos como transplante de fígado, cirurgia cardíaca, trauma e obstétrica.

### Autor correspondente:

E-mails: mjcolomina@bellvitgehospital.cat, mjcolomina@gmail.com (M.J. Colomina).

<https://doi.org/10.1016/j.bjane.2021.08.022>

© 2021 Sociedade Brasileira de Anestesiologia. Published by Elsevier Editora Ltda. This is an open access article under the CC BY-NC-ND licence (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>)

## Introdução

A fibrinólise é um processo que remodela e degrada os coágulos sanguíneos para restaurar a permeabilidade vascular. A cascata fibrinolítica começa simultaneamente com a hemostasia, e o coágulo se forma quando as plaquetas se ligam ao fibrinogênio para formar trombina. Isso, por sua vez, produzirá uma malha de fibrina (retração do coágulo mediada pela integrina alfa II beta 3 das plaquetas) que é estabilizada pelo fator XIII e protegida da fibrinólise pelos inibidores do ativador do plasminogênio (PAI-1), inibidores da ativação da fibrinólise mediada pela trombina (TAFI) e antiplasmina (alfa2-AP). Estes são encontrados no núcleo do coágulo em maior proporção do que os componentes fibrinolíticos (ativadores do plasminogênio, ativador do plasminogênio tipo uroquinase (u-PA), ativador do plasminogênio tipo tecido (t-PA) e o próprio substrato do plasminogênio). No entanto, a proporção de fatores profibrinolíticos é maior ao redor da malha de fibrina e, portanto, remodelarão o coágulo e garantirão a permeabilidade do vaso, principalmente em artérias de médio a pequeno calibre. Em pacientes com hemostasia prejudicada (sangramento ou trombose), a fibrinólise pode ser superativada, levando a sangramento.<sup>1,2</sup>

O ácido tranexâmico é um análogo molecular da lisina que inibe a fibrinólise ao impedir a ligação do plasminogênio à fibrina.<sup>2</sup> Seu uso preventivo tem sido estudado em diversos procedimentos cirúrgicos e tem comprovada eficácia na redução do sangramento intraoperatório. É recomendado em cirurgias com expectativa de perda sanguínea superior a 500 ml.<sup>3</sup>

A administração de ATX reduz a mortalidade em pacientes com trauma hemorrágico e em hemorragia pós-parto.<sup>4,5</sup> Também há evidências de ATX em outros cenários, como cirurgia cardiovascular, pacientes com doença hepática submetidos a cirurgia invasiva ou procedimentos com risco de sangramento e pacientes com quadro hemorrágico agudo patologia; no entanto, mais estudos são necessários antes que possa ser indicado rotineiramente. Em cirurgia vascular e urológica, o uso de ATX ainda está sob investigação, embora algumas evidências randomizadas a favor já tenham sido publicadas.<sup>6,7</sup>

Nesta revisão narrativa das últimas evidências científicas e opiniões de especialistas, abordamos as questões que envolvem o uso do ATX em situações clínicas em que é recomendado.

## Métodos

Esta revisão narrativa é baseada em uma pesquisa bibliográfica realizada na Biblioteca Nacional PubMed para estudos de caso-controle, diretrizes de prática clínica e documentos de consenso publicados entre 2000 e junho de 2020.

Usamos a escala de Jadad para classificar os estudos caso-controle incluídos nesta revisão e selecionar aqueles que são mais relevantes para todas as populações de

pacientes e ambientes clínicos. Jadad é uma escala de qualidade de 5 pontos que varia de 0 (ruim) a 5 (rigorosa) com base em 3 critérios: randomização de pacientes, cegamento e desistência de casos.<sup>8</sup> Os estudos estão resumidos em tabelas.

Os manuscritos iniciais foram selecionados pelos autores (MJC, LC, PG, MK, EM, AS) e foram então revisados para inclusão por 2 dos autores, (MJC, AS), que eliminaram artigos com pontuação igual ou inferior a 3 em a Escala de Jadad (má qualidade).

Esta revisão não visa discutir todas as questões possíveis em torno do uso do ATX; em vez disso, nos concentramos em questões práticas de eficácia e segurança relatadas em cada contexto clínico revisado: cirurgia ortopédica e traumatologia, doença hepática e transplante de fígado, cirurgia cardíaca, pacientes politraumatizados, pacientes obstétricos e hemorragia subaracnóidea.

## Discussão

### Principais preocupações sobre o ácido tranexâmico em Cirurgia e Traumatologia Ortopédica

#### i. Eficácia e segurança do ATX em cirurgia ortopédica

O ATX reduz as taxas de transfusão em 25% em procedimentos como artroplastia primária de joelho<sup>9</sup> e quadril<sup>10</sup> (Tabela 1). No entanto, as últimas revisões de eficácia (Tabela 1), especialmente aquelas relacionadas a eventos tromboembólicos e complicações renais, não relatam resultados de segurança.

Como comorbidades individuais como cardiopatia isquêmica, histórico de acidente vascular cerebral, doença vascular periférica, doença tromboembólica ou stent vascular não são comumente relatadas, a meta-análise de Fillingham et al.,<sup>11</sup> que incluiu 78 ensaios clínicos randomizados, utilizou um estudo da American Society of Anesthesiology (ASA) de 3 ou mais como um proxy para a presença de comorbidades associadas a um risco elevado de um evento tromboembólico. As populações de estudo em que mais de 50% dos pacientes eram ASA 3 ou superior foram comparadas com populações em que mais de 50% eram ASA 1 ou 2. Devido a limitações nos critérios de inclusão e exclusão em ensaios clínicos randomizados (ECR), a meta-regressão foi realizada usando o estado ASA como proxy para pacientes com maior risco de eventos tromboembólicos arteriais e venosos. Os autores verificaram que a administração de ATX não aumentou o risco de doença tromboembólica em pacientes submetidos à cirurgia de artroplastia, mas o nível de evidência é moderado.<sup>11,12</sup> Os mesmos autores publicaram uma diretriz de prática clínica na qual concluíram que o efeito do ATX foi independente do modo de administração, do número de doses, do uso de doses únicas ou múltiplas, ou da administração antes ou após a incisão. Eles também observaram que 92% dos estudos usaram história de evento tromboembólico como critério de exclusão e observaram que há

Tabela 1 Ácido Tranexâmico em Cirurgia Ortopédica - Meta-análise.

Autor (ano)	Pacientes	Dosagem	Perda de sangue Média de diferença (IC 95%)	Risco de transfusão RR (IC 95%)	Efeitos adversos
<b>Artroplastia do Joelho</b>					
Fillingham et al. <sup>9</sup>	67 estudos > 9000 pacientes				Não descrito no artigo.
2018		IV Altas doses (≥20 mg/Kg o > 1 g) vs controle	-283,06 (-353,6; -219,7)	0,21 (0,15- 0,27)	Em uma meta-análise de segurança (Fillingham YA <sup>11,13</sup> , 2018), o ATX foi avaliado apenas na artroplastia primária do joelho
Meta-análise		IV doses baixas vs controle	-272,29 (-397,42; -155,83)	0,35 (0,22-0,51)	
		Tópico (> 1,5 g) vs controle	-329,4 (-426,63; -240,21)	0,26 (0,15-0,4)	
			-266,32 (-341,69; -200,0)	0,25 (0,17 - 0,35)	
<b>Autor (ano)</b>	<b>Pacientes</b>	<b>Dosagem</b>	<b>Perda de sangue Média de diferença (IC 95%)</b>	<b>Risco de transfusão RR (IC 95%)</b>	<b>Efeitos adversos</b>
<b>Artroplastia de quadril</b>					
Fillingham et al. <sup>10</sup>			16 ECR	31 ECR	Não descrito no artigo.
2018		Altas doses IV (≥20 mg/Kg <sup>-1</sup> o > 1 g) vs controle	1.668 pacientes	2.545 pacientes	Em uma meta-análise de segurança (Fillingham YA <sup>11,13</sup> , 2018), o ATX foi avaliado apenas na artroplastia primária do quadril
Meta-análise		IV doses baixas vs controle	-332,54 (-430,22; -250,28)	0,28 (0,2-0,38)	
		Tópico (> 1,5 g) vs controle	-313,72 (-414,95; -218,21)	0,37 (0,26-0,5)	
		Tópico (< 1,5 g) vs controle	-296,66 (-392,97; -200,82)	0,29 (0,17-0,47)	
			-363,75 (-733,03; -295,16 (NS)	0,29 (0,12-0,58)	

Tabela 1 Ácido Tranexâmico em Cirurgia Ortopédica - Meta-análise. (cont.)

Autor (ano)	Pacientes	Dosagem	Perda sanguínea intraoperatória Média de diferença (IC 95%)	Perda de sangue total Média de diferença (IC 95%)	Risco de transfusão RR (IC 95%)	Efeitos adversos
Cirurgia na coluna						
Lu VM <sup>23</sup>	6 ECR	10-30 mg/Kg <sup>-1</sup> bolus inicial	-124,11 (-207,15; -41,06)	-229,76 (-331,46; -128,06)	0,56 (0,29; 1,07)	4 pacientes com comprometimento leve da função renal
2018	937 pacientes	e 1 a 2 mg/Kg <sup>-1</sup> /h <sup>-1</sup> de perfusão				1 embolia pulmonar
Meta-análise						1 trombose venosa profunda
IV intravenoso						

uma escassez de ensaios clínicos randomizados sobre o risco de efeitos adversos do ATX intravenoso, tópico e oral em pacientes com doença conhecida história de TEV, IM, AVC, AIT e/ou colocação de stent vascular, que nenhum ensaio clínico investigou fatores de risco específicos e que há uma escassez de ensaios clínicos randomizados sobre o risco de tromboembolismo arterial. Levando esses resultados em consideração, a decisão dos autores de considerar o ATX seguro nesse cenário parece questionável.<sup>13</sup>

A base de dados Premier Perspective, que inclui 510 hospitais norte-americanos, é baseada em notificações de artroplastia total de quadril ou joelho em 872.416 pacientes de 2006 a 2012/14. Ao estratificar por idade e índice de comorbidade, os pacientes tratados com ATX (comparados aos não tratados) apresentaram uma menor taxa de complicações trombóticas (0,6% vs 0,8%), insuficiência renal aguda (1,2% vs 1,6%) e complicações combinadas (1,9% vs 2,6%). Em outra revisão,<sup>15</sup> o risco de tromboembolismo venoso foi analisado por meio da revisão de 73 ensaios clínicos randomizados com 4.174 pacientes e 2.779 controles. A incidência de tromboembolismo venoso não foi significativamente diferente da dos controles (2,1% vs 2,0%).

### **ii. Dosagem, tempo e via de administração do ATX em cirurgia ortopédica**

A metanálise de Fillingham et al.<sup>9,10</sup> estratificou o ATX de acordo com a dosagem e considerou > 1 g ou ≥ 20 mg/kg<sup>-1</sup> para administração IV como uma dose alta (a dose geral é 15 mg/kg de peso corporal). (Tabela 1).

Com relação ao momento de administração do ATX para atingir a máxima eficácia, o estudo de Tanaka et al.<sup>16</sup> concluiu que, na artroplastia de joelho, 1 g de ATX IV administrado no pré-operatório seguido de uma segunda dose (1 g) após a retirada do torniquete de hemostasia foi significativamente redução da perda de sangue sem aumentar o risco de complicações tromboembólicas. Na artroplastia primária do quadril, Imai et al.<sup>17</sup> recomendam 1 g de ATX IV 10 minutos antes da cirurgia seguida de uma segunda dose 6 horas depois como estratégia eficaz para reduzir a perda sanguínea. Em geral, a administração intravenosa de ATX é recomendada antes da incisão cirúrgica, mas essa recomendação tem nível de evidência moderado porque os estudos que a sustentam são inconclusivos.<sup>9,10,18-20</sup>

Na cirurgia da coluna, as doses mais utilizadas são de 10 a 30 mg/kg<sup>-1</sup> como dose de ataque antes da incisão cirúrgica, seguida de 1 a 2 mg/kg<sup>-1</sup>/h<sup>1</sup> durante a cirurgia.<sup>21-23</sup> (Tabela 1)

Existem muito poucos estudos farmacocinéticos em ATX fora do cenário da cirurgia cardíaca, e os regimes de dosagem atualmente usados são amplamente empíricos. Infelizmente, nenhuma dessas concentrações é baseada em estudos formais de dose-resposta in vivo, e a margem terapêutica correspondente para o ATX e sua dose terapêutica mínima para inibir a fibrinólise permanecem amplamente desconhecidas.<sup>24</sup>

Os resultados obtidos em experimentos in vitro podem não prever com precisão o efeito in vivo. Picetti et al.<sup>25</sup> analisaram 21 estudos farmacodinâmicos, sendo 20 in vitro e um in vivo, e determinaram os níveis plasmáticos de drogas capazes de reduzir a atividade do ativador de plasminogênio tecidual em 80% in vitro (10 mg/ml), embora outros estudos não foram capazes de verificar esses achados.<sup>26</sup> Nos estudos de Fillingham et al.,<sup>9,10,18</sup> as formulações tópicas, intravenosas e orais de ATX foram todas superiores ao placebo em termos de perda sanguínea reduzida e risco de transfusão, enquanto nenhuma formulação foi claramente superior quando comparada entre si. O uso de doses repetidas de ATX oral, IV, tópico e doses mais altas de ATX IV não reduziu significativamente a perda sanguínea ou o risco de transfusão.

A administração tópica de ATX pode atualmente ser considerada como alternativa à via IV em pacientes nos quais o nível de risco trombótico é desconhecido, pois tem a vantagem de absorção sistêmica mínima e, portanto, menor risco de complicações.<sup>12</sup> Sua eficácia na redução de sangramento e a transfusão é semelhante ou ligeiramente inferior à administração IV, mas na ausência de fatores de risco trombóticos, a administração IV é razoável para atingir níveis plasmáticos eficazes e reprodutíveis. No entanto, deve-se ter em mente que o ATX tem uma citotoxicidade dose-dependente que afeta a reepitelização da ferida e pode induzir a descamação celular. Portanto, a administração em bolus de ATX tópico não deve exceder uma concentração de 5 a 10 mg/ml e uma concentração de ATX de 25 a 50 mg/ml é recomendada ao umedecer uma ferida cirúrgica (a concentração usual no frasco é de 100 mg/ml).<sup>27</sup>

### **iii. Ácido tranexâmico e fratura de quadril**

Embora os pacientes idosos possam ser candidatos à artroplastia primária do quadril, seu perfil clínico difere de outros pacientes ortopédicos. A eficácia e o risco de complicações são mais incertos do que com a cirurgia ortopédica eletiva, portanto, a indicação do ATX na fratura de quadril deve ser individualizada. Em uma metanálise recente que incluiu um total de 892 pacientes de 11 estudos clínicos, o ATX intravenoso reduziu o risco de transfusão em 46%, sem aumento no risco de eventos tromboembólicos; no entanto, a qualidade da evidência é baixa.<sup>28</sup>

Vários autores recomendam uma abordagem individualizada e cautelosa ao usar o ATX nesse cenário.<sup>29</sup> A Tabela 2 resume os diferentes estudos publicados sobre o ATX em pacientes com fratura de quadril.

### **iv. Principais recomendações para o uso do ATX em cirurgia ortopédica**

- A administração pré-operatória de ATX em cirurgias de artroplastia primária de quadril e joelho é eficaz e segura.

Tabela 2 Ácido tranexâmico em pacientes com fratura de quadril<sup>28</sup>.

Autor (ano)	ECR	Intervenção: doses de ATX	N pacientes (ATX vs Controle)	Perda de sangue ml (SD mL (ATX vs Controle)	% Transfusão (ATX vs Controle)	Efeitos adversos	Jadad <sup>7</sup>
Sadeghi 2007	Sim	15 mg/kg <sup>1</sup> IV em bolus	32	960 (284)	37	Nenhum relatado	3
Zufferey 2010	Sim	15 mg/kg <sup>1</sup> em bolus intravenoso pré-operatório e repetir 3 horas depois	57	1484 (374) 975 (741) <sup>a</sup>	57 42	16% de efeitos adversos vasculares em 6 semanas no grupo TXA e 6% no grupo placebo	3
Vijay 2013	Sim	500 mg IV em bolus pré-operatório + infusão 1 mg/kg <sup>1</sup> /h <sup>-1</sup> durante a cirurgia até o final	45	1178 (912) <sup>a</sup> 39* (10) 91* (17,6)	60 16 40	Nenhum relatado	4
Emara 2014	Sim	- 1- 10 mg / kg <sup>-1</sup> bolus pré-op. + infusão contínua de 500 mg em 250 ml de SF com infusão de 80 ml/h <sup>-1</sup> até o fim da cirurgia. - 1,5 g ATX em 100 ml SF	20 IV 20 Tópicos 20 Controle	640 (25) 625 (35) 1100 (30)	5 5 35	6 pacientes no grupo ATX IV (cinco casos de TVP e um caso de AVC) versus 1 paciente com TVP no grupo controle e nenhum caso no grupo ATX tópico	3
Lee 2015	NÃO	- SF tópico 1 g IV em bolus pré-operatório	84	Nenhum relatado	6	Não houve diferenças na mortalidade entre os dois grupos em 30 e 90 dias.	3
Kang 2016	Sim	3 g em 100 ml SS tópico através de drenagem cirúrgica profunda	187 (*) 40	600 (53) 737 (62)	19 45 60	Nenhum relatado	3
Tengberg 2016	Sim	1 g IV em bolus pré-operatório + infusão IV 3 g em 24 h	33 39	1526.6 (1012.7) 2100,4 (1152,6)	81.8 84.6	A mortalidade em 90 dias foi de 27,2% no grupo TXA em comparação com 10,2% (n = 4) no grupo placebo	4
Baruah 2016	NÃO	15 mg/kg bolus IV 15 minutos antes da cirurgia	30	408,97 (106,35)	90	Nenhum relatado	
Watts 2017	Sim	2 doses de 15 mg/kg em 100 mL SS IV antes da incisão e outra ao final da cirurgia	30 69 69	676,67 (87,88) 902 1205	100 17 26	Não houve diferenças na mortalidade entre os dois grupos em 30 e 90 dias	4

ECR, ensaio clínico randomizado; SF, soro fisiológico; DP, desvio padrão; ATX, Ácido Tranexâmico; IV, intravenoso.

aMediana (intervalo interquartil).

bVolume de drenagem profunda.

cApenas pacientes com fratura de quadril.



- A administração tópica de ATX é recomendada como alternativa ao ATX intravenoso (IV) em pacientes de cirurgia ortopédica nos quais os dados de risco trombótico não estão disponíveis.
- A indicação do ATX na fratura de quadril deve ser individualizada.

## Ácido tranexâmico em paciente com doença hepática e transplante hepático

### **i. Eficácia e segurança do ATX na doença hepática e transplante hepático**

Embora os pacientes com função hepática prejudicada possam apresentar trombocitopenia e deficiência de fatores produzidos no fígado (principalmente V, VII, X e fibrinogênio), sua capacidade de formar trombina é mantida por um fator de von Willebrand elevado e razão de fator VIII. Isso, aliado à baixa concentração plasmática de anticoagulantes naturais (proteínas C e S e antitrombina III), causa resistência à trombosmodulina que resulta em hipercoagulação e trombose portal, principalmente em pacientes com maior comprometimento hepático (Child C e ascite). Nesse contexto, podem ocorrer 2 situações: hipofibrinólise com aumento de PAI-1 e TAFI, principalmente em pacientes com descompensação hepática por infecção/inflamação; e hiperfibrinólise em pacientes com envolvimento hepático avançado, mas não descompensado, provavelmente devido a baixos níveis de TAFI.<sup>30</sup>

Em geral, a hiperfibrinólise costuma ser encontrada em pacientes programados para transplante hepático (TH); portanto, o perfil do paciente que aguarda TH difere ligeiramente do paciente cirrótico com descompensação inflamatória e muito do paciente séptico (com e sem doença hepática), que apresenta principalmente hipofibrinólise e fenótipo pró-trombótico. No entanto, apesar dos sinais claros de fibrinólise nos exames laboratoriais, a presença de fibrinólise clínica (causa do sangramento) é rara.<sup>31,32</sup>

A detecção de hiperfibrinólise por exames laboratoriais tem sensibilidade e especificidade variáveis, dependendo do teste utilizado e da população estudada, sendo difícil fazer comparações dada a heterogeneidade das populações de pacientes incluídas nos estudos publicados até o momento. O teste de referência é o tempo de lise do coágulo de euglobulina (ECLT), ou alternativamente a taxa de coágulo em 60 minutos. No ECLT, a lise do coágulo medida por técnicas viscoelásticas tem excelente especificidade, mas baixa sensibilidade, com o FIBTEM de Rotem obtendo o melhor resultado.<sup>31</sup>

Durante o TH, entre 50% e 70% dos pacientes apresentam hiperfibrinólise durante a fase anepática e reperfusão do enxerto hepático, apresentando um perfil caracterizado por t-PA elevado e PAI-1 baixo nas fases iniciais (hepatectomia e anepática), com eclosão do t-PA na reperfusão do enxerto que é atenuada e compensada pelo aumento súbito do PAI-1 ao final do procedimento. TAFI, plasminogênio e alfa2-APE são mantidos em níveis baixos durante todo o procedimento.<sup>32</sup>

A principal causa de sangramento maciço na TH é a hiperfibrinólise, principalmente durante a reperfusão do enxerto. Isso está associado à disfunção do enxerto e potencializado pela transfusão de fatores protrombóticos (plasma, complexo protrombínico) que estimulam a hiperfibrinólise e a hipoperfusão tecidual. Portanto, a predição de hiperfibrinólise está intimamente ligada à predição de sangramento intraoperatório. A hiperfibrinólise na fase de reperfusão do transplante de fígado é frequentemente uma situação transitória e autolimitada que se resolve em 15 a 20 minutos. Apesar da falta de evidências claras de um risco aumentado de hipercoagulabilidade associado ao uso de antifibrinolíticos durante o TH, um número significativo de relatos de casos descreveu eventos trombóticos dramáticos que provavelmente estão associados à administração dessa classe de medicamentos. Como resultado, a administração profilática de rotina de antifibrinolíticos em pacientes submetidos a TH não pode ser recomendada atualmente. A terapia antifibrinolítica (EACA ou ATX) só deve ser considerada em receptores de TH com sangramento significativo quando a hiperfibrinólise é suspeita ou confirmada pelo VET.<sup>30</sup> Steib et al.<sup>33</sup> determinaram que uma amplitude máxima inferior a 35 mm no tromboelastograma foi preditiva de hiperfibrinólise e sangramento. Mais recentemente, A10FIBTEM < 8 mm e A10EXTEM < 35 mm foram encontrados para prever sangramento intraoperatório.<sup>34,35</sup>

O transplante de fígado invariavelmente envolve hipofibrinogenemia, então a correção da fibrinólise com sangramento ativo envolve a administração de fibrinogênio ou crioprecipitado ao mesmo tempo que o tratamento com drogas antifibrinolíticas.<sup>36</sup> Em nossa experiência pessoal, a hiperfibrinólise intraoperatória deve ser corrigida com um bolus de ATX de 1 a 2 g IV e fibrinogênio com 2 a 4 g IV se A10EXTEM for < 15 mm ou o tempo de coagulação no FIBTEM for > 300 segundos. Esse regime de dosagem é semelhante ao proposto por outros autores.<sup>30</sup>

Dada a incerteza sobre se a profilaxia com antifibrinolíticos deve ser realizada em pacientes com função hepática gravemente comprometida em procedimentos cirúrgicos ou durante o transplante de fígado, nenhuma recomendação clara pode ser feita. Mesmo que a hiperfibrinólise seja causa de sangramento, a administração sistemática de antifibrinolíticos no intraoperatório não é recomendada devido ao risco de trombose, principalmente da artéria hepática. A aprotinina foi retirada do mercado devido à tendência de trombose e possível insuficiência renal. Poucos estudos randomizados e duplo-cegos compararam a profilaxia com ATX com placebo; no entanto, como são utilizadas doses diferentes, não é possível realizar uma meta-análise. : Boylan usou altas doses,<sup>37</sup> Dalmau doses moderadas<sup>38</sup> e ambos demonstraram importante redução na transfusão de sangue. Em estudo comparativo em transplante de fígado, antifibrinolíticos, ATX e aprotinina mostraram a mesma eficácia quando administrados profilaticamen-

Tabela 3 Ácido tranexâmico em cirurgia cardíaca.

Autor, ano, Nível de evidência (Jadad <sup>8</sup> )	Pacientes e grupos de intervenção	Objetivos & Resultados	Comentários
Myles PS et al. (2017)	4631 pacientes adultos cirurgia de revascularização	Objetivo 1º: Mortalidade e complicações trombóticas nos primeiros 30 dias (p = 0,22):	Estudo bem desenhado com um tamanho de amostra muito bom
ECR	- 2320 Placebo	• 386(16,7%) Placebo	Doses altas (até 1 ml/Kg-1 e 0,5 ml/Kg-1, conforme Tabela S8 do Material Suplementar do estudo Myles
Jadad 4	- 2311TXA. (inicialmente 100 mg/Kg-1 mais de 30 min após a indução anestésica Depois, 50 mg/Kg-1 devido à alta incidência de convulsões	Objetivo 2º: Número total de hemocomponentes transfundidos durante a intervenção (p<0,001). • 420 (18,1%) ATX • 7994 Placebo • 4331 ATX	100 mg/Kg-1), reduzem significativamente o sangramento (p = 0,026) e o número de unidades transfundidas de hemoderivados (p = 0,017)
		Reintervenção por sangramento maior ou tamponamento cardíaco (p = 0,001): • 2,8% Placebo • 1,4% ATX Convulsões (P = 0,002) • 0,1% Placebo • 0,7% ATX	A incidência de convulsões é baixa em ambos os grupos.
Sigaut et al (2014)	569 Pacientes Adultos Cirurgia de revascularização do miocárdio	Objetivo 1º: Incidência de transfusão até 7 dias de pós-operatório (p = 0,3)	Estudo bem desenhado com tamanho correto
ECR	-284 doses baixas de TXA	• 180 doses baixas de ATX • 170 altas doses de ATX	Sem diferenças na mortalidade ou taxa de transfusão
Jadad 5 (level 1b)	10 mg/kg-1 bolus + 1 mg/Kg-1/h-1 + 1 mg/Kg-1 de escorva OP -285 altas doses de ATX 30 mg/Kg-1 em bolus + 16 mg/Kg-1/h-1 + 2 mg kg-1 de iniciação OP	Objetivo 2º: Transfusão de hemoderivados (p = 0,02) • 4,1 ± 0,39 doses baixas de ATX • 2,5 ± 0,38 doses altas de ATX Perda de sangue primeiras 24h (ml) (p = 0,01) • 820 ± 50,7 doses baixas de ATX • 590 ± 50,4 doses altas de ATX Re-cirúrgico para sangramento (p = 0,03) • 17 doses baixas de ATX • 14 altas doses de ATX Convulsões (p = 0,7) • 2 doses baixas de ATX • 4 altas doses de ATX Mortalidade do dia 0 ao dia 28 (P = 0,2) • 14 doses baixas de ATX • 8 altas doses de ATX	Diferenças significativas na perda de sangue, hemoderivados transfundidos e reintervenções para controle de sangramento Incidência de convulsões também baixa em comparação com outras séries relatando 3-7% de convulsões



**Tabela 3** Ácido tranexâmico em cirurgia cardíaca. (cont.)

Autor, ano, Nível de evidência (Jadad <sup>8</sup> )	Pacientes e grupos de intervenção	Objetivos & Resultados	Comentários
Kuiper et al 47 (2019) Banco de dados observacional e prospectivo de coorte aberta Jadad 5  (nível 1b)	355 Adultos Cirurgia cardíaca - Administração de 204 hemoderivados e medicamentos hemostáticos de acordo com critérios médicos - 151 administração de hemoderivados e medicação hemostática guiada por ROTEM	<p>1º Objetivo:</p> <p>Perda de sangue no dia da cirurgia (p &lt;0,001)</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• 890ml. Critérios médicos</li> <li>• 565ml. Guiado por ROTEM</li> </ul> <p>Use transfusão de glóbulos vermelhos e medicação hemostática.</p> <p>Diminuição do risco absoluto de:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• 17% por transfusão de glóbulos vermelhos (p = 0,024)</li> <li>• 12% para plasma fresco congelado (p = 0,019)</li> <li>• 4% por transfusão de plaquetas (p = 0,582)</li> </ul> <p>Em geral, mais ATX foi administrado, mas não mais fibrinogênio</p> <p>2º Objetivo:</p> <p>Intervenção re-cirúrgica para sangramento e mortalidade</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Nenhuma diferença estatisticamente significativa</li> </ul> <p>Na internação</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Uma média de 4 dias foi reduzida (p &lt;0,001)</li> </ul> <p>Custos econômicos</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• € 4,8 milhões (US\$ 5,6 milhões) por ano para o hospital dos autores com cerca de 1.000 procedimentos anuais.</li> </ul>	

ECR: Ensaio de controle randomizado

OP (on-pump): Cirurgia de revascularização do miocárdio com CEC

**Tabela 4** Regimes posológicos de ácido tranexâmico em cirurgia cardíaca.

Autor	Ano	Dose de Ataque	Dose de Manutenção	Dose durante a CEC	Concentração Plasmática
Horrow et al., <sup>49</sup> (1995)	1995	10 mg/Kg <sup>-1</sup>	1 mg/Kg <sup>-1</sup> /h <sup>-1</sup>	Não	
Fiechtner et al., <sup>50</sup> (Fiechtner et al., 2001)	2001	10 mg/Kg <sup>-1</sup>	1 mg/Kg <sup>-1</sup> /h <sup>-1</sup>	-	14-54 mg/l <sup>-1</sup>
Dowd et al., <sup>51</sup> (Dowd et al., 2002)	2002	12,5 mg/Kg <sup>-1</sup>	6,5 mg/Kg <sup>-1</sup> /h <sup>-1</sup>	1 mg/Kg <sup>-1</sup>	52 mg/l <sup>-1</sup>
Dowd et al., <sup>51</sup> (Dowd et al., 2002)	2002	30 mg/Kg <sup>-1</sup>	16 mg/Kg <sup>-1</sup> /h <sup>-1</sup>	2 mg/Kg <sup>-1</sup>	125 mg/l <sup>-1</sup>
Fergusson (BART) et al., <sup>52</sup> (Fergusson et al., 2008)	2008	30 mg/Kg <sup>-1</sup>	16 mg/Kg <sup>-1</sup> /h <sup>-1</sup>	2 mg/Kg <sup>-1</sup>	-
Sevilla Document (Leal-Noval et al., 2013) <sup>53</sup>	2013	30 mg/Kg <sup>-1</sup>	16 mg/Kg <sup>-1</sup> /h <sup>-1</sup>	2 mg/Kg <sup>-1</sup>	-

te.<sup>39</sup> Quanto à segurança, uma série de pacientes que receberam ATX profilático não apresentou aumento dos fenômenos trombóticos em relação a outras séries ou a um grupo de pacientes não tratados pacientes.<sup>40</sup> Em contraste, a trombose venosa foi maior em pacientes tratados com aprotinina; no entanto, após o ajuste para risco, não foram observadas diferenças.<sup>41</sup>

#### ii. Principais recomendações para o uso de ATX na doença hepática e transplante hepático.

- Embora pacientes com função hepática prejudicada possam apresentar deficiência do fator de coagulação, esse estado pode ser compensado, por isso é importante avaliar uma possível tendência à hipercoagulação.
- O perfil hemostático do candidato a transplante hepático é ligeiramente diferente do paciente cirrótico com descompensação inflamatória. A hiperfibrinólise é detectada em maior proporção em pacientes programados para transplante hepático.
- A profilaxia antifibrinolítica sistemática não pode ser recomendada em pacientes com comprometimento grave da função hepática ou durante o transplante hepático.

#### Ácido tranexâmico em cirurgia cardíaca, segundo paciente e tipo de cirurgia: preocupações especiais

##### i. Paciente e tipo de cirurgia: preocupações especiais

A cirurgia cardíaca (CC) é uma das especialidades com maior risco de sangramento. As causas de coagulopatia após circulação extracorpórea (CEC) são multifatoriais. A hemodiluição e a exposição aos circuitos de CEC causam destruição plaquetária e geração de trombina, que aumentam a atividade fibrinolítica.<sup>42-44</sup> Além disso, a hipotermia e a administração de heparina e protamina também influenciam o sangramento perioperatório

se a dosagem não for correta. Como a fibrinólise é uma importante causa de sangramento, os antifibrinolíticos têm se mostrado eficazes na redução do sangramento e da necessidade de transfusão, sendo seu uso atualmente uma recomendação Classe I (nível de evidência A) pela American Society of Thoracic Surgeons and Society of Cardiovascular Anesthesiologists.<sup>45</sup>

O ATX é indicado em todas as CC com e sem CEC. Tem sido mais estudado no contexto da cirurgia de revascularização do miocárdio, embora também tenha sido investigado em cirurgia valvar e de aorta ascendente (Tabela 3).<sup>42,46</sup> Os pacientes de cirurgia cardíaca têm sido uma das populações mais estudadas no contexto do uso de ATX, e o maior estudo, publicado por Myles et al.,<sup>42</sup> não detectou nenhuma complicação tromboembólica induzida pelo ATX.

##### ii. Dosagem e intervalo de administração de ATX em cirurgia cardíaca

A Tabela 4 resume cronologicamente os diferentes regimes de ATX no CS.<sup>42,47,48</sup> No estudo de Sigaut et al.<sup>48</sup> foram comparados 2 grupos de pacientes que receberam uma dose de ATX maior que 50 mg/kg<sup>-1</sup> e uma dose menor. Não foram encontradas diferenças na mortalidade, transfusão de sangue e reintervenções para controlar o sangramento.

Convulsões em pacientes adultos após CC são um preditor independente de dano neurológico permanente e aumentam a mortalidade em até 29%.<sup>54</sup> Os 2 principais fatores de risco são a cirurgia cardíaca aberta e, principalmente, a idade avançada. Este último pode ser devido à presença de microembolias vasculares que podem atravessar a barreira hematoencefálica e podem ser epileptogênicas. A molécula de ATX, por sua vez, inibe os receptores GABA-A do hipocampo e os receptores de glicina, causando aumento da excitabilidade neuronal.<sup>55-57</sup>

Tabela 5 Ácido tranexâmico em paciente politraumático.

Autoor (ano)	Pacientes	Grupos /Intervenção	N	Objetivos	Resultados	Efeitos Adversos	Comentários, Viés	Jadad <sup>6</sup>
Moore et al 76., (2016)	Idade ≥ 18 ISS > 15	3 Fenótipos da Fibrinólise: HF Fis. SD	2540	-Definir tipos de FL -Definir preditores de tipo FL - Relação FL com mortalidade	HF (34%) SD (22%) Fis. (14%) p <0,0001	-	ECG de 3 no grupo SD e HF pode ser um viés na mortalidade	(Sem descrição faltante) Sem ensaio clínico
Descritivo Multicêntrico 2 Centros								
Raza et al78., (2013)	Idade do trauma > 15 Ativação de Trauma	-PAP ≤1500 +LM < 15% normal -PAP>1500+LM <15% moderado (apenas PAP) -PAP>1500 + LM>15% grave -PAP ≤1500 + LM>15% Apenas TEG	288/325	-Prevalência e gravidade da FL -Sensibilidade do ROTEEM para detectar FL -Associação FL/Lesão tecidual	Normal=100 Apenas PAP =165 Severa=15 Apenas TEG =8	-		(Descreva em falta) Nenhum ensaio clínico
Coortes Observacionais Prospectivos								
CRASH-24 (2010)	Trauma adulto (PAS < 90 mmHg e/ ou FC > 110) ou risco de sangramento em 8 h pós-trauma	Grupo ATX  Grupo Placebo	20211	Efeito da administração precoce de ATX na sobrevida, lesões trombóticas e transfusão	Mortalidade ATX 14,5% vs 16 %; p 0,0035  RR 0,91  Evento Vascular TXA 1,7% vs 2 %; p = 0,085	Qualquer oclusão vascular (1,7% vs 2%; p= 0,084)	Falta de descrição do ISS e lesões de ambos os grupos	5
ECR Prospectivo Multicêntrico								

ECR, ensaio clínico randomizado; FL, Fibrinólise; HF, Hiperfibrinólise; SD, Fibrinólise South Down; Fis., Fibrinólise fisiológica; ECG, Escore de Coma de Glasgow; PAP, complexo plasmina anti-plasmina; LM, Lise máxima; TEG, Tromboelastografia; ISS, Pontuação de Gravidade de Lesões; PAS, pressão arterial sistólica; FC, frequência cardíaca.

As doses recomendadas de ATX de acordo com as escalas de risco de transfusão de CS, como o Acta-Port Score<sup>58,59</sup>, são:

1. Baixo risco de sangramento (Acta Port Score  $\leq 19$  com predição de transfusão entre 5% e 69%): bolus de ATX de 10 mg/kg<sup>1</sup> antes da esternotomia + 1 mg/kg<sup>1</sup>/h<sup>1</sup> de perfusão durante toda a cirurgia. Neste caso, a dose não é ajustada para insuficiência renal.
2. Alto risco de sangramento (Acta Port Score  $\geq 20$  com predição de transfusão entre 73% e 95%): bólus de ATX de 30 mg/kg<sup>1</sup> antes da esternotomia + 10 mg/kg<sup>1</sup>/h<sup>1</sup> de perfusão durante toda a cirurgia. A dose é ajustada de acordo com os níveis do filtrado glomerular (adaptado de Jerath et al.<sup>60</sup>):  $\geq 60$  (ml/min<sup>1</sup>/1,73m<sup>2</sup>) - 10 (mg/kg<sup>1</sup>/h<sup>1</sup>); 30-60 (ml/min<sup>1</sup>/1,73m<sup>2</sup>) - 5 (mg/kg<sup>1</sup>/h<sup>1</sup>);  $< 30$  (ml/min<sup>1</sup>/1,73m<sup>2</sup>) ou diálise - 3 (mg/kg<sup>1</sup>/h<sup>1</sup>).

### **iii. Principais recomendações para o uso do ATX em cirurgia cardíaca.**

- As drogas antifibrinolíticas têm se mostrado extremamente benéficas em cirurgia cardíaca com CEC e agora são recomendadas com alto nível de evidência.
- A administração de ATX em doses superiores a 50 mg/kg<sup>1</sup> não demonstrou redução na mortalidade, sangramento ou risco de transfusão; em vez disso, há um risco aumentado de convulsões.
- O ATX geralmente não é considerado necessário no priming da CEC, mas recomenda-se ajustar a dose com base na função renal, de acordo com o nível de creatinina sérica de cada paciente.

### **Ácido tranexâmico no paciente politraumatizado: questões importantes**

O estudo CRASH-2, que mostrou uma redução de 14,5% na mortalidade em 28 dias no grupo ATX em comparação com 16% no grupo placebo, impactou o uso de ATX em pacientes com trauma.<sup>4</sup> Uma análise subsequente derivada deste estudo mostrou que os pacientes tratados com ATX dentro de 1 hora do trauma teve um risco de 5,3% de mortalidade por sangramento em comparação com 7,7% no grupo placebo. No entanto, o risco de mortalidade por sangramento aumentou em pacientes tratados mais de 3 horas após a lesão (4,4% vs 3,1%) (Tabela 5).<sup>12</sup>

Desde a publicação deste estudo, muitas diretrizes e sociedades científicas recomendam fortemente a administração de ATX. Recomenda-se a administração precoce, pelo menos nas primeiras 3 horas do trauma.<sup>61</sup>

Apesar de seu impacto, o estudo CRASH-2 apresenta importantes limitações que precisam ser consideradas: viés de seleção; os critérios de inclusão impossibilitam determinar a homogeneidade das coortes; não há dados sobre escores de gravidade da lesão, presença de cho-

que (lactato, déficit de base) ou fibrinólise na admissão; O ATX não reduziu o sangramento e apenas 50% dos pacientes do estudo receberam transfusão de sangue; e não há dados sobre o número de casos que requerem transfusão maciça (TM) ou o número de protocolos de TM usados pelos diferentes hospitais.<sup>62</sup>

### **ii. Há evidência para iniciar a administração de ácido tranexâmico fora do ambiente hospitalar?**

O estudo CRASH4 é até agora o único estudo que fornece um alto grau de evidência para administração fora do hospital. Stein et al.<sup>63</sup> realizaram um estudo prospectivo em 70 pacientes para avaliar as alterações na coagulação desde a administração local de 1 g de ATX até a admissão hospitalar. Os pacientes tratados com ATX apresentaram maiores valores de FIBTEM (14  $\pm$  5 vs. 11  $\pm$  3,5;  $p = 0,010$ ) e EXTEM (61  $\pm$  6 vs. 50  $\pm$  8;  $p < 0,001$ ) em relação ao grupo controle. O aumento do dímero D foi significativamente maior no grupo controle, indicando maior degradação do fibrinogênio (Tabela 5).

O estudo prospectivo e multicêntrico Cal-PAT<sup>64</sup> em 362 pacientes tratados com ATX pré-hospitalar em comparação com 362 pacientes em um grupo histórico mostrou uma diminuição na mortalidade em 28 dias (3,66 vs. 8,3%). A diferença na mortalidade foi maior em pacientes gravemente feridos com ISS  $> 15$  (6% vs. 15,5%).

Esses estudos apoiam a administração pré-hospitalar de ATX, apesar de suas limitações de desenho. O estudo randomizado duplo-cego STAAMP,<sup>65</sup> que avalia o efeito do ATX pré-hospitalar na mortalidade em 30 dias não resultou em mortalidade em 30 dias significativamente menor, mas foi seguro e não resultou em maior incidência de complicações trombóticas ou efeitos adversos eventos.

### **ii. Todos os pacientes politraumatizados devem receber ATX? Quais pacientes de trauma se beneficiam mais com o tratamento com ATX?**

A primeira pergunta é provavelmente: em qual tipo de trauma o ATX é indicado? Deve ser limitado a pacientes com sangramento grave, coagulopatia com comprometimento hemodinâmico/choque? Ou o ciclista com fratura isolada da tíbia também deve ser incluído? Apesar de um número crescente de estudos recomendando o uso liberal, as diretrizes atuais recomendam o uso de ATX apenas para sangramento grave ou em pacientes que estão sangrando ou em risco de hemorragia significativa que é (ou pelo menos pode ser) devido à hiperfibrinólise.<sup>66</sup> Isso levanta a segunda questão: O ATX é seguro? Há uma preocupação crescente com a possibilidade de complicações tromboembólicas.<sup>24</sup> No ambiente militar, a administração de ATX é um fator de risco independente para TEV.<sup>67-70</sup> Além disso, ambiguidades na análise estatística (mais especificamente, a interpretação de testes estatísticos), especialmente os limites superiores dos intervalos de confiança em



Tabela 6 Ácido tranexâmico em pacientes obstétricas. (cont.)

Autor (ano)	Pacientes	Grupos /Intervenção	N	Objetivo	Resultados	Efeitos Adversos	Comentários, Viés	Jadad <sup>5</sup>
WOMAN <sup>5</sup> (2017)	Mulheres > 16 anos com diagnóstico clínico de HPP após cesariana ou parto vaginal	Grupo ATX: 1g, e uma possível segunda dose após 30 minutos se o sangramento estivesse em andamento.  Controle: Placebo.	N: 20.021 ATX: 10.036 Controle: 9.985	Determinar os efeitos do ATX na mortalidade, histerectomia e outras complicações em mulheres com HPP	O ATX não diminuiu a mortalidade por qualquer causa ou a incidência de histerectomia. O ATX diminuiu a mortalidade por sangramento em pacientes que foram administrados nas primeiras 3 horas pós-parto. O ATX também reduziu significativamente a incidência de laparotomias para controle de sangramento.	Não houve diferenças significativas em relação à incidência de eventos tromboembólicos, falência de órgãos ou sepse.	Em relação à histerectomia, em muitos casos a decisão de realizar a histerectomia já foi tomada antes da administração do medicamento.	5
ECR multicentro, duplo-cego							Em relação à mortalidade, em alguns casos foi tão precoce após a randomização que não deveria ser associada ao uso de ATX.	
Brenner A (Brenner et al., 2018)	Estudo WOMAN de pacientes randomizadas nas primeiras 3 horas pós-parto. Excluído histerectomias e mortes precoces	Grupo ATX: 1g, e uma possível segunda dose após 30 minutos se o sangramento estivesse em andamento.  Controle: Placebo.	N: 14.923 ATX: 7.518	Determinar os efeitos do TXA na mortalidade e histerectomia em mulheres com HPP	O ATX mostrou uma diminuição significativa na morte por sangramento, mas não por histerectomia.	Não avaliado	Esta subanálise tenta evitar os vieses discutidos no estudo WOMAN, mas apresenta importantes limitações estatísticas.	5
WOMAN sub-análise								
Sentilhes L <sup>88</sup> (2018)	Mulheres em trabalho de parto com parto vaginal de um único filho esperado sem risco aumentado de sangramento ou trombose	Grupo ATX: 1g de ATX após o parto  Controle: Placebo	N: 3.891 ATX: 1.945 Controle: 1.946	To know if the A administração profilática de TXA além de oxicitocina após o parto reduz a incidência de HPP	O ATX diminuiu o sangramento $\geq$ 500ml, mas não significativamente ( $p = 0,07$ ) O TXA diminuiu significativamente o sangramento > 500ml, HPP clinicamente significativa e o uso de uterotônicos adicionais.	O ATX foi associado a um aumento da incidência de náuseas e vômitos, mas não aumentou a incidência de eventos tromboembólicos em 3 meses.	A importância da diferença entre $\geq$ 500ml e > 500ml ainda não foi definida.	5
ECR multicentro, duplo-cego								

ECR, ensaio clínico randomizado; ATX, Ácido Tranexâmico; HPP, hemorragia pós-parto.



quase todos os estudos publicados pela London School of Hygiene & Tropical Medicine, podem confundir os achados do estudo.<sup>24</sup> Os autores estão cientes desse problema. Os resultados do CRASH-2, CRASH-3 e WOMAN não foram reprodutíveis em um ambiente hospitalar moderno em países desenvolvidos com alto nível socioeconômico.<sup>71-74</sup>

No entanto, 25% dos pacientes apresentam coagulopatia traumática aguda (ACT) na chegada ao hospital,<sup>75</sup> e a presença de fibrinólise também é um fator agravante para a mortalidade.<sup>75</sup>

Moore et al.<sup>76</sup> diferenciaram 3 fenótipos usando tromboelastografia em um estudo com 2.540 pacientes. A hiperfibrinólise apareceu em 18% dos pacientes e foi associada à maior taxa de mortalidade (34%), a hipofibrinólise esteve presente em 46% dos pacientes e foi associada à segunda maior taxa de mortalidade (22%) e a fibrinólise fisiológica, encontrada em 36% dos pacientes, foi associado a uma taxa de mortalidade de 14%. Os autores<sup>77</sup> acreditam que um desequilíbrio entre o inibidor do ativador do plasminogênio (PAI-I) e o ativador (tPA) poderia ser a causa da hipofibrinólise, e questionam o uso de ATX nesses pacientes, sugerindo que os pacientes devem ser tratados com base em exames tromboelastográficos. resultados, embora mais evidências sejam necessárias (Tabela 5).<sup>78</sup>

Apesar do progresso no diagnóstico do fenótipo da fibrinólise, o tratamento empírico com ATX nas primeiras 3 horas após o trauma ainda é recomendado em sistemas de trauma maduros. Especialmente em pacientes com hemorragia significativa e pressão arterial sistólica inferior a 90 mmHg ou frequência cardíaca superior a 110 batimentos/minuto ou que necessitem de qualquer transfusão.<sup>4</sup>

### **iii. Qual a dosagem ideal e intervalo de ATX em pacientes traumatizados?**

Grassin-Delyle et al.,<sup>79</sup> em um estudo farmacocinético em 73 pacientes com trauma que receberam 1 g de ATX intravenoso antes da chegada ao hospital, descobriram que a concentração plasmática na chegada ao hospital era de 28,7 (21,85–38,5 [8,7–89,0])  $\mu\text{g}\cdot\text{ml}^{-1}$  e menos de 20  $\mu\text{g}\cdot\text{ml}^{-1}$  (a menor concentração alvo) em 21% dos pacientes. O estudo TAMPITI<sup>80</sup> randomiza pacientes para receber placebo ou 2 bolus IV únicos de ATX (4 g ou 2 g), e o estudo STAMP<sup>65</sup> estuda o efeito da infusão pré-hospitalar de ATX, avaliando doses superiores a 4  $\text{mg}/\text{kg}^{-1}$  em pacientes que necessitam de transfusão.

### **iv. O monitoramento é essencial após a administração de ATX em pacientes com trauma?**

De acordo com Moore et al.,<sup>81</sup> a administração empírica de ATX exige avaliação cuidadosa, e os autores defendem seu uso dentro de 2 horas após a lesão em pacientes com trauma grave com padrão de hiperfibrinólise documentada por tromboelastograma. Ao avaliar

a formação de coágulos com tromboelastografia, a retração do coágulo induzida por plaquetas pode ser interpretada como um falso positivo para hiperfibrinólise, então alguns autores sugerem medir uma amostra em paralelo com ATX para descartar isso.<sup>82</sup>

### **v. Principais recomendações para o uso de ATX no trauma.**

- Em pacientes traumatizados com alta suspeita de sangramento, recomenda-se a administração de ATX nas primeiras 3 horas após a lesão.
- As evidências atuais limitam-se a uma recomendação de administração extra-hospitalar de ATX.
- A dosagem ideal e o intervalo de administração do ATX nesses pacientes ainda não foram definidos.

### **Ácido tranexâmico na paciente obstétrica**

A hemorragia pós-parto (HPP) ainda é a emergência obstétrica com maior mortalidade materna. A incidência global de HPP é estimada entre 6% a 11%, e a de HPP grave está entre 1% e 3%.<sup>83</sup> De acordo com as últimas diretrizes de consenso publicadas pela NATA (Network for the Advancement of Patient Blood Management, Haemostasis and Trombose), HPP é definida como perda de sangue de mais de 500 ml nas primeiras 24 horas, e HPP grave como perda de sangue de mais de 1.000 ml.<sup>83</sup>

Até 75% dos casos de HPP são causados por atonia uterina,<sup>84</sup> razão pela qual o uso de uterotônicos é recomendado como primeira linha de tratamento, com nível de evidência 1A.<sup>83</sup> No entanto, apenas 6,4% das mortes relacionadas à HPP são devidas à atonia uterina,<sup>84</sup> sugerindo que outras causas e tratamentos devam ser considerados.

Durante o parto placentário, ocorre degradação do fibrinogênio e da fibrina juntamente com um aumento na ativação dos ativadores do plasminogênio e produtos de degradação da fibrina devido à ativação do sistema fibrinolítico, razão pela qual o ATX pode ser útil em casos de HPP que não estão associados à atonia uterina.<sup>84,85</sup>

### **i. Evidências atuais sobre o uso de ATX na paciente obstétrica.**

Uma meta-análise recente<sup>84</sup> analisando a eficácia do ATX pré-incisional em cesariana e o uso de ATX após o parto vaginal, com coadministração uterotônica, mostrou diminuição na incidência de sangramento, transfusão de sangue e intervenções médicas adicionais. A administração de ATX profilático para parto vaginal também reduziu o sangramento.<sup>86</sup> O ATX após cesariana com risco de HPP reduziu a necessidade de uterotônicos (Tabela 6).<sup>87</sup>

O estudo WOMAN<sup>5</sup>, publicado em 2017, avaliou a eficácia da administração de ATX versus placebo em 20.021 pacientes com diagnóstico clínico de HPP. O ATX reduziu a mortalidade por sangramento, mas não a mortalidade

por todas as causas. No entanto, como em outros tipos de pacientes, a mortalidade por sangramento foi reduzida quando o medicamento foi administrado nas primeiras 3 horas pós-parto, mas não quando administrado após essa janela.<sup>5</sup> A histerectomia não foi reduzida com ATX; no entanto, muitas histerectomias foram indicadas no momento do diagnóstico de HPP, de modo que o ATX não afetou essa decisão - uma fragilidade do estudo reconhecida pelos autores.<sup>5</sup> Em um estudo recente realizado em 15 hospitais franceses,<sup>88</sup> a administração de 1 g de ATX em o pós-parto imediato junto com a ocitocina diminuiu a HPP clinicamente significativa e o uso de uterotônicos adicionais (Tabela 6).<sup>88</sup>

Com base nas evidências anteriores, após a administração de uterotônicos e após o diagnóstico de HPP, recomenda-se a administração de 1 g IV de ATX nas primeiras 3 horas do parto, repetindo a dose após 30 minutos, se necessário. Esta recomendação tem um nível de evidência 1B.<sup>83</sup>

No entanto, no caso de cesariana, as diretrizes de consenso do NATA desaconselham o uso rotineiro de ácido tranexâmico para prevenir a HPP, reservando seu uso para casos de sangramento anteparto e em mulheres com risco aumentado de HPP, e recomendam a administração de ATX em doses de 0,5 a 1 g além de ocitocina em pacientes com alto risco de HPP.<sup>83</sup> Apesar da diminuição da incidência de sangramento maior que 500 ml após o parto vaginal demonstrado no estudo de Sentilhes et al.,<sup>88</sup> o uso profilático de ATX no parto vaginal não é recomendado atualmente. Na HPP grave, as diretrizes da NATA recomendam a substituição guiada por metas usando resultados laboratoriais ou técnicas viscoelásticas (Tabela 6).<sup>83</sup>

## **ii. Principais recomendações para o uso do ATX na paciente obstétrica.**

- O uso de ATX profilático no parto vaginal não é recomendado atualmente.
- O ATX pode ser útil em situações de hemorragia pós-parto (HPP) que não estão associadas à atonia uterina.
- Uma vez diagnosticada a HPP. Após a administração de uterotônicos, recomenda-se 1 g de ATX IV nas primeiras 3 horas após o parto, repetindo a dose após 30 minutos, se necessário. Esta recomendação tem um alto nível de evidência.

## **Ácido tranexâmico na hemorragia subaracnóidea: evidências e controvérsias**

A hemorragia subaracnóidea por ruptura aneurismática ocorre em pacientes relativamente jovens (idade média de 55 anos).<sup>89-91</sup> Uma complicação frequente dos pacientes com HAS é o ressangramento do próprio aneurisma, que ocorre nas primeiras 3 a 6 horas após a HAS, e é a principal causa de mortalidade e morbidade.<sup>92-94</sup> O tratamento intervencionista precoce por meio de enrolamento e/ou clipagem do aneurisma não previne a maioria dos ressangramentos que ocorrem nos estágios iniciais. Por-

tanto, o tratamento médico precoce com antifibrinolíticos poderia ser indicado nesses pacientes. No entanto, embora os estudos realizados até agora relatem uma redução no ressangramento, o ATX não melhorou a morbidade e mortalidade, e o benefício do ATX na isquemia cerebral tardia é controverso.<sup>89,91,93</sup>

Esses estudos, deve-se notar, são heterogêneos em termos de droga, medicação, dose e objetivos finais.<sup>95</sup> Os resultados do estudo de administração ultraprecoce e de curto prazo ainda estão pendentes.<sup>96</sup>

Diante do exposto, a administração rotineira de ATX não é indicada, exceto em casos selecionados, e a melhor dosagem e intervalo permanecem obscuros.<sup>92</sup>

Os estudos mais importantes realizados em pacientes com hemorragia intracraniana - TICH-297 e CRASH-398 - mostram que o estado funcional 90 dias após a hemorragia intracerebral não diferiu significativamente entre os pacientes que receberam ATX e aqueles que receberam placebo, apesar da redução de mortes precoces e eventos adversos graves eventos. O tratamento dentro de 3 horas após a lesão reduz a morte relacionada à lesão na cabeça. O ATX deve ser administrado o mais rápido possível após a lesão. O estudo CRASH-398 relata que o ATX é seguro em pacientes com TCE.

## **i. Evidências atuais e controvérsias sobre o uso de ATX na hemorragia subaracnóidea.**

As recomendações atuais da Conferência Multidisciplinar de Consenso da Neurocritical Care Society sobre o manejo da HSA são<sup>90</sup>:

1) Curso precoce e curto com terapia antifibrinolítica antes do tratamento definitivo do aneurisma (iniciado no momento do diagnóstico e continuado até o ponto em que o aneurisma está seguro, ou 72 horas pós-ictus, o que for mais curto) (recomendação fraca).

2) Não iniciar o tratamento 48 h após o evento ou prolongá-lo por mais de 3 dias quando o risco de ressangramento já tiver diminuído (recomendação forte).

Além disso, os autores sugerem evitar o uso de terapia antifibrinolítica em pacientes com alto risco tromboembólico e monitorar de perto possíveis complicações tromboembólicas.

No entanto, os autores do European Stroke Organization Guidelines for the Management of Intracranial Aneurysms and Subarachnoid Hemorrhage, de 2013, apontam que atualmente não há tratamento médico que melhore os resultados reduzindo o ressangramento (classe I, nível A de evidência) e mais estudos com administração ultraprecoce e de curto prazo de ATX são necessárias.<sup>95,96</sup>

Considerando todos esses dados, e apesar das diferentes abordagens apresentadas nos estudos analisados,<sup>89,91,93</sup> acreditamos que o tratamento precoce do aneurisma seja pela técnica endovascular (coiling) ou pela clipagem seja atualmente o tratamento de escolha e a base da Manejo de pacientes com hemorragia subaracnóidea por ruptura aneurismática. No entanto, o

ressangramento nas primeiras horas é um fator de risco associado à alta mortalidade. Iniciar o tratamento com ATX no momento do diagnóstico e mantê-lo nas primeiras 24 horas, no máximo, ou até que o aneurisma esteja seguro precocemente, pode fornecer proteção contra ressangramento e prevenir as complicações isquêmicas associadas a tratamentos mais longos.

## ii. Principais recomendações para o uso do ATX na hemorragia subaracnóidea.

- Uma complicação frequente de pacientes com hemorragia subaracnóidea (HSA) é o ressangramento do próprio aneurisma. Ocorre nas primeiras 3 a 6 horas após a HAS, sendo a principal causa de mortalidade e morbidade.
- A administração rotineira de ATX na HAS não é indicada, exceto em casos selecionados. A dosagem e o intervalo ideais não são claros.
- A recomendação de tratamento precoce com ATX nas primeiras 72 horas, antes do tratamento definitivo do aneurisma, é fraca.

## Conclusão

Concordamos que o uso de ATX oferece benefícios para melhorar os resultados dos pacientes durante sangramentos maiores. Mas, mais estudos quantitativos são necessários para avaliar o uso profilático do ATX, dosagem ideal do medicamento, tempo de administração, bem como aspectos relevantes de segurança. Ensaios fortes e meta-análises subsequentes de tais estudos continuam sendo o auge da evidência confiável. No entanto, na ausência de tais evidências, o anestesiológico deve avaliar os resultados relatados em estudos de coorte retrospectivos com opiniões de especialistas de menor evidência científica. Ainda assim, devemos usar toda a gama de dados confiáveis, reproduzíveis e revisados por pares para aumentar nosso conhecimento.

## Conflitos de interesse

Os autores declaram não haver conflitos de interesse.

## Referências

1. Holcomb JB. Multidisciplinary approach to the challenge of hemostasis. *Anesth Analg*. 2010;110:354-64.
2. Tengborn L, Blombäck M, Berntorp E. Tranexamic acid - An old drug still going strong and making a revival. *Thromb Res*. 2015;135:231-42.
3. Lloyd T D, Neal-Smith G, Fennelly J, et al. Peri-operative administration of tranexamic acid in lower limb arthroplasty: a multicentre, prospective cohort study. *Anaesthesia*. 2020;75:1050-8.
4. CRASH-2 trial collaborators, Shakur H, Roberts I, 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;376:23-32.
5. Shakur H, Roberts I, Fawole B, et al. Effect of early tranexamic acid administration on mortality, hysterectomy, and other morbidities in women with post-partum haemorrhage (WOMAN): an international, randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet*. 2017;389:2105-2116.
6. Monaco F, Nardelli P, Pasin L, et al. Tranexamic acid in open aortic aneurysm surgery. A randomised clinical trial. *Br J Anaesth*. 2019; 124: 35-43.
7. Mina SH, Garcia-Perdomo HA. Effectiveness of tranexamic acid for decreasing bleeding in prostate surgery: a systematic review and meta-analysis. *Cent European J Urol*. 2018;71:72-7.
8. Jadad AR, Moore RA, Carroll D, et al. Assessing the quality of reports of randomized clinical trials: Is blinding necessary? *Control Clin Trials*. 1996;17:1-12.
9. Fillingham YA, Ramkumar DB, Jevsevar DS, et al. The Efficacy of Tranexamic Acid in Total Knee Arthroplasty: A Network Meta-Analysis. *J Arthroplasty*. 2018;33:3090-3098.e1.
10. Fillingham YA, Ramkumar DB, Jevsevar DS, et al. The Efficacy of Tranexamic Acid in Total Hip Arthroplasty: A Network Meta-analysis. *J Arthroplasty*. 2018;33:3083-3089.e4.
11. Fillingham YA, Ramkumar DB, Jevsevar DS, et al. The Safety of Tranexamic Acid in Total Joint Arthroplasty: A Direct Meta-Analysis. *J Arthroplasty*. 2018;33:3070-3082.e1.
12. Sheng Xu, Jerry Yongqiang Chen, Qishi Zheng, et al. The safest and most efficacious route of tranexamic acid administration in total joint arthroplasty: A systematic review and network meta-analysis. *Thromb Res*. 2019;176:61-6.
13. Fillingham YA, Ramkumar DB, Jevsevar DS, et al. Tranexamic Acid Use in Total Joint Arthroplasty: The Clinical Practice Guidelines Endorsed by the American Association of Hip and Knee Surgeons, American Society of Regional Anesthesia and Pain Medicine, American Academy of Orthopaedic Surgeons, Hip Society, and Knee Society. *J Arthroplasty*. 2018;33:3065-3069.
14. Poeran J, Rasul R, Suzuki S, et al. Tranexamic acid use and postoperative outcomes in patients undergoing total hip or knee arthroplasty in the United States: retrospective analysis of effectiveness and safety. *BMJ*. 2014;349:g4829.
15. Franchini M, Mengoli C, Marietta M, et al. Safety of intravenous tranexamic acid in patients undergoing major orthopaedic surgery: a meta-analysis of randomised controlled trials. *Blood Transfusio*. 2018;16:36-43.
16. Tanaka N, Sakahashi H, Sato E, Hirose K, Ishima T, Ishii S. Timing of the administration of tranexamic acid for maximum reduction in blood loss in arthroplasty of the knee. *J Bone Joint Surg Br*. 2001;83:702-5.
17. Imai N, Dohmae Y, Suda K, Miyasaka D, Ito T, Endo N. Tranexamic Acid for Reduction of Blood Loss During Total Hip Arthroplasty. *J Arthroplasty*. 2012;27:1838-1843.
18. Fillingham YA, Ramkumar DB, Jevsevar DS, et al. Tranexamic acid in total joint arthroplasty: the endorsed clinical practice guides of the American Association of Hip and Knee Surgeons, American Society of Regional Anesthesia and Pain Medicine, American Academy of Orthopaedic Surgeons, Hip Society, and Knee Society. *Reg Anesth Pain Med*. 2019;44:7-11.
19. Saravanan R, Venkatraman R, Karthik K, Pushparani A. Efficacy of different doses and timing of tranexamic acid in major orthopedic surgeries: a randomized trial. *Rev Bras Anesthesiol*. 2020;70:311-7.
20. Souza Neto E, Usandizaga G. Comparison of two doses of intra-articular tranexamic acid on postoperative bleeding in

- total knee arthroplasty: a randomized clinical trial. *Rev Bras Anesthesiol.* 2020;70:318-24.
21. Colomina MJ, Koo M, Basora M, Pizones J, Mora L, Bagó J. Intraoperative tranexamic acid use in major spine surgery in adults: a multicentre, randomized, placebo-controlled trial. *Br J Anaesth.* 2017;118:380-90.
  22. Mosaad AA, Abd- MH, Abd-elazeem EM, Arab AA. A Comparative Study between Prophylactic High Dose of Tranexamic Acid and Low Doses Tranexamic Acid in Reducing Perioperative Blood Loss in Spine Surgery. *Journal of Clinical Anesthesia.* 2017;1:1-4.
  23. Lu VM, Ho Y-T, Nambiar M, Mobbs RJ, Phan K. The Perioperative Efficacy and Safety of Antifibrinolytics in Adult Spinal Fusion Surgery. *Spine.* 2018;43:E949-E958.
  24. Lier H, Maegele M, Shander A. Tranexamic Acid for Acute Hemorrhage: A Narrative Review of Landmark Studies and a Critical Reappraisal of Its Use Over the Last Decade. *Anesth Analg.* 2019 Dec;129(6):1574-84.
  25. Picetti R, Shakur-Still H, Medcalf RL, Standing JF, Roberts I. What concentration of tranexamic acid is needed to inhibit fibrinolysis? A systematic review of pharmacodynamics studies. *Blood Coagul Fibrinolysis.* 2019;30:1-10.
  26. Yang QJ, Kluger M, Goryński K, et al. Comparing early liver graft function from heart beating and living-donors: A pilot study aiming to identify new biomarkers of liver injury. *Biopharm Drug Dispos.* 2017; 38: 326-39.
  27. Eikebrokk TA, Vassmyr BS, Ausen K, Gravastrand C, Spigset O, Pukstad B. Cytotoxicity and effect on wound re-epithelialization after topical administration of tranexamic acid. *BJS Open.* 2019;3:840-51.
  28. Xiao C, Zhang S, Long N, Yu W, Jiang Y. Is intravenous tranexamic acid effective and safe during hip fracture surgery? An updated meta-analysis of randomized controlled trials. *Arch Orthop Trauma Surg.* 2019;139:893-902.
  29. Heidet M. Tranexamic acid for acute traumatic hemorrhage in emergency medicine: why not, but... *Eur J Emerg Med.* 2020;27:85-6.
  30. Roullet S, Labrouche S, Mouton C, et al. Lysis Timer: a new sensitive tool to diagnose hyperfibrinolysis in liver transplantation. *J Clin Pathol.* 2019;72:58-65.
  31. Abuelkasem E, Lu S, Tanaka K, Planinsic R, Sakai T. Comparison between thrombelastography and thromboelastometry in hyperfibrinolysis detection during adult liver transplantation. *Br J Anaesth.* 2016;116:507-12.
  32. Bezinover D, Dirkmann D, Findlay J. Perioperative Coagulation Management in Liver Transplant Recipients. *Transplantation.* 2018;102:578-92.
  33. Steib A, Gengenwin N, Freys G, Boudjema K, Levy S, Otteni JC. Predictive factors of hyperfibrinolytic activity during liver transplantation in cirrhotic patients. *Br J Anaesth.* 1994;73:645-48.
  34. Blasi A, Sabate A, Beltran J, Costa M, Reyes R, Torres F. Correlation between plasma fibrinogen and FIBTEM thromboelastometry during liver transplantation: a comprehensive assessment. *Vox Sang.* 2017;112:788-95.
  35. Sabate A, Blasi A, Costa M, Reyes R, Beltran J, Torres F. Assessment of rotational thromboelastometry for the prediction of red blood cell requirements in orthotopic liver transplantation. *Minerva Anesthesiol.* 2018;84:447-54.
  36. Sabate A, Gutierrez R, Beltran J, et al. Impact of Preemptive Fibrinogen Concentrate on Transfusion Requirements in Liver Transplantation: A Multicenter, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Trial. *Am J Transplant.* 2016;16:2421-9.
  37. Boylan JF, Klinck JR, Sandler AN, et al. Tranexamic acid reduces blood loss, transfusion requirements, and coagulation factor use in primary orthotopic liver transplantation. *Anesthesiology.* 1996;85:1043-48; discussion 30A-31A.
  38. Dalmau A, Sabaté A, Koo M, Rafecas A, Figueras J, Jaurrieta E. Prophylactic use of Tranexamic Acid and Incidence of Arterial Thrombosis in Liver Transplantation. *Anesth Analg.* 2001;93:516.
  39. Dalmau A, Sabaté A, Koo M, et al. The prophylactic use of tranexamic acid and aprotinin in orthotopic liver transplantation: A comparative study. *Liver Transplant.* 2004;10:279-284.
  40. Dalmau A, Sabaté A, Acosta F, et al. Tranexamic acid reduces red cell transfusion better than epsilon-aminocaproic acid or placebo in liver transplantation. *Anesth Analg.* 2000;91:29-34.
  41. Warnaar N, Mallett S V, Klinck JR, et al. Aprotinin and the risk of thrombotic complications after liver transplantation: a retrospective analysis of 1492 patients. *Liver Transpl.* 2009;15:747-53.
  42. Myles PS, Smith JA, Forbes A, et al. Tranexamic Acid in Patients Undergoing Coronary-Artery Surgery. *N Engl J Med.* 2016;376:NEJMoA1606424.
  43. Yang QJ, Jerath A, Bies RR, Wasowicz M, Pang KS. Pharmacokinetic modeling of tranexamic acid for patients undergoing cardiac surgery with normal renal function and model simulations for patients with renal impairment. *Biopharm Drug Dispos.* 2015;36:294-307.
  44. Gerstein NS, Brierley JK, Windsor J, et al. Antifibrinolytic Agents in Cardiac and Noncardiac Surgery: A Comprehensive Overview and Update. *J Cardiothorac Vasc Anesth.* 2017;31:2183-205.
  45. Society of Thoracic Surgeons Blood Conservation Guideline Task Force VA, Ferraris VA, Brown JR, et al. 2011 update to the Society of Thoracic Surgeons and the Society of Cardiovascular Anesthesiologists blood conservation clinical practice guidelines. *Ann Thorac Surg.* 2011;91:944-82.
  46. Koster A, Faraoni D, Levy JH. Antifibrinolytic Therapy for Cardiac Surgery. *Anesthesiology.* 2015;123:214-21.
  47. Kuiper GJAJM, van Egmond LT, Henskens YMC, et al. Shifts of Transfusion Demand in Cardiac Surgery After Implementation of Rotational Thromboelastometry-Guided Transfusion Protocols: Analysis of the HEROES-CS (HEmostasis Registry of patiEntS in Cardiac Surgery) Observational, Prospective Open Cohort Datab. *J Cardiothorac Vasc Anesth.* 2019;33:307-17.
  48. Sigaut S, Tremey B, Ouattara A, et al. Comparison of Two Doses of Tranexamic Acid in Adults Undergoing Cardiac Surgery with Cardiopulmonary Bypass. *Anesthesiology.* 2014;120:590-600.
  49. Horrow JC, Van Riper DF, Strong MD, Grunewald KE, Parmet JL. The dose-response relationship of tranexamic acid. *Anesthesiology.* 1995;82:383-92.
  50. Fiechtner BK, Nuttall GA, Johnson ME et al. Plasma tranexamic acid concentrations during cardiopulmonary bypass. *Anesth Analg.* 2001;92:1131-6.
  51. Dowd NP, Karski JM, Cheng DC, et al. Pharmacokinetics of tranexamic acid during cardiopulmonary bypass. *Anesthesiology.* 2002;97:390-9.
  52. Fergusson DA, Hebert PC, Mazer CD, et al. A comparison of aprotinin and lysine analogues in high-risk cardiac surgery. *N Engl J Med* 2008;358:2319-31.
  53. Leal-Noval SR, Muñoz M, Asuero M et al. The 2013 Seville Consensus Document on alternatives to allogenic blood transfusion. An update on the Seville Document. *Med Intensiva.* 2013;37:259-8.
  54. Goldstone AB, Bronster DJ, Anyanwu AC, et al. Predictors and outcomes of seizures after cardiac surgery: a multivariable analysis of 2,578 patients. *Ann Thorac Surg.* 2011;91:514-8.
  55. Sharma V, Katznelson R, Jerath A, et al. The association between tranexamic acid and convulsive seizures after cardiac surgery: a multivariate analysis in 11 529 patients. *Anaes-*



- thesia. 2014;69:124-30.
56. Manji RA, Grocott HP, Leake J, et al. Seizures following cardiac surgery: the impact of tranexamic acid and other risk factors. *Can J Anaesth*. 2012;59:6-13.
  57. Takagi H, Ando T, Umemoto T. All-Literature Investigation of Cardiovascular Evidence (ALICE) group. Seizures associated with tranexamic acid for cardiac surgery: a meta-analysis of randomized and non-randomized studies. *J Cardiovasc Surg*. 2017;58:633-41.
  58. Klein AA, Collier T, Yeates J et al. The ACTA PORT-score for predicting perioperative risk of blood transfusion for adult cardiac surgery. *Br J Anaesth*. 2017;119(3):394-401.
  59. [https://qxmd.com/calculate/calculator\\_436/PORT-score-for-PeriOperative-Risk-of-blood-Transfusion-in-cardiac-surgery-by-ACTA](https://qxmd.com/calculate/calculator_436/PORT-score-for-PeriOperative-Risk-of-blood-Transfusion-in-cardiac-surgery-by-ACTA). (accessed 20 June 2020)
  60. Jerath A, Yang QJ, Pang KS, et al. Tranexamic Acid Dosing for Cardiac Surgical Patients With Chronic Renal Dysfunction. *Anesth Analg*. 2018;127:1323-32.
  61. Rossaint R, Bouillon B, Cerny V, et al. The European guideline on management of major bleeding and coagulopathy following trauma: fourth edition. *Crit Care*. 2016;20:100.
  62. Cotton BA, Schreiber MA, Moore EE. Tranexamic acid in trauma: how should we use it? *J Trauma Acute Care Surg*. 2013;74:1575-86.
  63. Stein P, Studt J-D, Albrecht R, et al. The Impact of Prehospital Tranexamic Acid on Blood Coagulation in Trauma Patients. *Anesth Analg*. 2018;126:522-9.
  64. Neeki M, Dong F, Toy J, et al. Tranexamic Acid in Civilian Trauma Care in the California Prehospital Antifibrinolytic Therapy Study. *West J Emerg Med*. 2018;19:977-86.
  65. Guyette FX, Brown JB, Zenati MS, and STAAMP Study Group. Tranexamic Acid During Prehospital Transport in Patients at Risk for Hemorrhage After Injury: A Double-blind, Placebo-Controlled, Randomized Clinical Trial. *JAMA Surg*. 2020;156:11-20.
  66. Lier H, Shander A. Tranexamic acid: the king is dead, long live the king! *Br J Anaesth*. 2020;124:659-62.
  67. Walker PF, Schobel S, Caruso JD, et al. Trauma Embolic Scoring System in military trauma: a sensitive predictor of venous thromboembolism. *Trauma Surg Acute Care Open*. 2019;4:e000367.
  68. Howard JT, Stockinger ZT, Cap AP, Bailey JA, Gross KR. Military use of tranexamic acid in combat trauma: Does it matter? *J Trauma Acute Care Surg*. 2017;83:579-88.
  69. Johnston LR, Rodriguez CJ, Elster EA, Bradley MJ. Evaluation of Military Use of Tranexamic Acid and Associated Thromboembolic Events. *JAMA Surg*. 2018. 1;153(2):169-75.
  70. Adair KE, Patrick JD, Kliber EJ, Peterson MN, Holland SR. TXA (Tranexamic Acid) Risk Evaluation in Combat Casualties (TRECC). *Trauma Surg Acute Care Open*. 2020;5:e000353.
  71. Benipal S, Santamarina JLI, Vo L, Nishijima DK. Mortality and Thrombosis in Injured Adults Receiving Tranexamic Acid in the Post-CRASH-2 Era. *West J Emerg Med*. 2019;20:443-53.
  72. Gillissen A, Henriquez D, van den Akker T, et al. The effect of tranexamic acid on blood loss and maternal outcome in the treatment of persistent postpartum hemorrhage: A nationwide retrospective cohort study. *PLoS One*. 2017;12:e0187555.
  73. Boutonnet M, Abback P, Le Saché F, et al. Tranexamic acid in severe trauma patients managed in a mature trauma care system. *J Trauma Acute Care Surg*. 2018;84:S54-S62.
  74. Hu W, Xin Y, Chen X, Song Z, He Z, Zhao Y. Tranexamic Acid in Cerebral Hemorrhage: A Meta-Analysis and Systematic Review. *CNS Drugs*. 2019;33:327-36.
  75. Bonet A, Madrazo Z, Koo M, et al. Thromboelastometric Profile and Acute Coagulopathy of the Polytraumatized Patient: Clinical and Prognostic Implications. *Cir Esp*. 2018;96:41-8.
  76. Moore HB, Moore EE, Liras IN, et al. Acute Fibrinolysis Shutdown after Injury Occurs Frequently and Increases Mortality: A Multicenter Evaluation of 2,540 Severely Injured Patients. *J Am Coll Surg*. 2016;222:347-55.
  77. Moore EE, Moore HB, Gonzalez E, et al. Postinjury fibrinolysis shutdown. *J Trauma Acute Care Surg*. 2015;78:S65-S69.
  78. Raza I, Davenport R, Rourke C, et al. The incidence and magnitude of fibrinolytic activation in trauma patients. *J Thromb Haemost*. 2013;11:307-14.
  79. Grassin-Delyle S, Theusinger OM, Albrecht R, et al. Optimization of the dosage of tranexamic acid in trauma patients with population pharmacokinetic analysis. *Anaesthesia*. 2018;73:719-29.
  80. Spinella PC, Thomas KA, Turnbull IR and TAMPITI Investigators. The Immunologic Effect of Early Intravenous Two and Four Gram Bolus Dosing of Tranexamic Acid Compared to Placebo in Patients With Severe Traumatic Bleeding (TAMPITI): A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Single-Center Trial. *Front Immunol*. 2020;11:2085.
  81. Moore EE, Moore HB, Gonzalez E, Sauaia A, Banerjee A, Silliman CC. Rationale for the selective administration of tranexamic acid to inhibit fibrinolysis in the severely injured patient. *Transfusion*. 2016;56:S110-S114.
  82. Longstaff C. Measuring fibrinolysis: from research to routine diagnostic assays. *J Thromb Haemost*. 2018;16:652-62.
  83. Muñoz M, Stensballe J, Ducloy-Bouthors A-S, et al. Patient blood management in obstetrics: prevention and treatment of postpartum haemorrhage. A NATA consensus statement. *Blood Transfus*. 2019;17:112-36.
  84. Novikova N, Hofmeyr GJ, Cluver C. Tranexamic acid for preventing postpartum haemorrhage. *Cochrane Database Syst Rev*. 2015;CD007872.
  85. Ducloy-Bouthors AS, Duhamel A, Kipnis E, et al. Postpartum haemorrhage related early increase in D-dimers is inhibited by tranexamic acid: haemostasis parameters of a randomized controlled open labelled trial. *Br J Anaesth*. 2016;116:641-8.
  86. Mirghafourvand M, Mohammad-Alizadeh S, Abbasalizadeh F, Shirdel M. The effect of prophylactic intravenous tranexamic acid on blood loss after vaginal delivery in women at low risk of postpartum haemorrhage: a double-blind randomised controlled trial. *Aust N Z J Obstet Gynaecol*. 2015;55:53-8.
  87. Sujata N, Tobin R, Kaur R, Aneja A, Khanna M, Hanjoo VM. Randomized controlled trial of tranexamic acid among parturients at increased risk for postpartum hemorrhage undergoing cesarean delivery. *Int J Gynaecol Obstet*. 2016;133:312-5.
  88. Sentilhes L, Winer N, Azria E, et al. Tranexamic Acid for the Prevention of Blood Loss after Vaginal Delivery. *N Engl J Med*. 2018;379:731-42.
  89. Levy JH, Koster A, Quinones QJ, Milling TJ, Key NS. Antifibrinolytic Therapy and Perioperative Considerations. *Anesthesiology*. 2018;128:657-70.
  90. Le Roux P1, Menon DK, Citerio G, Consensus summary statement of the International Multidisciplinary Consensus Conference on Multimodality Monitoring in Neurocritical Care: a statement for healthcare professionals from the Neurocritical Care Society and the European Society of Intensive Care Medicine. *Neurocritical Care*. 2014; 21:S1-26.
  91. Starke RM, Kim GH, Fernandez A, et al. Impact of a protocol for acute antifibrinolytic therapy on aneurysm rebleeding after subarachnoid hemorrhage. *Stroke*. 2008;39.
  92. Germans MR, Post R, Coert BA, Rinkel GJE, Vandertop WP, Verbaan D. Ultra-early tranexamic acid after subarachnoid hemorrhage (ULTRA): study protocol for a randomized controlled trial. *Trials*. 2013;14:143.
  93. Harrigan MR, Rajneesh KF, Ardelit AA, Fisher WS. Short-term antifibrinolytic therapy before early aneurysm treatment in subarachnoid hemorrhage: effects on rehemorrhage,

- cerebral ischemia, and hydrocephalus. *Neurosurgery*. 2010;67:935-39; discussion 939-40.
94. Hillman J, Fridriksson S, Nilsson O, Yu Z, Saveland H, Jakobsson K-E. Immediate administration of tranexamic acid and reduced incidence of early rebleeding after aneurysmal subarachnoid hemorrhage: a prospective randomized study. *J Neurosurg*. 2002;97:771-8.
95. Anker-Møller T, Troldborg A, Sunde N, Hvas A-M. Evidence for the Use of Tranexamic Acid in Subarachnoid and Subdural Hemorrhage: A Systematic Review. *Semin Thromb Hemost*. 2017;43:750-8.
96. Steiner T, Juvela S, Unterberg A, et al. European Stroke Organization guidelines for the management of intracranial aneurysms and subarachnoid haemorrhage. *Cerebrovasc Dis*. 2013;35:93-112.
97. Sprigg N, Flaherty K, Appleton JP, et al. Tranexamic acid for hyperacute primary IntraCerebral Haemorrhage (TICH-2): an international randomised, placebo-controlled, phase 3 superiority trial. *Lancet*. 2018;391(10135):2107-15.
98. 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;394:1713-23.