

**Ácido tranexâmico no contexto de
hemorragia digestiva
O que difere das restantes hemorragias graves**

José Miguel Faria Guimarães

Dissertação para obtenção do Grau de Mestre em
Medicina
Mestrado integrado

Orientador: Dr. José Filipe Moreira Craveiro
Co-orientador: Prof. Doutor Miguel Castelo-Branco Craveiro Sousa

Março de 2024

Declaração de Integridade

Eu, José Miguel Faria Guimarães, que abaixo assino, estudante com o número de inscrição 41357 do Mestrado Integrado em Medicina da Faculdade de Ciências da Saúde, declaro ter desenvolvido o presente trabalho e elaborado o presente texto em total consonância com o **Código de Integridades da Universidade da Beira Interior**.

Mais concretamente afirmo não ter incorrido em qualquer das variedades de Fraude Académica, e que aqui declaro conhecer, que em particular atendi à exigida referência de frases, extratos, imagens e outras formas de trabalho intelectual, e assumindo assim na íntegra as responsabilidades da autoria.

Universidade da Beira Interior, Covilhã 15/03/2024

José Miguel Faria Guimarães

Dedicatória

Que a força do medo que tenho
Não me impeça de ver o que anseio
Que a morte de tudo em que acredito
Não me tape os ouvidos e a boca
Porque metade de mim é o que eu grito
Mas a outra metade é silêncio

Que a música que ouço ao longe
Seja linda ainda que tristeza
Que a mulher que amo seja pra sempre amada
Mesmo que distante
Porque metade de mim é partida
Mas a outra metade é saudade

Que as palavras que eu falo
Não sejam ouvidas como prece, nem repetidas com fervor
Apenas respeitadas como a única coisa
Que resta a um homem inundado de sentimentos
Porque metade de mim é o que ouço
Mas a outra metade é o que calo

Que essa minha vontade de ir embora
Se transforme na calma e na paz que mereço
Que essa tensão que me corrói por dentro
Seja um dia recompensada
Que o espelho reflita em meu rosto um doce sorriso
Que eu me lembro ter dado na infância
Porque metade de mim é a lembrança do que fui
Mas a outra metade, não sei

Que não seja preciso mais do que uma simples alegria
Pra me fazer aquietar o espírito
E que o teu silêncio me fale cada vez mais
Porque metade de mim é abrigo
Mas a outra metade é cansaço

Que a arte nos aponte uma resposta
Mesmo que ela não saiba
E que ninguém a tente complicar
Porque é preciso simplicidade pra fazê-la florescer
Porque metade de mim é plateia
A outra metade é canção
E que a minha loucura seja perdoada
Porque metade de mim é amor
E a outra metade também

Oswaldo Montenegro

Para os meus pais, avós e irmão
Para o meu tio Hugo

Resumo

Introdução: A hemorragia gastrointestinal superior tem uma taxa de mortalidade entre 2 e 14%. Apesar dos avanços médicos e cirúrgicos, a mortalidade por hemorragia digestiva tem permanecido estável nos últimos 50 anos. O ácido tranexâmico é um composto antifibrinolítico utilizado em diversos contextos de hemorragia aguda, entre os quais no trauma, cirúrgico e pós-parto, com reconhecida eficácia e segurança. No entanto, no contexto gastrointestinal a evidência científica não é consensual e as orientações internacionais contraindicam o seu uso. Desta forma, torna-se fundamental entender em que diferem os doentes com hemorragia gastrointestinal dos restantes contextos hemorrágicos, e dissecar a evidência científica mais atual acerca do uso de ácido tranexâmico neste contexto.

Objetivos: compilar e avaliar a evidência científica sobre o ácido tranexâmico na hemorragia gastrointestinal, no que concerne à segurança e eficácia na redução da mortalidade, bem como entender as diferenças entre estes doentes e os restantes contextos de hemorragia aguda.

Metodologia: Análise de artigos de investigação acerca da utilização do ácido tranexâmico no contexto de hemorragia gastrointestinal. Os artigos foram selecionados das bases de dados *PubMed/MEDLINE* e *Web of Science* foi utilizada a estratégia de pesquisa: ('*tranexamic acid*' OR '*fibrinolytic agent**') AND ('*gastrointestinal bleeding*' OR '*gastrointestinal hemorrhage*' OR '*gastrointestinal haemorrhage*' OR '*major hemorrhage*' OR '*major haemorrhage*').

Nesta análise foram considerados artigos na língua inglesa, portuguesa e espanhola, e datados entre 2010 e 2023.

Resultados: O ácido tranexâmico é um antifibrinolítico eficaz na redução da mortalidade por hemorragia. Parece haver um efeito dependente do tempo em que é administrado o fármaco, sendo este mais eficaz quando administrado nas primeiras 3 horas, com reduzido efeito após este período. No entanto, o ácido tranexâmico parece não ter a mesma eficácia no contexto de hemorragia digestiva, o que parece estar indexado ao doente-tipo que apresenta diferenças significativas em relação aos restantes contextos em que o fármaco é utilizado. Quando comparados com os doentes com hemorragia por trauma, no pós-parto e lesões cerebrais traumáticas, os doentes com hemorragia digestiva são cerca de 24 anos mais velhos, são tratados cerca de 9 horas mais tarde desde o início da hemorragia, e têm mais comorbilidades. Além disso, estes

pacientes padecem frequentemente de doença hepática crónica, apresentando perfis de coagulação alterados que interferem com a ação do fármaco.

Conclusão: No contexto de hemorragia gastrointestinal aguda, o ácido tranexâmico parece não reduzir a mortalidade, questionando-se a sua segurança. Tal parece correlacionar-se com o doente-tipo, que difere quanto à idade média de apresentação, comorbidades associadas e tempo de evolução da hemorragia até à abordagem médica. Em comparação com outras condições hemorrágicas, pacientes com hemorragia digestiva são comumente mais idosos, com comorbidades, e procuram tardiamente os serviços de saúde. Desconhece-se a eficácia e segurança do ácido tranexâmico em doentes com hemorragia digestiva com condições clinicopatológicas similares aos restantes contextos hemorrágicos.

Palavras-chave

Tranexamic acid; gastrointestinal bleeding; hemostasis; antifibrinolytic agents; hemorrhage

Abstract

Introduction: Upper gastrointestinal bleeding has a mortality rate between 2 and 14%. Despite medical and surgical advances, mortality due to gastrointestinal hemorrhage has remained stable over the past 50 years. Tranexamic acid is an antifibrinolytic compound used in various contexts of acute hemorrhage, including trauma, surgery and postpartum, with recognized efficacy and safety. However, in the upper gastrointestinal bleeding context, the scientific evidence is not consensual and international guidelines contraindicate its use. Thus, it is essential to understand how patients with gastrointestinal bleeding differ from other bleeding contexts and to dissect the most current scientific evidence on the use of tranexamic acid in this context.

Objectives: To compile and evaluate the scientific evidence on tranexamic acid in gastrointestinal bleeding, regarding safety and efficacy in reducing mortality, as well as to understand the differences between these patients and other acute bleeding contexts.

Methodology: Analysis of research articles on the use of tranexamic acid in the context of gastrointestinal bleeding. The articles were selected from the PubMed/MEDLINE and Web of Science databases, using the following search strategy: ('tranexamic acid' OR 'fibrinolytic agent*') AND ('gastrointestinal bleeding' OR 'gastrointestinal hemorrhage' OR 'gastrointestinal haemorrhage' OR 'major hemorrhage' OR 'major haemorrhage'). In this analysis, articles in English, Portuguese, and Spanish, and dated between 2010 and 2023, were considered.

Results: Tranexamic acid is an effective antifibrinolytic in reducing mortality due to hemorrhage. There seems to be a relation between the time of administration and the effect: when administered in the first 3 hours, tranexamic acid is much more effective than when administered after this period. However, this drug does not seem to have the same efficacy in the context of gastrointestinal bleeding, which seems to be indexed to a role patient who shows significant differences from the other settings in which the drug is used. When compared to patients with trauma, postpartum bleeding and traumatic brain injuries, patients with GI bleeding are about 24 years older, are treated about 9 hours later from the onset of bleeding and have more comorbidities. In addition, these patients often suffer from chronic liver disease, with altered coagulation profiles, that interfere with the action of the drug.

Conclusion: In the context of acute gastrointestinal hemorrhage, tranexamic acid does not seem to reduce mortality, and its safety is questioned. This seems to correlate with the role patient, which differs from other bleeding cases in terms of mean age of presentation, associated comorbidities, and time from bleeding to medical approach. Compared to other bleeding conditions, patients with gastrointestinal bleeding are commonly older, have more comorbidities, and seek health services later. The efficacy and safety of TXA in patients with GI bleeding with clinical and pathological features similar to other bleeding settings are unknown.

Keywords

Tranexamic acid; gastrointestinal bleeding; hemostasis; antifibrinolytic agents; hemorrhage

Índice

1.	Introdução.....	1
2.	Metodologia	3
3.	Ácido Tranexâmico	5
3.1	Mecanismo de ação.....	5
3.2	Aplicabilidade do TXA na medicina de urgência	6
3.3	Segurança do TXA	8
4.	Hemorragia gastrointestinal.....	11
4.1	Etiologias de hemorragia GI.....	11
4.2	Abordagem à hemorragia GI	12
5.	TXA no contexto de hemorragia GI.....	15
5.1	Orientações internacionais na hemorragia GI	16
5.2	TXA na hemorragia GI: evidência científica mais recente	16
5.2.1	Estudo HALT-IT (Hemorrhage Alleviation with Tranexamic Acid – Intestinal System)	16
5.2.1.1	Outcomes primários e secundários	17
5.2.2	Atualização da revisão sistemática de 2023.....	18
5.2.3	O doente-tipo da hemorragia GI versus outros contextos hemorrágicos....	19
6.	Conclusão	23
7.	Perspetivas Futuras	25
8.	Referência Bibliográficas	27

Lista de Figuras

Figura 1 - Representação esquemática do sistema fibrinolítico dentro de um vaso sanguíneo. Adaptado de (4).....	6
---	---

Lista de Tabelas

Tabela 1 – Comparação entre EDA emergente e EDA de rotina, adaptado de ACG Clinical Guideline:Upper Gastrointestinal and Ulcer Bleeding. Adaptado de (26).....	14
Tabela 2 - Comparação do doente tipo da hemorragia GI com outros contextos de hemorragia grave. Adaptado de Ker K. et al (2023)	20

Lista de Acrónimos

AINEs	Anti-inflamatórios não esteróides
DUP	Doença ulcerosa péptica
EDA	Endoscopia digestiva alta
ESGE	<i>European Society of Gastrointestinal Endoscopy</i>
EV	Endovenoso
GI	Gastrointestinal
IBP	Inibidor da bomba de prótons
INR	<i>International normalized ratio</i>
LBS	Locais de ligação à lisina
NICE	<i>National Institute for Health and Care Excellence</i>
PAI-1	Inibidor do ativador do plasminogénio 1
PFC	Plasma fresco congelado
PI	Inibidor da plasmina
PSOF	Prova de sangue oculto nas fezes
RCT	Ensaio clínico controlado aleatorizado
RS	<i>Score Rockall</i>
t-PA	Ativador do plasminogénio tecidual
TXA	Ácido tranexâmico
u-PA	Ativador do plasminogénio do tipo uroquinase

1. Introdução

A incidência de hemorragia gastrointestinal (GI) varia muito entre os países, dependendo de fatores de risco populacionais. No Reino Unido, a hemorragia GI aguda é responsável por cerca de 60.000 internamentos hospitalares anualmente, e causa a morte de 10% desses pacientes. A hemorragia GI superior apresenta uma incidência relatada de 50–140 por 100.000 habitantes nos Estados Unidos da América, Europa e Escandinávia. A hemorragia digestiva inferior é responsável por mais de 15.000 internamentos no Reino Unido anualmente, com uma taxa de mortalidade de 15%. A hemorragia GI superior tem uma taxa de mortalidade entre 2 e 14% e apresenta-se 2 a 5 vezes com maior frequência que a hemorragia GI inferior (1).

De acordo com o relatório das diretrizes do NICE (*National Institute for Health and Care Excellence*) em 2014, a taxa de mortalidade na hemorragia GI permaneceu estabilizada nos últimos 50 anos, apesar dos avanços médicos e cirúrgicos (2). Não obstante, ao longo dos últimos anos, foram relatados vários ensaios clínicos que demonstraram a eficácia do ácido tranexâmico (TXA) como agente hemostático, entre os quais no contexto cirúrgico, de trauma e hemorragia pós-parto. Esse conhecimento levanta a possibilidade de que também pudesse ser válido para a hemorragia GI, embora a evidência científica não seja consensual acerca da sua eficácia e segurança.

Deste modo, com esta pesquisa pretende-se compilar a evidência científica mais atual de forma a verificar no que difere o contexto GI dos restantes contextos hemorrágicos graves.

2. Metodologia

Para realizar esta dissertação procedeu-se a uma pesquisa bibliográfica entre os meses de novembro de 2023 e janeiro de 2024, nas bases de dados *PubMed/MEDLINE* e *Web of Science*, com a combinação de termos: (*'tranexamic acid'* OR *'fibrinolytic agent'*) AND (*'gastrointestinal bleeding'* OR *'gastrointestinal hemorrhage'* OR *'gastrointestinal haemorrhage'* OR *'major hemorrhage'* OR *'major haemorrhage'*).

Para realizar a pesquisa foram considerados apenas artigos na língua inglesa, portuguesa e espanhola, com preferência por ensaios clínicos controlados aleatorizados, revisões sistemáticas e meta análises. Foram incluídos estudos datados entre 2010 e 2023, tendo sido privilegiados os artigos mais recentes. Quando encontradas referências bibliográficas pertinentes nos artigos previamente selecionados foi feita a pesquisa e consulta do artigo. Complementou-se a pesquisa bibliográfica com livros de referência da área abrangida pela tese e documentos de entidades científicas.

Foram excluídos os estudos que não incluíam o TXA na abordagem à hemorragia GI.

3. Ácido Tranexâmico

O TXA foi identificado pela primeira vez em 1962, por um grupo de investigadores liderado por Shosuke e Okamoto. Trata-se de um antifibrinolítico sintético análogo à lisina, 10 vezes mais eficaz e mais bem tolerado do que o ácido aminocapróico (EACA), descoberto em 1953, tendo-o sucedido na prática clínica, como tratamento hemostático, destinado a controlo e profilaxia de hemorragias, através da neutralização do sistema de fibrinólise (3).

3.1 Mecanismo de ação

Perante um dano tecidual com atingimento dos vasos sanguíneos desencadeia-se, de forma imediata, o mecanismo hemostático: há vasoconstrição, formam-se tampões plaquetários e inicia-se a cascata de coagulação, que culmina numa rede de fibrina estável. Simultaneamente, é ativado o sistema fibrinolítico que dissolve os coágulos, assegurando a permeabilidade dos vasos, e inicia-se a remodelação do tecido danificado. A plasmina, uma enzima proteolítica, desempenha um papel fundamental no sistema fibrinolítico, uma vez que degrada a fibrina (4).

Os ativadores fisiológicos do plasminogénio incluem o ativador de plasminogénio tecidual (tPA) e o ativador de plasminogénio do tipo uroquinase (uPA). O tPA, expresso nas células endoteliais dos vasos sanguíneos, liga-se também à fibrina pelos locais de ligação à lisina (LBS), e converte o plasminogénio a plasmina. A fibrinólise é regulada por inibidores, tais como o inibidor ativador do plasminogénio 1 (PAI-1) que inibe o tPA, e o inibidor da plasmina (PI) que inibe de forma rápida a plasmina (4). Os mecanismos supracitados são representados na figura 1.

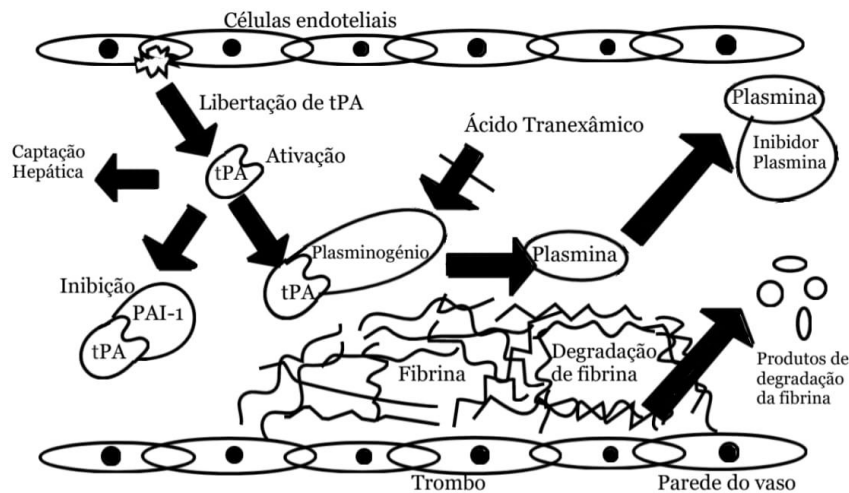


Figura 1 - Representação esquemática do sistema fibrinolítico dentro de um vaso sanguíneo. Adaptado de (4).

O TXA tem um efeito antifibrinolítico indireto, uma vez que se liga e bloqueia os LBS. Essa ligação, reversível e competitiva, resulta numa redução da afinidade do plasminogênio à fibrina e, conseqüentemente, diminuição da ativação do plasminogênio a plasmina. Perante a administração endovenosa (EV) de TXA 10 mg/kg, é alcançada a maior concentração plasmática após uma hora. O tempo de semivida biológica foi estimado em 80 minutos, sendo que uma hora após a sua administração, 30% da dose já tem sido excretada na urina e, após 24 horas, 90% foi excretada (4).

3.2 Aplicabilidade do TXA na medicina de urgência

Gayet-Ageron A. et al, através de uma meta análise de mais de 40.000 indivíduos com hemorragia aguda grave, demonstrou que a maioria das mortes ocorreu nas primeiras 12 horas. O TXA aumentou significativamente a sobrevivência geral do sangramento, sem heterogeneidade para o local do sangramento. Neste estudo, parece haver uma correlação entre o tempo de tratamento e risco de morte. O atraso no tratamento parece reduzir o benefício do mesmo: o tratamento imediato melhorou a sobrevivência em mais de 70%; depois disso, o benefício de sobrevivência diminuiu 10% a cada 15 minutos de atraso no tratamento até 3 horas, após o qual não houve benefício (5).

Uma meta análise com mais de 60.000 indivíduos demonstrou que a administração precoce de TXA poderá reduzir a mortalidade em até 16%, sendo que quando considerados apenas os indivíduos tratados nas primeiras 3 horas, a redução da mortalidade poderá atingir os 20% (6).

Vários são os estudos que demonstraram a eficácia do TXA em diversos contextos hemorrágicos, tais como CRASH-2 (*Clinical Randomization of an Antifibrinolytic in Significant Hemorrhage*) e WOMAN (*World Maternal Antifibrinolytic*), CRASH-3 (*Clinical Randomisation of an Antifibrinolytic in Significant Head Injury*) e POISE-3 (7).

O estudo controlado aleatorizado CRASH-2 envolveu 20.211 pacientes adultos com trauma, na presença, ou em risco, de hemorragia significativa. Foi administrado aleatoriamente TXA no intervalo de 8 horas de lesão e, comparativamente ao placebo, demonstrou uma redução de até um terço da mortalidade, quando administrado precocemente, após a lesão traumática (8).

O estudo controlado aleatorizado duplamente cego WOMAN envolveu 15.000 participantes, com diagnóstico clínico de hemorragia pós-parto, uma das principais causas de morbimortalidade materna. Foi demonstrada uma redução significativa na morte por hemorragia e laparotomia em pacientes submetidas ao TXA, comparativamente com o placebo, e não se evidenciou qualquer aumento de risco de eventos tromboembólicos (9).

O contexto de hemorragia intraoperatória foi avaliado pelo estudo controlado aleatorizado POISE-3 que envolveu 9535 pacientes. A incidência da hemorragia *major* foi significativamente menor com o TXA comparativamente com o placebo (10).

Revisões sistemáticas e meta-análises recentes sugerem que o uso de TXA, de forma sistemática (oral ou EV), pode reduzir a hemorragia em diversos contextos cirúrgicos tais como em rinoplastia (11), cirurgia ortognática (12), cirurgia estética e cirurgia plástica (13).

O ensaio CRASH-3 envolveu 12.737 adultos com lesão cerebral traumática, recrutados em 175 hospitais de 29 países. Os pacientes foram aleatorizados para receber TXA (dose de carga de 1g seguido de 1g em perfusão durante 8 horas) ou placebo. Os pacientes foram acompanhados até ao óbito, alta ou até 28 dias após a lesão, o que ocorresse primeiro. Os resultados incluíram morte, eventos vaso oclusivos, neurocirurgia, complicações e incapacidade. A mortalidade foi reduzida com TXA em pacientes com traumatismo cranioencefálico leve a moderado, mas não em pacientes com traumatismo cranioencefálico grave. O risco de eventos oclusivos vasculares foi semelhante nos grupos de ácido tranexâmico e placebo (8,14).

Todos os RCTs supracitados mostraram uma redução estatisticamente significativa na perda de sangue, bem como uma redução significativa nas necessidades de transfusão sanguínea no grupo submetido a TXA, em comparação com o grupo controle.

Esta tendência tem sido acompanhada pelas linhas orientadoras internacionais, que suportam a utilização de TXA nos referidos contextos.

As *guidelines* publicadas na *Critical Care*, em 2023, corroboram o benefício do TXA, na medida em que preconizam a sua indicação na abordagem à hemorragia *major* pós-trauma (15). A FIGO (*International Federation of Obstetrics and Gynecology*), segundo uma publicação de 2022, recomenda a administração de TXA assim que o diagnóstico de hemorragia pós-parto for feito, no intervalo de 3 horas após o parto (16).

Além da aplicação sistêmica (oral ou EV) de TXA, parece haver benefício na aplicação tópica. Uma revisão sistemática com meta análise realizada em 2023, demonstrou este benefício em pacientes de cirurgia plástica. O objetivo do estudo foi determinar a eficácia do uso de TXA local *versus* placebo ou nenhuma intervenção, para reduzir a perda hemorrágica. O estudo concluiu que TXA local é relativamente seguro para reduzir a perda hemorrágica e melhorar a qualidade do campo cirúrgico durante a cirurgia plástica, e é útil para reduzir a equimose e a necessidade de transfusão sanguínea após cirurgias plásticas, embora tenha pouca influência na redução do tempo operatório, na diminuição de hemoglobina e no alívio da dor pós-operatória. Devem ser realizados, no futuro, mais estudos com o intuito de explorar variáveis como a dose e concentração de TXA local (17).

3.3 Segurança do TXA

Por se tratar de um eficiente agente antifibrinolítico, emerge alguma preocupação acerca de potenciais efeitos adversos, essencialmente eventos vasculares oclusivos. As contraindicações atuais incluem a presença de trombose venosa ou arterial aguda e a hipersensibilidade à substância ativa. Em casos de insuficiência renal as doses devem ser ajustadas, pelo risco de bioacumulação. Outras contraindicações englobam história de convulsões e injeção intratecal, pelo risco de edema cerebral (7).

Essa tendência não se tem verificado nos RCT de grandes dimensões. Com a finalidade de avaliar a associação entre TXA intravenoso e eventos tromboembólicos, foi realizada uma meta-análise que incluiu RCTs de 1976 até 2020, avaliando um total de 12.5550 pacientes de todas as idades e de qualquer patologia. Este estudo não mostrou haver

associação significativa entre a utilização de TXA e o risco de eventos tromboembólicos, tais como trombose venosa, embolia pulmonar, tromboembolismo venoso, isquemia miocárdica e isquemia cerebral. Além disso, não foi verificado um aumento de risco de eventos vaso-oclusivos nos estudos que incluíram pacientes com antecedentes de tromboembolismo. Ademais, uma meta-regressão dos 134 grupos intervencionados não mostrou haver associação entre dose de TXA e incidência de eventos tromboembólicos. Ademais, a administração de TXA esteve associada a uma redução significativa da mortalidade global e da mortalidade por hemorragia, mas não da mortalidade por causas não hemorrágicas (18).

4. Hemorragia gastrointestinal

A hemorragia GI aguda é uma causa comum de admissão hospitalar, associada a alta taxa de morbimortalidade. Esta pode apresentar-se sob diversas formas consoante o local e intensidade. Classicamente, é dividida em hemorragia alta ou baixa, consoante proximais ou distais ao ligamento de *Treitz*, respetivamente. Hematemese define-se como vômito de sangue, indicando uma localização alta, geralmente acima do ligamento de *Treitz*. Melenas definem-se como evacuação de fezes escuras, de cheiro desagradável, cuja cor negra se deve à degradação bacteriana do sangue, com formação de hematina, podendo indicar uma hemorragia alta ou baixa proximal. A hematoquezia significa a passagem de sangue vermelho vivo pelo ânus, misturado ou não com as fezes, podendo indicar uma hemorragia baixa ou uma hemorragia alta massiva. A retorragia corresponde à emissão de sangue vermelho pelo ânus, não misturado com as fezes, habitualmente no ato da defecação (19,20).

A hemorragia obscura é definida como persistente ou recorrente, apesar de endoscopia digestiva alta (EDA) e colonoscopia negativas. É responsável por cerca de 5% de todas as hemorragias gastrointestinais, e sabe-se que mais de 80% dessas perdas sanguíneas ocorrem na mucosa do intestino delgado, nas quais a videocápsula endoscópica desempenha um papel diagnóstico relevante, e a enteroscopia com duplo balão um papel terapêutico (21). Os pacientes também se podem apresentar com hemorragia oculta, uma perda de sangue não aparente, de escasso débito, mas com indícios que a constataam, como prova de sangue oculto nas fezes (PSOF) positiva e/ou sinais e/ou sintomas como anemia, episódios sincopais, fadiga e/ou palpitações (22).

4.1 Etiologias de hemorragia GI

A hemorragia GI superior, por definição, é proximal ao ligamento de *Treitz*, podendo a lesão estar localizada no esófago, estômago, duodeno, pâncreas e/ou ducto biliar. Pode-se manifestar como hematemeses, melenas ou hematoquezias (se hemorragia massiva) e é responsável por 75% das hemorragias GI agudas. As 3 causas mais comuns são a doença ulcerosa péptica (DUP), responsável por 40-50% dos casos, varizes gastroesofágicas e esofagite erosiva.

A história clínica e o exame físico podem fornecer pistas importantes sobre a etiologia da hemorragia (23). Deve-se atentar às comorbilidades, história social detalhada incluindo hábitos alcoólicos, uso de AINEs (anti-inflamatórios não esteroides), fármacos

antiplaquetários e/ou anticoagulantes. Num exame físico sumário devem-se procurar evidências de doença hepática crônica, como eritema palmar, telangectasias, *caput medusae*, ginecomastia, icterícia e ascite, que aumenta a probabilidade de uma etiologia varicosa. Tanto a DUP como varizes gastroesofágicas requerem, frequentemente, intervenção endoscópica, sendo que a hemorragia varicosa se associa a elevada taxa de mortalidade (22,24).

A hemorragia GI inferior é definida como uma perda de sangue distal ao ligamento de *Treitz*, com potencial origem no jejuno, íleo, cólon, reto e ânus. Manifesta-se frequentemente com hematoquezia. O sangue com origem no cólon direito pode, por vezes, apresentar-se de cor escura, pelo que a presença de melenas não exclui uma hemorragia GI inferior. A hematoquezia pode indicar uma hemorragia GI superior significativa, pelo que devemos atentar ao estado hemodinâmico do paciente.

As etiologias mais frequentes são a hemorragia diverticular e angiectasias, nos adultos, sendo geralmente autolimitadas, e menos frequentemente necessitam de intervenção endoscópica. Hábitos intestinais alterados associados à perda de peso e apetite devem levantar suspeita de malignidade (24).

Atualmente, alguns autores consideram a hemorragia GI média, com origem entre o ligamento de *Treitz* e a válvula ileocecal. A sua avaliação é indicada quando a hemorragia GI superior e inferior são excluídas por EDA, colonoscopia e TC abdominal, idealmente com contraste (24).

4.2 Abordagem à hemorragia GI

Na hemorragia GI deve-se seguir uma abordagem ABCDE (*airway, breathing, circulation, disability, exposure*), sendo indicada entubação endotraqueal se alteração do estado de consciência ou hematemese ativas, pelo risco de pneumonia de aspiração. Deve-se proceder à avaliação da estabilidade hemodinâmica, com ressuscitação volêmica e transfusão sanguínea, caso necessário. No doente hemodinamicamente instável, deve colocar-se um mínimo de 2 cateteres venosos periféricos de grande calibre ou um acesso venoso central, e deve proceder-se à infusão EV de cristalóides, no sentido de restaurar e normalizar os sinais vitais. Pacientes com hemorragia ativa e sinais de hipovolemia, apesar de um nível normal de hemoglobina, podem necessitar de transfusão eritrocitária,

principalmente se hemodinamicamente instáveis após fluidoterapia adequada. Doentes com coagulopatia (*International normalized ratio* (INR) $>1,5$) ou trombocitopenia (<50.000 células/mm³), devem ser corrigidos com plasma fresco congelado (PFC) ou transfusão de plaquetas, respetivamente e, se o doente se encontrar a fazer varfarina, a anticoagulação deve ser revertida com PFC e vitamina K EV.

Pacientes hemodinamicamente estáveis devem ser transfundidos se hemoglobina <7 g/dL, se de baixo risco, ou <9 g/dL se pacientes de alto risco (patologia cardíaca) (25).

Na história clínica e exame físico é fundamental investigar extremidades frias, palidez, fadiga, oligúria, precordialgia ou palpitações. O toque retal deve sempre ser realizado e considera-se anoscopia em pacientes com suspeita de hemorragia hemorroidária. Os ruídos hidroaéreos podem estar aumentados, uma vez que o sangue aumenta a motilidade intestinal. Os testes laboratoriais que devem ser feitos inicialmente incluem hemograma, ionograma, perfil de coagulação, tipagem sanguínea, função hepática e função renal. Em hemorragias significativas o azoto ureico sérico (BUN) aumenta desproporcionalmente à creatinina sérica, pelo aumento da absorção intestinal, após a degradação da hemoglobina pelas bactérias comensais (24).

Se suspeita de hemorragia GI superior, deve ser realizada EDA, com intuito diagnóstico e terapêutico. Segundo o *American College of Gastroenterology*, há evidência científica que demonstra que a EDA emergente não é superior à EDA de rotina (até 24 horas da admissão), assim como parece aumentar a mortalidade, tal como demonstrado na tabela 1. A EDA até 12 horas de admissão deve ser considerada em pacientes com instabilidade hemodinâmica e em pacientes considerados de alto risco, como patologia cardíaca e cirróticos (26).

Resultado	Endoscopia <6h (N=258)	Endoscopia 6-24h (N = 258)
Horas desde apresentação até endoscopia, média ± DP	9.9 ± 6.1	24.7 ± 9.0
Hemorragia recorrente (30 dias), N (%)	28 (10.9)	20 (7.8)
Morte (30 dias), N (%)	23 (8.9)	17 (6.6)
Dias de hospital, mediana (intervalo)	5 (4-9)	5 (3-8)
Unidades de sangue transfundidas, média ± DP	2.4 ± 2.3	2.4 ± 2.1
Terapia endoscópica, N (%)	155 (60.1) ^a	125 (48.4)
^a p = 0.01 vs endoscopia 6-24 horas. Desvio-padrão (DP)		

Tabela 1 – Comparação entre EDA emergente e EDA de rotina, adaptado de *ACG Clinical Guideline: Upper Gastrointestinal and Ulcer Bleeding*. Adaptado de (26)

A EDA deve ser realizada com o doente hemodinamicamente estável, e precedida por inibidor da bomba de prótons (IBP) EV, com exceção de uma elevada suspeita de hemorragia varicosa, na qual é dispensável. Em doentes com cirrose documentada ou estigmas de doença hepática crónica deve ser adicionado um vasoconstritor esplâncnico, como octreótido, terlipressina ou somatostatina, e profilaxia de peritonite bacteriana espontânea, com ceftriaxone ou norfloxacina. Na hemorragia por varizes esofágicas é recomendada a laqueação endoscópica em banda, com menores taxas de complicações em comparação com a escleroterapia (7). Na hemorragia por varizes gástricas, as diretrizes do NICE recomendam a injeção endoscópica de N-butil-2-cianoacrilato e, em seguida, caso a hemorragia não esteja controlada, shunts portossistêmicos intra-hepáticos transjugulares (21).

Um dos sistemas de avaliação clínica utilizado numa emergência por hemorragia GI é o *score* de Rockall (RS). O mesmo prevê a probabilidade de morte no intervalo de 30 dias, usando cinco fatores: idade do paciente, presença/ausência de choque, comorbidades cardíacas, hepáticas e renais, doenças causadoras de hemorragia e estigmas hemorrágicos endoscópicos. O índice RS pré-endoscópico não inclui achados endoscópicos e é também útil para prever o risco de ressangramento e mortalidade (21). A colonoscopia no intervalo de 24 horas de apresentação é a intervenção que deve ser realizada em pacientes com hemorragia GI inferior, dado ao seu potencial diagnóstico e terapêutico, reduzindo a necessidade de transfusões sanguíneas, cirurgia e internamento

hospitalar. É recomendada após preparação intestinal, uma vez que a fonte de hemorragia está frequentemente localizada proximal ao cólon sigmoide.

Em pacientes com instabilidade hemodinâmica refratária a medidas iniciais de ressuscitação volêmica, ou hemorragia GI superior maciça refratária a EDA, deve ser realizada angiografia com embolização, precedida por angiografia por tomografia computadorizada, que orienta a administração seletiva de contraste (24).

5. TXA no contexto de hemorragia GI

Uma revisão sistemática com meta-análise de 2014 sobre utilização de TXA em pacientes com hemorragia GI superior demonstrou uma redução significativa na mortalidade por todas as causas com TXA e uma redução da mortalidade por hemorragia. No entanto, os ensaios incluídos revelaram-se imprecisos e não significativos (27).

Em 2020, foi realizada uma revisão sistemática e metanálise que incluiu 2271 pacientes com hemorragia GI superior e inferior, sem limitação de doença e idade. O objetivo do estudo era determinar se o TXA deve ou não ser usado na gestão desses doentes, dada a limitada e heterogênea evidência científica existente até à data. Os resultados revelaram que o TXA, embora não tenha reduzido a taxa de ressangramento, reduziu significativamente as taxas de hemorragia contínua, intervenção endoscópica urgente e mortalidade, em comparação com o placebo. Considerou-se hemorragia contínua uma perda sanguínea ativa após intervenção farmacológica, e o ressangramento como a recorrência da hemorragia após mais de 6 horas sem perdas, com queda na concentração de hemoglobina de 2 g/dL ou mais, ou evidência endoscópica de hemorragia recente. O ressangramento é um forte preditor de mortalidade em pacientes com hemorragia GI e está associado a um risco quatro vezes superior de morte.

Deste modo, de acordo com os resultados do estudo, congruentes com os resultados alcançados na hemorragia traumática grave e pós-parto, foi sugerida a administração precoce de TXA no tratamento da hemorragia GI superior em contexto de urgência. O efeito do TXA na hemorragia GI inferior, pelo reduzido número de eventos no estudo, não permitiu conclusões (25).

5.1 Orientações internacionais na hemorragia GI

Apesar da utilidade terapêutica do TXA verificada em alguns estudos e meta-análises, com menor mortalidade, menor necessidade de EDA urgente e menor hemorragia contínua, as principais orientações internacionais de hemorragia GI não sustentam o seu uso.

As mais recentes *guidelines* europeias de hemorragia GI superior não varicosa, publicadas em 2021, não recomendam a utilização de agentes antifibrinolíticos de forma rotineira (28). Por sua vez, as últimas orientações europeias de abordagem de hemorragia GI superior varicosa, datadas de 2020, não apresentam qualquer referência ao TXA (29) e, segundo as mais atuais *guidelines* de abordagem à hemorragia GI inferior, publicadas em 2021, a ESGE (*European Society of Gastrointestinal Endoscopy*) não recomenda o uso de TXA, com grau de recomendação forte e evidência de qualidade alta (30). A mesma tendência é verificada nas mais recentes orientações americanas: segundo as *guidelines* do ACG (*American College of Gastroenterology*) de abordagem à hemorragia GI superior, publicadas em 2021, o TXA não é referido como uma possível opção terapêutica (26) e, segundo as orientações americanas de hemorragia GI inferior, datadas de 2023, não é indicada a administração de agentes antifibrinolíticos, como o TXA, com um grau de recomendação forte e evidência de qualidade moderada (31).

5.2 TXA na hemorragia GI: evidência científica mais recente

5.2.1 Estudo HALT-IT (*Hemorrhage Alleviation with Tranexamic Acid – Intestinal System*)

A redução da mortalidade por hemorragia em pacientes com trauma e no pós-parto antecipou a vontade de se entender se o TXA poderia reduzir a mortalidade em pacientes com hemorragia GI.

O ensaio HALT-IT surge, então, como uma tentativa de fornecer evidência confiável sobre os efeitos do TXA na mortalidade e eventos tromboembólicos, na hemorragia GI aguda. O estudo envolveu 12.009 pacientes de 164 hospitais de 15 países, com

hemorragia digestiva significativa, constituindo até hoje o RCT de maior dimensão, nesta área.

A idade média de apresentação foi de 58 anos e foram incluídos adultos com hemorragia GI superior ou inferior. A determinação de hemorragia significativa foi clínica, e incluiu pacientes com hipotensão, taquicardia ou sinais de choque, bem como necessidade de transfusão, endoscopia ou cirurgia urgente. Pacientes com indicação clara para TXA (por exemplo, hemorragia traumática) ou contraindicação para TXA (por exemplo, histórico de convulsões, doença tromboembólica) foram excluídos.

Foi administrado aleatoriamente TXA a 5994 pacientes (49,9%), e placebo (cloreto de sódio 0,9%) a 6015 pacientes (50,1%). As ampolas e a embalagem eram idênticas na aparência e os eventos adversos foram relatados até 28 dias após a aleatorização.

5.2.1.1 *Outcomes* primários e secundários

O *outcome* primário avaliado foi a morte por hemorragia durante 5 dias após a aleatorização. Foram analisados, simultaneamente, quatro subgrupos, pelas seguintes características: tempo até ao tratamento (≤ 3 horas *vs* > 3 horas), local de hemorragia (GI superior *vs* inferior), causa da hemorragia (suspeita de hemorragia varicosa e/ou doença hepática comórbida *vs* outras ou causas desconhecidas) e *score* RS.

A morte por hemorragia, no intervalo de 24 horas após a aleatorização, ocorreu em 124 (2,1%) pacientes no grupo TXA e 120 (2,0%) pacientes no grupo placebo.

Os resultados demonstraram a morte por hemorragia, no intervalo de 5 dias após a aleatorização, em 222 pacientes (3,7%) no grupo TXA e em 226 pacientes (3,8%) no grupo placebo. Nos subgrupos estratificados por tempo até ao tratamento, localização do sangramento, causa da hemorragia e *score* clínico de Rockall, não foi evidenciada heterogeneidade.

Os *outcomes* secundários incluíram a mortalidade por hemorragia, por causas específicas e global, até 28 dias da aleatorização. Foram considerados, simultaneamente, outros desfechos secundários como a necessidade de realização de endoscopia, cirurgia, intervenção radiológica ou transfusão de produtos sanguíneos.

A morte por hemorragia, no intervalo de 28 dias após a aleatorização, ocorreu em 253 (4,2%) pacientes no grupo TXA e 262 (4,4%) pacientes no grupo placebo.

A morte por todas as causas, no intervalo de 28 dias após a aleatorização, ocorreu em 564 pacientes (9,5%) no grupo TXA e em 548 pacientes (9,2%) no grupo placebo.

A percentagem de ressangramento em pacientes posteriormente submetidos a cirurgia, intervenção radiológica, transfusão sanguínea e contagem de dias em cuidados intensivos foi semelhante em ambos os grupos 24 horas, 5 dias, e 28 dias após a aleatorização.

O risco de eventos tromboembólicos, fatais ou não fatais, e eventos tromboembólicos arteriais foi semelhante no grupo TXA e no grupo placebo. O risco de eventos tromboembólicos venosos (trombose venosa profunda ou embolia pulmonar) foi maior no grupo TXA do que no grupo placebo. Não obstante, excluídos os pacientes que não receberam a dose de manutenção, o risco dos mesmos eventos foi semelhante. Para minimizar o risco de falsos positivos, foram utilizados critérios rigorosos para diagnosticar os eventos tromboembólicos, como a sua demonstração em exames de imagem ou no exame *pós-mortem*. Não obstante, o risco de eventos tromboembólicos venosos revelou-se mais marcado em pacientes com doença hepática.

Deve-se considerar que a dose e duração do tratamento com TXA no HALT-IT foi maior (4g ao longo de 24 horas), comparativamente com ensaios aleatorizados de TXA em trauma (2g ao longo de 8 horas) ou hemorragia pós-parto (Bólus de 1g seguido de dose repetida de 1 g se a hemorragia continuar), que não registaram aumento nos eventos adversos com TXA. A maior duração do tratamento com TXA neste ensaio pode explicar o aumento do risco de eventos tromboembólicos venosos, e a dose mais alta pode explicar o aumento do risco de convulsões.

5.2.2 Atualização da revisão sistemática de 2023

Uma revisão sistemática e meta-análise de outubro de 2023 avaliou o uso de TXA na hemorragia GI aguda. Foram incluídos 14 estudos, nos quais se incluiu o HALT-IT, contabilizando um total de 14.338 pacientes, e foi o primeiro a incorporar, simultaneamente, hemorragia digestiva superior e inferior.

O estudo demonstrou que o TXA não reduziu a mortalidade em pacientes com hemorragia GI superior ou inferior quando comparado ao placebo. Também não encontrou melhoria nos *outcomes* secundários (ressangramento, necessidade de transfusão, necessidade de intervenção ou tempo de permanência) quando comparado com o placebo. De realçar que não foi encontrada nenhuma associação significativa entre

o TXA e os eventos tromboembólicos venosos, embora pareça haver aumento do risco de convulsões.

Os resultados não recomendam, portanto, o uso rotineiro de TXA em pacientes com hemorragia GI aguda (32).

5.2.3 O doente-tipo da hemorragia GI *versus* outros contextos hemorrágicos

Em 2023, Ker K. et al analisaram dados individuais de doentes com hemorragia GI e compararam-nos com outras condições de hemorragia aguda. Para o efeito, levou-se a cabo uma meta análise que incluiu apenas RCT de grandes dimensões e que fosse conferido baixo risco de viés. No total foram incluídos 65017 indivíduos que integraram o HALT-IT, CRASH-2, WOMAN e CRASH-3.

Para avaliação da mortalidade, o estudo limitou a análise apenas àquelas que ocorreram no intervalo de 24 horas do início do sangramento, dado o curto tempo de semivida do TXA (cerca de 2 horas) e excreção em menos de 48 horas.

Não foi encontrada heterogeneidade entre os ensaios quanto ao efeito do TXA na morte em 24 horas e quanto ao efeito do TXA nos eventos vasoclusivos. Ademais, não foi encontrada nenhuma evidência estatística forte de que os efeitos do TXA na morte ou nos eventos vasoclusivos variem entre diferentes condições de sangramento agudo grave, portanto, os resultados do estudo HALT-IT parecem ser estatisticamente compatíveis com as evidências de estudos em outras condições de hemorragia aguda.

Em média, os pacientes do ensaio HALT-IT eram quase 24 anos mais velhos e foram tratados 9 horas mais tarde do que os pacientes dos outros três ensaios. A pressão arterial sistólica média também foi ligeiramente superior nos pacientes do estudo HALT-IT. Os resultados completos estão compilados na tabela 2.

	≤ 3 horas		Total	
Linha de base variável	3 estudos anteriores	HALT-IT	3 estudos anteriores	HALT-IT
Contribuição com dados individuais do paciente	37,540	1,926	52,787	11,937
Tempo até ao tratamento (horas)				
Média (DP)	1.4 (0.9)	2 (0.8)	3.1 (14.6)	21.9 (36.8)
Mediana (Intervalo)	1.0 (0.7-2.8)	2 (1-3)	2 (1-4)	11 (5-24)
Idade (anos)				
<20 (%)	2918 (8)	25 (1)	4119 (8)	110 (1)
20-39 (%)	25,617 (68)	231 (12)	35,244 (67)	1455 (12)
40-59 (%)	6146 (16)	866 (45)	8949 (17)	4664 (39)
60-79 (%)	2351 (6)	616 (32)	3594 (7)	4184 (35)
≥80 (%)	503 (1)	188 (10)	873 (2)	1524 (13)
Média (DP)	33.7 (14.1)	55.8 (16.3)	34.2 (14.7)	58 (17.0)
Mediana (Intervalo)	30 (24-38)	55 (45-66)	30 (24-40)	58 (46-70)
Pressão arterial sistólica				
≤ 75 (%)	3364 (9)	106 (6)	4707 (9)	327 (3)
75-90 (%)	9447 (25)	606 (31)	13,335 (25)	2426 (20)
≥ 90 (%)	24,688 (66)	1206 (63)	34,671 (66)	9149 (77)
Média (DP)	106.1 (28.8)	104.6 (23.9)	106.5 (29)	111.1 (23.6)
Mediana (Intervalo)	100 (90-120)	100 (90-118)	100 (90-120)	110 (95-125)
Desvio-padrão (DP)				

Tabela 2 - Comparação do doente tipo da hemorragia GI com outros contextos de hemorragia grave. Adaptado de Ker K. et al (2023)

Para além disso, não se pode excluir a possibilidade de haver variação na fisiologia da hemorragia, o que pode significar que os efeitos do TXA variam entre pacientes com diferentes condições hemorrágicas e, especificamente, que os efeitos são diferentes em pacientes com hemorragia digestiva. Pacientes com sangramento por varizes devido a doença hepática apresentam um perfil fibrinolítico misto, sendo que alguns apresentam padrão de fibrinólise aumentada, e outros hipofibrinólise profunda (33).

São necessárias mais pesquisas sobre as respostas fibrinolíticas em pacientes com hemorragia aguda grave para compreender melhor o perfil de risco-benefício do TXA em pacientes com hemorragia GI.

6. Conclusão

O TXA é uma opção terapêutica hemostática efetiva e segura em vários contextos hemorrágicos de emergência. No contexto GI assume particular relevo na hemorragia digestiva alta, uma vez que as patologias subjacentes têm maior mortalidade e são comumente mais graves, comparativamente com as hemorragias inferior que são mais frequentemente autolimitadas.

A evidência científica atual parece mostrar que a administração de TXA, no intervalo de até 3 horas após o início da hemorragia, reduz a morte por hemorragia em pacientes com trauma ou hemorragia pós-parto, sem aumentar o risco de eventos tromboembólicos. Nesses cenários, o momento de início da hemorragia é fácil de determinar, e a maioria dos pacientes é intervencionado precocemente. Além disso, há alterações bem documentadas dos mecanismos de fibrinólise, nesses contextos.

No contexto de hemorragia GI aguda, os resultados não são tão perentórios, havendo inclusive alguns estudos que colocam em causa a sua segurança. Tal parece correlacionar-se com o doente-tipo, que difere quanto à idade média de apresentação, comorbidades associadas e tempo de evolução da hemorragia até à abordagem médica. Em comparação com outras condições hemorrágicas, pacientes com hemorragia digestiva são comumente mais idosos, com mais comorbidades, e que procuram tardiamente os serviços de saúde (mais de 80% dos pacientes apresentam-se num intervalo superior a 3 horas do início da hemorragia, no qual o TXA seria mais eficaz), uma vez que é também mais difícil determinar o momento de início da mesma. Além disso, segundo pesquisas recentes, pacientes com doença hepática crónica podem apresentar perfis fisiológicos alterados, o que demonstra a necessidade de mais investigação sobre as respostas fibrinolíticas.

Desconhece-se a eficácia e segurança do TXA em doentes com hemorragia digestiva com condições clinicopatológicas similares aos restantes contextos hemorrágicos de emergência em que o fármaco é utilizado na escalada terapêutica.

7. Perspetivas Futuras

O doente com hemorragia digestiva parece ter características epidemiológicas e condições clínicas que comprometem a eficácia e segurança do TXA na abordagem terapêutica de emergência. No entanto, desconhecem-se os *outcomes* quando o TXA é administrado apenas em doentes com hemorragia digestiva sob condições similares aos restantes contextos (tempos de apresentação menores, mais jovens e com menos comorbilidades). Tais resultados poderiam permitir a utilização de TXA em doentes devidamente selecionados, como parte da abordagem terapêutica médica. Para o efeito, são necessários mais estudos prospetivos aleatorizados que categorizem a amostra e, assim, a demarcação dos critérios clínicos em que o TXA configurasse uma opção válida.

Ademais, nos doentes com hemorragia digestiva (essencialmente nos de etiologia varicosa) urge a preocupação com a segurança deste fármaco, visto que estes doentes apresentam um perfil de coagulação frequentemente alterado. Em contextos cirúrgicos, o TXA é também utilizado como aplicação tópica sob o local da hemorragia, com demonstrada eficácia e reduzido risco de complicações. Devido à limitada evidência atual, desconhece-se a eficácia da aplicação tópica nas hemorragias digestivas altas e o seu perfil de segurança nestes doentes. Esta administração poderia ser realizada, por exemplo, através da instilação por sonda nasogástrica, aquando da estabilização médica inicial, previamente à abordagem endoscópica. Para o efeito, são necessários mais estudos que testem esta via de administração e suas posologias.

8. Referência Bibliográfica

1. Button LA, Roberts SE, Evans PA, Goldacre MJ, Akbari A, Dsilva R, et al. Hospitalized incidence and case fatality for upper gastrointestinal bleeding from 1999 to 2007: a record linkage study. *Aliment Pharmacol Ther.* 2011 Jan 1;33(1):64–76. doi: 10.1111/J.1365-2036.2010.04495.X
2. Dworzynski K, Pollit V, Kelsey A, Higgins B, Palmer K. Management of acute upper gastrointestinal bleeding: summary of NICE guidance. *BMJ.* 2012 Jun 16;344(7861). doi: 10.1136/BMJ.E3412
3. Silva MFR de AB da, 1992-. Ácido tranexâmico no trauma major com hemorragia : revisão da bibliografia, estudo da estratificação do risco e da adesão ao protocolo na Urgência Central do CHLN-HSM. 2016.
4. Tengborn L, Blombäck M, Berntorp E. Tranexamic acid – an old drug still going strong and making a revival. *Thromb Res.* 2015 Feb 1;135(2):231–42. doi: 10.1016/J.THROMRES.2014.11.012
5. Gayet-Ageron A, Prieto-Merino D, Ker K, Shakur H, Ageron FX, Roberts I, et al. Effect of treatment delay on the effectiveness and safety of antifibrinolytics in acute severe haemorrhage: a meta-analysis of individual patient-level data from 40 138 bleeding patients. *Lancet.* 2018 Jan 13;391(10116):125–32. doi: 10.1016/S0140-6736(17)32455-8
6. Ker K, Mansukhani R, Shakur-Still H, Arribas M, Beaumont D, Roberts I. Original research: Tranexamic acid for gastrointestinal bleeding: can a reduction in the risk of death be discounted? A systematic review and meta-analysis of individual patient data from 64 724 bleeding patients. *BMJ Open.* 2023 Feb 22;13(2):59982. [accessed 21 Dec 2023] Available from: /pmc/articles/PMC9950890/
7. Roberts I, Shakur-Still H, Afolabi A, Akere A, Arribas M, Austin E, et al. A high-dose 24-hour tranexamic acid infusion for the treatment of significant gastrointestinal bleeding: HALT-IT RCT. *Health Technol Assess.* 2021;25(58):7–55. doi: 10.3310/HTA25580
8. Olldash F, Kerçi M, Zhurda T, Ruçi K, Banushi A, Traverso MS, 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. *The Lancet.* 2010 Jul 3;376(9734):23–32. doi: 10.1016/S0140-6736(10)60835-5
9. Shakur H, Roberts I, Fawole B, Chaudhri R, El-Sheikh M, Akintan A, 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. *The Lancet*. 2017 May 27;389(10084):2105–16. doi: 10.1016/S0140-6736(17)30638-4
10. Devereaux PJ, Marcucci M, Painter TW, Conen D, Lomivorotov V, Sessler DI, et al. Tranexamic Acid in Patients Undergoing Noncardiac Surgery. *New England Journal of Medicine*. 2022 May 26;386(21):1986–97. doi: 10.1056/NEJMOA2201171/SUPPL_FILE/NEJMOA2201171_DATA-SHARING.PDF
 11. McGuire C, Nurmsoo S, Samargandi OA, Bezuhly M. Role of Tranexamic Acid in Reducing Intraoperative Blood Loss and Postoperative Edema and Ecchymosis in Primary Elective Rhinoplasty: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA Facial Plast Surg*. 2019 May 1;21(3):191–8. doi: 10.1001/JAMAFACIAL.2018.1737
 12. Song G, Yang P, Hu J, Zhu S, Li Y, Wang Q. The effect of tranexamic acid on blood loss in orthognathic surgery: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol*. 2013 May;115(5):595–600. doi: 10.1016/J.OOOO.2012.09.085
 13. Brown S, Yao A, Taub PJ. Antifibrinolytic Agents in Plastic Surgery: Current Practices and Future Directions. *Plast Reconstr Surg*. 2018 Jun 1;141(6):937e–49e. doi: 10.1097/PRS.0000000000004421
 14. Roberts I, Shakur-Still H, Aeron-Thomas A, Belli A, Brenner A, Chaudary MA, et al. 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. *The Lancet*. 2019 Nov 9;394(10210):1713–23. doi: 10.1016/S0140-6736(19)32233-0
 15. Rossaint R, Afshari A, Bouillon B, Cerny V, Cimpoesu D, Curry N, et al. The European guideline on management of major bleeding and coagulopathy following trauma: sixth edition. *Critical Care* 2023 27:1. 2023 Mar 1;27(1):1–45. doi: 10.1186/S13054-023-04327-7
 16. Escobar MF, Nassar AH, Theron G, Barnea ER, Nicholson W, Ramasauskaite D, et al. FIGO recommendations on the management of postpartum hemorrhage 2022. *International Journal of Gynecology & Obstetrics*. 2022 Mar 1;157(S1):3–50. doi: 10.1002/IJGO.14116
 17. Wang S, Yang J, Lin L. Local Application of Tranexamic Acid in Plastic Surgery Patients: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *Aesthetic Plast Surg*. 2023 Aug 1;47(4):1633–43. doi: 10.1007/S00266-023-03281-7/FIGURES/6
 18. Taeuber I, Weibel S, Herrmann E, Neef V, Schlesinger T, Kranke P, et al. Association of Intravenous Tranexamic Acid With Thromboembolic Events and

- Mortality: A Systematic Review, Meta-analysis, and Meta-regression. *JAMA Surg.* 2021 Jun 1;156(6). doi: 10.1001/JAMASURG.2021.0884
19. Jameson J, Fauci A, Kasper D, Hauser S, Longo D, Loscalzo J. Harrison's principles of internal medicine. 20th ed. McGraw-Hill Education/Medical; 2018.
 20. Wing EJ, Schiffman FJ. Cecil essentials of medicine E-book: Cecil essentials of medicine E-book. 10th ed. Wing EJ, Schiffman FJ, editors. Elsevier; 2021.
 21. Jung K, Moon W. Role of endoscopy in acute gastrointestinal bleeding in real clinical practice: An evidence-based review. *World J Gastrointest Endosc.* 2019 Feb 2;11(2):68. doi: 10.4253/WJGE.V11.I2.68
 22. Antunes C, II ELC. Upper Gastrointestinal Bleeding. *StatPearls.* 2023 Apr 7; [accessed 22 Dec 2023] Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK470300/>
 23. Kamboj AK, Hoversten P, Leggett CL. Upper Gastrointestinal Bleeding: Etiologies and Management. *Mayo Clin Proc.* 2019 Apr 1;94(4):697–703. doi: 10.1016/j.mayocp.2019.01.022
 24. Kate V, Sureshkumar S, Gurushankari B, Kalayarsan R. Acute Upper Non-variceal and Lower Gastrointestinal Bleeding. *Journal of Gastrointestinal Surgery.* 2022 Apr 1;26(4):932–49. doi: 10.1007/S11605-022-05258-4/FIGURES/3
 25. Lee PL, Yang KS, Tsai HW, Hou SK, Kang YN, Chang CC. Tranexamic acid for gastrointestinal bleeding: A systematic review with meta-analysis of randomized clinical trials. *Am J Emerg Med.* 2021 Jul 1;45:269–79. doi: 10.1016/J.AJEM.2020.08.062
 26. Laine L, Barkun AN, Saltzman JR, Martel M, Leontiadis GI. ACG Clinical Guideline: Upper Gastrointestinal and Ulcer Bleeding. *American Journal of Gastroenterology.* 2021 May 1;116(5):899–917. doi: 10.14309/AJG.0000000000001245
 27. Bennett C, Klingenberg SL, Langholz E, Gluud LL. Tranexamic acid for upper gastrointestinal bleeding. *Cochrane Database of Systematic Reviews.* 2014 Nov 21;2014(11). doi: 10.1002/14651858.CD006640.PUB3/MEDIA/CDSR/CD006640/IMAGE_N/N CD006640-CMP-002-04.PNG
 28. Gralnek IM, Stanley AJ, Morris AJ, Camus M, Lau J, Lanas A, et al. Endoscopic diagnosis and management of nonvariceal upper gastrointestinal hemorrhage (NVUGIH): European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE) Guideline-Update 2021. *Bibliography Endoscopy.* 2021;53:300–32. doi: 10.1055/a-1369-5274

29. John Gásdal Karstensen A, Ebigbo A, Bhat P, Dinis-Ribeiro M, Gralnek I, Guy C, et al. Endoscopic treatment of variceal upper gastrointestinal bleeding: European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE) Cascade Guideline. doi: 10.1055/a-1187-1154
30. Triantafyllou K, Gkolfakis P, Gralnek IM, Oakland K, Manes G, Radaelli F, et al. Diagnosis and management of acute lower gastrointestinal bleeding: European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE) Guideline. *Endoscopy*. 2021 Aug 1;53(8):850–68. doi: 10.1055/A-1496-8969
31. Sengupta N, Feuerstein JD, Jairath V, Shergill AK, Strate LL, Wong RJ, et al. Management of Patients With Acute Lower Gastrointestinal Bleeding: An Updated ACG Guideline. *American Journal of Gastroenterology*. 2023 Feb 1;118(2):208–31. doi: 10.14309/AJG.0000000000002130
32. O'Donnell O, Gallagher C, Davey MG, Coulter J, Regan M. A systematic review and meta-analysis assessing the use of tranexamic acid (TXA) in acute gastrointestinal bleeding. *Ir J Med Sci*. 2023; doi: 10.1007/S11845-023-03517-0
33. Blasi A, Patel VC, Adelmeijer J, Azarian S, Hernandez Tejero M, Calvo A, et al. Mixed Fibrinolytic Phenotypes in Decompensated Cirrhosis and Acute-on-Chronic Liver Failure with Hypofibrinolysis in Those With Complications and Poor Survival. *Hepatology*. 2020 Apr 1;71(4):1381. doi: 10.1002/HEP.30915