

**Eventos tromboembólicos no uso do Ácido  
Tranexâmico: uma revisão sistemática  
Versão final após defesa**

**Iara Paula Lopes Queirós Pereira**

Dissertação para obtenção do Grau de Mestre em  
**Medicina**  
(mestrado integrado)

Orientador: Doutor Pedro Filipe Roque Martins Lito  
Coorientador: Doutora Ana Rita Lopes Queirós Pereira

**julho de 2024**

**Folha em branco**

## **Declaração de Integridade**

Eu, Iara Paula Lopes Queirós Pereira, que abaixo assino, estudante com o número de inscrição 41523 do curso de Medicina da Faculdade 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 referenciação de frases, extratos, imagens e outras formas de trabalho intelectual, e assumindo assim na íntegra as responsabilidades da autoria.

Universidade da Beira Interior, Covilhã 01 / 07 / 2024

*Iara Queirós*

(assinatura conforme Cartão de Cidadão ou preferencialmente  
assinatura digital no documento original se naquele mesmo formato)

**Folha em branco**

## **Dedicatória**

Ao meu pai, que acreditou em mim e me fez acreditar também.

**Folha em branco**

## Agradecimentos

A presente dissertação é, para mim, sinónimo de superação e um marco muito importante no meu percurso académico que culmina agora, após seis anos de grande crescimento e conhecimento a nível pessoal, social e académico.

Ao meu orientador, Doutor Pedro Lito, a quem expresso a minha gratidão pela partilha de conhecimentos e pela orientação e disponibilidade na elaboração desta dissertação.

Aos meus pais por todo o amor e pelo apoio incondicional, por tornarem possível o impossível, por terem lutado sempre por mim. Conseguimos!

Às minhas irmãs por serem o meu grande suporte e por todas as confidências. À Rita, minha irmã e minha coorientadora, por ser a minha inspiração e o meu maior exemplo de dedicação e resiliência. À Carolina por me mostrar novos horizontes, por ser a minha melhor representação de empatia e dedicação ao outro.

Ao Romeu pelo conforto, pelo consolo, pela segurança, pelo amor. Por estar comigo em todas as noites mal dormidas, pelo amparo nas horas duras, por caminhar comigo de mãos dadas, nos bons e maus momentos, ainda que 300 km nos separem.

Aos meus avós por contribuírem com que este sonho fosse possível. Sei que têm orgulho em quem sou hoje e que continuam comigo, embora já não presentes na minha vida. Ao meu tio Jorge, à minha tia Isaura e ao Jorge por terem tornado possível uma experiência tão única que jamais imaginei alcançar e que guardarei para sempre comigo. Ser-vos-ei eternamente grata.

À Ana João, à Cati, à Naia e à Ana. Nunca conseguirei exprimir em palavras o quão importantes são para mim. Obrigada pelas reflexões de vida e pela familiaridade e conforto que conseguiam pôr em tudo o que faziam. A vocês, “migas”!

À Maria, pela boa energia que trouxe com ela, por todas as gargalhadas, conversas profundas e artes manuais. A ti, Mary Boo.

À Chiqui, à Inês e ao João por serem família na Covilhã, por, ainda que sem perceberem, me ajudarem a continuar nesta caminhada. Ao Graças, pela integração e pela boa disposição.

A todos, o meu muito obrigada.

**Folha em branco**

## Resumo

**Introdução:** O ácido tranexâmico é um antifibrinolítico amplamente utilizado para controlo de hemorragia. Entre as mortes por trauma, a hemorragia é a causa potencialmente evitável mais comum. Devido à ampla utilização do ácido tranexâmico e dos resultados comprovados no restabelecimento da hemostasia na hemorragia em intervenções cirúrgicas, foi estabelecido um paralelismo, colocando a hipótese de que este poderia ter utilidade no trauma. Assim sendo, o ácido tranexâmico é um dos antifibrinolíticos mais estudados para controlo de hemorragia em contexto de trauma. Apesar de existirem vários estudos que comprovam a sua eficácia e segurança no contexto pré-hospitalar, existem alguns estudos que argumentam que o uso precoce de ácido tranexâmico não traz benefícios e que poderá estar associado a efeitos adversos como eventos tromboembólicos. Este poderá levar a um aumento relativo dos fatores de coagulação e, se os fatores pró-coagulantes predominarem, há um risco acrescido de eventos tromboembólicos.

**Objetivo:** O objetivo desta revisão sistemática é avaliar a segurança do uso pré-hospitalar do ácido tranexâmico em doentes com trauma, principalmente a ocorrência de eventos tromboembólicos. Esta revisão sistemática propõe-se ainda a avaliar a ocorrência de outros eventos adversos associados ao uso do TXA.

**Métodos:** Esta revisão sistemática foi realizada de acordo com as *Guidelines* PRISMA 2020. A pesquisa foi conduzida nas bases de dados PubMed, Web of Science e ScienceDirect, utilizando a estratégia de pesquisa PICO. Foram incluídos artigos científicos originais de estudos experimentais e observacionais com grupo controlo, prospetivos ou retrospectivos, revistos por pares, publicados em língua portuguesa ou inglesa e que tivessem como *outcome* primário ou secundário eventos tromboembólicos, trombose venosa profunda, tromboembolismo pulmonar, síndrome coronário agudo ou acidente vascular cerebral. Foram incluídos artigos com participantes com idades iguais ou superiores a 15 anos de idade que receberam ácido tranexâmico na emergência pré-hospitalar por lesões traumáticas.

**Resultados:** Dois estudos mostraram uma maior incidência de eventos tromboembólicos no grupo de intervenção, mas nenhum apresentou diferenças estatisticamente significativas. A maioria dos estudos mostrou uma maior incidência de tromboes venosas no grupo de intervenção, mas apenas um estudo evidenciou aumento significativo, em especial o subgrupo que recebeu transfusão maciça. Quatro estudos

mostraram uma maior incidência de eventos tromboembólicos arteriais no grupo de intervenção, no entanto nenhuma estatisticamente significativa.

Dois estudos mostraram uma maior incidência de convulsões no grupo de intervenção, enquanto outro mostrou uma maior incidência de convulsões no grupo controle. No entanto, nenhuma diferença foi estatisticamente significativa.

A mortalidade global foi menor no grupo de intervenção em sete estudos e quatro deles apresentaram uma redução estatisticamente significativa. A mortalidade nas primeiras 24 horas após trauma foi menor no grupo de intervenção em quatro estudos, mas apenas um apresentou uma diminuição estatisticamente significativa. As mortalidades às 6 e às 12 horas após trauma foram ambas estatisticamente menores no grupo de intervenção em dois estudos.

**Conclusão:** A administração pré-hospitalar do ácido tranexâmico em pacientes com trauma parece ser segura e benéfica, sem evidência significativa de aumento de tromboembólicos ou de convulsões. Além disso, confirmou-se a sua eficácia na redução da mortalidade. No entanto, evidencia-se a necessidade de mais estudos para uma melhor compreensão dos possíveis efeitos adversos do ácido tranexâmico em contexto pré-hospitalar.

## Palavras-chave

Ácido tranexâmico; Tromboembolismo; Efeitos adversos; Medidas de segurança.

**Folha em branco**

## Abstract

**Introduction:** Tranexamic acid is an antifibrinolytic widely used for hemorrhage control. Among trauma-related deaths, hemorrhage is the most common potentially preventable cause. Due to the extensive use of tranexamic acid and its proven results in restoring hemostasis in bleeding during surgical interventions, a parallelism was established, hypothesizing that it could be useful in trauma. Thus, tranexamic acid is one of the most studied antifibrinolytics for hemorrhage control in the context of trauma. Although there are several studies proving its effectiveness and safety in the pre-hospital setting, some studies argue that early use of tranexamic acid does not bring benefits and may be associated with adverse effects such as thromboembolic events. This could lead to a relative increase in coagulation factors, and if pro-coagulant factors predominate, there is an increased risk of thromboembolic events.

**Objective:** The objective of this systematic review is to evaluate the safety of pre-hospital use of tranexamic acid in trauma patients, mainly the occurrence of thromboembolic events. This systematic review also aims to assess the occurrence of other adverse events associated with TXA use.

**Methods:** This systematic review was conducted according to the PRISMA 2020 *guidelines*. The search was conducted in the PubMed, Web of Science, and ScienceDirect databases using the PICO search strategy. Original scientific articles from experimental and observational studies with control groups were included, prospective or retrospective, peer-reviewed, published in Portuguese or English, and that had thromboembolic events, deep venous thrombosis, pulmonary embolism, acute coronary syndrome, or stroke as primary or secondary outcomes. Articles included had participants aged 15 years or older, who received tranexamic acid in pre-hospital emergency care for traumatic injuries.

**Results:** Two studies showed a higher incidence of thromboembolic events in the intervention group, but none showed statistically significant differences. Most studies showed a higher incidence of venous thromboses in the intervention group, but only one study showed a significant increase, especially in the subgroup that received massive transfusion. Four studies showed a higher incidence of arterial thromboembolic events in the intervention group, however, none were statistically significant.

Two studies showed a higher incidence of seizures in the intervention group, while another showed a higher incidence of seizures in the control group. However, no difference was statistically significant.

Overall mortality was lower in the intervention group in seven studies, and four of them showed a statistically significant reduction. Mortality within the first 24 hours after trauma was lower in the intervention group in four studies, but only one showed a statistically significant decrease. Mortality at 6 and 12 hours after trauma was both statistically lower in the intervention group in two studies.

**Conclusion:** Pre-hospital administration of tranexamic acid in trauma patients appears to be safe and beneficial, with no significant evidence of increased thromboembolic events or seizures. Additionally, its effectiveness in reducing mortality was confirmed. However, more studies are needed for a better understanding of the potential adverse effects of tranexamic acid in the pre-hospital setting.

## Keywords

Tranexamic acid; Thromboembolism; Adverse effects; Security measures.

**Folha em branco**

# Índice

1. Introdução .....	1
2. Métodos .....	3
3. Resultados .....	8
4. Discussão .....	17
5. Conclusão.....	21
6. Referências bibliográficas.....	22
7. Apêndices.....	26

**Folha em branco**

## **Lista de Figuras**

Figura 1 – Fluxograma PRISMA.

**Folha em branco**

## **Lista de Tabelas**

Tabela 1 – Características dos estudos incluídos e da intervenção.

Tabela 2 – Características dos participantes dos estudos incluídos.

Tabela 3 – Resultados apresentados pelos estudos selecionados.

Tabela 4 – Informação geral da extração de dados.

Tabela 5 – Características dos estudos.

**Folha em branco**

## Lista de Acrónimos

ADAC	<i>Allgemeiner Deutscher Automobil-Club</i>
AIS	Escala abreviada de lesão
AVC	Acidente Vascular Cerebral
BO	Bloco Operatório
bpm	Batimentos por minuto
cpm	Ciclos por minuto
CRASH-2	<i>Clinical Randomization of an Antifibrinolytic in Significant Hemorrhage-2</i>
EV	Endovenoso(a)
FC	Frequência Cardíaca
FR	Frequência Respiratória
GRP	Gabinete de Relações Públicas
Hb	Hemoglobina
HIC	Hemorragia Intracraniana
HR	<i>Hazard Ratio</i>
INR	<i>International Normal Ratio</i>
IO	Intraósseo(a)
IQ	Iara Queirós (autor principal)
LY30	Porcentagem do coágulo lisado ao fim de 30 minutos
MT	Transfusão Maciça
NS	Não significativo para esta revisão sistemática
OMS	Organização Mundial de Saúde
OR	<i>Odds Ratio</i>
PAS	Pressão Arterial Sistólica
PFC	Plasma Fresco Congelado
PRISMA	<i>Preferred Reporting Items for Systematic reviews and Meta-Analyses</i>
RCP	Reanimação cardio-pulmonar
RCT	Ensaio Clínico Randomizado
RQP	Rita Queirós Pereira (co-autor)
RR	Risco Relativo
SCA	Síndrome Coronária Aguda
SE	Sala de Emergência
UBI	Universidade da Beira Interior
TC	Tomografia computadorizada
TCE	Traumatismo crânio-encefálico
TEP	Tromboembolismo Pulmonar
TR-DGU	TraumaRegister DGU®
TVP	Trombose Venosa Profunda
TXA	Ácido Tranexâmico
UCE	Unidade de concentrado eritrocitário
UCI	Unidade de Cuidados Intensivos



**Folha em branco**



## 1. Introdução

O ácido tranexâmico demonstrou, no estudo CRASH-2, uma redução significativa da mortalidade ao ser administrado precocemente no trauma, pelo que foi incluído nas *guidelines* de tratamento do trauma (1). Contudo, permanecem algumas reservas quanto à segurança da sua administração de forma generalizada e aos riscos acrescidos do seu uso de forma indiscriminada.

O trauma é uma das principais causas de morte e de incapacidade a nível mundial, sendo responsável por cerca de 4 milhões de mortes no ano de 2019, o que representa 7,65% das mortes a nível mundial (2). Entre as mortes por trauma, a hemorragia é a causa potencialmente evitável mais comum, representando 40% das mortes relacionadas ao trauma (3,4). Assim sendo, a procura e o desenvolvimento de fármacos para um controlo da hemorragia eficaz e seguro são fundamentais. O tratamento médico da hemorragia traumática engloba, fundamentalmente, a transfusão de hemoderivados e a administração de antifibrinolíticos, sendo o ácido tranexâmico um dos mais estudados nestas situações.

O ácido tranexâmico (TXA) é um derivado sintético do aminoácido lisina presente na fibrina que, pelas suas semelhanças com o aminoácido de lisina, se consegue ligar aos locais de ligação da lisina na molécula de plasminogénio. Ao ligar-se nesses locais de ligação no plasminogénio impede a lisina presente na fibrina de se ligar, o que impede a transformação do plasminogénio em plasmina. Ao inibir a formação de plasmina, não permite que ocorra a fibrinólise, daí a denominação do TXA como antifibrinolítico, e, conseqüentemente, não ocorre degradação da fibrina, do fibrinogénio, do fator V e do fator VIII, aumentando, relativamente, estes componentes no sangue e, portanto, promovendo a coagulação e a hemostase (5,6).

Assim, pelo seu efeito antifibrinolítico, o TXA é amplamente utilizado para prevenção de complicações por hemorragia, num vasto leque de indicações clínicas, tais como, hemorragia uterina, hemorragia no pós-parto, cirurgias e distúrbios hemostáticos (7).

Devido à ampla utilização do ácido tranexâmico e dos resultados comprovados no restabelecimento da hemostasia na hemorragia em intervenções cirúrgicas, foi estabelecido um paralelismo, colocando a hipótese de que este poderia ter utilidade no trauma. Deste modo, *Roberts et al.* (1) realizaram um ensaio clínico randomizado e controlado, denominado *Clinical Randomization of an Antifibrinolytic in Significant Hemorrhage-2* (CRASH-2), que pretendia testar a eficácia do TXA em pacientes com hemorragia no contexto de trauma. Este estudo multicêntrico incluiu cerca de 20.000 doentes com lesão traumática e demonstrou que o TXA está associado a uma diminuição da mortalidade por trauma quando administrado precocemente (até 3 horas após a lesão) e que não está associado a um aumento significativo dos efeitos adversos (1). Após este estudo diversos outros estudos semelhantes foram realizados, permitindo assegurar a eficácia do TXA no ambiente pré-hospitalar. Assim, sendo o TXA um

medicamento facilmente acessível, barato e de fácil administração, este foi incluído na lista de medicamentos essenciais pela OMS. Além disso, sendo comprovada a sua eficácia na redução da mortalidade em pacientes com hemorragia por lesão traumática, a administração de TXA no contexto pré-hospitalar foi incluída nas *guidelines* de trauma de vários países, tal como em Portugal foi incluída na orientação técnica nº 29 do Departamento de Emergência Médica - Abordagem do adulto vítima de trauma com suspeita/confirmação de choque hemorrágico (8,9).

Contudo, apesar de existirem vários estudos que comprovam a eficácia e segurança da administração de TXA no contexto pré-hospitalar, existem alguns estudos que argumentam que o uso precoce de TXA não traz benefícios e que poderá estar associado a efeitos adversos como eventos tromboembólicos (10). Ora, como na toma de qualquer fármaco, existem riscos associados à sua utilização e estes são dependentes de vários fatores. No caso do TXA, este poderá levar a um aumento relativo dos fatores de coagulação, tal como descrito previamente. Se os fatores pró-coagulantes predominarem através do bloqueio da degradação da fibrina promovida pelo TXA, há um risco acrescido de eventos tromboembólicos (11). Além disso, o TXA poderá estar associado a outros efeitos adversos como náuseas, vômitos, cefaleias, convulsões, hipotensão e reações de hipersensibilidade (12). Torna-se, portanto, crucial procurar reunir, comparar e uniformizar a informação existente na literatura científica acerca dos efeitos do TXA. Com esse propósito, procuro com esta revisão sistemática reunir num único documento quais os riscos de eventos tromboembólicos resultantes da sua administração.

### **Objetivo:**

O objetivo desta revisão sistemática é avaliar a segurança do uso pré-hospitalar do ácido tranexâmico em doentes com trauma, principalmente a ocorrência de eventos tromboembólicos. Esta revisão sistemática propõe-se ainda a avaliar a ocorrência de outros eventos adversos associados ao uso do TXA.

### **Questão de pesquisa (de acordo com o método PICO):**

Qual o risco de ocorrência de eventos tromboembólicos após a administração de TXA em contexto pré-hospitalar em doentes com trauma?

## 2. Métodos

Por forma a garantir a qualidade da pesquisa, esta revisão sistemática foi realizada de acordo com as *Guidelines* PRISMA 2020 (*Preferred Reporting Items for Systematic reviews and Meta-Analyses*)(13).

### **Critérios de inclusão e exclusão**

Nesta revisão sistemática, foram incluídos estudos com as seguintes características:

#### Tipo de estudos

Foram incluídos neste trabalho artigos científicos originais de estudos experimentais e observacionais com grupo controlo, prospetivos ou retrospectivos, revistos por pares.

Revisões sistemáticas, revisões de literatura, séries de casos, casos clínicos, literatura cinzenta, protocolos, artigos de opinião e resumos de conferências não foram incluídos. Foram ainda excluídos artigos em que o texto completo não estivesse disponível.

#### Tipo de participantes

Foram incluídos artigos com participantes com idades iguais ou superiores a 15 anos de idade abordados na emergência pré-hospitalar por lesões traumáticas.

Foram excluídos artigos realizados com participantes de faixa etária pediátrica ou realizados em animais.

Não foram considerados relevantes para inclusão ou exclusão da revisão os antecedentes médico-cirúrgicos dos participantes dos estudos.

#### Tipo de intervenção

A intervenção investigada consiste na administração de ácido tranexâmico em contexto pré-hospitalar, em qualquer dose ou via de administração. Os estudos incluídos usam como grupo controlo a administração de outros procedimentos hemostáticos, a administração de placebo ou a ausência de intervenção.

Nas situações em que não era especificado no artigo o local de administração (pré ou intra-hospitalar) admitiu-se a administração pré-hospitalar quando a administração de ácido tranexâmico ocorreu num prazo máximo de até 1 hora após o trauma.

Não foram considerados estudos com administração do TXA *in vitro* por não se verificar o contexto pré-hospitalar pretendido.

#### Tipo de *outcomes*

Foram incluídos estudos que avaliassem eventos tromboembólicos do uso do ácido tranexâmico. Assim, os estudos incluídos deveriam ter como *outcome* primário ou

secundário, pelo menos, um dos seguintes: eventos tromboembólicos, trombose venosa profunda (TVP), tromboembolismo pulmonar (TEP), síndrome coronário agudo (SCA) ou acidente vascular cerebral (AVC).

#### Intervalo temporal

Não foi estabelecido um intervalo temporal para a inclusão ou exclusão de artigos, sendo considerados todos os artigos independentemente do ano de publicação.

#### Idioma

Apenas estudos publicados em língua portuguesa ou inglesa foram incluídos, pois eram idiomas comuns aos autores.

## Estratégia de pesquisa

#### Fontes de informação

A pesquisa foi conduzida nas bases de dados *PubMed*, *Web of Science* e *ScienceDirect*, utilizando a estratégia de pesquisa PICO (população - doentes com trauma; intervenção - administração de ácido tranexâmico; controlo - administração de outros procedimentos hemostáticos, a administração de placebo ou a ausência de intervenção; *outcomes* - eventos tromboembólicos).

#### Estratégia de busca

A data da última pesquisa foi no dia 1 de novembro de 2023, restringindo-se a artigos publicados até esta data. Foram utilizados os termos “tranexamic acid”, “trauma” e “thrombosis” ou derivados nas 3 bases de dados, sendo que foram combinadas através dos operadores booleanos AND e OR.

No caso da *PubMed*, a expressão introduzida na query box foi: *(tranexamic acid[Title/Abstract]) AND (thrombo\*[Title/Abstract]) AND (trauma\*[Title/Abstract])*. Na plataforma *Web of Science* foram introduzidos os termos resultando na combinação: *(TI=(tranexamic acid) OR AB=(tranexamic acid)) AND (TI=(trauma\*) OR AB=(trauma\*)) AND (TI=(thrombo\*) OR AB=(thrombo\*))*. Já na plataforma *ScienceDirect* a expressão de pesquisa no campo “Title, abstract or author-specified keywords” foi: *“tranexamic acid” AND (trauma OR traumatic) AND (thrombosis OR thromboembolism)*.

Nenhum filtro ou limite de pesquisa foi utilizado para a investigação nestas bases, uma vez que se pretendia obter o máximo de artigos elegíveis e isso poderia excluir alguns artigos erroneamente. Desta forma, foram analisados individualmente cada artigo para seriação segundo os critérios de elegibilidade deste estudo.

## Seleção de estudos

Após a pesquisa realizada de acordo com a estratégia de busca acima descrita foram identificados um total de 651 artigos das 3 plataformas pesquisadas (303 na *Pubmed*, 323 na *Web of Science* e 25 na *Science Direct*). Para eliminar artigos duplicados que pudessem coexistir nas várias plataformas, as listas de artigos identificadas foram submetidas à plataforma Rayyan<sup>®</sup>, permitindo a exclusão de 312 artigos duplicados.

A seleção dos artigos foi realizada por dois autores [Iara Queirós (IQ) e Rita Queirós Pereira (RQP)] em 3 fases, que avaliaram e selecionaram, independentemente, os artigos que cada um incluiria na pesquisa. Numa primeira fase os investigadores começaram por uma leitura dos títulos, sendo excluídos 183 artigos por não se adequarem ao tipo de artigo pretendido e 77 artigos por não se adequarem ao tema de investigação. Na segunda fase de seleção, foram lidos e analisados os resumos dos artigos científicos quanto à sua concordância com os critérios de elegibilidade deste estudo, tendo sido excluídos 6 artigos pelo critério idioma, 6 artigos pelo critério de tipo de intervenção e 30 artigos pelo critério tipo de participantes. Para a terceira fase de seleção, um total de 37 artigos foram selecionados para uma leitura integral, procedendo-se à avaliação da elegibilidade destes segundo os critérios de inclusão e exclusão, sendo excluídos 21 artigos por não apresentarem administração de TXA pré-hospitalar, 3 artigos por não se adequarem ao tema da revisão sistemática e 5 artigos por não se encontrarem disponíveis para acesso completo, selecionando-se 8 artigos para revisão. Adicionalmente, foram admitidos 3 artigos citados em estudos durante a sua leitura na íntegra. Destes 3, 1 artigo foi eliminado por não avaliar a administração de TXA no pré-hospitalar e 2 foram incluídos na revisão.

Por fim, selecionaram-se 10 artigos que cumpriam os critérios de inclusão e foram adicionados à revisão sistemática e submetidos a uma análise descritiva e qualitativa. O fluxograma (figura 1) apresenta de forma detalhada a estratégia usada na seleção dos estudos. As divergências foram resolvidas por consenso.

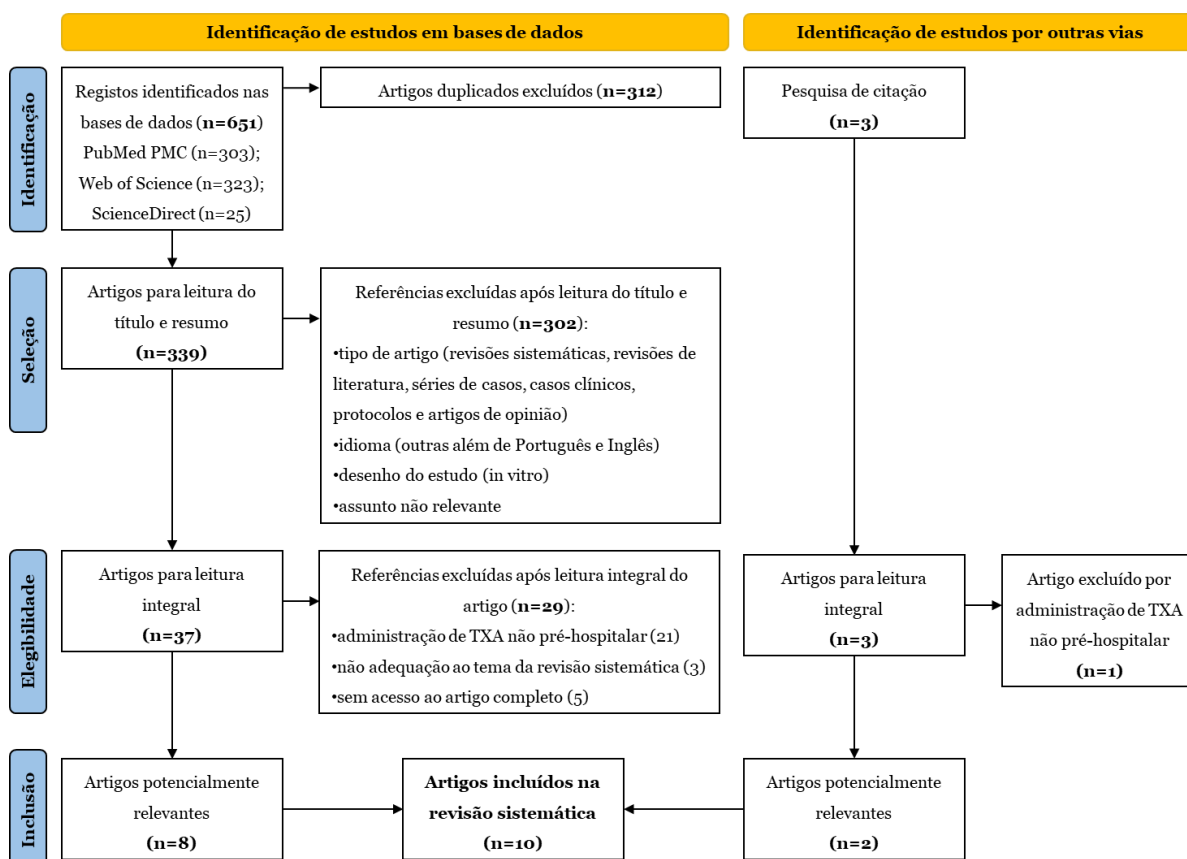


Figura 1. Fluxograma PRISMA.

## Variáveis

Os dados extraídos incluíram características do estudo (autores, ano, título, desenho, país, critérios de inclusão e exclusão, grupos do estudo e protocolo de intervenção), características da população (contexto, tamanho da amostra, idade e sexo) e medidas de resultados (eventos tromboembólicos, outros efeitos adversos e taxa de mortalidade).

Nos estudos em que se identificavam mais que um grupo de intervenção, como a administração intra-hospitalar de TXA, esses grupos foram identificados nas tabelas, mas considerados não significativos para esta revisão sistemática e, portanto, não descritos ou avaliados.

Tendo em conta que o objetivo desta revisão sistemática era avaliar a segurança do ácido tranexâmico na administração pré-hospitalar em doentes com trauma, mas principalmente, os eventos tromboembólicos, tais como, tromboembolismo venoso (TVP e TEP) e tromboembolismo arterial (SCA ou AVC) estes foram definidos como *outcomes* primários. Os resultados acerca de convulsões e mortalidade dos participantes foram estudados como *outcomes* secundários.

### Estratégia de recolha de informação

O formulário “*Data collection form of Cochrane (Cochrane Collaboration)*” foi adaptado para o pretendido nesta revisão sistemática e para a sua questão problema, permitindo a construção de um formulário eletrónico em Excel® com os vários dados a serem recolhidos (14).

Este formulário eletrónico em Excel foi preenchido para cada artigo considerado válido para a revisão sistemática após a sua leitura integral. Os dados foram extraídos por um autor (IQ) e verificados por um segundo autor (RQP). Foram recolhidas informações bibliográficas, características do estudo acerca da metodologia, dos participantes e dos resultados obtidos. As informações sobre os itens de dados extraídos são apresentadas no anexo XX.

### Estratégia de síntese e apresentação dos resultados

Os resultados obtidos serão analisados, apresentados de forma descritiva e avaliados qualitativamente, de forma a serem obtidas as conclusões desta revisão sistemática e obtida a resposta à questão de pesquisa.

### **3. Resultados**

Foram incluídos no total dez estudos nesta revisão sistemática para avaliar a segurança do TXA em doentes com trauma. Dos estudos incluídos, constam três ensaios clínicos randomizados (RCTs), cinco coortes retrospectivas e duas coortes prospetivas. Estes analisaram amostras de populações dos Estados Unidos da América, Canadá, Reino Unido, Países Baixos, Qatar, Alemanha e Austrália. Sete dos estudos foram conduzidos em múltiplos centros, abrangendo diversas instituições, enquanto três foram realizados num único centro.

Relativamente ao protocolo de intervenção, este consistia na administração endovenosa de 1g de TXA em bólus em sete artigos, 2g de TXA em bólus em dois artigos e um artigo sem algoritmo padronizado para as diferentes bases de resgate aéreo participantes, em que maioritariamente foi administrado 1g de TXA. Relativamente ao grupo controlo, quatro artigos utilizaram placebo e seis artigos utilizaram a ausência de intervenção. A Tabela 1 resume as principais características dos estudos incluídos.

**Tabela 1.** Características dos estudos incluídos e da intervenção.

Elementos identificativos		Metodologia				Protocolo de intervenção
ID do estudo	País de origem	Tipo de estudo	Desenho de estudo	Data de início-fim	Intervenção e Controlo	
Wafaisade et al. 2016(15)	Alemanha	Coorte retrospectivo	Multicêntrico (Base de dados ADAC e TR-DGU)	janeiro de 2012 a dezembro de 2014	TXA pré-hospitalar (A) Sem TXA pré-hospitalar (B)	Sem algoritmo padronizado (maioria 1g em bólus)
Gruen et al. 2023(16)	Internacional (Austrália, Nova Zelândia e Alemanha)	Ensaio clínico randomizado	Multicêntrico, duplo-cego	julho de 2014 a setembro de 2021	TXA pré-hospitalar (A) Placebo pré-hospitalar (B)	1 g em bólus
Harmer et al., 2022(17)	Internacional (Estados Unidos da América e Canadá)	Coorte retrospectivo de um ensaio clínico randomizado	Multicêntrico, duplo-cego	maio de 2015 a novembro de 2017	TXA pré-hospitalar em bólus (A) TXA pré-hospitalar em bólus e TXA intra-hospitalar em infusão (B) - NS Placebo pré-hospitalar em bólus e placebo intra-hospitalar em infusão por 8 h (C)	A: 2g em bólus
Guyette et al., 2021(18)	Pensilvânia	Ensaio clínico randomizado	Multicêntrico, duplo-cego	maio de 2015 a outubro de 2019	TXA em pelo menos uma fase (A) Placebo (B)	A1: 1 g em bólus
Imach et al., 2021(19)	Alemanha	Coorte retrospectivo	Multicêntrico (Banco de dados TraumaRegister DGU® (TR-DGU))	janeiro de 2015 a dezembro de 2019	TXA pré-hospitalar (A) Sem TXA pré-hospitalar (B)	A: 1g em bólus em pacientes com hemorragia abundante (segundo <i>guidelines</i> alemãs)

Wessem et al., 2022(20)	Holanda	Coorte prospetivo	Unicentro	novembro de 2013 a maio de 2021	TXA pré-hospitalar (A) Sem TXA pré-hospitalar (B)	1g em bólus
El-Menyar et al., 2020(21)	Qatar	Coorte retrospectivo	Multicêntrico (Banco de dados Qatar National Trauma Registry)	janeiro de 2017 a julho de 2018	TXA pré-hospitalar (A) Sem TXA pré-hospitalar (B)	1 g em bólus
Morrison et al., 2012(22)	Internacional (Reino Unido e Estados Unidos da América)	Coorte retrospectivo	Unicentro	janeiros de 2009 a dezembro de 2010	Grupo TXA (A) e Grupo TXA MT (A-MT) Grupo sem TXA (B) e Grupo sem TXA MT (administração de > 10 UCE em 24h; B-MT)	1g em bólus (repetido conforme indicação médica)
Rowell et al., 2020(23)	Internacional (Estados Unidos da América e Canadá)	Ensaio clinico randomizado	Multicêntrico duplo-cego	maio de 2015 a novembro de 2017	TXA pré-hospitalar, seguido de TXA intra-hospitalar (A) - NS TXA pré-hospitalar, seguido de placebo intra-hospitalar (B) Placebo no pré-hospitalar, seguido de placebo intra-hospitalar (C)	B: 2g em bólus
Wessem & Luke, 2021(24)	Países Baixos	Coorte prospetivo	Unicentro	novembro 2013 a novembro 2020	TXA pré-hospitalar (A) Sem TXA pré-hospitalar (B)	1g em bólus

Legenda: TXA -Ácido Tranexâmico; NS - Não significativo para esta revisão sistemática.

Relativamente às características dos participantes em estudo, o número de participantes nas amostras dos distintos estudos oscilou entre 204 e 4550 indivíduos, com uma faixa etária média entre 23,7 e 49 anos. A maioria dos participantes em todos os estudos era do sexo masculino. Nos estudos incluídos, os grupos de intervenção e controlo foram semelhantes entre si, o que permitia a comparação dos resultados.

**Tabela 2.** Características dos participantes dos estudos incluídos.

ID do estudo	Participantes			
	Contexto	Número de participantes	Idade média	Sexo
Wafaisade et al. 2016(15)	Civil	516 A: 258 B: 258	42 A: 43±19 B: 41±18	Masculino 374 (72.5%) A: 187 (72.5%) B: 187 (72.5%)
Gruen et al. 2023(16)	Civil	1300 A: 657 B: 643	44.2 A: 44.1±19.7 B: 44.2±18.9	Masculino 918 A: 459 (69.9%) B: 459 (71.4%)
Harmer et al., 2022(17)	Civil	395 A: 143 B: 124 - NS C: 128	A: 35 B: 37,5 - NS C: 36	Masculino 289 (73.2%) A: 106 (74.1%) B: 94 (75.8%) - NS C: 89 (69.5%)
Guyette et al., 2021(18)	Civil	903 A: 447 B: 456	42 A: 41 B: 42	Masculino 668 (74%) A: 327 (73,2) B: 341 (74,8)
Imach et al., 2021(19)	Civil	4550 A: 2275 B: 2275	47,6 A: 47,6 B: 47,5	Masculino 3367 (74%) A: 1679 (73,8%) B: 1688 (74,2%)
Wessem et al., 2022(20)	Civil	234 A: 120 B: 114	49 A: 42 B: 53	Masculino 157 (67%) A: 80 (67%) B: 77 (68%)
El-Menyar et al., 2020(21)	Civil	204 A: 102 B: 102	31.5 A: 31.4 B: 31.5	Masculino 189 (93%) A: 98 (96.1%) B: 91 (89.2%) p=0.06*
Morrison et al., 2012(22)	Militar	896 A: 293 B: 603  231 A-MT: 125 B-MT: 196	23.7 A: 24.9 B: 23.1 A-MT: 23.8 B-MT: 22.9	Masculino 853 (95%) A: 285 (97.3%) B: 568 (94.2%) p=0,04*  A-MT: 123 (98.4%) B-MT: 190 (96.9%)
Rowell et al., 2020(23)	Civil	966 A: 312 - NS B: 345 C: 309	42 A: 39 - NS B: 40 C: 36	Masculino 715 (74%) A: 227 (73%) - NS B: 255 (74%) C: 233 (75%)
Wessem & Luke, 2021(24)	Civil	422 A: 207 B: 215	46 A: 40 B: 49	Masculino 298 (71%) A: 152 (73%) B: 146 (68%)

Legenda: NS - Não significativo para esta revisão sistemática.

## Eventos tromboembólicos

Relativamente ao nosso *outcome* primário, que visava a avaliação da incidência de eventos tromboembólicos, verificou-se que este foi avaliado de diferentes formas pelos vários estudos, sendo que nem todos avaliaram as trombozes arteriais e que as trombozes venosas foram avaliadas de diferentes formas. Os resultados dos *outcomes* apresentados por cada estudo é apresentado na tabela 3.

Dos artigos incluídos, sete abordaram a incidência de casos de quaisquer eventos tromboembólicos, sendo que apenas dois demonstraram maior incidência do número de casos no grupo de intervenção. No entanto, nenhum demonstrou diferenças estatisticamente significativas.

No caso das trombozes venosas, estas foram abordadas mais especificamente, avaliando a incidência de casos de TEP e TVP em seis artigos. Ao analisar especificamente a incidência de casos de TEP e TVP, a maior parte dos estudos apresenta uma maior incidência nos grupos de intervenção. Ainda assim, apenas Morrison, 2012 (22) evidenciaram aumento significativo no número de casos de TEP ( $p=0.001$ ) e de TVP ( $p=0.001$ ) nos grupos de intervenção, com 8 casos de TEP no grupo de intervenção (2.7%) e 2 casos de TEP no grupo controlo (0.3%) e com 7 casos de TVP no grupo de intervenção (2.4%) e 1 casos de TVP no grupo controlo (0.2%). Morrison, 2012 (22) fizeram ainda a análise de um subgrupo de participantes com que receberam transfusão maciça (MT), isto é, que receberam 10 ou mais UCE em 24h. Também neste subgrupo se verificou maior número de trombozes venosas, no entanto, apenas se verificou aumento significativo de TEP ( $p=0.01$ ), com 4 casos no grupo de intervenção (2.7%) e 2 casos no grupo controlo (0.3%).

No caso das trombozes arteriais, a incidência de EAM e de AVC é avaliada em quatro dos dez artigos incluídos. Relativamente à incidência destes eventos, todos encontram maior número de casos nos grupos de intervenção, no entanto, não se verificou evidência estatisticamente significativa em nenhum dos estudos para nenhum dos eventos.

## Convulsões

A incidência de convulsões foi analisada em três estudos. Rowell et al., 2020 (23) e Harmer et al., 2022 (17) apresentaram maior número de casos no grupo de intervenção com TXA pré-hospitalar em relação ao controlo. Por outro lado, Guyette et al., 2021 (18) apresentaram maior número de casos de convulsões no grupo controlo do que no grupo de intervenção. Todavia, nenhuma diferença se revelou estatisticamente significativa em nenhum dos estudos.

## Mortalidade

A mortalidade será abordada na sua globalidade e, posteriormente, serão avaliadas também a mortalidade às 6, 12 e 24 horas após a lesão. De salientar que, pela existência de artigos que não

apresentam a mortalidade geral, mas avaliam a mortalidade aos 28 ou 30 dias e pela necessidade de uniformizar a análise dos dados para este *outcome*, a mortalidade geral e a mortalidade aos 28 e 30 dias foram combinados num único *outcome* denominado mortalidade global.

No que se refere à mortalidade global, verificou-se uma maior incidência da mortalidade no grupo controlo em sete artigos, menor incidência da mortalidade no grupo controlo em dois artigos e igual incidência da mortalidade em um artigo. Contudo, apenas se verificou uma diferença estatisticamente significativa em quatro artigos, sendo que todos eles demonstraram uma redução significativa da mortalidade no grupo com administração de TXA pré-hospitalar. Gruen et al. 2023 (16) referem 139 mortes (21.8%) no grupo controlo e 113 mortes (17.3%) no grupo de intervenção (HR= 0.79 (0.63 a 0.99) 95% IC). Guyette, 2021 (18) demonstraram uma redução significativa da mortalidade nos subgrupos de pacientes com administração de TXA até 1h após a lesão traumática ( $p < 0,002$ ) e de pacientes com choque hemorrágico grave pré-hospitalar que receberam TXA ( $p < 0,003$ ). Morrison et al., 2012 (22) demonstraram redução significativa da mortalidade em ambos os grupos de intervenção, quer fosse administrada ou não transfusão maciça, com 603 mortes (23.9%) no grupo controlo e 264 mortes (17.4%) no grupo de intervenção ( $p = 0.03$ ) e com 196 mortes (28.1%) no grupo controlo com transfusão maciça e 125 mortes (14.4%) no grupo de intervenção com transfusão maciça ( $p = 0.004$ ). Rowell et al., 2020 (23) verificaram, na análise do subgrupo de doentes com hemorragia intracraniana, uma redução significativa da mortalidade no grupo de intervenção em relação ao grupo controlo (OR= 0.50 (0.26 a 0.95) 95% IC).

A mortalidade nas primeiras 24h após a lesão foi avaliada em quatro dos dez artigos incluídos nesta revisão sistemática. A redução da incidência da mortalidade nos grupos de intervenção foi aparente em todos eles, ainda assim, apenas Gruen et al. 2023 (16) apresentaram uma redução estatisticamente significativa da mortalidade no grupo de intervenção (HR=0.69 (0.51 a 0.94) (IC 95%)).

A mortalidade após as 6h e às 12h de lesão foi analisada em dois dos dez artigos em estudo. Também nestas se verificou, em ambos os tempos, uma redução da incidência de mortes nos grupos de intervenção dos dois artigos. A redução da mortalidade 6h e às 12h após a lesão nos grupos de intervenção foi estimativamente significativa em ambos os estudos, Wafaisade et al. 2016 (15) ( $p = 0.002$  e  $p < 0.001$ , respetivamente) e Imach et al., 2021 (19) ( $p = 0,04$  e  $p = 0.045$ , respetivamente).

**Tabela 3.** Resultados apresentados pelos estudos selecionados.

ID do estudo	Resultados/Outcome data								
	Eventos Tromboembólicos				Mortalidade				Convulsões
	Totalidade	TEP	TVP	Tromboses arteriais	6h	12h	24h	Global	
Wafaisade et al., 2016(15)	A: 4 (5.6%) B: 10 (8.3%) p= 0.58	Não avaliado	Não avaliado	Não avaliado	A: 5 (1.9%) B: 24 (9.3%) <b>p&lt;0.001**</b>	A: 9 (3.5%) B: 28 (10.9%) <b>p=0.002**</b>	A: 15 (5.8%) B: 32 (12.4%) <b>p=0.01**</b>	A: 36 (14.0%) B: 42 (16.3%) p=0.54	Não avaliado
Gruen et al., 2023 (16)	Não avaliado	A: 43 (6.5%) B: 45 (7.0%) HR (IC 95%) 0.93 (0.62 a 1.40)	A: 100 (15.2%) B: 80 (12.5%) HR (IC 95%) 1.22 (0.93 a 1.60)	EAM A: 8 (1.2%) B: 4 (0.6%) HR (IC 95%) 1.95 (0.59–6.45)  AVC A: 19 (2.9%) B: 14 (2.2%) HR (IC 95%) 1.32 (0.67 a 2.62)	Não avaliado	Não avaliado	A: 64 (9.7%) B: 90 (14.1%) HR (IC 95%) <b>0.69 (0.51 a 0.94)</b>	A: 113 (17.3%) B: 139 (21.8%) HR (IC 95%) <b>0.79 (0.63 a 0.99)</b>	Não avaliado
Harmer et al., 2022 (17)	15 (3.8%) A: 6 (4.2%) B: 3 (2.4%) - NS C: 6 (4.7%) RR (IC 95%) A vs C: 0.90 (0.30 a 2.72)	6 (1.5%) A: 3 (2.1%) B: 2 (1.6%) - NS C: 1 (0.8%) RR (IC 95%) A vs C: 2.69 (0.28 a 25.17)	2 (0.5%) A: 1 (0.7%) B: 0 - NS C: 1 (0.8%) RR (IC 95%) A vs C: 0.90 (0.06 a 14.18)	EAM 3 (0.8%) A: 2 (1.4%) B: 1 (0.8%) - NS C: 0 RR (IC 95%) A vs C: 4.42 (0.21 a 91.18)  AVC 7 (1.4%) A: 2 (2.1%) B: 0 - NS C: 5 (3.9%) RR (IC 95%) A vs C: 1.78 (0.16 a 19.40)	Não avaliado	Não avaliado	Não avaliado	6 (1.6%) A: 4 (2.9%) B: 2 (1.6%) - NS C: 0 RR (IC 95%) A vs C: 7.81 (0.42 a 143.70)	12 (3%) A: 9 (6.3%) B: 0 - NS C: 3 (2.3%) RR (IC 95%) A vs C: 2.59 (0.71 a 9.35)

Guyette et al., 2021 (18)	Não avaliado	A: 13 (2.9) B: 7 (1.5) p(ajs)= 0.78	A: 12 (2.7) B: 7 (1.5) p(ajs)= 0.83	AVC: A: 1 (0.2%) B: 4 (0.9%) p>0.05  EAM: A: 1 (0.9%) B: 0 p>0.05	Não avaliado	Não avaliado	Não avaliado	Global A: 36 (8%) B: 45 (10%) p>0.05  Bólus pré-hospitalar <1h após a lesão: A: 4.6% B: 7.6% <b>p&lt; 0,002**</b>  Choque hemorrágico grave pré-hospitalar: A: 18.5% B: 35.5% <b>p&lt; 0,003**</b>	A: 5 (1.1) B: 7 (1.5) p(ajs)= 0.94
Imach et al., 2021 (19)	A: 139 (6,1%) B: 112 (4,9%) p=0,08	Não avaliado	Não avaliado	Não avaliado	A: 155 (6,8%) B: 208 (9,1%) <b>p=0,04**</b>	A: 239 (10,5%) B: 282 (12,4%) <b>p=0,045**</b>	A: 297 (13,1%) B: 333 (14,6%) p=0,122	A: 510 (22,4%) B: 524 (23%) p=0,620	Não avaliado
Wessem et al., 2022 (20)	13 (6%) A: 6 (5%) B: 7 (6%) p=0.78	Não avaliado	Não avaliado	Não avaliado	Não avaliado	Não avaliado	Não avaliado	57 (24%) A: 32 (27%) B: 25 (22%) p=0.45	Não avaliado
El-Menyar et al., 2020 (21)	6 A: 4 (3.9%) B: 2 (2%) p=0.40	5 A: 3 (2.9%) B: 2 (2%) p=0.70	3 A: 2 (2%) B: 1 (1%) p=0.50	Não avaliado	Não avaliado	Não avaliado	Não avaliado	55 A: 25 (24.5 %) B: 30 (29.4%) p=0.74	Não avaliado
Morrison et al., 2012 (22)	Não avaliado	A: 8 (2.7%) B: 2 (0.3%) <b>p=0.001**</b>  A-MT: 4 (2.7%) B-MT: 2 (0.3%) <b>p=0.01**</b>	A: 7 (2.4%) B: 1 (0.2%) <b>p=0.001**</b>  A-MT: 2 (1.6%) B-MT: 1 (0.5%) p=0.32	Não avaliado	Não avaliado	Não avaliado	896 A: 293 (9.6%) B: 603 (12.4%) p=0.20  321 A-MT: 125 (9.6%) B-MT: 196 (14.8%) p=0.17	867 A: 264 (17.4%) B: 603 (23.9%) <b>p=0.03**</b>  <b>321</b> A-MT: 125 (14.4%) B-MT: 196 (28.1%) <b>p=0.004**</b>	Não avaliado

Rowell et al., 2020(23)	74 (8%) A: 13 (4%) - NS B: 31 (9%) C: 30 (10%) RR (IC 95%) B vs C: 0.93 (0.58 a 1.51)	A: 3 (1%) - NS B: 6 (2%) C: 5 (2%) RR (IC 95%) B vs C: 1.07 (0.33 a 3.48)	A: 3 (1%) - NS B: 10 (3%) C: 9 (3%) RR (IC 95%) B vs C: 0.99 (0.41 to 2.42)	EAM A: 3 (1%) - NS B: 2 (1%) C: 1 (<1%) RR (IC 95%) B vs C: 1.79 (0.16 a 19.61)  AVC isquêmico A: 3 (1%) - NS B: 13 (4%) C: 10 (3%) RR (IC 95%) B vs C: 1.16 (0.52 a 2.61)	Não avaliado	Não avaliado	Não avaliado	Global 147 (16%) A: 53 (17%) - NS B: 41 (12%) C: 53 (17%) OR (IC 95%) B vs C: 0.64 (0.41 a 1.01)  Pacientes com HIC A: 45 (26%) - NS B: 35 (18%) C: 47 (27%) OR (IC 95%) <b>B vs C: 0.50 (0.26 a 0.95)</b>	29 (3%) A: 5 (2%) - NS B: 17 (5%) C: 7 (2%) RR (IC 95%) B vs C: 2.12 (0.89 a 5.05)
Wessem & Luke, 2021 (24)	32 (8) A: 12 (6) B: 20 (9) p=0,20	Não avaliado	Não avaliado	Não avaliado	Não avaliado	Não avaliado	Não avaliado	79 (19%) A: 39 (19%) B: 40 (19%) p=1,0	Não avaliado

Legenda: p(ajs) - valor de p ajustado; NS - Não significativo para esta revisão sistemática.

## 4. Discussão

Esta revisão sistemática estudou a evidência existente acerca da segurança do uso pré-hospitalar de TXA em doentes no contexto de trauma. Além disso, esta revisão sistemática foi mais abrangente do que as previamente realizadas devido ao surgimento de novos estudos realizados nesta área e à ausência de restrições relativamente ao tipo de estudos a incluir, pois pretendeu-se incluir o máximo de informação possível acerca deste tema. É de destacar a heterogeneidade dos estudos relativamente aos desenhos dos estudos, aos anos em que se realizaram e às características das populações, nomeadamente, locais geográficos abrangidos, contextos de trauma, tamanhos das amostras e faixas etárias abrangidas. Isto permite, por um lado, analisar o uso de TXA no pré-hospitalar em diversas situações e populações, contudo, por outro lado, dada a grande diversidade de desenhos dos estudos incluídos, os resultados devem ser analisados criticamente.

Dos dez artigos incluídos nesta revisão sistemática, apenas Morrison et al., 2012 (22) demonstraram aumento significativo do risco de trombozes venosas na administração pré-hospitalar de TXA, nomeadamente TEP ( $p=0.001$ ) e TVP ( $p=0.001$ ) na coorte geral e TEP ( $p=0.01$ ) na coorte que recebeu transfusão maciça (MT). No entanto, devem ter-se alguns fatores em consideração ao avaliar estes dados, como o facto de os participantes do grupo de intervenção apresentarem lesões mais graves que poderiam potenciar a maior incidência de eventos tromboembólicos e o facto de a população deste estudo ser muito reduzida para uma generalização dos dados. Por outro lado, o aumento desta incidência também pode ser explicado pela maior taxa de sobrevivência no grupo de intervenção, que apresentou uma redução relativa do risco de mortalidade de 27% na coorte geral e de 49% na coorte MT, resultando numa maior população predisposta a desenvolver eventos tromboembólicos.

Nenhum outro artigo demonstrou uma diferença estatisticamente significativa entre os grupos de intervenção e de controlo para o risco de eventos tromboembólicos.

Três estudos (16,18,23) concluem que, apesar das preocupações pelo potencial risco de complicações tromboembólicas a que a administração pré-hospitalar de TXA possa estar associada, e independentemente da frequência com que os eventos ocorrem nos diferentes grupos, não verificaram um aumento significativo de TEP, TVP ou trombozes arteriais no grupo de administração, não se podendo afirmar que o TXA aumente o risco de eventos tromboembólicos.

No entanto, outros dois estudos (15,17) não garantem esta independência entre a administração pré-hospitalar de TXA e o risco tromboembólico pois, embora sem aumentos estatisticamente significativos, admitem limitações que possam explicar estes resultados. Estas limitações incluem dados incompletos ou inconsistentes nos estudos retrospectivos e a ausência de

protocolos padronizados de colheita, pelo que nem todas as instituições rastrearam os eventos adversos ou não os rastrearam da mesma forma.

Numa revisão sistemática com meta-análise, Acharya et al, 2023 (25) demonstraram que o TXA administrado em contexto pré-hospitalar em pacientes traumáticos não está associado ao aumento do risco de eventos tromboembólicos, o que é concordante com as nossas conclusões. Por outro lado, numa outra revisão sistemática existente, Alhenaki et al, 2022 (26) não só referiram que a administração pré-hospitalar de TXA não está associada ao aumento do risco de eventos tromboembólicos, como diminuiu o risco da sua ocorrência. No entanto, os seus resultados não foram estatisticamente significativos.

No que diz respeito à ocorrência de convulsões após a administração pré-hospitalar do TXA foi avaliada apenas em três dos dez estudos incluídos nesta revisão sistemática (17,18,23) e nenhum demonstrou aumento significativo do risco de convulsão nestes pacientes. Harmer et al., 2022, (17) que estudaram retrospectivamente apenas os pacientes que receberam TXA pré-hospitalar e sem hemorragia intracraniana na TC de admissão ao hospital a partir da base de dados de um estudo principal, não verificaram aumento estatisticamente significativo de convulsões neste subgrupo de pacientes, concluindo que a administração de TXA a pacientes com suspeita de TCE antes da realização de exames de imagem é segura. No entanto, tal como foi acima referido, não havia protocolos padronizados para colheita de alguns dados de *outcomes* e as convulsões foram muitas vezes definidas pela observação de clínica sugestiva de convulsão e pela evidência de que os episódios fossem tratados eficazmente com terapêutica anticonvulsivante.

Rowell et al., 2020, (23) que avaliaram a existência de convulsões através da realização de eletroencefalogramas, referiram que, embora nenhuma diferença se tenha demonstrado estatisticamente significativa, se verificou um aumento de 1% na incidência de convulsões no subgrupo de intervenção dos pacientes com hemorragia intracraniana, relativamente ao grupo de intervenção com pacientes com ou sem hemorragia intracraniana, levantando a possibilidade desta intervenção aumentar o risco de convulsões em doentes com hemorragia intracraniana (HIC). No entanto, na ausência de evidência estatisticamente significativa, concluiu-se que a administração pré-hospitalar de TXA não aumenta o risco de convulsão em doentes com trauma. Para além disso, Acharya et al, 2023, (25) comprovaram na sua revisão sistemática e meta-análise que não houve aumento de risco de convulsões no uso de TXA pré-hospitalar em doentes com trauma, que é concordante com os nossos achados.

Relativamente à mortalidade global verificou-se uma diminuição significativa em quatro dos dez artigos incluídos. Gruen et al., 2023 (16) verificaram uma diminuição estatisticamente significativa no número de casos de morte no grupo de intervenção (HR= 0.79 (0.63–0.99 95% IC)), no entanto, a capacidade funcional ficava comprometida.

Guyette et al., 2021, (18) demonstraram que a administração de TXA num período inferior a 1h após a lesão permitia uma diminuição significativa da mortalidade global no grupo de

intervenção ( $p < 0,002$ ), o que não se verificava na mortalidade global do grupo de intervenção que não considerava o período de administração, sugerindo que o efeito do TXA no aumento de sobrevivência é acentuado quando administrado precocemente, isto é, no ambiente pré-hospitalar. Ainda verificaram uma diminuição significativa da mortalidade no grupo de intervenção ( $p < 0,003$ ) na análise do subgrupo de pacientes em choque hemorrágico grave pré-hospitalar, potenciando o seu benefício em pacientes com hemorragia ativa, tal como Morrison et al, 2012, (22) que demonstraram um benefício significativo numa população de pacientes com ferimentos de guerra. Já Rowel et al., 2020, (23) demonstraram um potencial benefício da administração de TXA no subgrupo de pacientes com HIC ao apresentar uma redução estatisticamente significativa da mortalidade neste subgrupo (OR=0.50 (0.26-0.95 95% IC)).

Embora os restantes estudos não tenham obtido uma redução estatisticamente significativa com a administração de TXA pré-hospitalar, a grande maioria dos estudos apresentou menor número de mortes no grupo de intervenção TXA que no grupo controlo. Nos estudos em que isto não se verificou e que revelaram maior número de casos de morte nos grupos de intervenção, estes valores foram justificados pela perda de seguimento dos pacientes no grupo controlo.

Os estudos Wafasisade et al. 2016 (15) e Imach et al. 2021 (19) avaliaram a mortalidade às 6, 12 e 24 horas e verificaram que, quanto mais precoce, maior era a diferença na incidência de mortalidade entre os grupos controlo e de intervenção e que estas taxas de mortalidade mais baixas logo após a administração de TXA podem ser explicadas pelos seus efeitos anti-inflamatórios, sublinhando a urgência de mais estudos para estudar este potencial benefício adicional. Portanto, concluíram que o uso pré-hospitalar de TXA apresenta uma significativa redução da mortalidade precoce, que se esbate com o aumento do tempo após a admissão. Para além da diminuição significativa da mortalidade global, Gruen et al. 2023 (16) observaram uma diminuição significativa da mortalidade às 24h (HR=0.69 (0.51 a 0.94 95% IC)). Já Morrison et al., 2012, (22) apenas observaram uma diminuição significativa da mortalidade global, sem diferenças significativas às 24h.

A generalização destes resultados poderá estar comprometida por algumas limitações desta revisão sistemática. A estratégia de pesquisa apenas incluiu literatura em Português e Inglês, o que poderá levar à exclusão de estudos acerca do tema que estejam noutras línguas e a um viés de publicação. Por outro lado, a inclusão de estudos observacionais, com vista à inclusão do maior número de informação acerca do tema, poderá levar a uma distorção dos resultados por viés de confusão devido à baixa validade interna destes estudos. Além disso, esta é uma revisão sistemática sem meta-análise, não tendo sido realizada a análise de vieses dos estudos incluídos. Adicionalmente alguns estudos não apresentavam as comorbilidades dos participantes e existiam diferentes doses e protocolos de administração de TXA e diferentes formas de avaliar os *outcomes* o que poderá ser uma potencial fonte de heterogeneidade e dificultar a comparação dos dados.

Por último, é de salientar que existem poucos estudos científicos realizados acerca do nosso tema. Não se conseguiram reunir mais de 10 estudos e estes foram pouco rigorosos na medição dos nosso *outcome* principal, pois este não era, nos estudos incluídos, o *outcome* principal e não existia um protocolo definido para avaliação deste *outcome*.

A mortalidade tem sido o foco da maioria dos estudos sobre a utilização do TXA no trauma, pelo que a avaliação dos efeitos adversos nesse contexto se encontra limitada. Reconhece-se que seria, também, importante uma abordagem que englobasse a medicação habitual e as comorbilidades do doente para avaliar qual o grupo de doentes que apresenta maior vantagem na administração deste fármaco. Seria vantajoso também uma abordagem ao timing de administração pré-hospitalar mais benéfico, já que, se verificou que alguns artigos abordam os benefícios da administração até 45 min ou 1h após lesão e que alcançaram resultados favoráveis.

## 5. Conclusão

A presente revisão sistemática abordou a segurança do ácido tranexâmico (TXA) em contexto pré-hospitalar para pacientes com trauma.

Esta revisão sistemática vem suportar a segurança da administração do TXA em contexto pré-hospitalar, pois a literatura existente não demonstrou que o TXA em contexto pré-hospitalar promovesse um aumento do risco tromboembólico e do risco de convulsões. Além disso, permitiu confirmar a eficácia da administração de TXA em contexto hospitalar ao apresentar vários estudos que demonstram uma redução significativa da mortalidade nos participantes que receberam TXA pré-hospitalar.

Apesar destas descobertas promissoras, a revisão aponta para limitações, como a escassez de estudos e a falta de padronização na medição dos *outcomes* principais. Destaca-se a necessidade de realização de estudos prospectivos e randomizados de elevada quantidade com grandes amostras e protocolos bem definidos para esclarecer a falta de evidência acerca da incidência de efeitos adversos na administração generalizada do TXA em contexto pré-hospitalar nos doentes com trauma.

Concluindo, a administração pré-hospitalar de TXA após trauma em pacientes semelhantes aos estudados parece ser benéfica, aumentando a sobrevivência e apresentando pouca evidência de aumento dos efeitos adversos.

## 6. Referências bibliográficas

1. Roberts I, Shakur H, Coats T, Hunt B, Balogun E, Barnetson L, et al. The CRASH-2 trial: a randomised controlled trial and economic evaluation of the effects of tranexamic acid on death, vascular occlusive events and transfusion requirement in bleeding trauma patients. *Health Technol Assess* [Internet]. 2013;17(10):79. Available from: <http://journalslibrary.nihr.ac.uk/hta/hta17100>
2. Roser M. Our World in Data. 2021. Causes of death globally: what do people die from? Available from: <https://ourworldindata.org/causes-of-death-treemap>
3. Hmidan Simsam M, Delorme L, Grimm D, Priestap F, Bohnert S, Descoteaux M, et al. Efficacy of high dose tranexamic acid (TXA) for hemorrhage: A systematic review and meta-analysis. *Injury* [Internet]. 2023;54(3):857–70. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0020138322009792>
4. Gruen RL, Brohi K, Schreiber M, Balogh ZJ, Pitt V, Narayan M, et al. Haemorrhage control in severely injured patients. *The Lancet* [Internet]. 2012;380(9847):1099–108. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0140673612612240>
5. Dunn CJ, Goa KL. Tranexamic Acid. *Drugs* [Internet]. 1999;57(6):1005–32. Available from: <https://doi.org/10.2165/00003495-199957060-00017>
6. De Vasconcellos SJDA, Do Nascimento-Júnior EM, De Aguiar Menezes MV, Mendes MLT, De Souza Dantas R, Martins-Filho PRS. Preoperative tranexamic acid for treatment of bleeding, edema, and ecchymosis in patients undergoing rhinoplasty a systematic review and meta-analysis. Vol. 144, *JAMA Otolaryngology - Head and Neck Surgery*. American Medical Association; 2018. p. 816–23.
7. Cai J, Ribkoff J, Olson S, Raghunathan V, Al-Samkari H, DeLoughery TG, et al. The many roles of tranexamic acid: An overview of the clinical indications for TXA in medical and surgical patients. Vol. 104, *European Journal of Haematology*. Blackwell Publishing Ltd; 2020. p. 79–87.
8. Alexandre Caldeira, António Gandra d’Almeida, Carlos Raposo, João Lourenço, João Melo Alves, Luís Cabral, et al. INEM. Portugal: INEM; 2023. p. 1–12 Abordagem do adulto vítima de trauma com suspeita/confirmação de choque hemorrágico. Available from: <chrome-extension://efaidnbmnnnibpcajpcglclefindmkaj/https://www.inem.pt/wp->

content/uploads/2023/07/OT.029-01.DEM\_.Abordagem-do-adulto-vitima-de-trauma-com-suspeita\_confirmacao-de-choque-hemorragico.pdf

9. Chevallier JL, Rojas Lazo R, Gartner B, Garcin S, Fehlmann CA, Darioli V. Emergency medicine: update 2020. *Rev Med Suisse* [Internet]. 2021 Jan;17(720-1):50-53. Available from: <http://europepmc.org/abstract/MED/33443831>
10. Meaidi A, Mørch L, Torp-Pedersen C, Lidegaard O. Oral tranexamic acid and thrombosis risk in women. *EClinicalMedicine* [Internet]. 2021;35:100882. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S2589537021001620>
11. Roberts I, ShakurStill H, Afolabi A, Akere A, Arribas M, Brenner A, et al. Effects of a highdose 24h infusion of tranexamic acid on death and thromboembolic events in patients with acute gastrointestinal bleeding (HALTIT): an international randomised, doubleblind, placebocontrolled trial. *The Lancet* [Internet]. 2020;395(10241):1927-36. Available from: [https://doi.org/10.1016/S01406736\(20\)308485](https://doi.org/10.1016/S01406736(20)308485)
12. Frank J. Dowd. xPharm: The Comprehensive Pharmacology Reference. 2007. Tranexamic Acid - an overview. Available from: <https://www.sciencedirect.com/topics/chemistry/tranexamic-acid>
13. Page MJ, McKenzie JE, Bossuyt PM, Boutron I, Hoffmann TC, Mulrow CD, et al. The PRISMA 2020 statement: an updated guideline for reporting systematic reviews. *BMJ* [Internet]. 2021;372. Available from: <https://www.bmj.com/content/372/bmj.n71>
14. Cochrane Effective Practice and Organisation of Care (EPOC). EPOC Resources for review authors. 2017. Data collection form. Available from: [epoc.cochrane.org/resources/epoc-specific-resources-review-authors](http://epoc.cochrane.org/resources/epoc-specific-resources-review-authors)
15. Wafaisade A, Lefering R, Bouillon B, Böhmer AB, Gäßler M, Ruppert M. Prehospital administration of tranexamic acid in trauma patients. *Crit Care*. 2016 May 12;20(1).
16. Gruen RL, Mitra B, Bernard SA, McArthur CJM, Burns B, Gantner DC, et al. Prehospital Tranexamic Acid for Severe Trauma. *New England Journal of Medicine* [Internet]. 2023 Jul 13;389(2):127-36. Available from: <http://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJMoa2215457>
17. Harmer JW, Dewey EN, Meier EN, Rowell SE, Schreiber MA. Tranexamic acid is not inferior to placebo with respect to adverse events in suspected traumatic brain injury patients not in shock with a normal head computed tomography scan: A retrospective study of a

- randomized trial. In: *Journal of Trauma and Acute Care Surgery*. Lippincott Williams and Wilkins; 2022. p. 98–105.
18. Guyette FX, Brown JB, Zenati MS, Early-Young BJ, Adams PW, Eastridge BJ, et al. Tranexamic Acid during Prehospital Transport in Patients at Risk for Hemorrhage after Injury: A Double-blind, Placebo-Controlled, Randomized Clinical Trial. *JAMA Surg*. 2021 Jan 1;156(1):11–20.
  19. Imach S, Wafaisade A, Lefering R, Böhmer A, Schieren M, Suárez V, et al. The impact of prehospital tranexamic acid on mortality and transfusion requirements: match-pair analysis from the nationwide German TraumaRegister DGU®. *Crit Care*. 2021 Dec 1;25(1).
  20. Wessel KJP, Jochems D, Leenen LPH. The effect of prehospital tranexamic acid on outcome in polytrauma patients with associated severe brain injury. *European Journal of Trauma and Emergency Surgery*. 2022 Jun 1;48(3):1589–99.
  21. El-Menyar A, Sathian B, Wahlen BM, Abdelrahman H, Peralta R, Al-Thani H, et al. Prehospital administration of tranexamic acid in trauma patients: A 1:1 matched comparative study from a level 1 trauma center. *American Journal of Emergency Medicine*. 2020 Feb 1;38(2):266–71.
  22. Morrison JJ, Dubose JJ, Rasmussen TE, Midwinter MJ. Military application of tranexamic acid in trauma emergency resuscitation (MATTERs) study. *Archives of Surgery*. 2012 Feb;147(2):113–9.
  23. Rowell SE, Meier EN, McKnight B, Kannas D, May S, Sheehan K, et al. Effect of Out-of-Hospital Tranexamic Acid vs Placebo on 6-Month Functional Neurologic Outcomes in Patients with Moderate or Severe Traumatic Brain Injury. *JAMA - Journal of the American Medical Association*. 2020 Sep 8;324(10):961–74.
  24. Wessel KJP van, Luke PHL. Does Liberal Prehospital and In-Hospital Tranexamic Acid Influence Outcome in Severely Injured Patients? A Prospective Cohort Study. *World J Surg* [Internet]. 2021;45. Available from: <https://doi.org/10.1007/s00268->
  25. Acharya P, Amin A, Nallamotu S, Riaz CZ, Kuruba V, Senthilkumar V, et al. Prehospital tranexamic acid in trauma patients: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. Vol. 10, *Frontiers in Medicine*. Frontiers Media SA; 2023.

26. Alhenaki A, Ali A, Kadir B, Ahmed Z. Pre-hospital administration of tranexamic acid in trauma patients: A systematic review and meta-analysis. Vol. 24, Trauma (United Kingdom). SAGE Publications Ltd; 2022. p. 185–94.

## 7. Apêndices

Tabela 4. Informação geral da extração de dados.

Informação geral da extração de dados			
ID	Autores	Título	Critérios de inclusão e exclusão
Wafaisade et al. 2016	Arasch Wafaisade, Rolf Lefering, Bertil Bouillon, Andreas B. Böhmer, Michael Gäbler, Matthias Ruppert, and TraumaRegister DGU	<i>Prehospital administration of tranexamic acid in trauma patients</i>	<p>CI:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Banco de dados do Serviço de Resgate Aéreo ADAC:</li> <li>- Paciente com trauma admitido</li> <li>- Admissão primária (diretamente do local da lesão e não transferidos de outro hospital)</li> <li>- Lesão crítica, definida como NACA IV avaliada pré-clinicamente (potencialmente fatal), NACA V (perigo eminente) ou NACA VI (paragem respiratória e/ou cardíaca)</li> <li>- Admissão em centro de trauma participante do TR-DGU</li> </ul> <p>Banco de dados TR-DGU:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Admissão primária (diretamente do local da lesão e não transferidos de outro hospital)</li> <li>- Tratamento num centro de trauma alemão (ou seja, exclusão de centros de trauma de outros países)</li> </ul>
Gruen et al. 2023	Russell L. Gruen, Biswadev Mitra, Stephen A. Bernard, Colin J. McArthur, Brian Burns, Dashiell C. Gantner, Marc Maegele, Peter A. Cameron, Bridget Dicker, Andrew B. Forbes, Sally Hurford, Catherine A. Martin, Stefan M. Mazur, Robert L. Medcalf, Lynnette J. Murray, Paul S. Myles, Sze J. Ng, Veronica Pitt, Stephen Rashford, Michael C. Reade, Andrew H. Swain, Tony Trapani e Paul J. Young. Ph.D.	<i>Prehospital Tranexamic Acid for Severe Trauma PATCH-Trauma</i>	<p>CI:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Pacientes adultos (idade <math>\geq 18</math> anos).</li> <li>- Lesão por qualquer mecanismo.</li> <li>- Pontuação de Coagulopatia de Trauma Grave (COAST) <math>\geq 3</math>.</li> <li>- Administração de ATX até 3 horas após a lesão e antes da admissão hospitalar</li> <li>- Pacientes transportados para um centro de trauma participante.</li> </ul> <p>CE:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Suspeita de gravidez.</li> <li>- Residentes de asilos.</li> <li>- Idade <math>&lt; 18</math> anos.</li> </ul>
Harmer, 2022	Jordan Harmer, Elizabeth N. Dewey, Eric N. Meier, Susan E. Rowell, Martin A. Schreiber	<i>Tranexamic acid is not inferior to placebo with respect to adverse events in suspected traumatic brain injury patients not in shock with a normal head computed</i>	<p>CI:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Suspeita de TCE devido a um mecanismo de lesão contuso ou penetrante</li> <li>- Pontuação ECG <math>\leq 12</math> antes da randomização e da administração de sedativos ou paralíticos</li> <li>- PAS <math>\geq 90</math> mmHg antes da randomização</li> <li>- Acesso intravenoso antes da chegada ao hospital</li> <li>- Idade estimada <math>\geq 15</math> anos</li> <li>- Transporte de emergência predeterminado para centros de trauma participantes</li> </ul>

		<i>tomography scan: A retrospective study of a randomized trial</i>	<p>CE:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- ECG de 3 com pupilas não reativas</li> <li>- Tempo estimado de lesão &gt;2h no início do bólus do medicamento do estudo</li> <li>- Tempo de lesão desconhecido</li> <li>- RCP antes da randomização</li> <li>- Queimaduras &gt; 20% da área total da superfície corporal</li> <li>- Pacientes sob custódia policial</li> <li>- Gravidez suspeita ou conhecida</li> <li>- Administração de TXA ou pró-coagulante antes da randomização</li> <li>- Indivíduos excluídos com base nas <i>guidelines</i> do conselho regulamentar local</li> </ul>
Guyette, 2021	Francis X. Guyette, Joshua B. Brown, Mazen S. Zenati, Barbara J. Early-Young, Peter W. Adams, Brian J. Eastridge, Raminder Nirula, Gary A. Vercruyse, Terence O'Keeffe, Bellal Joseph, Louis H. Alarcon, Clifton W. Callaway, Brian S. Zuckerbraun, Matthew D. Neal, Raquel M. Forsythe, Matthew R. Rosengart, Timothy R. Billiar, Donald M. Yealy, Andrew B. Peitzman, Jason L. Sperry, e STAAMP Study Group	<i>Tranexamic Acid During Prehospital Transport in Patients at Risk for Hemorrhage After Injury: A Double-blind, Placebo-Controlled, Randomized Clinical Trial (STAAMP)</i>	<p>CI:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Pacientes lesionados em risco de hemorragia transportados do local ou transferidos de um departamento de emergência externo para um local participante até 2h após a lesão</li> <li>- Pelo menos 1 episódio de hipotensão (PAS ≤ 90 mm Hg) ou taquicardia (FC ≥ 110 batimentos por minuto) antes da chegada a um centro participante</li> </ul> <p>CE:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Idade superior a 90 anos ou inferior a 18 anos</li> <li>- Falta de acesso intravenoso ou intraósseo</li> <li>- Queda isolada da posição em pé</li> <li>- Lesão medular cervical documentada</li> <li>- Prisão ou gravidez conhecida</li> <li>- Paragem cardiorespiratória superior a 5 minutos por trauma</li> <li>- Lesão cerebral penetrante</li> <li>- Afogamento isolado ou enforcamento</li> <li>- Objeção ao estudo expressa no local</li> <li>- Uso de uma pulseira de cancelamento de estudo STAAMP.</li> </ul>
Imach et al., 2021	Sebastian Imach, Arasch Wafaisade, Rolf Lefering, Andreas Böhmer, Mark Schieren, Victor Suárez, Matthias Fröhlich and TraumaRegister DGU	<i>The impact of prehospital tranexamic acid on mortality and transfusion requirements: match-pair analysis from the nationwide German TraumaRegister DGU®</i>	<p>CI:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Pacientes adultos (≥ 16 anos)</li> <li>- Uso documentado de TXA na fase pré-hospitalar</li> <li>- Pacientes gravemente feridos com ISS ≥ 9 e risco hemorrágico (≥ 1 critério: trauma penetrante; hipotensão (PAS pré-hospitalar &lt; 110 mmHg); ou lesões graves (gravidade AIS ≥ 3) em duas ou mais regiões corporais)</li> <li>- Admissão primária em centro de trauma alemão</li> </ul> <p>CE:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Doentes falecidos no local do acidente ou antes de admissão hospitalar</li> <li>- Pacientes transferidos precocemente (&lt; 48 h) foram excluídos por perda de seguimento</li> <li>- Pacientes sem informação acerca de administração ou não de TXA pré-hospitalar</li> <li>- Crianças (&lt; 16 anos)</li> </ul>

Wessem, 2022	Karlijn J. P. Wessem, Denise Jochems, Luke P. H. Leenen	<i>The effect of prehospital tranexamic acid on outcome in polytrauma patients with associated severe brain injury</i>	<p>CI:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- adultos</li> <li>- pacientes politraumatizados com TCE grave associado ((AIS) cabeça <math>\geq 3</math>)</li> <li>- internados na UTI</li> </ul> <p>CE:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- TCE isolado ((AIS) cabeça <math>\geq 3</math> e (AIS) <math>\leq 2</math> em outras regiões do corpo)</li> <li>- TCE com (AIS) cabeça <math>&gt; 6</math> associada (uma vez que essas lesões são geralmente consideradas incompatíveis com a vida)</li> <li>- pacientes com (AIS) cabeça pontuada com base em lesões da coluna cervical isoladas (uma vez que a história natural, a patologia e o impacto potencial dessas lesões são provavelmente diferentes das lesões verdadeiras do TCE)</li> </ul>
El-Menyar	Ayman El-Menyar, Brijesh Sathian, Bianca M. Wahlen, Husham Abdelrahman, Ruben Peralta, Hassan Al-Thani, Sandro Rizoli	<i>Prehospital administration of tranexamic acid in trauma patients: A 1:1 matched comparative study from a level 1 trauma center</i>	<p>CI:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Todos os pacientes, de ambos os sexos, com idade entre 16 e 80 anos, tratados com TXA durante a fase pré-hospitalar.</li> <li>- Pacientes que atenderam a estes critérios e receberam transfusão de sangue nas primeiras quatro horas, mas não receberam ATX durante o período do estudo, foram incluídos como controles.</li> </ul> <p>CE:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- idades inferiores a 16 ou superiores a 80 anos</li> <li>- população vulnerável (presidiários e gestantes)</li> <li>- traumatismo cranioencefálico com exposição cerebral</li> <li>- vítimas isoladas de afogamento ou enforcamento</li> <li>- Todos os pacientes que receberam a primeira dose de TXA no hospital foram excluídos</li> </ul>
Morrison, 2012	Jonathan J. Morrison; Joseph J. Dubose; Todd E. Rasmussen; Mark J. Midwinter.	<i>Military Application of Tranexamic Acid in Trauma Emergency Resuscitation (MATTERs) Study</i>	<p>CI:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Militares da NATO e polícias, militares ou civis Afegãos feridos em combate.</li> <li>- Pacientes que receberam pelo menos 1 UCE nas primeiras 24h após a admissão no hospital após lesão em combate</li> </ul> <p>CE:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Pacientes fisiologicamente instáveis à alta.</li> </ul>
Rowell et al., 2020	Susan E. Rowell, Eric N. Meier, Barbara McKnight, Delores Kannas, Susanne May, Kellie Sheehan, Eileen M. Bulger, Ahamed H. Idris, Jim Christenson, Laurie J. Morrison, Ralph J. Frascione, Patrick L. Bosarge, M. Riccardo Colella, Jay Johannigman, Bryan A. Cotton, Jeannie Callum, Jason McMullan, David J. Dries, Brian Tibbs, Neal J. Richmond, Myron L. Weisfeldt, John M. Tallon, John S. Garrett, Martin D. Zielinski, Tom P. Aufderheide, Rajesh	<i>Effect of Out-of-Hospital Tranexamic Acid vs Placebo on 6-Month Functional Neurologic Outcomes in Patients With Moderate or Severe Traumatic Brain Injury.</i>	<p>CI:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- adultos (com 15 o mais anos de vida)</li> <li>- TCE contuso ou penetrante moderado ou grave</li> <li>- pontuação na escala de coma de Glasgow (ECG) de 3 a 12</li> <li>- pelo menos 1 pupila reativa</li> <li>- pressão arterial sistólica de pelo menos 90 mm</li> <li>- cateter intravenoso (IV) estivesse instalado</li> <li>- medicamento do estudo pudesse ser administrado dentro de 2 horas após a lesão</li> <li>- destino de transporte predefinido do EMS fosse um centro de trauma participante</li> </ul> <p>CE:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- ECG pré-hospitalar = 3 sem pupila reativa</li> <li>- início da dose em bólus do medicamento <math>&gt; 2</math> horas após a lesão</li> <li>- hora desconhecida da lesão</li> </ul>

	R. Gandhi, Rob Schlamp, Bryce R. H. Robinson, Jonathan Jui, Lauren Klein, Sandro Rizoli, Mark Gamber, Michael Fleming, Jun Hwang, Laura E. Vincent, Carolyn Williams, Audrey Hendrickson, Robert Simonson, Patricia Klotz, George Sopko, William Witham, Michael Ferrara, Martin A. Schreiber.		<ul style="list-style-type: none"> <li>- suspeita clínica de atividade convulsiva, enfarte agudo do miocárdio ou acidente vascular cerebral</li> <li>- história conhecida de convulsões, distúrbios tromboembólicos, diálise renal ou RCP</li> <li>- queimaduras &gt; 20% em toda a área da superfície corporal</li> <li>- prisioneiros suspeitos ou conhecidos</li> <li>- gravidez suspeita ou conhecida</li> <li>- TXA pré-hospitalar ou outro medicamento pró-coagulante administrado antes da randomização</li> <li>- sujeitos que ativaram o processo de “opt-out” quando exigido pelo conselho regulador local.</li> </ul>
Wessem, 2021	Karlijn J. P. van Wessem and Luke P. H. Leenen	<i>Does Liberal Prehospital and In-Hospital Tranexamic Acid Influence Outcome in Severely Injured Patients? A Prospective Cohort Study</i>	<p>CI:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- pacientes politraumatizados admitidos na Unidade de cuidados Intensivos (UCI) de um grande centro de trauma (Nível 1) (<i>University Medical Center Utrecht, Holanda</i>)</li> <li>- adultos</li> </ul> <p>CE:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- pacientes com traumatismo cranioencefálico (TCE) isolado</li> <li>- asfixia</li> <li>- afogamento</li> <li>- queimaduras</li> </ul>

Legenda: CI – Critérios de Inclusão; CE – Critérios de Exclusão; ATC - *Acute traumatic coagulopathy*; COAST - *Coagulopathy of Severe Trauma*.

Tabela 5. Características dos estudos.

Características do estudo				
ID	Objetivos	Duração do seguimento	Intervenção	Controlo
Wafaisade et al. 2016	Avaliar se a administração pré-hospitalar intravenosa de ATX em pacientes com trauma está associada a melhores resultados.	Não referem, mas, pelo menos, 30 dias.	ATX pré-hospitalar (A)	Sem TXA pré-hospitalar (B)
Gruen et al. 2023	Avaliar a eficácia e segurança do ATX no ambiente pré-hospitalar em pacientes com trauma grave que estavam em risco de coagulopatia induzida por trauma	6 meses	ATX pré-hospitalar (A)	Placebo (10mL de NaCl a 0.9%) pré-hospitalar (B)
Harmer, 2022	Determinar se dois regimes de dosagens de TXA diferentes são igualmente seguros, em comparação com o placebo, quando administrados a pacientes sem HIC num ambiente pré-hospitalar.	6 meses	TXA pré-hospitalar em bólus (A) TXA pré-hospitalar em bólus e TXA intra-hospitalar em infusão (B)	Placebo pré-hospitalar em bólus e placebo intra-hospitalar em infusão por 8 h (C)
Guyette, 2021	Determinar a eficácia do TXA durante o transporte médico de emergência pré-hospitalar na mortalidade em pacientes com risco de hemorragia em comparação com o placebo. Também são avaliados outros <i>outcomes</i> como os valores de coagulação na admissão, necessidades totais de transfusão de sangue durante as primeiras 24 h, desenvolvimento de falência de múltiplos órgãos, infecção adquirida no hospital, lesão pulmonar aguda e eventos tromboembólicos.	Não referem, mas, pelo menos, 30 dias.	<b>Administração de TXA pré-hospitalar com/ sem administração de TXA intra-hospitalar (A)</b>  Grupo dose abreviada (A1) Fase A (pré-hospitalar): TXA Fase B (Hospitalar): Placebo Fase C (Hospitalar): Placebo  Grupo dose padrão (A2) Fase A (pré-hospitalar): TXA Fase B (Hospitalar): Placebo Fase C (Hospitalar): TXA  Grupo dose repetida em bólus (A3) Fase A (pré-hospitalar): TXA Fase B (Hospitalar): TXA Fase C (Hospitalar): TXA	Placebo nas três fases (B)  Fase A (pré-hospitalar): Placebo Fase B (Hospitalar): Placebo Fase C (Hospitalar): Placebo
Imach et al., 2021	Determinar como os pacientes gravemente feridos são afetados pelo amplo uso pré-hospitalar de TXA na Alemanha.	Desde o local do acidente até à alta hospitalar	TXA pré-hospitalar (A)	Sem TXA pré-hospitalar (B)
Wessem, 2022	Investigar se a administração pré-hospitalar de TXA tem influência na mortalidade de pacientes politraumatizados com TCE moderado a grave associado, verificando se a administração de TXA influenciava ou não a mortalidade.	28 dias ou até alta da UCI	TXA pré-hospitalar (A)	Sem TXA pré-hospitalar (B)

El-Menyar	Avaliar a eficácia da administração pré-hospitalar de TXA na mortalidade, eventos tromboembólicos e necessidade de transfusão sanguínea, em pacientes com trauma.	Não referem	TXA pré-hospitalar (A)	Pacientes que não receberam TXA, atenderam aos critérios CRASH-2 e receberam transfusão de sangue nas primeiras quatro horas. (B)
Morrison, 2012	Caracterizar o uso de ácido tranexâmico (TXA) em contexto militar e avaliar o efeito da sua administração no uso total de hemoderivados, complicações tromboembólicas e mortalidade.	Desde a admissão até à alta/transferência para hospital civil/evacuação aeromédica	Grupo TXA total (A) e Grupo TXA MT (A-MT) <i>MT = massive transfusion</i> (receberam > 10 UCE em 24h; B-MT)	Grupo sem TXA total (B) e Grupo sem TXA MT (B-MT) <i>MT = massive transfusion</i> (receberam > 10 UCE em 24h; B-MT)
Rowell et al., 2020	Determinar a eficácia e segurança da administração extra-hospitalar de ácido tranexâmico até de 2 horas após a lesão em comparação com placebo em participantes com TCE moderado ou grave que não estavam em choque.	6 meses	ATX no pré-hospitalar, seguido de ATX intra-hospitalar (A) ATX no pré-hospitalar, seguido de placebo intra-hospitalar (B)	Placebo no pré-hospitalar, seguido de placebo intra-hospitalar (C)
Wessem, 2021	Avaliar a indicação pré e intra-hospitalar da administração de TXA e a sua relação com a morbidade e a mortalidade	28 dias	Ácido tranexâmico no pré-hospitalar segundo protocolo (A)	Não uso de TXA (B)

Tabela 5. Continuação das características dos estudos.

Características do estudo					
ID	Recrutamento	Desequilíbrios entre grupos	Tipos de medições	Tipo de administração	Co-intervenções
Wafaisade et al. 2016	Foram combinados registros de pacientes de ambas as bases de dados (ADAC e TR-DGU) de janeiro de 2012 a dezembro de 2014. Uma vez que o registro do ADAC está limitado ao ambiente pré-hospitalar sem fornecer informações sobre o curso intra-hospitalar do paciente, e como o TR-DGU não documenta a administração pré-hospitalar de ácido tranexâmico (TXA), correlacionaram-se os dados para re-identificar os pacientes documentados em ambos os registros. Assim, cada um dos 258 pacientes do grupo A foi emparelhado com 1 dos 5.507 pacientes controle identificados (que não receberam ATX e que tinham a mesma propensão de o receber). Os dados foram correlacionados utilizando os parâmetros idade, sexo, data, tempo de lesão e centro de trauma.	A correspondência produziu duas coortes semelhantes, uma vez que não houve diferenças significativas nos dados demográficos, nas características da lesão ou na evolução pré-hospitalar entre os grupos de tratamento. A causa da morte (por exemplo, hemorragia, morte encefálica) não está documentada no TR-DGU, portanto, não se consegue distinguir se o ATX estava associado à redução da mortalidade por hemorragia	Não referido.	EV	Cristaloides, coloides e hemoderivados incluindo UCE, PFC e plaquetas Concentrado de fibrinogênio
Gruen et al. 2023	Distribuíram-se os pacientes aleatoriamente numa proporção de 1:1 (ATX: placebo). Gerou-se uma sequência de randomização com números aleatórios gerados por computador, estratificados de acordo com a jurisdição nacional ou estadual e a pontuação inicial na Escala de Coma de Glasgow (<9 ou ≥9).	Embora se tenham perdido o seguimento de alguns pacientes por perda de contacto ou falta de obtenção de consentimento, a percentagem de pacientes foi semelhante nos dois grupos de ensaios. Ainda, alguns pacientes não receberam todas as doses pretendidas e outros receberam ATX em regime aberto, violando o protocolo. No entanto, os resultados nas análises dos pacientes que seguiram o protocolo e dos pacientes que não o seguiram foram semelhantes, por isso é improvável que tais desvios de protocolo tenham afetado significativamente os resultados.	A TVP foi avaliada por eco-Doppler nas pernas ao 7º dia ou próximo a ele.	EV	Placebo intra-hospitalar: 10mL de NaCl a 0.9%  ATX intra-hospitalar: 1 g de ATX diluída 10mL de água  Uma das soluções anteriores foi diluída em 1L de NaCl a 0.9% e infundida durante por 8 horas
Harmer, 2022	O <i>Resuscitation Outcomes Consortium</i> (ROC) randomizou os dados dos pacientes do ensaio "Uso pré-hospitalar de ácido tranexâmico para lesão cerebral traumática (TXA)" pelos 3 grupos, numa proporção de 1:1:1.	O grupo B apresentava maior número de lesões por quedas de mais de um metro e por acidentes em veículos motorizados e bicicletas que o grupo C.	Não referido.	EV	Não referido.

Guyette, 2021	Os pacientes foram alocados a 1 de 4 tratamentos através de uma sequência de alocação aleatória de proporção 1:1:1:1, usando um gerador de números aleatórios de computador.	Não se alteraram outros aspetos do atendimento pré-hospitalar ou intra-hospitalar além da administração de ácido tranexâmico.	Não referido.	EV	Cristaloides e hemoderivados nas primeiras 24h após admissão, incluindo UCE, PFC e plaquetas. A2: 1 g de infusão de TXA (fase C). A3: 1 g em bólus de TXA (fase B) + 1 g em infusão de TXA (fase C).
Imach et al., 2021	Dos 175,729 doentes registados no TraumaRegister DGU entre 2015 e 2019, após aplicação dos critérios de inclusão e exclusão, foram selecionados 15,652 doentes, dos quais 2399 receberam TXA pré-hospitalar. Emparelhamento aplicando o pareamento baseado em score de propensão, ajustando para as seguintes variáveis: idade, sexo, trauma penetrante, AIS 3+, ECG, PAS, intervenções pré-hospitalares, mecanismo de lesão, quantidade de fluídos administrados no pré-hospitalar, modo de transporte e admissão em centro de trauma nível 1. Baseado nesta escala de propensão foram emparelhados 2275 doentes com administração de TXA pré-hospitalar com 2275 doentes sem administração de TXA pré-hospitalar com score de propensão idêntico.	Os grupos TXA e controlo iniciais tinham várias diferenças estatisticamente significativas, mas após o emparelhamento obtiveram-se duas coortes comparáveis (n = 2.275 em cada grupo) em relação aos dados demográficos, padrões de lesões e tratamento pré-hospitalar. Todos os valores de p > 0,2 e as diferenças padronizadas <0,05, portanto sem diferenças estatisticamente significativas.	Não referido.	EV	Fluídos EV, como PFC, drogas hemostáticas como fibrinogénio, CCP, cálcio ou fator VII ou XIII e UCE.
Wessem, 2022	De acordo com o protocolo interno pré-hospitalar, que recomenda a administração de TXA até 3 horas após a lesão, se sinais de choque hemorrágico iminente, hipotensão arterial (PAS ≤ 90 mmHg) e/ou suspeita clínica de hemorragia grave. O TCE grave foi definido como grave (cabeça AIS>3), severo (cabeça AIS>4) ou crítico (cabeça AIS>5).	Os pacientes do grupo A eram mais jovens, mais acidóticos (maior PaCO <sub>2</sub> e menor Hb na SE), mais frequentemente intubados pré-hospitalarmente, foram submetidos com mais frequência a uma laparotomia de urgência e receberam mais cristaloides e hemoderivados nas primeiras 24 horas do que os pacientes do grupo B.	Não referido.	EV	Cristaloides e hemoderivados nas primeiras 24h após admissão, incluindo UCE, PFC e plaquetas  1g em perfusão repetida por 8 horas a critério do cirurgião, anestesista e/ou intensivista responsável pelo tratamento.
El-Menyar	De acordo com protocolo de trauma, administração de TXA a pacientes adultos (idade ≥16 anos), com hemorragia contínua significativa (pressão arterial sistólica < 90 mmHg e/ou frequência cardíaca (FC) > 110 batimentos por minuto), ou considerados em	As duas coortes são semelhantes e não apresentam diferenças estatisticamente significativas, exceto a frequência cardíaca, o índice de choque e os níveis de lactato sérico na admissão, que foram	Ferramentas clínicas, ultrassonografia Doppler, ecocardiograma e	EV	Hemoderivados, incluindo UCE, PFC e plaquetas  Transfusão maciça: 10 ou mais UCE durante um

	risco de hemorragia significativa, e pacientes com ocorrência de trauma há menos que 3 horas.	significativamente maiores no grupo controle em comparação com o grupo TXA, enquanto o tempo de EMS foi significativamente menor (p=0,03).	angiotomografia pulmonar		período de 24 horas ou >40ml/kg de UCE em duas horas ou menos.
Morrison, 2012	De acordo com protocolo de hemorragia grave, o TXA foi administrado até 1h após a lesão, a pacientes que necessitavam de hemoderivados de emergência ou pacientes com evidência de hiperfibrinólise, sendo os pacientes que receberam TXA designados “grupo de tratamento” (grupo TXA) e comparados com aqueles que não receberam TXA (grupo sem TXA).	Na coorte geral, o grupo A apresentou pacientes com lesões mais graves e mais pacientes com lesão grave nas extremidades. Além disso, o grupo TXA apresentou pacientes com sinais vitais mais baixos, bem como hipotensão e menor ECG. O grupo TXA apresentou ainda pacientes com maior necessidade de transfusão em comparação com o grupo sem TXA. Na coorte MT, o grupo TXA MT apresentou maior número de pacientes com lesão grave nas extremidades e ECG mais baixa do que o grupo sem TXA MT.	Não referido.	EV	Todos receberam, pelo menos, 1 unidade de UCE nas 24 horas após a admissão
Rowell et al., 2020	Administração de TXA se, após a lesão, apresentassem TCE contuso ou penetrante moderado ou grave (pontuação na ECG de 3 a 12, pelo menos 1 pupila reativa e pressão arterial sistólica de pelo menos 90 mmHg)	O grupo que recebeu um bólus único apresentava lesões menos penetrantes que os restantes. No entanto, os grupos de estudo eram equilibrados em relação aos dados demográficos e às características anatômicas e fisiológicas iniciais. Verificou-se a necessidade de revelação de emergência do grupo randomizado em 3% dos pacientes, dos quais 53% receberam TXA em rótulo aberto.	Eventos adversos, nomeadamente, AVC, TVP, TEP, EAM, foram avaliados a partir de procedimentos de triagem tromboembólicas que incluem ressonância magnética, ultrassonografia dúplex, tomografia computadorizada e eletrocardiogramas. Já existência de convulsões foi avaliada através de eletroencefalogramas.	EV	Cristaloides e hemoderivados nas <24h após admissão, incluindo UCE, PFC e plaquetas  TXA intra-hospitalar (SE) - 1g em perfusão por 8 horas
Wessem, 2021	De acordo com protocolo de trauma (administração de TXA se após a lesão apresentassem: sinais de presença de choque hemorrágico iminente, hipotensão (pressão arterial sistólica < 90mmHg) e/ou suspeita clínica de hemorragia grave.	Os pacientes que receberam TXA eram mais jovens, feridos com maior gravidade e com intubação pré-hospitalar em maior número de casos.  Além disso, eles apresentavam mais acidose, paCO <sub>2</sub> mais elevada, Hb mais baixa e receberam mais cristaloides e hemoderivados.	Não referido.	EV	Cristaloides e hemoderivados nas <24h após admissão, incluindo UCE, PFC e plaquetas  TXA intra-hospitalar (SE, BO, 8h e 24h) - 1g em bólus + 1g em perfusão 8h

Legenda: paCO<sub>2</sub> – pressão arterial parcial de CO<sub>2</sub>, Hb – hemoglobina sérica, SE - Sala de Emergência, BO - Bloco Operatório, UCE - Unidade de Concentrado de Eritrócitos, PFC - Plasma Fresco Congelado, EV – Endovenoso, MT – Transfusão maciça, ECG - Escala de Coma de Glasgow, CCP – Concentrado de complexo pró-trombinico, AVC - Acidente Vascular Cerebral, TVP – Trombose Venosa Profunda, TEP – Tromboembolismo Pulmonar, EAM – Enfarte Agudo do Miocárdio.