

Ácido Tranexâmico

Dra. Charlotte Earnshaw^{1,†}, Dra Melanie Poole²

1 Estagiária de Especialidade Anestésica, North Bristol NHS Trust, Reino Unido

2 Anestesista Consultora Substituta, North Bristol NHS Trust, Reino Unido

Editado por: Dr. Fran Smith. Anestésistas Consultoras, North Bristol NHS Trust, Reino Unido

† Autor correspondente e e-mail: charlotte_earnshaw@hotmail.com



Tradução e supervisão da Comissão de Educação Continuada / Sociedade Brasileira de Anestesiologia

Publicado em 9 de julho de 2019

PONTOS-CHAVE

O ácido tranexâmico reduz sangramento e reduz a necessidade de hemotransfusão. É usado no manejo de traumatismos de grande porte, hemorragia e como profilaxia em cirurgia.

A dose padrão é de 1g por via intravenosa, durante um mínimo de 10 minutos.

O principal mecanismo de ação é a atividade antifibrinolítica. Também possui efeitos anti-inflamatórios e pode ajudar a atenuar a síndrome da resposta inflamatória sistêmica em pacientes cardíacos.

Não há evidências de eventos trombóticos com o uso do ácido tranexâmico, mas ainda há preocupações teóricas, e recomenda-se cuidado em pacientes com histórico recente ou significativo de tromboembolismo venoso.

Em pacientes cardíacos, mostrou-se que ele aumenta o risco de convulsões, e os fabricantes não recomendam o uso em nenhum paciente com histórico de convulsões.

INTRODUÇÃO

O ácido tranexâmico foi introduzido nos anos 1960, e reduz o sangramento ao inibir competitivamente a fibrinólise. Foi inicialmente prescrito para sangramento menstrual intenso, mas agora é recomendado em uma variedade de procedimentos cirúrgicos eletivos para reduzir a perda de sangue, e também para o tratamento de hemorragias importantes. Tem relativamente poucas contraindicações, é bem tolerado e barato de se usar. Como tal, seu uso continua a se ampliar em outras especialidades e cirurgias.

O estudo CRASH2 (2010) é o maior estudo sobre o ácido tranexâmico até hoje, demonstrando um benefício significativo (1,5%) na mortalidade quando 1g de ácido tranexâmico intravenoso, em comparação ao placebo, foi dado em até 3 horas após a lesão a pacientes de trauma com suspeita de hemorragia importante. No estudo WOMAN (2017), 1g de ácido tranexâmico intravenoso foi administrado para o tratamento de hemorragia pós-parto, resultando em redução de mortalidade por sangramento (0,4%), com maior benefício de sobrevida quando o ácido tranexâmico é administrado o mais perto possível do início da hemorragia pós-parto. O estudo ATACAS (2018) avaliou o efeito do ácido tranexâmico em cirurgia cardíaca e, de modo consistente com o efeito visto em outras especialidades cirúrgicas, a perda de sangue foi reduzida. Doses relativamente altas (50-100mg/kg) foram administradas e a taxa de convulsões pós-operatórias aumentou com o ácido tranexâmico em comparação ao placebo. Algumas evidências relacionam doses mais altas a reduções maiores na perda de sangue perioperatória, mas ao custo de maior taxa de convulsões. O ácido tranexâmico também é comumente usado em cirurgias ortopédicas com uma dose profilática pré-incisão em artroplastia total do joelho ou quadril. Pesquisas sobre seus benefícios em cirurgia de coluna, hemorragia intracraniana, ressecção do fígado e em pediatria estão em andamento.

Após rever a farmacologia, contraindicações e efeitos colaterais, este artigo considerará o uso do ácido tranexâmico na prática clínica em várias especialidades.

Há um teste online disponível para Educação Médica Contínua (EMC) autodidata. Estima-se que leva 1 hora para concluí-lo. Por favor, registre o tempo gasto e relate-o ao seu órgão de reconhecimento se você quiser solicitar pontos de EMC. Um certificado será entregue a quem passar no teste. Por favor, consulte a política de reconhecimento [aqui](#).

FAÇA O TESTE ONLINE

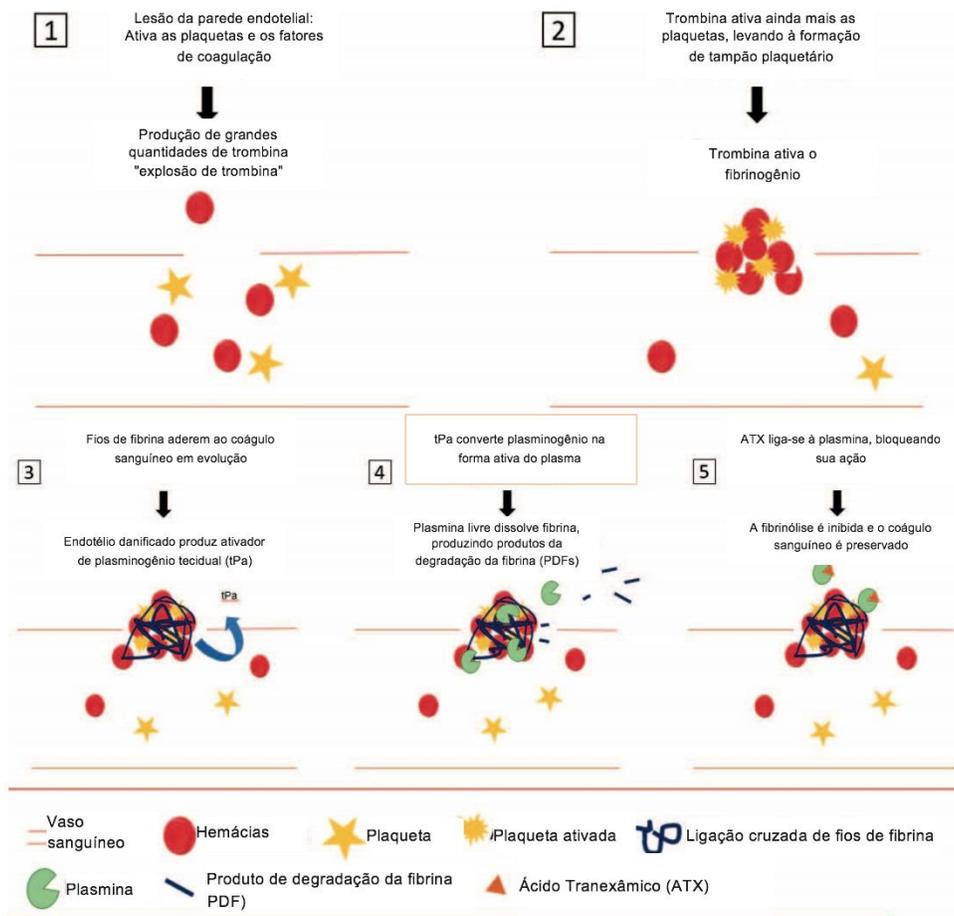


Figura. Os sistemas de coágulo e fibrinolítico.

Figura. Os sistemas de coágulo e fibrinolítico.

FIBRINÓLISE E MECANISMO DE AÇÃO DO ÁCIDO TRANEXÂMICO

O ácido tranexâmico tem ações benéficas sobre a fibrinólise, função das plaquetas e síndrome inflamatória sistêmica⁵.

Após um trauma, cirurgia ou exposição a circulação extracorpórea, a capacidade do sangue em regular a fibrinólise local é excedida, e a pode ocorrer fibrinólise generalizada, levando a coagulopatia. O estresse do endotélio da parede vascular ativa a cascata de coagulação, levando à ativação de plaquetas e formação de tampão, produção de trombina em grande quantidade e subsequentes ligações cruzadas de fibrina que fortalecem o coágulo sanguíneo (uma massa de hemácias, leucócitos, plaquetas, fibrinogênio e plasminogênio). Para evitar o crescimento descontrolado do coágulo sanguíneo, a fibrinólise também é iniciada. A fibrinólise é ativada localmente pelos ativadores de plasminogênio encontrados no endotélio endovascular, bem como sendo produzida por macrófagos que convertem o plasminogênio em plasmina e promovem a fibrinólise no local da formação do coágulo⁵.

O ácido tranexâmico é um derivado sintético do aminoácido lisina e inibe a fibrinólise ligando-se reversivelmente a locais de ligação de lisina no plasminogênio, prevenindo assim a clivagem da fibrina^{5,6}. (ver Figura 1.)

A plasmina atua sobre as plaquetas para reduzir a agregação e adesão de plaquetas e, portanto, o ácido tranexâmico, ao reduzir a formação da plasmina, ajuda a preservar a função das plaquetas⁵. A plasmina e o plasminogênio também demonstram efeitos pró-inflamatórios, incluindo a ativação de monócitos e a produção de citocina; e enquanto o papel do ácido tranexâmico em reduzir a inflamação não esteja totalmente elucidado, a expressão de vários genes pró-inflamatórios é alterada no ambiente cardíaco após a administração do ácido tranexâmico e isso demonstra uma redução na síndrome da resposta inflamatória sistêmica e subsequente uso de vasopressores⁷. Também mostrou inibir o complemento⁶.

Creatinina no Soro (1 mol/l)	eGFR (ml/min)	Dose (IV)	Frequência da Administração
120-249	20-50	10mg/kg	A cada 12 horas
250-500	10-20	10mg/kg	A cada 24 horas
>500	<10	5mg/kg	A cada 24 horas

Tabela 1. Ajuste de dose em Insuficiência Renal.

Há evidências limitadas que alguns pacientes experimentam um cenário de paralisação fibrinolítica, em que eles aumentam a própria atividade inibidora de ativador de plasminogênio e, assim, se não beneficiariam do ácido tranexâmico, e podem tornar-se pró-trombóticos se o ácido tranexâmico for administrado a este subgrupo de pacientes. Esta é uma área de pesquisa em andamento e atualmente não tem impactado a orientação clínica quanto ao seu uso⁷.

FARMACOCINÉTICA

Absorção

As concentrações máximas de ácido tranexâmico no plasma são atingidas até 3 horas após uma dose oral e a absorção não fica mais lenta com o estômago cheio. As concentrações de pico ocorrem rapidamente após a injeção intravenosa e caem de modo multiexponencial⁶.

Distribuição

O ácido tranexâmico tem um volume de distribuição de 9-12L e é 3% ligado a proteínas plasmáticas. Tem boa penetração no líquido e membranas sinoviais, bem como atravessa a placenta e a barreira hematoencefálica. Tanto no fluido cefalorraquidiano quanto no humor aquoso, as concentrações são de 1/10 da do plasma e, com concentrações mínimas no leite materno (1/100), é considerado seguro na amamentação⁶.

Metabolismo e Eliminação

O ácido tranexâmico é excretado sob forma inalterada na urina e 90% é excretado dentro de 24 horas após uma dose intravenosa⁶. As doses devem ser ajustadas na insuficiência renal.

Rotas de Administração, Armazenagem e Compatibilidade

Existem formulações orais, tópicas e intravenosas, mas os usos intracerebral e intratecal são contraindicados devido à ação convulsivante em animais. Tem uma longa vida útil de 3 anos e pode ser armazenado à temperatura ambiente. O ácido tranexâmico intravenoso é compatível com soluções de eletrólitos, glicose e aminoácidos, bem como com a heparina⁶. (v. Tabela 1).

Perfil de Efeitos Colaterais

Convulsões

A administração de ácido tranexâmico tópico diretamente no sistema nervoso central em animais provoca convulsões. Clinicamente, o ácido tranexâmico mostrou aumentar o risco de convulsões em pacientes submetidos à cirurgia cardíaca, principalmente quando são usadas doses moderadas e mais altas (mais de 10mg/kg). Mecanismos causais possíveis incluem a inibição de GABA-A e receptores inibidores de glicina levando à estimulação de vias excitatórias, bem como uma maior suscetibilidade de pacientes cardiopatas a convulsões pós-operatórias devido a êmbolos introduzidos durante a cirurgia³. Risco aumentado de convulsões não foi observado em outros cenários clínicos. Contudo, os fabricantes recomendam evitar o ácido tranexâmico em todos os pacientes com histórico de convulsões⁶.

Tromboembolismo

Há uma base teórica para preocupações de que o ácido tranexâmico poderia promover a formação de trombos, e isso é suportado por estudos *in vivo* em animais mostrando, de maneira dependente da dose, um aumento em trombos e risco de tromboembolismo⁷. Contudo, múltiplas meta-análises não conseguiram mostrar um risco aumentado de infarto do miocárdio, acidente vascular

encefálico, embolia pulmonar ou trombose venosa profunda com o ácido tranexâmico comparado ao placebo^{5,7,8}. Consequentemente, recomenda-se que tromboembolismo venoso agudo seja uma contraindicação absoluta ao ácido tranexâmico, e a análise do risco/benefício deve ser realizada se houver um histórico pessoal de tromboembolismo venoso⁶. (ver Tabela 2).

Efeitos colaterais		Frequência
Gastrointestinais	Diarreia, vômito, náusea	Comum
Sistema nervoso central	Convulsões	Desconhecida (Associada a altas doses)
Sistema cardiovascular	Hipotensão (injeção rápida), mal-estar, tromboembolismo venoso	Desconhecida
Sistema imunológico	Hipersensibilidade	Desconhecida
Transtornos oculares	Distúrbios visuais	Desconhecida
Pele	Dermatite	Incomum

Tabela 2. Efeitos colaterais do Ácido Tranexâmico

USOS CLÍNICOS

O ácido tranexâmico reduz a perda de sangue em pacientes tanto com fibrinólise normal quanto com hiperfibrinólise. A hiperfibrinólise pode ocorrer após cirurgia, trauma, dano tecidual ou exposição a circulação extracorpórea, onde a habilidade natural do sangue para regular a fibrinólise local é excedida e a fibrinólise se torna sistêmica, levando à coagulopatia. Além disso, durante a formação do coágulo, o fibrinogênio é rapidamente consumido e a administração precoce de ácido tranexâmico preserva os estoques de fibrinogênio durante a hemorragia. Portanto, os clínicos devem tentar prevenir, ao invés de tratar, a coagulopatia e administrar o ácido tranexâmico logo que possível.

É uma intervenção barata para prevenir o sangramento durante cirurgias importantes em todo um amplo espectro de procedimentos cirúrgicos, reduzindo a perda média de sangue no perioperatório e a posterior transfusão em 34% e 39%, respectivamente⁹. A hemotransfusão é cara e escassa, especialmente em áreas com recursos limitados, e representa riscos múltiplos aos pacientes, incluindo reações relacionadas à transfusão, imunomodulação e infecção transmitida por transfusões. (v. Tabela 3).

Traumatismo

O trauma é um contribuidor importante para a mortalidade mundial, com a hemorragia sendo causadora de 1/3 de óbitos hospitalares por traumatismo. Anormalidades precoces de coagulação, incluindo hiperfibrinólise, ocorrem frequentemente em pacientes de trauma e contribuem substancialmente para a mortalidade. Um grande estudo descobriu que 1g de ácido tranexâmico intravenoso, em comparação ao placebo, reduziu o risco de óbito por sangramento em 15%, sem risco aumentado de quaisquer eventos adversos¹. Contudo, os benefícios do tratamento diminuem 10% a cada atraso de 15 minutos após a primeira hora depois do início da hemorragia e, portanto, deve ser administrado logo que possível, mas, certamente, em até 3 horas. Após 3 horas, a dose deve ser omitida a menos que haja evidências claras de hiperfibrinólise nos desfechos sanguíneos¹⁰.

	Dose Inicial (Até 100mg/minuto)	Dose de manutenção	Outras Considerações
Traumatismo	1g IV	1g IV por 8 horas	Continuar 1g a cada 8 horas se o sangramento continuar
Hemorragia pós-parto	1g IV	Bolus IV de 1g, 30 minutos após a dose inicial, se o sangramento continuar	
Cardíaco	1g ou 5-10mg/kg IV	1-5 mg/kg/hour	
Ortopédico	1g IV pré-incisão		Considerar mais um bolus IV de 1g se o sangramento ou perda de sangue > 500 ml

Coluna	1g ou 10mg/kg IV pré-incisão	
Todos os outros tipos de cirurgia (com risco de perda de sangue perioperatória)	1g ou 10mg/kg IV pré-incisão	
Hemofilia (tanto hemorragia quanto cirurgia subsequente de pequeno porte, extração dentária)	1g, por via oral, a cada 8 horas por vários dias antes do procedimento	
Angioedema hereditário	1-1,5g por via oral a cada 8 horas profilaticamente vários dias antes dos procedimentos planejados	Continuar com 1-15g por via oral a cada 8 horas por 2-5 dias após o procedimento

Tabela 3. Tabela resumida de dosagem

Obstetrícia

A hemorragia pós-parto é a principal causa de mortalidade materna em todo o mundo. Até 1 hora após o nascimento, a concentração de plasminogênio dobra, levando à ativação de fibrinólise. Apesar de não mostrar uma redução no volume de perda sanguínea ou taxa de hemotransfusão, o estudo WOMAN demonstrou que o ácido tranexâmico intravenoso, comparado ao placebo, reduziu o risco de óbito por sangramento em quase 1/3, sem aumento de eventos adversos para a mãe ou o bebê². Portanto, deve ser administrado como um bolus intravenoso de 1g o mais próximo possível do início do sangramento (parto) e mais uma dose intravenosa de 1g pode ser repetida 30 minutos depois, se o sangramento continuar. Não deve ser empregado caso se passem mais de 3 horas desde o nascimento, devido à falta de benefício do tratamento.

Cardíaco

O ácido tranexâmico tem várias ações benéficas em pacientes submetidos a cirurgia cardíaca. Esses pacientes têm um risco mais alto de perda de sangue e subsequente transfusão, devido à natureza altamente invasiva da cirurgia cardíaca, anticoagulação em alta dose e sangue perdido dentro do circuito de bypass cardiopulmonar extracorpóreo. A exposição ao circuito extracorpóreo ativa o sistema fibrinolítico e causa disfunção plaquetária, assim, além de sua atividade antifibrinolítica, o ácido tranexâmico ajuda a preservar a função plaquetária durante o bypass cardiopulmonar³. Pacientes submetidos a cirurgia cardíaca importante geralmente sofrem uma profunda síndrome da resposta inflamatória sistêmica, que leva a choque e falência múltipla dos órgãos, e o ácido tranexâmico mostrou alterar a expressão de vários genes inflamatórios, suavizando esta resposta inflamatória⁵.

O ácido tranexâmico reduz a taxa de perda de sangue, o risco de reoperação devido a hemorragia (que traz maior morbidade e mortalidade) e a necessidade de hemotransfusão, sem um risco aumentado de óbito ou complicações trombóticas em pacientes submetidos a cirurgia com ou sem circulação extracorpórea. Contudo, ele de fato causa maior risco de convulsões, demonstrando uma relação dependente da dose. Portanto, doses mais baixas de ácido tranexâmico (5-10mg/kg) estão sendo cada vez mais usadas nos centros cardíacos do Reino Unido, com menos convulsões pós-operatórias observadas como resultado. As convulsões geralmente ocorrem até horas após a cirurgia e são de natureza tônico-clônica. Aqueles que têm convulsões pós-operatórias têm subsequentemente um risco maior de acidente vascular encefálico ou óbito. O risco de convulsões é particularmente alto em idosos, indivíduos com insuficiência renal pré-existente, e pessoas submetidas a cirurgia de coração aberto³.

Ortopédico

A implantação de próteses e o uso de um torniquete ativam a fibrinólise, e a hemorragia é comum após uma artroplastia. Pacientes que se apresentem para substituição de articulação de quadril ou do joelho geralmente são idosos com múltiplas comorbidades, com anemia e doença isquêmica do coração, que os tornam mais suscetíveis a morbidade e mortalidade relacionadas ao sangramento. O ácido tranexâmico reduz significativamente a perda de sangue em cirurgia de substituição total de quadril ou joelho. A administração

intravenosa parece fornecer o maior benefício, mas tanto os preparos orais quanto as combinações tópicas/intravenosas são favoráveis ao placebo⁴. O ácido tranexâmico tem uma excelente penetração na articulação e seu uso foi amplamente incluído em protocolos fast track de artroplastia total de joelho e quadril em muitos centros. Espera-se um uso semelhante no futuro em todos os tipos de artroplastia de grande porte.

Hemorragia Intracraniana

Em hemorragias espontâneas, o ácido tranexâmico pode reduzir a expansão do hematoma e leva a menos óbitos no 7º dia, sem risco aumentado de convulsões ou outros eventos adversos, mas sem qualquer melhoria significativa nos resultados neurológicos ou de mortalidade no 90º dia¹¹. Portanto, não é atualmente recomendado na clínica prática, mas aguardam-se resultados de um estudo em andamento (STOP-AUST) sobre os benefícios em um subconjunto desses pacientes, e está planejada uma meta-análise de múltiplos estudos menores em andamento.

Cirurgia da Coluna

A pesquisa em cirurgia da coluna e ácido tranexâmico têm sido feita, em grande parte, em estudos menores mostrando uma leve redução na perda de sangue e taxa de transfusão após a administração do ácido tranexâmico, mas as diferenças ainda não se mostraram estatisticamente significativas. Como não houve resultados adversos junto das evidências cada vez maiores na maioria das outras especialidades cirúrgicas, o ácido tranexâmico é recomendado em todas as cirurgias de coluna que trazem um risco de sangramento importante (>30% do volume sanguíneo estimado total) e/ou cirurgia envolvendo fusão em 3 níveis vertebrais¹².

Outros Usos

O ácido tranexâmico foi introduzido profilaticamente em uma ampla variedade de outras condições e procedimentos, incluindo hemofílicos submetidos a qualquer cirurgia, angioedema hereditário e prostatectomia. Deve ser usado, a menos que contraindicado, em qualquer outra cirurgia importante com risco de perda de mais de 500ml de sangue, ou perda de 10% do volume de sangue circulante. Também é recomendado para o tratamento de sangramento importante decorrente de hemoptise e hemorragia gastrointestinal^{7,8}. Atualmente, um grande estudo multicêntrico (HeLiX) está investigando o impacto do ácido tranexâmico em transfusão de sangue perioperatória em pacientes submetidos a ressecção do fígado¹³.

RESUMO

O ácido tranexâmico reduz significativamente a perda de sangue perioperatória em uma ampla variedade de especialidades cirúrgicas e melhora a sobrevida em hemorragias decorrentes de traumatismo e parto. Em pacientes cardíacos, traz um risco de convulsões, especialmente em doses mais altas, e teoricamente pode predispor a doença tromboembólica, mas relativamente poucos efeitos colaterais são observados clinicamente. É altamente custo-efetivo e requer treinamento mínimo para ser administrado. Como tal, a Organização Mundial da Saúde agora o inclui na sua lista de medicamentos essenciais. São esperadas pesquisas futuras para esclarecer os regimes de doses, especialmente nas populações cardiopata e pediátrica, bem como o uso em outras disciplinas cirúrgicas e na hemorragia intracraniana.

REFERÊNCIAS E LEITURAS RECOMENDADAS

1. CRASH-2 trial collaborators. Effects of tranexamic acid on death, vascular occlusive events, and blood transfusion in trauma patients with significant haemorrhage (CRASH-2): a randomised, placebo-controlled trial. *Lancet* 2010;376:23-3
2. WOMAN trial collaborators. Effect of early tranexamic acid administration on mortality, hysterectomy, and other morbidities in women with post-partum haemorrhage (WOMAN): an international, randomised, double-blind, placebo controlled trial. *Lancet* 2017;389:2105-16
3. Myles PS, Smith JA, Forbes A, et al. Tranexamic Acid in Patients Undergoing Coronary-Artery Surgery. *N Engl J Med* 2017;376:136-48
4. Fillingham YA, Ramkumar DB, Jevsevar DS, et al. The Efficacy of Tranexamic Acid in Total Hip Arthroplasty: A Network Meta-Analysis. *J Arthroplasty* 2018;33:3083-3089.e4 [https://www.arthroplastyjournal.org/article/S0883-5403\(18\)30593-X/fulltext](https://www.arthroplastyjournal.org/article/S0883-5403(18)30593-X/fulltext). Accessed September 8, 2018.
5. Levy JH, Koster A, Quinones QJ, Milling TJ, Key NS. Anti-fibrinolytic therapy and perioperative considerations. *Anesthesiology* 2018;128:657-670



6. Datapharm electronics Medicines Compendium (eMC). Pfizer Limited Cyklokapron Injection Summary of product characteristics. <https://www.medicines.org.uk/emc/product/1077/smpc>. Accessed July 2, 2018.
7. Ng W, Jerath A, Wasowicz M. Tranexamic acid: a clinical review. *Anaesthesiol Intensive Ther* 2015;47:339-50
8. Kozek-Langenecker SA, Ahmed AB, Afshari A, et al. Management of severe perioperative bleeding: guidelines from the European Society of Anaesthesiology. *Eur J Anaesthesiol* 2017;34:332-395
9. Henry DA, Carless PA, Moxey AJ, et al. Anti-fibrinolytic use for minimising perioperative allogeneic blood transfusion. *Cochrane database of systematic reviews* 2011. <https://www.cochranelibrary.com/cdsr/doi/10.1002/14651858.CD001886.pub4/full>. Accessed July 21, 2018.
10. Gayet-Ageron A, Prieto-Merino D, Ker K, et al. Effect of treatment delay on effectiveness and safety of anti-fibrinolytics in acute severe haemorrhage. *Lancet* 2018;391:125-132
11. Sprigg N, Flaherty K, Appleton JP, et al. Tranexamic acid for hyperacute primary IntraCerebral haemorrhage (TICH-2): an international randomised, placebo-controlled, phase 3 superiority trial. *Lancet* 2018;391:2107-15.
12. Colomina MJ, Koo M, Basora M, Pizones J, Mora L and Bago J. Intraoperative tranexamic acid use in major spine surgery in adults: a multicentre, randomized, placebo-controlled trial. *Br J anaesth* 2017;118:380-90
13. U.S. National Library of Medicine. *Clinical trials.gov*. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02261415>. Accessed May 22, 2019.

Este trabalho da WFSA está licenciado sob uma Licença Internacional Creative Commons - Atribuição-NãoComercial-SemDerivações 4.0. Para ver esta licença, visite <https://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>