

EDITORIAL

Ácido tranexâmico – a escolha da melhor dose

Tranexamic acid – choosing the best dose



Descrito inicialmente no *Keio Journal of Medicine* em Setembro de 1962 por um casal de pesquisadores japoneses,¹ o ácido tranexâmico vem sendo usado há décadas na prevenção e tratamento dos mais diversos eventos hemorrágicos. Inicialmente comercializado e amplamente empregado nos sangramentos odontológicos após extrações dentárias, o medicamento se mostrou seguro e custo-efetivo mesmo nas situações críticas associadas a cirurgias, trauma e obstetrícia.^{2,3} A redução significativa da mortalidade com o seu uso precoce nos pacientes vítimas de acidentes e em mulheres com sangramento pós-parto, observada em dois grandes ensaios clínicos CRASH-2 e WOMAN,^{4,5} contribuiu de forma decisiva na definição de condutas e recomendações médicas nessas populações. Nos últimos 15 anos, inúmeros ensaios clínicos nos mais diversos cenários cirúrgicos foram publicados. Outros tantos registros de estudos em curso ou programados podem ser identificados em sites específicos, como o *clinicaltrials.com*.

O potente efeito inibidor *in vitro* do ácido tranexâmico no processo de ativação da plasmina no plasma humano foi demonstrado na publicação original por Shosuke e Utako Okamoto,¹ que observaram uma ação pelo menos dez vezes maior nesse sistema do que o até então conhecido ácido épsilon-aminocaproico. Esses dois fármacos atuam como análogos sintéticos da lisina e inibem a fibrinólise ao deslocarem a fibrina dos sítios de ligação que dependem desse aminoácido na molécula de plasmina e plasminogênio.⁶

Além do efeito esperado na manutenção da estabilidade do trombo, tais medicamentos podem apresentar outros benefícios associados à inibição da via fibrinolítica, já que os seus componentes também atuam como agentes pró-inflamatórios. Tanto a plasmina quanto o plasminogênio exercem atividade proteolíticas com ativação de metaloproteases de matrix extracelular e atuam como ativadores de monócitos com aumento da produção de citocinas.⁶

Cirurgias ortopédicas de grande porte que incluem instrumentação de coluna e próteses de quadril e joelho, por sua vez, constituem procedimentos com alto potencial de perdas sanguíneas significativas e diversas estratégias costumam ser empregadas para mitigar esse risco, incluindo o uso de ácido tranexâmico.⁷ De forma semelhante às outras situações, o benefício na redução do sangramento perioperatório é bem estabelecido; no entanto, uma grande heterogeneidade de esquemas de administração, com dosagens variadas do fármaco, pode ser observada entre os diferentes ensaios clínicos que abordaram o assunto.⁷

A despeito da efetividade documentada dos antifibrinolíticos, o aumento hipotético do risco de eventos isquêmicos e tromboembólicos, particularmente entre pacientes submetidos a cirurgias ortopédicas, permanece como uma percepção não fundamentada entre alguns profissionais. O ácido tranexâmico é, geralmente, bem tolerado, e a maior parte das reações adversas são consideradas como leves ou moderadas.⁸ Eventos graves são raros nos ensaios clínicos publicados, e revisões de literatura mostram sua segurança em diversos procedimentos cirúrgicos, inclusive na ortopedia.⁹ Ainda assim, doses elevadas do fármaco podem desencadear sintomas neurológicos como mioclonia, distúrbios visuais, alterações do estado mental e convulsão.

Nesta edição da *Brazilian Journal of Anesthesiology*, dois grupos de pesquisadores buscam uma resposta para a melhor dose do ácido tranexâmico em procedimentos ortopédicos. No artigo por Saravanan et al.,¹⁰ os autores demonstraram que o emprego de uma baixa dose inicial em *bolus* do fármaco (10 mg.kg⁻¹) seguida de infusão contínua em 1 mg.kg⁻¹.h⁻¹ por via endovenosa foi mais efetiva em reduzir o sangramento em cirurgias de coluna, fixação de fratura de fêmur e artroplastia total de quadril do que placebo, doses únicas e mesmo esquemas com doses elevadas. Já Souza Neto et al.¹¹ evidenciaram a ausência de

<https://doi.org/10.1016/j.bjan.2020.07.001>

© 2020 Sociedade Brasileira de Anestesiologia. Publicado por Elsevier Editora Ltda. Este é um artigo Open Access sob uma licença CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

diferença na perda sanguínea no pós-operatório de artroplastia total de joelho com o uso de 1 ou 2 gramas de ácido tranexâmico por via intra-articular ao final da cirurgia.

Assim como no trauma e na obstetria, espera-se uma padronização nos esquemas de emprego do ácido tranexâmico em procedimentos cirúrgicos que melhor atenda o objetivo de redução do sangramento. Doses desnecessariamente altas não só aumentam o risco de complicações e efeitos adversos associados ao fármaco, como aumentam os custos hospitalares. Certamente, mais estudos serão necessários na definição da melhor dose. Esforços nesse sentido, como o empregado pelos autores dos estudos desta edição, contribuirão na evolução do cuidado perioperatório.

Conflitos de interesse

Os autores declaram não haver conflitos de interesse.

Referências

1. Okamoto S, Okamoto U. Amino-Methyl-Cyclohexane-Carboxylic Acid: AMCHA. A new potent inhibitor of the fibrinolysis. *Keio J Med.* 1962;11:105–15.
2. Guerriero C, Cairns J, Perel P, et al. Cost-effectiveness analysis of administering tranexamic acid to bleeding trauma patients using evidence from the CRASH-2 trial. *PLoS One.* 2011;6:e18987.
3. Sudhof LS, Shainker AS, Einerson BD. Tranexamic acid in the routine treatment of postpartum hemorrhage in the United States: A cost-effectiveness analysis. *Am J Obstet Gynecol.* 2019;221:275.
4. CRASH-2 Trial Collaborators. Effects of tranexamic acid on death, vascular occlusive events, and blood transfusion in trauma patients with significant haemorrhage (CRASH-2): a randomized, placebo-controlled trial. *Lancet.* 2010;376:23–32.
5. WOMAN Trial Collaborators. Effects 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.
6. Levy KH, Koster A, Quinones QJ, et al. Antifibrinolytic therapy and perioperative considerations. *Anesthesiology.* 2018;128:657–70.
7. Huang F, Wu D, Ma G, et al. The use of tranexamic acid to reduce blood loss and transfusion in major orthopaedic surgery: a meta-analysis. *J Surg Res.* 2014;186:318–27.
8. Franchini M, Mengoli C, Marietta M, et al. Safety of intravenous tranexamic acid in patients undergoing major orthopaedic surgery: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Blood Transfus.* 2018;16:36–43.
9. McCormack P. Tranexamis acid. *Drugs.* 2012;72:585–617.
10. Saravanan R, Venkatraman R, Karthik K, Pushparani A. Efficacy of different doses and timing of tranexamic acid in major orthopedic surgeries: a randomized trial. *Rev Bras Anesthesiol.* 2020;70:311–7.
11. Souza Neto E, Usandizaga G. Comparison of two doses of intra-articular tranexamic acid on postoperative bleeding in total knee arthroplasty: a randomized clinical trial. *Rev Bras Anesthesiol.* 2020;70:318–24.

Rodrigo Leal Alves  a,b,1

^a Universidade Federal da Bahia, Salvador, BA, Brasil

^b Hospital São Rafael, Centro de Ensino e Treinamento, Salvador, BA, Brasil

E-mail: rlalves@ufba.br

¹ Editor-Associado da Brazilian Journal of Anesthesiology.