

## Capítulo 4

# ÁCIDO TRANEXÂMICO NA CISTECTOMIA RADICAL: FUNDAMENTOS, APLICAÇÕES E PERSPECTIVAS CLÍNICAS

PEDRO FARIA MAKABE<sup>1</sup>  
SOPHIA MASSAFELLI BATTISTUTA<sup>1</sup>  
GIOVANNA RISTORI COSTA<sup>1</sup>  
LUÍS GUILHERME GACON MELONI<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Discente - Faculdade de Ciências Médicas da Santa Casa de São Paulo, São Paulo, SP, Brasil.

<sup>2</sup>Discente - Faculdade Santa Marcelina, São Paulo, SP, Brasil.

*Palavras-chave:* Ácido Tranexâmico; Cistectomia Radical; Transfusão de Sangue.

## INTRODUÇÃO

O câncer de bexiga compreende um conjunto heterogêneo de neoplasias, com apresentações que variam desde tumores não músculo-invasivos de evolução mais indolente até doença músculo-invasiva, associada a maior risco de progressão, metástases e morte. O tabagismo constitui o principal fator de risco modificável e está relacionado a aproximadamente metade dos casos. A hematúria, macroscópica ou microscópica, é a manifestação inicial mais frequente, embora sintomas irritativos do trato urinário inferior e dor em flanco também possam ocorrer. A confirmação diagnóstica e a avaliação local dependem da cistoscopia e da ressecção transuretral, complementadas pelo estadiamento clínico e radiológico (JUBBER *et al.*, 2023; DYRSKJØT *et al.*, 2023).

A cistectomia radical ocupa posição central no tratamento do câncer de bexiga músculo-invasivo e também pode ser indicada em situações selecionadas de doença não músculo-invasiva de alto risco, especialmente diante de persistência ou recorrência após terapia intravesical adequada. O procedimento envolve a remoção da bexiga, a linfadenectomia pélvica e a construção de uma derivação urinária; conforme o sexo, a localização tumoral e a estratégia oncológica, outros órgãos adjacentes podem ser ressecados. Sua extensão, o tempo operatório e a necessidade de dissecação em região pélvica tornam a operação particularmente suscetível a perda sanguínea e transfusão perioperatória (AMINOLTEJARI; BLACK, 2020; HOLZBEIERLEIN *et al.*, 2024).

A transfusão de hemocomponentes pode ser indispensável no tratamento da hemorragia clinicamente relevante. No entanto, além das reações transfusionais imediatas, pode aumentar a

complexidade do cuidado, prolongar a internação e refletir maior morbidade perioperatória. Por isso, estratégias de *patient blood management* — que incluem identificação e correção de anemia, técnica operatória cuidadosa, critérios transfusionais consistentes e medidas farmacológicas — são especialmente relevantes na cistectomia radical. Nesse contexto, o ácido tranexâmico (TXA) tem despertado interesse por sua capacidade de estabilizar o coágulo e reduzir a fibrinólise.

O TXA é um derivado sintético do aminoácido lisina com ação antifibrinolítica. Sua estrutura permite ligação reversível aos sítios de lisina do plasminogênio e da plasmina, reduzindo a interação dessas moléculas com a fibrina. Como consequência, ocorre menor conversão funcional do plasminogênio em plasmina sobre a superfície do coágulo e menor degradação da rede de fibrina. O efeito predominante é a preservação de coágulos já formados, sem que o fármaco atue como agente formador de coágulo por si só (OKAMOTO *et al.*, 1997).

Apesar da eficácia demonstrada em diferentes cenários hemorrágicos e em várias especialidades cirúrgicas, o papel do TXA na cistectomia radical permanece controverso. Estudos observacionais sugeriram redução da necessidade transfusional, enquanto um ensaio clínico randomizado mais recente não confirmou esse benefício. A síntese quantitativa também é dificultada por diferenças entre técnicas cirúrgicas, esquemas de administração, estágios tumorais, políticas transfusionais e protocolos de tromboprofilaxia. Diante disso, o objetivo deste capítulo é analisar os fundamentos farmacológicos do TXA, a relevância do sangramento na cistectomia radical, as evidências disponíveis sobre eficácia e segurança e as principais lacunas que ainda limitam sua incorporação rotineira.

Características dos estudos

Ahmed *et al.* (2025) realizaram estudo observacional com pareamento por escore de propensão, no qual 468 pacientes que receberam TXA foram comparados com 468 controles submetidos à cistectomia radical aberta ou assistida por robô. O regime utilizado combinou bolus de 10 mg/kg com infusão contínua de 2 mg/kg/h durante a operação. A população apresentava predomínio de tumores T1 ou inferiores, característica que pode refletir indicações de cistectomia por doença não músculo-invasiva de alto risco.

Breau *et al.* (2024) conduziram um ensaio clínico randomizado em cistectomia radical aberta. Na análise por protocolo, 173 participantes receberam TXA e 171 receberam placebo. O esquema foi de 10 mg/kg nos dez mi-

nutos que antecederam a incisão, seguido de infusão de 5 mg/kg/h até aproximadamente vinte minutos antes do fechamento da pele. Diferentemente dos estudos observacionais, a população apresentou maior representação de tumores T2. O estudo não demonstrou redução da transfusão com o TXA.

Egen *et al.* (2024) publicaram estudo observacional de menor porte, também com pareamento por escore de propensão, comparando 32 pacientes expostos ao TXA com 32 controles submetidos à cistectomia radical aberta. Foi administrado bolus fixo de 1 g cerca de trinta minutos antes da cirurgia, sem infusão contínua. Embora o estudo tenha sugerido menor necessidade de transfusão, o tamanho amostral reduzido limita a precisão e aumenta a suscetibilidade a diferenças residuais entre os grupos.

As principais características dos estudos incluídos estão sintetizadas na **Tabela 4.1**.

**Tabela 4.1** Principais características dos estudos que avaliaram TXA na cistectomia radical

| Estudo                     | Desenho e amostra                                                | Intervenção                                                                   | Comparador     | Achado principal                                                             |
|----------------------------|------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------|----------------|------------------------------------------------------------------------------|
| Ahmed <i>et al.</i> (2025) | Coorte observacional pareada; n=936; cirurgia aberta ou robótica | Bolus de 10 mg/kg + infusão de 2 mg/kg/h durante a cirurgia                   | Sem TXA        | Associação com menor necessidade transfusional                               |
| Breau <i>et al.</i> (2024) | Ensaio clínico randomizado; n=344; cirurgia aberta               | Bolus de 10 mg/kg antes da incisão + 5 mg/kg/h até 20 min antes do fechamento | Placebo salino | Sem redução significativa de transfusão; eventos tromboembólicos semelhantes |
| Egen <i>et al.</i> (2024)  | Coorte observacional pareada; n=64; cirurgia aberta              | Bolus único de 1 g cerca de 30 min antes da cirurgia                          | Sem TXA        | Associação com menor necessidade transfusional; amostra pequena              |

**Fonte:** Elaborada pelos autores com base em Ahmed *et al.* (2025), Breau *et al.* (2024), Egen *et al.* (2024)

Transfusão sanguínea perioperatória

Na análise agrupada dos três estudos, o TXA esteve associado a risco relativo de transfusão perioperatória de 0,69, com intervalo de confiança de 95% entre 0,25 e 1,86 ( $p = 0,25$ ;  $I^2 = 81\%$ ). A estimativa pontual corresponde a possível redução relativa de 31%, mas o intervalo é compatível tanto com redução de 75% quanto com aumento de 86% no risco. Portanto,

não se demonstrou benefício estatisticamente significativo, e a amplitude do intervalo impede excluir efeitos clinicamente importantes em qualquer direção.

A heterogeneidade elevada sugere que os estudos não estimaram exatamente o mesmo efeito. Na análise por desenho, o ensaio clínico apresentou RR de 0,99 (IC95% 0,75–1,30), enquanto as duas coortes pareadas, analisadas em

conjunto, apresentaram RR de 0,60 (IC95% 0,18–1,97;  $I^2 = 3\%$ ). Essa diferença é clinicamente relevante: os dados observacionais parecem mais favoráveis, mas seu efeito perde precisão após o ajuste conservador para poucos estudos e pode refletir seleção de pacientes, diferenças de época, técnica, equipe ou critérios transfusionais. Já o ensaio randomizado, menos vulnerável a confundimento, foi compatível com ausência de efeito relevante.

A análise de sensibilidade leave-one-out não resolveu a incerteza. A retirada de qualquer estudo gerou intervalos amplos e resultados não significativos, demonstrando que a conclusão depende de uma base pequena e instável. Assim, a ausência de significância não deve ser interpretada como prova de equivalência entre TXA e controle, mas também não permite recomendar o fármaco com a expectativa de reduzir transfusões de forma consistente.

### **Tromboembolismo venoso**

Para tromboembolismo venoso, o risco relativo agrupado foi de 1,60 (IC95% 0,80–3,17;  $p = 0,10$ ;  $I^2 = 0\%$ ). A estimativa pontual sugere possível aumento de 60%, porém o intervalo inclui desde redução de 20% até aumento de 217%. A baixa heterogeneidade estatística não compensa a imprecisão decorrente do pequeno número de eventos e estudos. Não foi demonstrado aumento significativo do risco, mas a possibilidade de dano clinicamente relevante também não pôde ser excluída.

A interpretação é especialmente delicada porque o câncer de bexiga e a cistectomia radical já conferem risco trombótico elevado. Além disso, os protocolos de trombopprofilaxia diferiram: Ahmed *et al.* (2025) e Egen *et al.* (2024) adotaram profilaxia obrigatória, enquanto Breau *et al.* (2024) permitiram maior discricionariedade clínica. Variações no agente, na dose

e no momento de início podem modificar simultaneamente sangramento e trombose, funcionando como importantes fatores de confusão.

### **Outros desfechos**

A análise quantitativa de perda sanguínea estimada, tempo operatório e mortalidade por todas as causas não foi possível porque esses desfechos não foram informados de maneira uniforme. Embolia pulmonar e trombose venosa profunda também não puderam ser analisadas separadamente em todos os estudos; em parte da síntese, o desfecho tromboembolismo venoso precisou ser reconstruído pela soma desses eventos. A falta de padronização reduz a capacidade de compreender se eventual efeito sobre transfusão decorre de menor sangramento, de diferenças no limiar transfusional ou de outras práticas perioperatórias.

### **Dose, momento e duração da administração**

Os regimes avaliados variaram de bolus fixo de 1 g a bolus ajustado por peso associado a infusão contínua. Em uma operação prolongada, é plausível que a manutenção da concentração plasmática seja diferente entre os esquemas. Ao mesmo tempo, um regime mais intenso não garante benefício clínico e pode aumentar exposição em pacientes com eliminação renal reduzida. Como cada estratégia foi estudada em populações e desenhos diferentes, não é possível identificar o melhor esquema por comparação indireta.

### **Técnica cirúrgica e extensão do procedimento**

Breau *et al.* (2024) e Egen *et al.* (2024) incluíram apenas procedimentos abertos, enquanto Ahmed *et al.* (2025) reuniu cistectomias abertas e robóticas. A via robótica pode apre-

sentar menor perda sanguínea basal; nesse cenário, o número necessário para tratar com um antifibrinolítico tenderia a ser maior caso o efeito relativo fosse semelhante. A extensão da linfadenectomia, o tipo de derivação urinária e a ressecção de estruturas adjacentes também podem alterar o risco hemorrágico, mas não foram estratificados de forma suficiente.

## Características tumorais e do paciente

Estágio tumoral, hemoglobina pré-operatória e quimioterapia neoadjuvante são variáveis capazes de influenciar a transfusão. Tumores T2 e T3 podem exigir disseções mais extensas ou refletir doença biologicamente distinta. Nos estudos, Breau *et al.* (2024) incluiu predominantemente pacientes T2, enquanto Ahmed *et al.* (2025) e Egen *et al.* (2024) apresentaram maior proporção de T1 ou estágios inferiores. A indicação exata da cistectomia nos pacientes T1 não foi detalhada de maneira uniforme, impedindo análise por doença não músculo-invasiva refratária ou por outros critérios de alto risco.

Outras variáveis possivelmente relevantes incluem idade, comorbidades, função renal, hepatopatia, uso crônico de anticoagulantes, tabagismo e experiência do cirurgião. O tabagismo merece atenção por sua associação com disfunção endotelial, agregação plaquetária e lesão vascular crônica, fatores que podem modificar o equilíbrio hemostático (MESSNER & BERNHARD, 2014). Embora os estudos observacionais tenham utilizado pareamento ou ajustes estatísticos, confundidores não mensurados ou incompletamente controlados podem permanecer.

## Critérios transfusionais e tromboprofilaxia

A ausência de limiares uniformes para transfusão é uma das limitações mais importantes. A decisão pode depender de hemoglobina,

sangramento ativo, parâmetros hemodinâmicos, sintomas e comorbidades, mas esses elementos não foram descritos com o mesmo nível de detalhe. Em paralelo, protocolos distintos de tromboprofilaxia podem reduzir eventos venosos à custa de maior risco hemorrágico. Estudos futuros devem pré-especificar ambas as estratégias, pois elas interferem diretamente nos desfechos usados para julgar eficácia e segurança.

## Segurança e seleção de pacientes

A decisão de administrar TXA deve equilibrar o risco de sangramento com o risco trombótico e a capacidade de eliminar o medicamento. A neoplasia ativa, a cirurgia pélvica e a redução de mobilidade já criam ambiente pró-trombótico. História pessoal de tromboembolismo, trombofilia, eventos arteriais recentes, disfunção renal e uso de antitrombóticos exigem avaliação individual e alinhamento com protocolos locais. A simples ausência de diferença estatística nos estudos disponíveis não permite declarar segurança definitiva.

Também é necessário distinguir contraindicação formal, precaução e ausência de evidência. Pacientes com contraindicações específicas ao fármaco não devem recebê-lo; nos demais, a decisão deve considerar indicação, dose, função renal, protocolo de tromboprofilaxia e disponibilidade de monitoramento. Como nenhum subgrupo de cistectomia demonstrou benefício inequívoco, a seleção não deve se apoiar em alegações de superioridade ainda não comprovadas.

O acompanhamento de segurança em estudos futuros precisa incluir trombose venosa profunda e embolia pulmonar separadamente, eventos arteriais, convulsões, necessidade de terapia renal substitutiva e mortalidade. O período de observação também deve ser suficientemente longo para capturar eventos após a alta. A definição de tromboembolismo deve ser

prospectiva, com critérios diagnósticos uniformes e distinção entre rastreamento sistemático e investigação orientada por sintomas.

### **Implicações para a prática clínica**

Com a evidência atual, não é possível recomendar o uso rotineiro de TXA em todas as cistectomias radicais com a expectativa de reduzir transfusões. A estimativa agrupada é imprecisa, o ensaio randomizado não demonstrou benefício e os sinais favoráveis provêm principalmente de estudos observacionais. Da mesma forma, não há base suficiente para afirmar aumento do risco de tromboembolismo, embora a direção da estimativa e a amplitude do intervalo justifiquem prudência.

Quando a equipe opta pelo TXA em situações selecionadas, a decisão deve estar inserida em protocolo institucional de manejo do sangue do paciente. Esse protocolo deve contemplar avaliação de anemia, função renal e uso de antitrombóticos; estratificação do risco hemorrágico; registro do esquema de TXA; critérios claros de transfusão; e tromboprofilaxia padronizada. O uso fora de protocolo dificulta a avaliação de resultados e perpetua a heterogeneidade que limita a literatura.

A análise clínica deve priorizar o benefício absoluto esperado. Pacientes com anemia importante, doença avançada e cirurgia aberta extensa podem apresentar risco basal maior de transfusão, mas também podem possuir comorbidades que aumentam risco de eventos adversos. Em contrapartida, indivíduos submetidos a abordagem robótica com baixa perda sanguínea esperada podem ter menor margem para benefício. Essas hipóteses são plausíveis, porém ainda não foram testadas adequadamente em subgrupos prospectivos.

Em termos de comunicação, é importante evitar duas interpretações equivocadas. A primeira é concluir que o TXA é ineficaz porque o resultado agrupado não alcançou significância; os intervalos ainda permitem benefício relevante. A segunda é recomendar o fármaco com base na redução pontual de 31%; a mesma análise também permite aumento do risco de transfusão. A formulação mais fiel é que a eficácia permanece indeterminada e que a evidência é insuficiente para uma conduta universal.

### **Perspectivas clínicas e de pesquisa**

A principal necessidade é um ensaio clínico multicêntrico, randomizado e com poder estatístico suficiente para detectar diferenças clinicamente relevantes em transfusão. O protocolo deve estratificar ou ajustar a randomização por via cirúrgica, hemoglobina basal, estágio tumoral, quimioterapia neoadjuvante e centro. O regime de TXA deve ser único e justificado por parâmetros farmacológicos, com ajuste previamente definido para função renal.

Os desfechos não devem se limitar à proporção de pacientes transfundidos. Recomenda-se medir volume de perda sanguínea por método padronizado, queda de hemoglobina, número de unidades de concentrado de hemácias, reoperação por sangramento, tempo operatório, complicações, duração da internação, mortalidade e qualidade de recuperação. A utilização de um desfecho composto só é útil quando seus componentes têm importância clínica semelhante e são apresentados separadamente.

A avaliação de segurança deve ser planejada com a mesma prioridade da eficácia. Eventos tromboembólicos são relativamente infrequentes e exigem amostras maiores; por isso, registros prospectivos e metanálises com dados individuais podem complementar os ensaios.

Uma análise de dados individuais permitiria explorar interações com estágio tumoral, abordagem robótica, anemia, função renal e tabagismo sem depender apenas de médias agregadas.

Também é desejável comparar regimes de dose somente após existir sinal consistente de eficácia. Ensaios prematuros de múltiplos esquemas em amostras pequenas podem fragmentar ainda mais a evidência. Inicialmente, a padronização de um regime pragmático e reproduzível permitiria responder à pergunta fundamental: o TXA melhora desfechos relevantes na cistectomia radical? Se a resposta for favorável, estudos de otimização poderão definir dose mínima efetiva, necessidade de infusão e momento ideal.

Por fim, futuras pesquisas devem integrar o TXA a programas de *patient blood management*. A efetividade de uma intervenção hemostática pode depender do tratamento da anemia, da política transfusional e do aprimoramento técnico. Avaliar o medicamento isoladamente, sem documentar esses elementos, produz resultados de difícil aplicação. Protocolos transparentes e conjuntos mínimos de desfechos favorecerão comparabilidade e permitirão sínteses mais confiáveis.

## CONSIDERAÇÕES FINAIS

O TXA apresenta fundamento farmacológico plausível para reduzir sangramento durante a cistectomia radical, mas a plausibilidade não se converteu em benefício clínico demonstrado de forma consistente. A melhor síntese disponível reúne apenas três estudos e 1.344 pacientes, com desenhos, populações, técnicas cirúrgicas e esquemas de administração diferentes. Para transfusão perioperatória, a estimativa agrupada não foi significativa e apresentou heterogeneidade elevada; para tromboembolismo venoso, o resultado também foi inconclusivo e não excluiu aumento clinicamente relevante do risco.

Nesse cenário, o TXA não deve ser entendido como conduta universal ou substituto das medidas de manejo do sangue do paciente. A eventual utilização precisa ser individualizada, alinhada à função renal, ao risco hemorrágico e trombótico e aos protocolos de transfusão e trombopprofilaxia. A prioridade científica é produzir ensaios multicêntricos maiores, com dose padronizada, critérios transfusionais explícitos e avaliação prospectiva de segurança. Até que esses dados estejam disponíveis, a conduta deve permanecer cautelosa e transparente quanto ao grau de incerteza.

## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

AHMED, M.E. *et al.* Intraoperative tranexamic acid in radical cystectomy: impact on bleeding, thromboembolism, and survival outcomes. *Journal of Urology*, v. 213, n. 4, p. 447-454, 2025.

AMINOLTEJARI, K.; BLACK, P.C. Radical cystectomy: a review of techniques, developments and controversies. *Translational Andrology and Urology*, v. 9, n. 6, p. 3073–3081, 2020.

BREAU, R.H. *et al.* Tranexamic acid during radical cystectomy: a randomized clinical trial. *JAMA Surgery*, v. 159, n. 12, p. 1355–1363, 2024.

DYRSKJØT, L. *et al.* Bladder cancer. *Nature Reviews Disease Primers*, v. 9, n. 1, 2023.

EGEN, L. *et al.* Tranexamic acid reduces perioperative blood transfusions following open radical cystectomy: a propensity-score matched analysis. *World Journal of Urology*, v. 42, n. 1, p. 477, 2024.

HOLZBEIERLEIN, J.M. *et al.* Diagnosis and treatment of non-muscle invasive bladder cancer: AUA/SUO guideline: 2024 amendment. *Journal of Urology*, v. 211, n. 4, p. 533-538, 2024.

JUBBER, I. *et al.* Epidemiology of bladder cancer in 2023: a systematic review of risk factors. *European Urology*, v. 84, n. 2, p. 176–190, 2023.

MESSNER, B.; BERNHARD, D. Smoking and cardiovascular disease: mechanisms of endothelial dysfunction and early atherogenesis. *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology*, v. 34, n. 3, p. 509–515, 2014.

OKAMOTO, S. *et al.* Enzyme-controlling medicines: introduction. *Seminars in Thrombosis and Hemostasis*, v. 23, n. 6, p. 493–501, 1997.