TEORIA E PRÁTICA
TRAUMA E EMERGÊNCIA
Edição 9

Capítulo 05

EFEITOS DO ÁCIDO TRANEXÂMICO EM PACIENTES COM TRAUMATISMO CRANIOENCEFÁLICO: REVISÃO DA LITERATURA

CAMILA BRAGA ALVES[1]
MARIA RICARDA COSTA DE OLIVEIRA[2]
GESSICA MONTAGNER[2]
ANDRÉ LENK CAMPOS[3]
LÍVIA GONÇALVES DE LIMA[3]
RAFAEL CAMPOS GUEDES[4]
CIRO JOSÉ CAVALCANTE NASCIMENTO[5]
LÊNIO AIRAM DE PINHO[6]
RODRIGO DANIEL ZANONI[7]

1. *Discente – Medicina pelo Centro Universitário de Várzea Grande.*
2. *Discente – Medicina pela Faculdade de Ensino Superior da Amazônia Reunida.*
3. *Discente – Medicina pela Universidade Federal de Mato Grosso.*
4. *Médico – Centro Universitário de Brasília.*
5. *Médico – Centro Universitário Facid.*
6. *Médico – Universidade Vale do Rio Verde.*
7. *Médico – Mestre em Saúde Coletiva pela Faculdade São Leopoldo Mandic.*

Palavras Chave: *Traumatismo cranioencefálico; Ácido tranexâmico; Cirurgia do trauma.*

doi 10.59290/978-65-81549-96-1.5

INTRODUÇÃO

O Trauma Cranioencefálico (TCE) é definido como uma alteração na função cerebral, ou outra evidência de patologia cerebral, causada por uma força externa (MENON *et al.,* 2010). O TCE é uma das principais causas de morbidade e mortalidade em todo o mundo. A incidência anual global foi estimada em 27,08 milhões, com uma taxa de incidência padronizada por idade de 369 por 100.000 habitantes. A prevalência global, por sua vez, foi estimada em 55,5 milhões, com uma taxa de prevalência padronizada de 759 por 100.000 (JAMES *et al.*, 2019). Entre 2008 e 2019 ocorreram, em média, no Brasil, 131.014,83 internações por traumatismo cranioencefálico ao ano, com incidência de 65,54 por 100 mil habitantes (CARTERI & SILVA, 2021).

A lesão cerebral traumática é uma lesão aguda ao cérebro de uma força mecânica externa que prejudica temporariamente ou permanentemente a função cerebral. O TCE é frequentemente classificado como leve, moderado ou grave, de acordo com o nível de consciência do paciente. Isso é avaliado clinicamente usando a escala Coma Glasgow (GCS) (HAYDEL, 2019). A sua abordagem deve ser conduzida de acordo com os protocolos estabelecidos pelo *Advanced Trauma Life Support* (ATLS). O objetivo imediato do tratamento é estabilizar a condição do paciente e prevenir danos adicionais ao cérebro. A terapia de suporte, incluindo ventilação, manutenção da pressão arterial e garantia de uma fonte adequada de oxigênio, é essencial para manter a integridade cerebral (AMERICAN COLLEGE OF SURGEONS, 2018).

O ácido tranexâmico é comumente dado aos pacientes cirúrgicos para reduzir o sangramento e a necessidade de transfusão sanguínea (ROBERTS *et al.,* 2021). Nesse sentido, é recomendada a administração imediata do ácido tranexâmico antifibrinolítico para pacientes que apresentam TCE moderado dentro de três horas após a lesão (ZHANG *et al.,* 2018). Quanto ao seu mecanismo de ação, o ácido tranexâmico é um derivado sintético da lisina que exerce efeitos antifibrinolíticos ao bloquear os sítios de ligação da lisina nas moléculas de plasminogênio, inibindo, assim, a interação do plasminogênio com a plasmina e a fibrina formadas. Como resultado, a inibição da ativação do plasminogênio resulta na estabilização da malha de fibrina pré-formada produzida pela hemostasia secundária (CAI *et al.*, 2019).

Portanto, este artigo de revisão de literatura tem como objetivo avaliar os efeitos do uso de ácido tranexâmico em pacientes com TCE, abordando a sua segurança, eficácia e impacto na morbidade e mortalidade. Além disso, busca-se revisar a evidência atual sobre o uso deste fármaco em pacientes com TCE, a fim de fornecer informações atualizadas aos profissionais de saúde.

MÉTODO

Trata-se de uma revisão narrativa, que consiste em uma abordagem para avaliar, sintetizar e integrar evidências de vários estudos relacionados a um determinado tópico de pesquisa. O objetivo é obter uma visão geral e compreensão mais ampla do assunto estudado (ROTHER, 2007).

A pesquisa foi realizada no mês de fevereiro de 2023 e foram escolhidas as bases de dados PubMed, SciELO e LILACS. Foram utilizados os descritores "ácido tranexâmico" e "traumatismo craniano" e suas variantes e combinações em inglês. Os critérios de inclusão desta revisão incluíram estudos que investigavam os efeitos do ácido tranexâmico em pacientes com TCE, publicados em língua portuguesa

ou inglesa, entre os anos 2000 e 2021. Já os critérios de exclusão foram estudos não relacionados ao assunto, artigos não publicados em revistas científicas e resumos enviados para congressos. Após a realização da pesquisa, foi realizada triagem dos artigos por meio da leitura de título e de resumo e, posteriormente, os estudos pré-selecionados foram submetidos à leitura completa. Após essa etapa, foram selecionados artigos relevantes que foram sintetizados para fornecer uma compreensão mais completa sobre os efeitos do ácido tranexâmico em pacientes com TCE.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

O ácido tranexâmico é capaz de diminuir a mortalidade em pacientes lesionados com hemorragia grave, tornando- se, então, o padrão de atendimento em muitos serviços de emergência.

Mecanismo de ação do ácido tranexâmico no TCE

O ácido tranexâmico é um agente antifibrinolítico que inibe a ativação do plasminogênio por ligação competitiva nos locais de ligação ao plasminogênio lisina. Nesse sentido, a inibição da lise dos coágulos de fibrina e da liberação de enzimas plasminogênicas resulta em redução da hemorragia intracraniana (LIER *et al.*, 2019).

No TCE, a fisiopatologia da coagulopatia inclui ativação do fator de tecido, trombocitopenia, disfunção plaquetária, ativação da proteína C e hiperfibrinólise. O principal mecanismo da coagulopatia relacionada ao TCE é a hiperfibrinólise seguida pela coagulopatia consumptiva primária causada pela migração de fatores teciduais do tecido cerebral lesionado para o sangue. O pico desta hiperfibrinólise ocorre aproximadamente 3 horas após sofrer a lesão, o que indica a sua utilização durante este período (NAKAE *et al.*, 2016).

Além disso, o ácido tranexâmico também pode atuar na regulação da cascata inflamatória, contribuindo para o controle da resposta inflamatória sistêmica após o TCE. Isso porque a plasmina pode exibir múltiplas respostas pró-inflamatórias que podem estimular respostas fisiopatológicas e falha no sistema de vários órgãos. Logo, a administração de drogas antifibrinolíticas, como o ácido tranexâmico, inibe a plasmina, reduz a atividade inflamatória e diminui o sangramento (LEVY *et al.*, 2018).

Ainda, acredita-se que os efeitos anti-inflamatórios do ácido tranexâmico sejam causados pela inibição direta ou indireta do sistema calicreína-cinina e da bradicinina (MIIKE *et al.*, 2020). Este sistema está envolvido em vários processos biológicos, influenciando na inflamação, controle da pressão sanguínea, fluxo local de sangue, transporte de eletrólitos e glicose e proliferação celular. A calicreína plasmática libera o peptídeo ativo bradicinina do cininogênio de alto peso molecular e este nonapeptídeo age predominantemente no receptor 132 de cininas induzindo um efeito hipotensor (XAVIER, 2002).

Benefícios

As vantagens do ácido tranexâmico em pacientes com trauma parecem principalmente derivar da prevenção da exsanguinação (ROBERTS *et al.*, 2014). De acordo com estudo CRASH-3 (THE CRASH-3 TRIAL COLLABORATORS, 2019), realizado com mais de 9000 pacientes, a administração de ácido tranexâmico em pacientes com TCE dentro de 3 horas após a lesão reduz a morte relacionada à lesão craniana, sem evidências de efeitos adversos ou complicações. Vale ressaltar que este fármaco pode ter tão pouco efeito nos eventos de trombose que nenhum tipo de infarto que

ocorreu em comum foi relatado (WENG *et al.*, 2019). Essa redução substancial nas mortes também se fez presente em pacientes com TCE leve e moderado e naqueles com pupilas reativas bilateralmente. No entanto, não houve nenhuma redução aparente naqueles com TCE grave. O efeito do ácido tranexâmico na morte relacionada ao TCE parece depender do intervalo de tempo entre a lesão e o início do tratamento do estudo e a gravidade do TCE (THE CRASH-3 TRIAL COLLABORATORS, 2019).

O estudo de coorte BRAIN-PROTECT avaliou a mortalidade ajustada de 12 meses e evidenciou um aumento em pacientes isolados de TCE graves, com evidências consistentes de aumento da mortalidade após o ácido tranexâmico no mesmo subgrupo, indicando que não há benefício quando a redução da mortalidade a longo prazo (BOSSERS *et al.*, 2020). Além disso, neste estudo houve um aumento estatisticamente significativo na mortalidade em todos os subgrupos de pacientes quando o ácido tranexâmico foi administrado. Similarmente, vários estudos demonstram que o único resultado pelo qual o ácido tranexâmico pode ser benéfico é no impedimento de crescimento da massa hemorrágica (HUANG *et al.*, 2018; JOKAR *et al.*, 2017; LAWATI *et al.*, 2021; SAFARI *et al.*, 2021).

Ao bloquear a conversão do plasminogênio em plasmina, o ácido tranexâmico neutraliza o efeito do TPA e, portanto, é possível que o TXA também seja benéfico em hemorragia intracerebral traumática diminuindo o edema perilesional através de um efeito neuroprotetor específico (ROBERTS *et al.*, 2021). Safari *et al.* (2021) acrescentam que o ácido tranexâmico pode reduzir a quantidade de crescimento de hematoma na hemorragia intracerebral traumática durante 24 horas.

No entanto, alguns estudos demonstraram que a redução da lesão hemorrágica não apresentou resultados significativos (PEREL *et al.*, 2012; YUTTHAKASEMSUNT *et al.*, 2013). As diferenças no crescimento da lesão hemorrágica em vários estudos podem ser devidas às diferenças no momento da tomografia computadorizada, diferença na medição do volume e outros critérios de diagnóstico, bem como a metodologia de pesquisa (FAKHARIAN *et al.*, 2018).

Não obstante, alguns estudos demonstraram a eficácia do ácido tranexâmico no controle da perda sanguínea utilizando o esquema padrão no trauma (1g nas primeiras 3h após o trauma e 1g após 8h) (EBRAHIMI *et al.*, 2019). Ademais, embora Safari *et al.* (2021) tenham demonstrado que o ácido tranexâmico não demonstrou eficácia na recuperação do nível de consciência, The crash-3 trial collaborators, 2019 e Weng *et al.* (2019) perceberam efeitos positivos neste parâmetro. No entanto, mais estudos são necessários para avaliar este desfecho.

Efeitos adversos

Em pacientes com lesões intracranianas e extracranianas combinadas, os efeitos adversos do ácido tranexâmico podem compensar as vantagens que o medicamento tem sobre o sangramento extracraniano. Embora inconclusivo, o ácido tranexâmico pode mudar o sistema de coagulação mais para a hipercoagulabilidade, talvez envolvendo microtrombos, o que resulta em microcirculação cerebral prejudicada. A administração rápida do medicamento ainda pode levar à hipotensão transitória que se comprova prejudicial aos resultados do TCE (MAEGELE, 2021).

Uma revisão sistemática publicada em 2023 evidenciou que o TCE grave com ou sem trauma penetrante foi associado a piores resultados gerais, independentemente do uso de ácido tranexâmico (COBURN *et al.*, 2023). Quanto aos efeitos sistêmicos, em um ensaio clínico

randomizado com 180 pacientes, foi encontrada uma taxa significativamente mais alta de embolia pulmonar no grupo de pacientes submetidos ao ácido tranexâmico (CHAKROUN-WALHA *et al.,* 2019). Em uma meta-análise publicada em 2022, os resultados da análise de sensibilidade dos estudos observacionais sugerem que a administração de ácido tranexâmico pode estar associado a um aumento de 31% nos eventos tromboembólicos (KARL *et al.,* 2022).

CONCLUSÃO

De acordo com os resultados deste estudo, o ácido tranexâmico demonstrou ser eficaz em reduzir o volume de sangramento intracraniano e a progressão da massa hemorrágica em pacientes com TCE. Além disso, também foi observado que o seu uso pode levar a uma melhora na função neurológica destes pacientes e a uma redução na necessidade de cirurgia.

Logo, admite-se que o ácido tranexâmico seja uma boa opção para o tratamento de pacientes com TCE, embora existam riscos que podem ultrapassar as vantagens. No entanto, são necessários mais estudos com amostras maiores e menos heterogêneas e métodos mais robustos para confirmar estes resultados.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

AMERICAN COLLEGE OF SURGEONS. COMMITTEE ON TRAUMA. Advanced trauma life support: student course manual. 10. ed. Chicago, Il: American College of Surgeons, 2018.

BOSSERS, S.M. *et al*. Association Between Prehospital Tranexamic Acid Administration and Outcomes of Severe Traumatic Brain Injury. JAMA Neurology, [s. l.], v. 78, n. 3, p. 338, 2020.

CAI, J. *et al*. The many roles of tranexamic acid: An overview of the clinical indications for TXA in medical and surgical patients. European Journal of Haematology, [s. l.], v. 104, n. 2, p. 79, 2019.

CARTERI, R.B.K. & SILVA, R.A. Traumatic brain injury hospital incidence in Brazil: an analysis of the past 10 years. Revista Brasileira de Terapia Intensiva, [s. l.], v. 33, n. 2, p. 282, 2021.

CHAKROUN-WALHA, O. *et al*. Benefits of the tranexamic acid in head trauma with no extracranial bleeding: a prospective follow-up of 180 patients. European Journal of Trauma and Emergency Surgery, [s. l.], v. 45, n. 4, p. 719, 2019.

COBURN, W. *et al*. Prehospital Pharmacotherapy in Moderate and Severe Traumatic Brain Injury: A Systematic Review. Medical journal (Fort Sam Houston, Tex.), [s. l.], n. Per 23-1/2/3, p. 47, 2023.

EBRAHIMI, P. *et al*. Intravenous Tranexamic Acid for Subdural and Epidural Intracranial Hemorrhage: Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Trial. Reviews on Recent Clinical Trials, [s. l.], v. 14, n. 4, p. 286, 2019.

FAKHARIAN, E. *et al*. Effect of Tranexamic Acid on Prevention of Hemorrhagic Mass Growth in Patients with Traumatic Brain Injury. World Neurosurgery, [s. l.], v. 109, p. e748, 2018.

HAYDEL, M.J. Assessment of traumatic brain injury, acute - Differential diagnosis of symptoms. In: StatPearls [Internet]. Ilha do Tesouro (FL): StatPearls Publishing, 2019.

HUANG, B. *et al*. Influence of tranexamic acid on cerebral hemorrhage: A meta-analysis of randomized controlled trials. Clinical Neurology and Neurosurgery, [s. l.], v. 171, p. 174, 2018.

JAMES, S.L. *et al*. Global, regional, and national burden of traumatic brain injury and spinal cord injury, 1990–2016: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2016. The Lancet Neurology, [s. l.], v. 18, n. 1, p. 56, 2019.

JOKAR, A. *et al*. The effect of tranexamic acid in traumatic brain injury: A randomized controlled trial. Chinese Journal of Traumatology, [s. l.], v. 20, n. 1, p. 49, 2017.

KARL, V. *et al*. Association of Tranexamic Acid Administration with Mortality and Thromboembolic Events in Patients with Traumatic Injury. JAMA Network Open, [s. l.], v. 5, n. 3, p. e220625, 2022.

LAWATI, K.A. *et al*. Efficacy and safety of tranexamic acid in acute traumatic brain injury: a systematic review and meta-analysis of randomized-controlled trials. Intensive Care Medicine, [s. l.], v. 47, n. 1, p. 14, 2021.

LEVY, J.H. *et al*. Antifibrinolytic Therapy and Perioperative Considerations. Anesthesiology: The Journal of the American Society of Anesthesiologists, [s. l.], v. 128, n. 3, p. 657, 2018.

LIER, H. *et al*. Tranexamic Acid for Acute Hemorrhage. Anesthesia & Analgesia, [s. l.], v. 129, n. 6, p. 1574, 2019.

MAEGELE, M. Prehospital tranexamic acid (TXA) in patients with traumatic brain injury (TBI). Transfusion Medicine Reviews, [s. l.], v. 35, n. 4, p. 87, 2021.

MENON, D.K. *et al*. Position Statement: Definition of Traumatic Brain Injury. Archives of Physical Medicine and Rehabilitation, [s. l.], v. 91, n. 11, p. 1637, 2010.

MIIKE, T. *et al*. Effect of Tranexamic Acid for Traumatic Brain Injury: A Case Report. Journal of Nippon Medical School, [s. l.], v. 87, n. 4, p. 227, 2020.

NAKAE, R. *et al*. Time Course of Coagulation and Fibrinolytic Parameters in Patients with Traumatic Brain Injury. Journal of neurotrauma, [s. l.], v. 33, n. 7, 2016.

PEREL, P. *et al*. CRASH-2 (Clinical Randomisation of an Antifibrinolytic in Significant Haemorrhage) intracranial bleeding study: the effect of tranexamic acid in traumatic brain injury, a nested randomised, placebo-controlled trial. Health Technology Assessment, [s. l.], v. 16, n. 13, 2012.

ROBERTS, I. *et al*. Mechanism of action of tranexamic acid in bleeding trauma patients: an exploratory analysis of data from the CRASH-2 trial. Critical Care, [s. l.], v. 18, n. 6, 2014.

ROBERTS, I. *et al*. Tranexamic acid to reduce head injury death in people with traumatic brain injury: the CRASH-3 international RCT. Health Technology Assessment (Winchester, England), [s. l.], v. 25, n. 26, p. 1, 2021.

ROTHER, E.T. Systematic literature review X narrative review. Acta Paulista de Enfermagem, [s. l.], v. 20, n. 2, p. v, 2007.

SAFARI, H. *et al*. Effect of intravenous tranexamic acid on intracerebral brain hemorrhage in traumatic brain injury. Turkish Neurosurgery, [s. l.], v. 31, n. 2, 2021.

THE CRASH-3 TRIAL COLLABORATORS. Effects of tranexamic acid on death, disability, vascular occlusive events and other morbidities in patients with acute traumatic brain injury (CRASH-3): a randomised, placebo-controlled trial. The Lancet, [s. l.], v. 394, n. 10210, 2019.

WENG, S. *et al*. Effect of Tranexamic Acid in Patients with Traumatic Brain Injury: A Systematic Review and Meta-Analysis. World Neurosurgery, [s. l.], v. 123, p. 128, 2019.

XAVIER, J. Importância do sistema calicreina-cininas na gênese e manutenção do choque endotoxico. 2002. Dissertação de mestrado. Escola Paulista de Medicina. UNIFESP – São Paulo, 2002.

YUTTHAKASEMSUNT, S. *et al*. Tranexamic acid for patients with traumatic brain injury: a randomized, double-blinded, placebo-controlled trial. BMC Emergency Medicine, [s. l.], v. 13, n. 1, 2013.

ZHANG, J. *et al*. Prognostic role of D-dimer level upon admission in patients with traumatic brain injury. Medicine, [s. l.], v. 97, n. 31, p. e11774, 2018.