

Evidências de revisões sistemáticas Cochrane sobre o uso do ácido tranexâmico em pacientes submetidos a cirurgia

Rafael Leite Pacheco^I, Vicente Penido da Silveira^{II}, Rodrigo Cesar de Sá Suetsugu^{II},
Isabela Soucin Maltoni^{III}, Diego Adão Fanti Silva^{III}, Rachel Riera^{IV}

Disciplina de Medicina Baseada em Evidências da Universidade Federal de São Paulo — Escola Paulista de Medicina (Unifesp-EPM)

RESUMO

Contexto: O ácido tranexâmico é um antifibrinolítico que tem sido utilizado como medida preventiva ou terapêutica em diversas condições em saúde relacionadas a sangramentos. **Objetivo:** Avaliar evidências de revisões sistemáticas Cochrane sobre efetividade e segurança do uso do ácido tranexâmico em cirurgia. **Métodos:** Revisão de revisões sistemáticas com busca sistematizada na Biblioteca Cochrane. Dois autores avaliaram a concordância com os critérios de inclusão das revisões encontradas e apresentaram uma síntese qualitativa de seus achados. **Resultados:** Foram incluídas 10 revisões sistemáticas Cochrane que encontraram evidências de qualidade variada sobre os efeitos do ácido tranexâmico em situações cirúrgicas. Nenhuma evidência atual é de alta qualidade. Evidência de qualidade moderada não observou benefício do ácido tranexâmico na redução do volume de sangramento em mulheres submetidas a cirurgia citorredutora de câncer de ovário avançado. Todas as outras evidências obtidas foram consideradas de qualidade baixa, muito baixa ou não foram avaliadas. **Conclusão:** A única evidência de moderada qualidade (e, portanto, que pode ser modificada após a inclusão de novos estudos) não encontrou benefícios do ácido tranexâmico na redução do volume de sangramento em mulheres submetidas a cirurgia citorredutora de câncer de ovário avançado.

PALAVRAS-CHAVE: Revisão, ácido tranexâmico, medicina baseada em evidências, prática clínica baseada em evidências, tomada de decisão clínica

INTRODUÇÃO

O ácido tranexâmico (ATX) é um fármaco antifibrinolítico, análogo sintético da lisina, cujo mecanismo de ação se dá

pela inibição competitiva da ativação do plasminogênio em plasmina.¹ Foi descoberto na década de 1960 por Okamoto e colaboradores.² Nos últimos anos, a literatura tem avaliado seus efeitos em diversas condições, principalmente

^IMédico, pós-graduando do Programa de Pós-Graduação em Saúde Baseada em Evidências da Universidade Federal de São Paulo (Unifesp). Pesquisador voluntário da Cochrane Brazil.

^{II}Aluno de graduação em Medicina da Escola Paulista de Medicina (EPM), Universidade Federal de São Paulo (Unifesp).

^{III}Cirurgião do aparelho digestivo, Departamento de Cirurgia da Escola Paulista de Medicina (EPM). Pós-graduando do Programa de Pós-Graduação em Saúde Baseada em Evidências da Universidade Federal de São Paulo (Unifesp).

^{IV}Reumatologista, professora adjunta da Disciplina de Medicina Baseada em Evidências da Escola Paulista de Medicina (EPM), Universidade Federal de São Paulo (Unifesp). Pesquisadora voluntária da Cochrane Brazil.

Endereço para correspondência:

Diego Adão Fanti Silva

Universidade Federal de São Paulo — Escola Paulista de Medicina (Unifesp-EPM)

R. Botucatu, 740 — 3º andar — Vila Clementino — São Paulo (SP) — CEP 04023-900

Tel. (11) 5576-4203 — E-mail: diegoepm73@yahoo.com.br

Fonte de fomento: nenhuma declarada — Conflito de interesses: nenhum declarado

Entrada: 16 de maio de 2018. Última modificação: 16 de maio de 2018. Aceite: 21 de maio de 2018.

naquelas relacionadas a sangramento. Atualmente, o ATX figura na Lista de Medicamentos Essenciais da Organização Mundial da Saúde³ e na Relação Nacional de Medicamentos Essenciais do Brasil.⁴

Dentre suas indicações mais bem estabelecidas, destacam-se os sangramentos relacionados ao parto, ao período menstrual, às cirurgias ginecológicas e à extração dentária.^{5,6} Mais recentemente, o estudo CRASH-2, considerado um dos maiores ensaios clínicos envolvendo vítimas de trauma (N = 20.211), mostrou que o uso do ATX, quando administrado em até três horas após o evento, reduz significativamente a mortalidade geral e relacionada a hemorragia, sem aumentar o risco de eventos trombóticos.⁷

Os potenciais benefícios do ATX têm despertado o interesse de sua aplicabilidade em outras condições clínicas, com diferentes posologias e vias de administração, muitas vezes de forma anedotal.⁸⁻¹⁰ Contudo, alguns estudos apontam para possíveis efeitos adversos do ATX, principalmente relacionados a fenômenos tromboembólicos.^{7,11,12}

Sendo o ATX um medicamento de baixo custo e ampla disponibilidade, é importante conhecer os benefícios e riscos associados ao seu uso, com base nas melhores evidências. Dessa forma, este estudo resume as evidências encontradas por revisões sistemáticas sobre os efeitos do ATX especificamente em cenários cirúrgicos.

OBJETIVOS

Resumir e apresentar as evidências sobre efetividade e segurança de revisões sistemáticas Cochrane sobre o uso do ácido tranexâmico em pacientes submetidos a cirurgia.

MÉTODOS

Desenho e local do estudo

Revisão de revisões sistemáticas Cochrane desenvolvida na Disciplina de Medicina Baseada em Evidências, Escola Paulista de Medicina (EPM), Universidade Federal de São Paulo (Unifesp).

Critérios para incluir revisões

Tipos de estudos

Incluímos neste trabalho somente revisões sistemáticas Cochrane. Nós consideramos apenas a última versão da revisão. Revisões excluídas da biblioteca Cochrane e protocolos de revisões sistemáticas (revisões em andamento) não foram incluídos.

Tipos de participantes

Incluímos revisões com participantes submetidos a qualquer intervenção cirúrgica, sem limite de idade. Não consideramos as revisões sistemáticas que avaliaram procedimentos obstétricos.

Tipos de intervenções

Incluímos estudos avaliando o ácido tranexâmico em qualquer dose, via de administração e duração de tratamento.

Tipos de desfechos

Consideramos quaisquer desfechos clínicos de efetividade ou segurança.

Busca por estudos

Realizamos busca sistematizada na Cochrane Database of Systematic Reviews (CDSR), via Wiley, no dia 5 de março de 2018 (**Tabela 1**).

Seleção dos estudos

Dois autores (RR e RLP) avaliaram e selecionaram os títulos e resumos das revisões sistemáticas quanto à sua concordância com os critérios de elegibilidade deste estudo. As divergências foram resolvidas por um terceiro pesquisador (DAFS).

Apresentação dos resultados

Os achados das revisões sistemáticas incluídas foram traduzidos, resumidos e apresentados narrativamente.

RESULTADOS

A busca inicial resultou em 34 revisões sistemáticas Cochrane, das quais 10 preencheram os critérios de inclusão e foram consideradas neste estudo.¹³⁻²² Apresentamos, de forma resumida, as principais características metodológicas e os resultados mais relevantes das revisões que foram incluídas. Na **Tabela 2**, apresentamos um resumo dos principais achados e a qualidade do corpo da evidência avaliado pela ferramenta GRADE.²³

Tabela 1. Estratégia de busca para a Biblioteca Cochrane

#1 MeSH descriptor: [Tranexamic Acid] explode all trees
#2 (Tranexamic Acid) or (trans 4 Aminomethyl cyclohexanecarboxylic acid)
#3 #1 OR #2
#4 #3 Filter: in Cochrane Reviews
#5 #4 Selected: only Reviews

Tabela 2. Características, principais resultados e qualidade das evidências das revisões sistemáticas incluídas sobre o ácido tranexâmico em cirurgias

Cenário cirúrgico	Principais comparações	Resultados	Qualidade da evidência (GRADE*) ²³
Cirurgia de urgência e emergência ¹³	ATX <i>versus</i> placebo	Favorecendo o ATX: • Redução de 30% do risco de transfusão sanguínea Sem diferença entre ATX e placebo: • Mortalidade • Acidente vascular cerebral • Trombose venosa profunda	Não avaliada.
Cirurgia citorrredutora para câncer de ovário ¹⁴	ATX intravenoso perioperatório, dose única <i>versus</i> placebo	Sem diferença entre ATX e placebo: • Volume de sangramento • Número de unidades de glóbulos vermelhos transfundidos	Moderada. Baixa.
Cirurgia de transplante hepático ¹⁵	ATX <i>versus</i> placebo ATX <i>versus</i> aprotinina	Sem diferença entre ATX e placebo: • Mortalidade em 60 dias • Risco de retransplante • Risco de episódios tromboembólicos Sem diferença entre ATX e aprotinina: • Mortalidade em 60 dias • Risco de episódios tromboembólicos	Não avaliada.
Cirurgia de ressecção hepática ¹⁶	ATX <i>versus</i> placebo	Favorecendo o ATX: • Redução do risco de transfusão sanguínea • Redução do volume de sangramento durante a cirurgia • Redução do tempo de cirurgia	Não avaliada.
Cirurgia para extração dentária ou cirurgias orais em pessoas com distúrbios congênitos de coagulação ^{17,18}	ATX <i>versus</i> placebo	Favorecendo o ATX: • Redução do risco de sangramento pós-operatório	Não avaliada.
Cirurgia de neoplasia cervical intraepitelial ¹⁹	ATX <i>versus</i> placebo ou nenhuma intervenção	Favorecendo o ATX: • Redução do risco de hemorragia secundária • Redução do sangramento pós-operatória Sem diferença entre ATX e placebo: • Hemorragia primária	Não avaliada.
Cirurgia de escoliose em crianças ²⁰	ATX <i>versus</i> placebo	Favorecendo o ATX: • Redução do volume de sangramento • Redução do volume de sangue transfundido Sem diferença entre ATX e placebo: • Risco de transfusão sanguínea	Baixa. Baixa. Muito baixa.
Cirurgia eletiva em adultos ²¹	ATX <i>versus</i> placebo ou nenhuma intervenção	Favorecendo o ATX: • Redução do risco de transfusão sanguínea • Redução do volume de sangramento no intraoperatório Sem diferença entre ATX e placebo: • Reoperação devido a sangramento • Mortalidade	Não avaliada.
Miomectomia ²²	ATX <i>versus</i> placebo	Favorecendo o ATX: • Redução do volume de sangramento Sem diferença entre ATX e placebo: • Redução do risco de transfusão sanguínea	Baixa. Baixa.

ATX = Ácido tranexâmico. *GRADE (Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation) foi desenvolvido para avaliar a qualidade das evidências e a força das recomendações dos resultados obtidos por uma revisão sistemática. A qualidade da evidência é classificada em quatro níveis: (a) alto, ou seja, há forte confiança de que o verdadeiro efeito esteja próximo do estimado, (b) moderado, ou seja, há confiança moderada no efeito estimado, (c) baixa, ou seja, a confiança no efeito estimado é baixa e (d) muito baixa, ou seja, a confiança na estimativa de efeito é muito limitada e há importante grau de incerteza nos achados. A avaliação do GRADE é realizada por desfecho de cada comparação.

Cirurgia de urgência e emergência

A revisão¹³ avaliou os efeitos do ATX em adultos submetidos a cirurgia de emergência ou urgência comparado com placebo ou nenhuma intervenção. Cinco ensaios clínicos randomizados (ECRs), com 372 participantes, foram incluídos. O ATX reduziu em 30% a probabilidade de receber transfusão sanguínea (risco relativo, RR, de 0,70; intervalo de confiança de 95%, IC 95%, de 0,52 a 0,94; 3 ECRs; 260 participantes). Porém, não houve diferença entre as intervenções para os seguintes desfechos:

- Mortalidade (RR 1,01; IC 95% 0,14 a 7,3; 3 ECRs; 260 participantes);
- Trombose venosa profunda (RR 2,29; IC 95% 0,68 a 7,66; 2 ECRs; 191 participantes);
- Acidente vascular cerebral (RR 2,79; IC 95% 0,12 a 67,10; 1 ECR; 110 participantes).

Não houve dados suficientes para avaliar embolismo pulmonar e infarto agudo do miocárdio. Nenhum dos ECRs incluídos avaliou convulsão, reoperação e unidades de sangue transfundidas.

Os autores concluíram que mais ECRs são necessários para conclusões mais sólidas sobre a efetividade e a segurança do ATX em pacientes submetidos a cirurgias de urgência e emergência. Para informações adicionais, acesse o artigo original em: <http://cochranelibrary-wiley.com/doi/10.1002/14651858.CD010245.pub2/full>.

Cirurgia citorrredutora para câncer de ovário avançado

A revisão¹⁴ avaliou a efetividade do ATX para redução da perda sanguínea durante cirurgia citorrredutora de câncer de ovário avançado. Foi incluído um ECR (100 participantes) que comparou uma dose única intravenosa de ATX (15 mg/kg peso corporal) no perioperatório *versus* placebo. Não houve redução do volume de sangramento (diferença de média [DM] de 248,59 mL; IC 95% -550,97 a 53,79 mL; 1 ECR; 100 participantes; evidência de qualidade moderada) e do número de unidades de glóbulos vermelhos transfundidos (DM - 0,30 unidades de concentrados de hemácias transfundidas; IC 95% -0,88 a 0,28; 1 ECR; 100 participantes; evidência de qualidade baixa).

Os autores concluíram, baseados em um ECR único, que as evidências, até o momento, são insuficientes para determinar os efeitos do ATX em pacientes submetidas a cirurgia citorrredutora para câncer de ovário avançado. Para informações adicionais, acesse o artigo original em: <http://cochranelibrary-wiley.com/doi/10.1002/14651858.CD011732.pub2/full>.

Cirurgia de transplante hepático

A revisão¹⁵ comparou diferentes intervenções para redução de perda sanguínea e necessidade de transfusão

sanguínea durante transplante hepático. Dois ECRs compararam ATX com placebo ou aprotinina. Os desfechos primários estão apresentados a seguir.

Para a comparação ATX *versus* placebo, não houve diferença quanto a: mortalidade em 60 dias (RR = 0,55; IC 95% = 0,17 a 1,76; 3 ECRs avaliados, 139 participantes), risco de retransplante (RR = 0,79; IC 95% = 0,18 a 3,48; 2 ECRs avaliados, 77 participantes), e risco de episódios tromboembólicos (RR = 2,20; IC 95% = 0,38 a 12,64; 5 ECRs avaliados, 179 participantes).

Para a comparação ATX *versus* aprotinina, também não houve diferença quanto a: mortalidade em 60 dias (RR = 4,12; IC 95% = 0,71 a 23,76; 2 ECRs avaliados, 178 participantes) e risco de episódios tromboembólicos (RR = 1,97; IC 95% = 0,37 a 10,37; 2 ECRs avaliados, 178 participantes).

Os autores concluíram que, devido ao alto risco de viés e de erros aleatórios e à imprecisão, a confiança nos resultados é limitada. Para que conclusões mais robustas sejam obtidas, mais ECRs de boa qualidade devem ser realizados. Para informações adicionais (incluindo dados dos desfechos secundários), acesse o artigo original em: <http://cochranelibrary-wiley.com/doi/10.1002/14651858.CD009052.pub2/full>.

Cirurgia para ressecção hepática

A revisão¹⁶ avaliou diferentes intervenções farmacológicas com o objetivo de diminuir a perda sanguínea e a necessidade de transfusão sanguínea alogênica em pacientes submetidos a ressecção hepática. Seis ECRs foram incluídos na análise (849 pacientes), mas apenas um ECR (217 pacientes) utilizou o ATX (250 mg, quatro vezes ao dia, três dias antes da cirurgia) em comparação com placebo. Este ECR não relatou mortes em nenhum dos grupos. O uso do ATX foi associado com:

- Redução do risco de transfusão sanguínea: 0% no grupo do ATX e 16% no controle (RR 0,03; IC 95% 0,00 a 0,46; 1 ECR; 214 participantes).
- Redução do volume de sangramento durante a cirurgia (DM -300 mL; IC 95% -502,05 a -97,95 mL; 1 ECR; 214 participantes);
- Redução do tempo de cirurgia (DM -52,20 minutos; IC 95% -86,15 a -18,25 minutos; 1 ECR; 214 participantes).

Esses resultados devem ser interpretados com cautela, pois são baseados em um único ECR. Os autores da revisão sistemática concluíram que mais ECRs com boa qualidade metodológica são necessários para avaliar o uso do ATX nesta condição. Para informações adicionais, acesse o artigo original em: <http://cochranelibrary-wiley.com/doi/10.1002/14651858.CD008085/full>.

Cirurgias orais ou dentárias em pessoas com distúrbios congênitos da coagulação

Duas revisões avaliaram os efeitos do ATX na prevenção de complicações de sangramento em pessoas com distúrbios congênitos de coagulação, como hemofilia ou doença de von Willebrand, durante cirurgias na cavidade oral ou para extrações dentárias.^{17,18} Apenas um ECR (28 participantes) avaliou o uso do ATX, comparado com placebo, em pacientes com hemofilia A ou B. Este ECR relatou uma redução do risco de sangramento pós-operatório (diferença de risco [RD] -0,64; IC 95% -0,93 a -0,36; 1 ECR; 28 participantes). Nenhum dos participantes desse ECR relatou eventos adversos.

Os autores concluíram que o baixo número de participantes e eventos do ECR impediu qualquer conclusão sobre a efetividade e a segurança do uso do ATX. Mais ECRs são necessários para avaliar o uso desta intervenção em pacientes com distúrbios congênitos da coagulação. Para informações adicionais, acesse os artigos originais em: <http://cochranelibrary-wiley.com/doi/10.1002/14651858.CD011385.pub2/full> e <http://cochranelibrary-wiley.com/doi/10.1002/14651858.CD009961.pub2/full>.

Cirurgia de neoplasia cervical intraepitelial

A revisão¹⁹ avaliou os efeitos de intervenções para a prevenção de sangramento durante o tratamento cirúrgico de neoplasias cervicais intraepiteliais em mulheres. Apenas quatro ECR incluídos (633 participantes) avaliaram o uso do ATX comparado com placebo ou nenhuma intervenção. O ATX reduziu significativamente o risco de:

- Hemorragia secundária (RR 0,23; IC 95% 0,11 a 0,50; 4 ECRs; 633 participantes) após biópsia a laser ou lâmina;
- Perda sanguínea pós-operatória (DM -55,60 mL; IC 95% -94,91 a -16,29; 1 ECR; 45 participantes).

No entanto, não houve diferença no risco de hemorragia primária (RR 1,24; IC 95% 0,04 a 38,23; 2 ECRs; 360 participantes).

Os autores concluíram que o ATX parece ser benéfico após biópsia com laser ou com bisturi, apesar de não ter sido encontrada diferença em relação ao risco de hemorragia primária. Esta revisão sistemática não avaliou a qualidade da evidência pelo GRADE (Grading of Recommendations, Assessment, Development and Evaluation), como é obrigatório atualmente para a publicação de novas revisões sistemáticas Cochrane. Uma atualização desta revisão sistemática seria importante para se aumentar a certeza desses achados. Para informações adicionais, acesse o artigo original em: <http://cochranelibrary-wiley.com/doi/10.1002/14651858.CD001421.pub3/full>.

Cirurgia de escoliose em crianças

A revisão²⁰ avaliou os efeitos de antifibrinolíticos para reduzir o sangramento em cirurgias de escoliose em crianças. Quatro ECRs compararam ATX com placebo. O uso do ATX reduziu significativamente o volume de perda sanguínea (DM -681,81 mL; IC 95% -1.149,12 a -214,49 mL; 2 ECRs; 84 participantes; evidência de baixa qualidade) e o volume de sangue transfundido (DM -395,14; IC 95% -687,55 a -102,73; 2 ECRs; 84 participantes; evidência de baixa qualidade). No entanto, não houve diferença entre os grupos comparados quanto ao risco de transfusão sanguínea (RR 0,85; IC 95% 0,56 a 1,3; 1 ECR; 44 participantes; evidência de muito baixa qualidade). Nenhum ECR incluído avaliou mortalidade.

A qualidade da evidência foi reduzida principalmente devido ao pequeno número de participantes nas análises e a incertezas metodológicas dos estudos incluídos. Futuros ECRs são necessários para aumentar a precisão dos resultados e possibilitar recomendações sólidas para a prática. Para informações adicionais, acesse o artigo original em: <http://cochranelibrary-wiley.com/doi/10.1002/14651858.CD006883.pub3/full>.

Cirurgia eletiva em adultos

A revisão²¹ avaliou os efeitos de antifibrinolíticos para o controle do sangramento perioperatório em adultos. Foram incluídos 65 ECRs (4.842 participantes) comparando ATX com um grupo controle (placebo ou nenhuma intervenção). O ATX mostrou benefícios para os desfechos:

- Redução do risco de receber transfusão sanguínea (RR 0,61; IC 95% 0,53 a 0,70; 65 ECRs; 4.842 participantes);
- Redução do volume de sangramento intraoperatório (DM -121,41; IC 95% -180,19 a -62,63; 17 ECRs; 1.173 participantes).

Não houve diferença no risco de reoperação devido ao sangramento (RR 0,80; IC 95% 0,55 a 1,17; 27 ECRs; 2.386 participantes) ou na mortalidade (RR 0,60; IC 95% 0,33 a 1,10; 30 ECRs; 2.917 participantes).

Essa RS não avaliou a qualidade da evidência de acordo com as recomendações do GRADE. Em uma futura atualização, a avaliação da qualidade da evidência poderá facilitar na tomada de decisões. Para informações adicionais, acesse o artigo original em: <http://cochranelibrary-wiley.com/doi/10.1002/14651858.CD001886.pub4/full>.

Miomectomia

A revisão²² avaliou os efeitos de intervenções para diminuir a perda sanguínea em pacientes durante a miomectomia. Apesar de 18 ECRs terem sido incluídos, apenas um utilizou ATX como intervenção (100 pacientes). Seu uso, comparado

a placebo, foi associado com redução da perda sanguínea (DM -243 mL; IC 95% -460,02 a -25,98 mL; 1 ECR; 100 participantes; evidência de baixa qualidade). Nenhuma diferença estatisticamente significativa foi observada para o risco de necessitar de transfusão (*odds ratio* [OR] = 1,71; IC 95% 0,63 a 4,30; 1 ECR; 100 participantes; evidência de baixa qualidade). O nível de evidência foi considerado baixo, devido à pequena quantidade de pacientes e à presença de um único ECR. Futuros ECRs com boa qualidade precisam ser realizados para aumentar o nível de certeza quanto ao uso de ATX em pacientes submetidas à miomectomia. Para informações adicionais, acesse o artigo original em: <http://cochranelibrary-wiley.com/doi/10.1002/14651858.CD005355.pub5/full>.

DISCUSSÃO

Este estudo incluiu 10 revisões sistemáticas Cochrane que avaliaram o uso do ácido tranexâmico (ATX) em pacientes submetidos a várias modalidades de procedimentos cirúrgicos. No entanto, muitos ensaios clínicos randomizados com boa qualidade metodológica ainda são necessários para se reduzir o nível de incerteza sobre os benefícios e riscos do ATX. Apenas 3 das 10 RS incluídas utilizaram o GRADE para avaliar a qualidade da evidência. Esta avaliação atualmente é obrigatória para a publicação de novas revisões sistemáticas Cochrane.

Para possíveis implicações para a prática, nenhuma das revisões sistemáticas incluídas encontrou evidências de alta qualidade. Evidências de moderada qualidade mostraram que não houve diferença entre o ATX e o placebo no volume

de sangramento em pacientes com câncer de ovário avançado submetidas a cirurgia citoredutora. Todas as outras evidências obtidas foram consideradas de qualidade baixa, muito baixa ou sua qualidade não foi avaliada. A prática clínica pode ser orientada pelos resultados apresentados na **Tabela 2**, mas é importante que pacientes, gestores e profissionais de saúde saibam que futuros ensaios clínicos podem mudar substancialmente os resultados existentes até o momento.

Como implicações para futuras pesquisas, mais ensaios clínicos randomizados, de boa qualidade metodológica e com desfechos relevantes e planejados previamente, que avaliem o uso do ATX em pacientes submetidos a cirurgias ainda são necessários para a maior parte das condições cirúrgicas avaliadas. Algumas das revisões sistemáticas avaliadas são antigas e precisam ser atualizadas, para confirmar a existência de ECRs mais recentes e com potencial de serem incluídos. Além disso, a aplicação da abordagem GRADE para avaliação da qualidade da evidência obtida é fundamental.

CONCLUSÃO

Este estudo incluiu 10 revisões sistemáticas Cochrane que forneceram evidências existentes sobre o uso do ácido tranexâmico em pacientes submetidos a algum procedimento cirúrgico. Nenhuma evidência atual é de alta qualidade. A única evidência de moderada qualidade (e, portanto, que pode ser modificada após a inclusão de novos estudos) não encontrou benefícios do ATX na redução do volume de sangramento em mulheres submetidas a cirurgia citoredutora de câncer de ovário avançado.

REFERÊNCIAS

1. Kobayashi T, Sugiura J. The effect of a new potent antifibrinolytic agent, tranexamic acid. J Jpn Obstet Gynecol Soc. 1966;13(3):158-67. PMID: 5341162.
2. Okamoto S, Sato S, Takada Y, Okamoto U. An active stereo-isomer (trans-form) of amcha and its antifibrinolytic (antiplasminic) action in vitro and in vivo. Keio J Med. 1964;13:177-85. PMID: 14279228.
3. World Health Organization. Essential Medicines Selection [Internet]. Geneva: World Health Organization; 2017 [acessado em 2 de Maio de 2018]. Disponível em: http://www.who.int/selection_medicines/list/en/. Acessado em 2018 (16 mai).
4. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos. Departamento de Assistência Farmacêutica e Insumos Estratégicos. Formulário terapêutico nacional 2017: Renome 2017. 4a ed. Brasília: Ministério da Saúde; 2017.
5. Hunt BJ. The current place of tranexamic acid in the management of bleeding. Anaesthesia. 2015;70 Suppl 1:50-3, e18. PMID: 25440395; doi: 10.1111/anae.12910.
6. 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(10084):2105-16. PMID: 28456509; doi: 10.1016/S0140-6736(17)30638-4.
7. CRASH-2 trial collaborators, Shakur H, Roberts I, et al. 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(9734):23-32. PMID: 20554319; doi: 10.1016/S0140-6736(10)60835-5.

8. Smith SR, Murray D, Pockney PG, et al. Tranexamic Acid for Lower GI Hemorrhage: A Randomized Placebo-Controlled Clinical Trial. *Dis Colon Rectum*. 2018;61(1):99-106. PMID: 29215478; doi: 10.1097/DCR.0000000000000943.
9. Huang Z, Xie X, Li L, et al. Intravenous and Topical Tranexamic Acid Alone Are Superior to Tourniquet Use for Primary Total Knee Arthroplasty: A Prospective, Randomized Controlled Trial. *J Bone Joint Surg Am*. 2017;99(24):2053-61. PMID: 29257010; doi: 10.2106/JBJS.16.01525.
10. Moharamzadeh P, Ojaghihaghghi S, Amjadi M, Rahmani F, Farjamnia A. Effect of tranexamic acid on gross hematuria: A pilot randomized clinical trial study. *Am J Emerg Med*. 2017;35(12):1922-5. PMID: 28916142; doi: 10.1016/j.ajem.2017.09.012.
11. Hajmurad OS, Choxi AA, Zahid Z, Dudaryk R. Aortoiliac Thrombosis Following Tranexamic Acid Administration During Urgent Cesarean Hysterectomy: A Case Report. *A Case Rep*. 2017;9(3):90-3. PMID: 28459723; doi: 10.1213/XAA.0000000000000535.
12. Upadhyay SP, Mallick PN, Jagia M, Singh RK. Acute arterial thrombosis associated with inadvertent high dose of tranexamic acid. *Indian J Crit Care Med*. 2013;17(4):237-9. PMID: 24133333; doi: 10.4103/0972-5229.118443.
13. Perel P, Ker K, Morales Uribe CH, Roberts I. Tranexamic acid for reducing mortality in emergency and urgent surgery. *Cochrane Database Syst Rev*. 2013;(1):CD010245. PMID: 23440847; doi: 10.1002/14651858.CD010245.pub2.
14. Kietpeerakool C, Supoken A, Laopaiboon M, Lumbiganon P. Effectiveness of tranexamic acid in reducing blood loss during cytoreductive surgery for advanced ovarian cancer. *Cochrane Database Syst Rev*. 2016;(1):CD011732. PMID: 26801659; doi: 10.1002/14651858.CD011732.pub2.
15. Gurusamy KS, Pissanou T, Pikhart H, et al. Methods to decrease blood loss and transfusion requirements for liver transplantation. *Cochrane Database Syst Rev*. 2011;(12):CD009052. PMID: 22161443; doi: 10.1002/14651858.CD009052.pub2.
16. Gurusamy KS, Li J, Sharma D, Davidson BR. Pharmacological interventions to decrease blood loss and blood transfusion requirements for liver resection. *Cochrane Database Syst Rev*. 2009;(4):CD008085. PMID: 19821442; doi: 10.1002/14651858.CD008085.
17. van Galen KP, Engelen ET, Mauser-Bunschoten EP, van Es RJ, Schutgens RE. Antifibrinolytic therapy for preventing oral bleeding in patients with haemophilia or Von Willebrand disease undergoing minor oral surgery or dental extractions. *Cochrane Database Syst Rev*. 2015;(12):CD011385. PMID: 26704192; doi: 10.1002/14651858.CD011385.pub2.
18. Coppola A, Windyga J, Tufano A, Yeung C, Di Minno MN. Treatment for preventing bleeding in people with haemophilia or other congenital bleeding disorders undergoing surgery. *Cochrane Database Syst Rev*. 2015;(2):CD009961. PMID: 25922858; doi: 10.1002/14651858.CD009961.pub2.
19. Martin-Hirsch PP, Bryant A. Interventions for preventing blood loss during the treatment of cervical intraepithelial neoplasia. *Cochrane Database Syst Rev*. 2013 Dec 4;(12):CD001421. PMID: 24302533; doi: 10.1002/14651858.CD001421.pub3.
20. McNicol ED, Tzortzopoulou A, Schumann R, Carr DB, Kalra A. Antifibrinolytic agents for reducing blood loss in scoliosis surgery in children. *Cochrane Database Syst Rev*. 2016;9:CD006883. PMID: 27643712; doi: 10.1002/14651858.CD006883.pub3.
21. Henry DA, Carless PA, Moxey AJ, et al. Anti-fibrinolytic use for minimising perioperative allogeneic blood transfusion. *Cochrane Database Syst Rev*. 2011;(3):CD001886. PMID: 21412876; doi: 10.1002/14651858.CD001886.pub4.
22. Kongnyuy EJ, Wiysonge CS. Interventions to reduce haemorrhage during myomectomy for fibroids. *Cochrane Database Syst Rev*. 2014;(8):CD005355. PMID: 25125317; doi: 10.1002/14651858.CD005355.pub5.
23. Atkins D, Best D, Briss PA, et al. Grading quality of evidence and strength of recommendations. *BMJ*. 2004;328(7454):1490. PMID: 15205295; doi: 10.1136/bmj.328.7454.1490.