

USO DE ÁCIDO TRANEXÂMICO NO TRAUMA: UMA ANÁLISE DE CUSTO-EFETIVIDADE PARA O USO NO BRASIL

Use of tranexamic acid in trauma patients: an analysis of cost-effectiveness for use in Brazil

Marcelo A. PINTO^{1,2}, Jair G. da SILVA^{1,3}, Aljamir D. CHEDID², Marcio F. CHEDID²

Trabalho realizado no ¹Serviço de Cirurgia Geral e do Trauma, Hospital de Pronto Socorro Municipal de Porto Alegre; ²Serviço de Cirurgia Digestiva e Transplantes de Fígado e Pâncreas, Hospital de Clínicas de Porto Alegre, Universidade Federal do Rio Grande do Sul; ³Grupo de Transplante Renal, Hospital Santa Casa de Misericórdia de Porto Alegre, Porto Alegre, RS, Brasil.

DESCRITORES - Ácido tranexâmico. Trauma. Choque. Cirurgia. Coagulopatia. Custo-efetividade.

Correspondência:

Marcio F. Chedid
E-mail: marciochedid@hotmail.com

Fonte de financiamento: não há
Conflito de interesse: não há

Recebido para publicação: 24/05/2016
Aceito para publicação: 16/08/2016

HEADINGS - Tranexamic acid. Trauma. Shock. Operation. Coagulopathy. Cost-

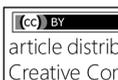
RESUMO - Introdução: O uso do ácido tranexâmico (TXA) no trauma tem sido alvo de interesse crescente por parte de pesquisadores e profissionais de saúde. No entanto, seus benefícios ainda não foram completamente definidos. Os pontos de divergência entre especialistas incluem questões como: quais pacientes devem receber TXA no trauma? O tratamento deve ser realizado em ambiente pré-hospitalar? Há necessidade de exames laboratoriais para indicar o tratamento? Qual o perfil de segurança da droga? A principal questão para a qual ainda não existe qualquer embasamento na literatura é: qual a indicação do tratamento dentro de protocolos de transfusão maciça? **Objetivo:** Responder às questões propostas, com base em avaliação crítica da evidência reunida até o momento e realizar estudo de custo-efetividade do uso do TXA no trauma adaptado à realidade brasileira. **Métodos:** Foi realizada revisão da literatura através de estratégia de busca: PubMed.com, Embase e no Cab Abstract pelos descritores "tranexamic AND trauma", em todos idiomas, resultando em 426 artigos. Foram excluídos aqueles relativos às operações eletivas, restando 79 artigos. Cinquenta e cinco foram selecionados e avaliados criticamente com vistas a responder às questões em estudo. A avaliação de custo-efetividade foi realizada utilizando dados do estudo CRASH-2 e populacionais oficiais brasileiros. **Resultados:** Através da análise da evidência disponível chegou-se à conclusão de que o ácido tranexâmico é tratamento eficaz e efetivo, devendo ser administrado à ampla gama de pacientes, incluindo todos aqueles com indicação já avaliada nos protocolos de pesquisa publicados e provavelmente devam-se expandir os critérios de indicação. Quanto à avaliação de custo-efetividade, o TXA mostrou-se bastante custo-eficaz com gasto médio de R\$ 61,35 por ano de vida salvo. **Conclusão:** O uso do ácido tranexâmico no trauma parece ser eficaz, efetivo e custo-eficaz nos diversos grupos de pacientes politraumatizados. Seu uso em protocolos de transfusão maciça ainda deve ser objeto de futuras investigações.

ABSTRACT - Introduction: Use of tranexamic acid (TXA) in trauma has been the subject of growing interest by researchers and health professionals. However, there are still several open questions regarding its use. In some aspects medical literature is controversial. The points of disagreement among experts include questions such as: Which patients should receive TXA in trauma? Should treatment be performed in the pre-hospital environment? Is there any need for laboratory parameters before starting TXA treatment? What is the drug safety profile? The main issue on which there is still no basis in literature is: What is the indication for treatment within massive transfusion protocols? **Objective:** Answer the questions proposed based on critical evaluation of the evidence gathered so far and carry out a study of cost-effectiveness of TXA use in trauma adapted to the Brazilian reality. **Methods:** A literature review was performed through searching Pubmed.com, Embase and Cab Abstract by headings "tranexamic AND trauma", in all languages, yielding 426 articles. Manuscripts reporting on TXA utilization for elective procedures were excluded, remaining 79 articles. Fifty-five articles were selected, and critically evaluated in order to answer study questions. The evaluation of cost effectiveness was performed using CRASH-2 trial data and Brazilian official population data. **Results:** TXA is effective and efficient, and should be administered to a wide range of patients, including those with indication evaluated in research protocols and current indication criteria for TXA should be expanded. As for the cost-effectiveness, the TXA proved to be cost-effective with an average cost of R\$ 61.35 (currently US\$16) per year of life saved. **Conclusion:** The use of TXA in trauma setting seems to be effective, efficient and cost-effective in the various groups of polytrauma patients. Its use in massive transfusion protocols should be the subject of further investigations.

INTRODUÇÃO

O ácido tranexâmico (TXA) é um fármaco análogo sintético do aminoácido lisina, descoberto em laboratório em 1962, de baixo custo comercial, cujo uso rotineiro em metrorragia e prevenção de sangramento em extrações dentárias em pacientes com coagulopatias hereditárias está bem estabelecido há décadas². Mais modernamente, seu uso foi ampliado para operações eletivas, mostrando reduzir necessidade e volume de hemotransfusão⁷.

O seu mecanismo de ação dá-se pela sua adesão aos sítios de ligação da lisina, na molécula de plasminogênio, impedindo que ela se ligue ao fator ativador do plasminogênio. Uma vez impedida esta ligação, não ocorre a formação de plasmina, principal agente responsável pela fibrinólise¹.

 This is an open-access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution License.

A partir destes dados, foi postulada sua utilização no tratamento de vítimas de trauma com evidência de processo hemorrágico instituído ou em risco de instalação. Ensaio clínicos randomizados, coortes e metanálises foram realizadas com objetivo de avaliar e mensurar os potenciais efeitos desta intervenção^{3,5,20,23}.

Devido à distribuição universal do trauma e sua concentração em países de baixa e média renda per capita torna-se importante realizar estudos de custo-efetividade do tratamento destes pacientes com ácido tranexâmico. Custo-benefício em diferentes cenários também foram publicados. No entanto, ainda não há estudo avaliando a realidade brasileira, com peculiaridades que dificultam sua classificação junto aos países de média ou baixa renda per capita⁶.

O presente estudo objetiva fazer revisão do conhecimento acumulado no uso do TXA e responder às questões mais relevantes à prática clínica que ainda suscitam discussão. Adicionalmente pretende-se fazer análise relativa a custo efetividade do tratamento, de forma particularizada para a realidade brasileira.

MÉTODO

A estratégia de busca baseou-se no PubMed, Medline, Embase e Cab Abstract pelos descritores “tranexamic AND trauma”, em todos idiomas, e resultou em 426 artigos. Foram excluídos aqueles relativos às operações eletivas, restando 79 artigos. Depois de excluídos os com conteúdo irrelevante para o objetivo do estudo, restaram 55 artigos. Entre estes, figuravam sete artigos originais de estudos de intervenção, duas metanálises Cochrane, um artigo avaliando custo-efetividade, seis artigos de revisão e seis análises de subgrupos de estudos anteriores.

A avaliação de custo-efetividade foi realizada pelo cálculo do custo incremental do tratamento dividido pelo número de anos de vida ganhos. A determinação do custo incremental do tratamento, ou seja, o valor extra que será gasto com a implementação do tratamento em relação ao tratamento padrão (sem uso do TXA), foi feita levando em conta os gastos estimados para o tratamento de pacientes com o ácido tranexâmico na dose preconizada pelo estudo “Effects of tranexamic acid in death, vascular occlusive events, and blood transfusion in trauma patients with significant haemorrhage (CRASH-2)”⁵, isto é, 1 g EV em dose de ataque, mais 1 g EV nas 8 h seguintes. O gasto considerado padrão para aplicação do tratamento com ácido tranexâmico foi de oito ampolas de 250 mg, duas agulhas 40X12 mm, duas seringas de 20 ml, um equipo de macrogotas, um equipo para bomba de infusão e dois frascos de 100 ml de soro fisiológico. Diferentemente do que foi realizado em análises de outros autores, para a presente avaliação não foi considerado o gasto incremental com mão de obra relativo à aplicação, pois o sistema de saúde do Brasil (SUS), na forma em que está organizado, permite que pequenos procedimentos sejam acrescentados à prática assistencial sem necessidade de alteração no efetivo dos quadros funcionais. Para determinação do custo incremental do tratamento foi feita tomada de preço junto aos principais laboratórios fabricantes do TXA e levantamento dos preços vencedores de licitação publicados online. Os demais materiais necessários para administração do TXA tiveram seus valores determinados pelos menores valores vencedores de pregões publicados online. Para a determinação do custo incremental médio do tratamento foi utilizada a média aritmética simples entre o maior e o menor valor encontrados. Já para o cálculo do número de anos de vida ganhos com o tratamento foi utilizada a seguinte equação, na qual, NNT é o número de pacientes que necessitam ser tratados para evitar óbito, ou seja, o inverso da redução de risco absoluto:

$$\text{Número de anos de vida ganhos} = (\text{expectativa de vida média do brasileiro} - \text{média de idade dos pacientes CRASH-2}) / (\text{NNT CRASH-2})$$

De posse do número de anos de vida ganhos e do custo incremental médio do tratamento chega-se diretamente à estimativa do custo-efetividade empregando-se fórmula na qual o custo-efetividade é dado em R\$ por ano de vida ganho:

$$\text{Custo-efetividade} = (\text{preço médio do tratamento}) / \text{número de anos vida ganhos}$$

Optou-se por essa formulação em relação à função paramétrica de Gompertz usada no estudo de custo-efetividade já publicado sobre o tema⁶, devido à sua simplicidade, por prescindir de recursos computacionais para cálculo e por adequar-se bem à realidade, se considerar-se que a quase totalidade das mortes relacionadas ao trauma ocorrem no período de seguimento do CRASH-2 e que o grupo de pacientes incluídos naquele estudo não deve diferir estatisticamente com relação à faixa etária dos pacientes atendidos em nossos centros de trauma. Os dados de NNT do tratamento com TXA são oriundos do estudo CRASH-2, por serem os mais confiáveis. Para determinação da expectativa de vida média do brasileiro, empregada em conjunto com o NNT para cálculo do número de anos de vida ganhos com o tratamento, foram utilizados dados oficiais do IBGE de 2014.

RESULTADOS

Revisão da literatura

Segundo metanálise não há relação estatisticamente significativa entre redução da mortalidade e uso do TXA em operações eletivas. Porém, a pequena prevalência deste desfecho, em especial no que se trata de óbitos secundários à hemorragia em operações programadas pode ter contribuído para tornar a magnitude de um possível benefício não acessível ao poder estatístico da metanálise³. No entanto, esta mesma revisão demonstrou benefícios em desfechos como necessidade de hemotransfusão (reduzida em um terço), volume de concentrado de hemácias transfundido (reduzido em uma unidade por paciente) e necessidade de re-intervenção por sangramento (reduzida pela metade)³. Como no politraumatizado, devido à natureza não programada do dano tecidual, há tendência maior a sangramento de pequenos vasos em relação ao dano mais controlado gerado pela operação eletiva, era plausível supor que, à semelhança do que foi comprovado em eletivas, houvesse benefício na administração do TXA. Além disso, pelo fato do desfecho de óbito por hemorragia ser muito mais comum em trauma do que em operações eletivas, era possível inclusive supor que o benefício em mortalidade não observado na metanálise para eletivas se comprovasse para pacientes vítimas de trauma.

Para tentar resolver estas dúvidas, foi realizada nova metanálise, desta vez no contexto do uso de anti-fibrinolíticos no trauma²⁰. A evidência reunida à época foi insuficiente para comprovar ou refutar a eficácia do uso de anti-fibrinolíticos, devido à pequena quantidade de estudos existentes e ao pequeno número de pacientes avaliados pelos mesmos. Em 2010, um grande ensaio clínico randomizado, duplo-cego, controlado por placebo, o CRASH-2, com 20.211 pacientes foi capaz de demonstrar o benefício do uso de ácido tranexâmico para reduzir a mortalidade total e a relacionada à hemorragia em pacientes vítimas de trauma. Ficava assim comprovado o benefício teórico proposto acima. No entanto, de forma surpreendente, este estudo não demonstrou diminuição na necessidade ou na quantidade de hemoderivados para o atendimento dos pacientes⁵. Após a publicação deste estudo, nova metanálise foi realizada²⁰, a qual, depois de excluídos os estudos incompatíveis ou com vieses inaceitáveis diferiu da revisão de 2008 apenas pela adição dos dados do CRASH-2²⁰. No entanto, devido à grande diferença de espaço amostral entre os dois estudos elegíveis para esta revisão (77 contra 20.211)

os dados produzidos resultaram praticamente idênticos ao do CRASH-2^{5,20}. Logo após, foi publicado estudo observacional retrospectivo avaliando o uso do TXA em ambiente militar - Military Application of Tranexamic Acid in Trauma Emergency Resuscitation¹⁴. Análise de subgrupos deste estudo comparou uso de TXA e de TXA associado ao crioprecipitado e apresentou resultados animadores, sugerindo benefício adicional com uso combinado de crioprecipitado e TXA¹⁵. No entanto, por não se tratar de ensaio clínico randomizado e por apenas incluir pacientes com graves ferimentos, em ambiente militar, tais dados não são passíveis de comparação com os gerados pelos estudos supracitados e ainda não há na literatura estudos prospectivos randomizados com este delineamento.

Restam diversas questões a serem respondidas acerca do uso do TXA no trauma. Não há informações relativas à eficácia e efetividade da associação dele e hemoderivados ou do seu uso em protocolos de transfusão maciça. Não há evidência proveniente de estudos controlados do possível efeito sinérgico observado entre TXA e crioprecipitado levantado pelo estudo MATTERS; faltam dados referentes ao uso de TXA em pacientes submetidos ao "damage control". Além disso, não há dados específicos para os subgrupos de pacientes vítimas de ferimento penetrante ou contuso. O mecanismo pelo qual o fármaco atua no trauma, especialmente no que se refere a seus postulados efeitos anti-inflamatórios², permanece incerto, e a eficácia e efetividade do TXA como droga para uso pré-hospitalar ainda não foi estabelecida.

Principais questões

Prevenção de mortalidade: Quando indicar o uso do TXA?

O maior ganho em termos de mortalidade com uso do TXA é observado nos pacientes com coagulopatia instalada e com traumas severos^{5,8,12}. Isso fez com que pesquisadores questionassem se a indicação do TXA não deveria ser restrita a este subgrupo de pacientes. Os autores do presente estudo concordam com Roberts^{19,21}, quando defendeu seu uso em todos os pacientes vítimas de trauma com sangramento ou em risco de sangramento¹⁸. Uma vez que diferenças na pressão sistólica de base dos pacientes não geram diferença estatística em termos de mortalidade secundária à hemorragia (principal mecanismo de ação do tratamento, $p=0,33$)²¹, pode-se perceber que este é eficaz em todos os graus de choque, ou seja, seu efeito biológico é exercido quase que uniformemente em todos os pacientes, independentemente da sua pressão sistólica. Logo, a diferença em mortalidade por todas as causas identificada entre os pacientes mais graves parece ser mero artefato estatístico, secundário à maior taxa de óbito no grupo dos pacientes críticos. Parece lógico indicar o tratamento em todos os grupos de choque, uma vez que assim pode-se evitar que pacientes menos graves, através da perda sanguínea contínua, apresentem choques de grau III ou IV e então passem a ter indicação de uso de TXA. Essa estratégia parece ainda mais adequada, uma vez que existe clara relação entre uso precoce do ácido tranexâmico e melhores resultados clínicos⁵.

Potencial aumento de risco de eventos tromboembólicos

Embora o estudo CRASH-2 não tenha reportado diferença estatística com relação a eventos tromboembólicos nos grupos intervenção e controle⁵, existe plausibilidade biológica para tais acontecimentos e, conforme ocorreu com o uso da aprotinina, fármaco estruturalmente similar ao TXA, o risco aumentado de eventos tromboembólicos apareceu em estudos posteriores¹³. Os resultados do MATTERS mostraram aumento na ocorrência destes eventos, de 0,3% no grupo controle para 2,7% ($p=0,01$) para tromboembolismo pulmonar no grupo do TXA, e 0,2% para 2,4% ($p=0,01$) para trombose venosa profunda também no grupo do TXA¹⁵. Há duas questões centrais para comentar acerca da disparidade de resultados entre estes dois estudos. Quanto aos dados do CRASH-2, é possível ter ocorrido subnotificação dos eventos, uma vez que a maioria dos 274 centros envolvidos

no estudo localizava-se em países de baixa e média renda per capita⁵, por conseguinte, com menos acesso a métodos diagnósticos, o que pode ter mascarado um eventual aumento no risco dos eventos tromboembólicos. Por outro lado, os pacientes arrolados no MATTERS não foram randomizados, tendo até mesmo ocorrido alteração no sistema de alocação durante o estudo¹⁴. Houve claramente gravidade maior no grupo de pacientes que recebeu TXA em relação ao que não, com diferença no número de pacientes com escore de coma de Glasgow ≤ 8 , igual a 63,3% no grupo intervenção contra 35,6% no grupo controle ($p<0,001$); ISS (injury severity score) médio, com 25,2 contra 22,5 ($p<0,001$)¹⁵, RTS (revised trauma score) 5,53 contra 6,04 ($p=0,01$) número de pacientes com pressão sistólica menor que 90 mmHg, 22,8% contra 13,8% ($p=0,003$)¹⁵. Esta maior gravidade do grupo que recebeu TXA, amplamente documentada, e oriunda da ausência de randomização do trabalho embora torne ainda mais robusta a redução observada na mortalidade, levanta suspeita se o aumento observado na ocorrência de eventos tromboembólicos no grupo de intervenção se deve ao efeito potencial do TXA ou simplesmente à maior gravidade dos pacientes deste grupo ou ainda, à associação destas duas causas. Fortalecendo este ponto de vista, corrigindo o risco pela gravidade dos pacientes, a relação pode até ser vista como estatisticamente insignificante¹⁸. Analisando os dois fatores recém expostos, chega-se à conclusão que tanto a evidência do CRASH-2 - contrária à existência de um efeito pró-trombótico⁵ -, quanto à evidência do MATTERS - favorável à existência deste efeito - podem não parecer confiáveis¹⁵.

Apenas um trabalho foi delineado com objetivo principal de avaliar eventos tromboembólicos em pacientes traumatizados tratados com TXA. Trata-se de estudo observacional que avaliou 115 pacientes com alto risco para tais eventos; ele não encontrou diferença na ocorrência de eventos tromboembólicos entre os pacientes que usaram TXA ou não ($p=0,788$)²⁵. Embora se trate de estudo observacional, ele apresenta delineamento adequado e traz dados confiáveis que determinam a segurança do fármaco. Por fim, cabe lembrar que o estudo CRASH-2 mostrou pequena, mas estatisticamente significativa, redução da incidência de infarto agudo do miocárdio no grupo tratamento⁵. Esse benefício pode ser devido ao menor consumo de oxigênio pelo miocárdio em pacientes com sangramento reduzido pela ação da droga⁹. Logo, a evidência acumulada até o momento aponta para a segurança do tratamento com TXA; no entanto, ainda há necessidade de realização de ensaio clínico randomizado, com delineamento para avaliar a ocorrência de eventos tromboembólicos como desfecho primordial e a potencial redução na ocorrência de infarto agudo do miocárdio ou outros eventos isquêmicos.

Crítérios para utilização da terapia com TXA

Tanto o estudo CRASH-2 quanto o MATTERS utilizaram parâmetros clínicos para indicação do tratamento ou inclusão no estudo^{5,14}. Críticas foram feitas aos autores do primeiro estudo, no sentido de que parâmetros laboratoriais seriam indicadores mais adequados de pacientes apresentando hiperfibrinólise e, portanto, melhores indicadores de quais pacientes se beneficiariam mais do tratamento¹⁷. Os autores do presente estudo discordam desse ponto de vista, uma vez que a tomada de decisão no trauma nem sempre pode esperar resultados de exames laboratoriais, os quais nem sempre estão prontamente disponíveis. Considera-se um dos pontos fortes do CRASH-2 o cenário clínico no qual este foi realizado. Por sua natureza multicêntrica e pelo predomínio de países de baixa e média renda per capita entre os participantes, o estudo representa o cenário no qual epidemiologicamente as vítimas de trauma se concentram ao redor do mundo. A desvantagem de incluir pacientes que não estão em estado de hiperfibrinólise no estudo é reduzir a magnitude do benefício. Se, mesmo com essa possível redução da magnitude do benefício este ainda foi aferível e significativo, maior deve ser o benefício trazido para os pacientes pelo tratamento. Além

disso, não existe teste diagnóstico 100% específico e sensível. Assim, deter-se na necessidade de resultados laboratoriais para iniciar medidas terapêuticas, significaria negar potenciais intervenções terapêuticas a pacientes que poderiam beneficiar-se delas. Por outro lado, quando tratamento de baixo custo e com alto perfil de segurança como o TXA é super indicado, o risco provavelmente será menor que o benefício. Não se deve negar o potencial benefício da tromboelastografia e da tromboelastometria no trauma advogado por alguns autores¹⁷, apenas defende-se aqui que os dados provenientes desses métodos encontrarão sua melhor aplicação em auxiliar na indicação de tratamentos de alto custo ou baixo índice terapêutico, como o uso de hemoderivados. Em resumo, a utilização de parâmetros clínicos para inclusão dos pacientes no estudo, ou seja, a utilização de critérios clínicos na indicação do tratamento, criticada por alguns pesquisadores, parece menos um defeito de desenho do estudo e mais um fator que aumenta a validade externa do mesmo.

Protocolos de transfusão maciça

Não há estudos avaliando diretamente o uso do TXA em protocolos de transfusão maciça. Os únicos dados relacionados ao assunto disponíveis advêm de análise de subgrupos do estudo MATTERS¹⁵. Nele, o uso do TXA em associação com crioprecipitado mostrou redução da mortalidade quando comparado ao uso isolado de cada um e ao grupo sem tratamento. Também foi demonstrado efeito independente de cada uma das intervenções. Dados obtidos através de regressão logística mostraram que a razão de chances de mortalidade para o tratamento com crioprecipitado isolado comparado à ausência de tratamento foi de 0,61 ($p=0,02$), para o TXA também foi de 0,61 ($p=0,01$) e para a associação de ambos foi de 0,38 ($p<0,01$)¹⁵. Esse perfil levantou a hipótese de sinergismo entre o crioprecipitado e o TXA, a qual foi testada pelos mesmos pesquisadores; no entanto, não alcançaram significância estatística nessa avaliação de sinergia ($p=0,21$). Embora não tenha sido provada a existência da interação, não foi possível também descartá-la, o que gera a necessidade de novos estudos neste sentido.

Atendimento pré-hospitalar

Um estudo recente realizado no âmbito do atendimento pré-hospitalar, com evacuação aeromédica por helicóptero, foi publicado em 2013²⁶. Os critérios de inclusão para ele eram idade superior a 16 anos, frequência cardíaca superior a 110 batimentos por minuto ou pressão sistólica inferior a 90 mmHg - critérios muito similares aos do CRASH-2^{5,26}. A intervenção incluía administração de TXA a todos os pacientes durante o transporte, associada ao tratamento com hipotensão permissiva naqueles com ferimentos em tórax e abdome. Foram avaliados 13 pacientes aos quais foi administrado TXA em um tempo médio de 32 min após a chegada da equipe à cena. Como o tempo médio de resposta reportado foi de 33 min, conclui-se que o TXA foi administrado, em média, 65 min após o trauma. Os autores não relataram qualquer efeito adverso do tratamento²⁶.

Também foi publicada coorte relatando o uso do TXA em ambiente pré-hospitalar pelas forças de defesa israelenses¹¹. Foram reportados 40 casos, nos quais o tratamento foi instituído tão logo quanto possível, sem postergar o transporte¹¹. Os critérios de inclusão eram: qualquer ferimento penetrante em pescoço, tórax, abdome ou pelve ou qualquer ferimento penetrante ou contuso acompanhado de sinais de choque. Os autores definiram choque como pressão sistólica inferior a 90 mmHg, frequência cardíaca superior a 100 batimentos por minuto em duas medidas consecutivas, enchimento capilar periférico superior a 2 s ou alteração do nível de consciência não associado a traumatismo cranioencefálico contuso¹¹. Nitidamente os autores utilizaram critérios de inclusão muito mais amplos que aqueles adotados pelo CRASH-2^{5,11}. Não houve relato de efeitos adversos relacionados ao tratamento, o que

aumenta importância dos achados, tendo em vista a indicação liberal do tratamento neste estudo¹¹. Os autores destacaram a importância do perfil de segurança do TXA, visto que, na visão destes, equipes de atendimento pré-hospitalar tendem a superindicar o tratamento¹¹.

A partir dos dados dos dois estudos, os quais juntos totalizam 53 pacientes, é possível concluir que, embora a experiência publicada ainda seja modesta, parece seguro utilizar o TXA no ambiente pré-hospitalar. Nota-se ainda que o tempo médio do trauma à utilização foi de 65 min no primeiro trabalho (não há este dado relativo ao segundo), ou seja, o limite superior do subgrupo que apresentou maior benefício na análise do CRASH-2. No mesmo sentido, pesquisa publicada recentemente reporta série de 20 transportes aeromédicos consecutivos com aplicação de TXA pré-hospitalar sem efeitos adversos¹⁶. Logo, devido à aparente ausência de graves efeitos adversos e à superioridade do tratamento instituído na primeira hora⁵, parece que o ambiente pré-hospitalar é bom cenário para emprego do TXA no trauma. Com a publicação do estudo PATCH mais dados estarão disponíveis, contribuindo para dissipar as dúvidas ainda persistentes sobre uso do TXA em atendimento pré-hospitalar.

Análise de custo-efetividade do uso do TXA

O potencial de evitar grande número de mortes com o uso do TXA foi identificado por diversos pesquisadores. Estimativas baseadas nos dados do CRASH-2 e em informações epidemiológicas da Organização Mundial de Saúde chegam a apontar a possibilidade de evitar 128.000 das 400.000 mortes anuais que ocorrem por sangramento em pacientes vítimas de trauma no mundo²². Estudo avaliando o custo-efetividade do uso do TXA em trauma foi realizado em três modelos de cenário diferentes: Inglaterra (alto PIB per capita), Índia (médio PIB per capita) e Tanzânia (baixo PIB per capita)⁶. No entanto, não parece possível extrapolar estes resultados para a realidade brasileira.

No sentido de esclarecer parte destas dúvidas, o presente estudo tem como objetivo fazer avaliação de custo-efetividade do uso do TXA no trauma em nosso meio.

Para analisar o preço do TXA foi realizado levantamento de preços dos laboratórios Pfizer (medicamento de referência), Nikkho (similar), Hipolabor (genérico) e EMS (genérico), além de avaliação dos dados oficiais de pregões publicados online entre janeiro de 2013 e dezembro de 2014, para ampolas de 250 mg de TXA. Os custos relativos aos demais materiais necessários à administração dele, descritos acima, foram levantados apenas por meio de avaliação dos resultados de pregões eletrônicos oficiais publicados entre janeiro de 2013 e dezembro de 2014. Foram consideradas para os fins do estudo apenas as propostas vencedoras de cada um dos pregões, uma vez que representam o valor real praticado nas aquisições realizadas pelos hospitais públicos, responsáveis pelo atendimento da maior parte dos pacientes vítimas de trauma em nosso sistema de saúde. Os valores apurados encontram-se na Tabela 1.

Quanto à expectativa de vida no Brasil, dados oficiais do IBGE de 2014 estimam-na como sendo de 74,9 anos. Utilizando-nos dos dados acima, das informações do CRASH-2 e da fórmula já apresentada acima, obtém-se o valor R\$ 54,65 por ano de vida ganho, utilizando os menores preços encontrados, ou R\$ 116,63 utilizando-se dos maiores preços o que resulta em uma média de R\$ 85,64. Ainda é possível depreender dos dados que o custo incremental do tratamento com TXA para salvar uma vida varia entre R\$ 2.202,29 e R\$ 4.700,05, com média de R\$ 3.451,17. Para fins de comparação, são apresentados dados de um estudo que calculou o gasto por ano de vida ganho em \$48 (dólares internacionais) na Tanzânia, \$66 na Índia e \$64 no Reino Unido⁶. Faz-se a ressalva que estes dados são de 2011, e os pesquisadores utilizaram cotações do TXA ainda mais antigas, com preços variando entre \$2,57 e \$45,67 para 2 g do fármaco, bem diferentes dos R\$ 15,76 a R\$ 48,00

TABELA 1 – Custo incremental do tratamento com TXA

Produto	Quantidade necessária	Maior preço	Menor preço	Maior preço total	Menor preço total
Ácido tranexâmico 250 mg/5 ml	8 ampolas	R\$ 6,00	R\$ 1,97	R\$ 48,00	R\$ 15,76
Agulha 40X12 mm, ou similar	2 unidades	R\$ 0,14	R\$ 0,08	R\$ 0,28	R\$ 0,16
Seringa 20 ml	2 unidades	R\$ 0,49	R\$ 0,22	R\$ 0,98	R\$ 0,44
Soro fisiológico 100 ml	2 unidades	R\$ 1,36	R\$ 0,89	R\$ 2,72	R\$ 1,78
Equipo de macrogotas	1 unidade	R\$ 1,17	R\$ 0,67	R\$ 1,17	R\$ 0,67
Equipo para bomba de infusão	1 unidade	R\$ 17,00	R\$ 14,06	R\$ 17,00	R\$ 14,06
Gasto Total	-	-	-	R\$ 70,15	R\$ 32,87

praticados em nosso meio.

CONCLUSÃO

A eficácia do TXA no trauma parece bem estabelecida (nível de evidência A)^{5,20}. O efeito do fármaco parece estender-se aos pacientes em ambiente militar (nível de evidência C)¹⁴. Embora não existam estudos que discriminem pacientes vítimas de trauma penetrante e contuso, parece existir indicação do uso de TXA em ambos os grupos (nível de evidência A)^{5,20}, tornando a necessidade da realização de estudos com esta discriminação mais epidemiológica que voltada à prática clínica. Há evidência da segurança do uso do TXA no ambiente pré-hospitalar (nível de evidência C)^{11,26}. Os autores do presente estudo acreditam que provavelmente não sejam necessários trabalhos comparando a efetividade da droga administrada em ambiente pré-hospitalar com seu uso em ambiente hospitalar, uma vez que já foi reunida evidência suficiente de que quanto mais precoce o uso do TXA, maior seu benefício^{5,24}. Porém, para inclusão em protocolos de atendimento pré-hospitalar seriam necessários apenas mais pesquisas avaliando a segurança do tratamento, uma vez que os estudos apresentados incluíram pequeno número de pacientes.

Este trabalho concluiu que o uso do TXA é altamente custo-efetivo, tendo estimado em R\$ 61,35 o custo médio para cada ano de vida salvo, o que justificaria a adoção do tratamento em protocolos de atendimento de pacientes politraumatizados, com a indicação aos moldes daqueles utilizados pelas equipes do CRASH-2, e enseja ser pesquisada avaliação do custo-efetividade de protocolos de utilização com critérios de indicação do tratamento ainda mais abrangentes.

REFERÊNCIAS

- Boström J, Grant JA, Fjellström O, Thelin A, Gustafsson D. Potent fibrinolysis inhibitor discovered by shape and electrostatic complementarity to the drug tranexamic acid. *J Med Chem*. 2013; 56(8):3273-80.
- Cap AP, Baer DG, Orman JA, Aden J, Ryan K, Blackburne LH. Tranexamic acid for trauma patients: a critical review of the literature. *J Trauma*. 2011 Jul;71(1 Suppl):S9-14.
- Coats T, Roberts IG, et al. Antifibrinolytic drugs for acute traumatic injury (Review). *The Cochrane Collaboration*. 2011.
- CRASH-2 collaborators, Roberts I, Shakur H, Afolabi A, Brohi K, Coats T, Dewan Y, Gando S, Guyatt G, Hunt BJ, Morales C, Perel P, Prieto-Merino D, Woolley T. The importance of early treatment with tranexamic acid in bleeding trauma patients: an exploratory analysis of the CRASH-2 randomised controlled trial. *Lancet*. 2011 Mar 26;377(9771):1096-101, 1101.e1-2.
- CRASH-2 trial collaborators, Shakur H, Roberts I, Bautista R, Caballero J, Coats T, Dewan Y, El-Sayed H, Gogichaishvili T, Gupta S, Herrera J, Hunt B, Iribhogbe P, Izurieta M, Khamis H, Komolafe E, Marrero MA, Mejia-Mantilla J, Miranda J, Morales C, Olaomi O, Oлдashi F, Perel P, Peto R, Ramana PV, Ravi RR, Yutthakasemsunt S. 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.
- Guerriero C, Cairns J, Perel P, Shakur H, Roberts I; CRASH2 trial collaborators. Cost-effectiveness analysis of administering tranexamic acid to bleeding trauma patients using evidence from the CRASH-2 trial. *PLoS One*. 2011 May 3;6(5):e18987.
- Henry DA, Carless PA, Moxey AJ, O'Connell D, Stokes BJ, McClelland B, Laupacis A, Fergusson D. Anti-fibrinolytic use for minimising perioperative allogeneic blood transfusion. *Cochrane Database Syst Rev*. 2007 17;(4):CD001886.
- Harvey V, Perrone J, Kim P. Does the use of tranexamic acid improve trauma mortality? *Ann Emerg Med*. 2014;63(4):460-2.
- Hunt BJ. The current place of tranexamic acid in the management of bleeding. *Anaesthesia*. 2015;70 Suppl 1:50-3, e18.
- Ker K, Kiriya J, Perel P, Edwards P, Shakur H, Roberts I. Avoidable mortality from giving tranexamic acid to bleeding trauma patients: an estimation based on WHO mortality data, a systematic literature review and data from the CRASH-2 trial. *BMC Emerg Med*. 2012;12:3.
- Lipsky AM, Abramovich A, Nadler R, Feinstein U, Shaked G, Kreiss Y, Glassberg E. Tranexamic acid in the prehospital setting: Israel Defense Forces' initial experience. *Injury*. 2014;45(1):66-70.
- Mejia-Mantilla JH, Puentes-Manosalva FE, Giro JD, Morales C. Hemorragia y trauma, avances del estudio CRASH-2 en Colombia. *Rev Colomb de Cirugía* 2009 24(3): 175-183.
- Mitra B, Mazur S, Cameron PA, Bernard S, Burns B, Smith A, Rashford S, Fitzgerald M, Smith K, Gruen RL; PATCH-Trauma Study Investigators. Tranexamic acid for trauma: filling the 'GAP' in evidence. *Emerg Med Australas*. 2014;26(2):194-7.
- Morrison JJ, Dubose JJ, Rasmussen TE, Midwinter MJ. Military Application of Tranexamic Acid in Trauma Emergency Resuscitation (MATTERs) Study. *Arch Surg*. 2012;147(2):113-9.
- Morrison JJ, Ross JD, Dubose JJ, Jansen JO, Midwinter MJ, Rasmussen TE. Association of cryoprecipitate and tranexamic acid with improved survival following wartime injury: findings from the MATTERs II Study. *JAMA Surg*. 2013;148(3):218-25.
- Mrochuk M, ÓDochartaigh D, Chang E. Rural trauma patients cannot wait: tranexamic Acid administration by helicopter emergency medical services. *Air Med J*. 2015;34(1):37-9.
- Napolitano LM, Cohen MJ, Cotton BA, Schreiber MA, Moore EE. Tranexamic acid in trauma: how should we use it? *J Trauma Acute Care Surg*. 2013;74(6):1575-86.
- Roberts I. The case for universal access to tranexamic acid. *International Society of Blood Transfusion, ISBT Science Series* (2012) 7, 173-176
- Roberts I, Perel P, Prieto-Merino D, Shakur H, Coats T, Hunt BJ, Lecky F, Brohi K, Willett K; CRASH-2 Collaborators. Effect of tranexamic acid on mortality in patients with traumatic bleeding: prespecified analysis of data from randomised controlled trial. *BMJ*. 2012;345:e5839.
- Roberts I, Shakur H, Ker K, Coats T; CRASH-2 Trial collaborators. Antifibrinolytic drugs for acute traumatic injury. *Cochrane Database Syst Rev*. 2012;12:CD004896.
- Roberts I, Prieto-Merino D. Applying results from clinical trials: tranexamic acid in trauma patients. *J Intensive Care*. 2014 5;2(1):56.
- Roberts I, Prieto-Merino D, Manno D. Mechanism of action of tranexamic acid in bleeding trauma patients: an exploratory analysis of data from the CRASH-2 trial. *Crit Care*. 2014;18(6):685.
- Sobral, Felipe Antonio et al. Tranexamic acid action on liver regeneration after partial hepatectomy: experimental model in rats. *Arq Bras Cir Dig* 2016, 29 (2), 102-104.
- Valle EJ, Allen CJ, Van Haren RM, Jouria JM, Li H, Livingstone AS, Namias N, Schulman CI, Proctor KG. Do all trauma patients benefit from tranexamic acid? *J Trauma Acute Care Surg*. 2014;76(6):1373-8.
- Van Haren RM, Valle E, Busko AM, Guarch GA, Jouria JA, Namias N, Livingstone AS, Proctor KG. Safety and efficacy of tranexamic acid in trauma patients at high risk for venous thromboembolism 2013 American College of Surgeons.
- Vu EN, Schlamp RS, Wand RT, Kleine-Deters GA, Vu MP, Tallon JM. Prehospital use of tranexamic acid for hemorrhagic shock in primary and secondary air medical evacuation. *Air Med J*. 2013;32(5):289-92.