



UNIVERSIDADE FEDERAL DO CEARÁ
FACULDADE DE MEDICINA
DEPARTAMENTO DE CIRURGIA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO *STRICTO SENSU* EM CIRURGIA

DANIEL SOUZA LIMA

**ESTUDO COMPARATIVO DO ÁCIDO TRANEXÂMICO NO PRÉ-HOSPITALAR E
SALA DE EMERGÊNCIA: IMPACTO EM PACIENTES DE TRAUMA COM
CHOQUE HEMORRÁGICO**

FORTALEZA

2023

DANIEL SOUZA LIMA

ESTUDO COMPARATIVO DO ÁCIDO TRANEXÂMICO NO PRÉ-HOSPITALAR E
SALA DE EMERGÊNCIA: IMPACTO EM PACIENTES DE TRAUMA COM CHOQUE
HEMORRÁGICO

Tese apresentada ao Programa de Pós-Graduação *Stricto Sensu* em Ciências Médico-Cirúrgicas da Faculdade de Medicina da Universidade Federal do Ceará, como requisito parcial à obtenção do título de Doutor em Cirurgia.

Orientador: Prof. Dr. José Huygens Parente Garcia.

FORTALEZA

2023

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação
Universidade Federal do Ceará
Sistema de Bibliotecas

Gerada automaticamente pelo módulo Catalog, mediante os dados fornecidos pelo(a) autor(a)

- L697e Lima, Daniel Souza.
Estudo comparativo do ácido tranexâmico no pré-hospitalar e sala de emergência : impacto em pacientes de trauma com choque hemorrágico / Daniel Souza Lima. – 2023.
77 f. : il. color.
- Tese (doutorado) – Universidade Federal do Ceará, Faculdade de Medicina, Programa de Pós-Graduação em Cirurgia, Fortaleza, 2023.
Orientação: Prof. Dr. José Huygens Parente Garcia.
1. Ácido tranexâmico . 2. Atendimento pré-hospitalar. 3. Choque hemorrágico. 4. Trauma. I. Título.
CDD 617
-

DANIEL SOUZA LIMA

**ESTUDO COMPARATIVO DO ÁCIDO TRANEXÂMICO NO PRÉ-HOSPITALAR E
SALA DE EMERGÊNCIA: IMPACTO EM PACIENTES DE TRAUMA COM
CHOQUE HEMORRÁGICO**

Tese apresentada ao Programa de Pós-Graduação *Stricto Sensu* em Ciências Médico-Cirúrgicas da Faculdade de Medicina da Universidade Federal do Ceará, como requisito parcial à obtenção do título de Doutor em Cirurgia.

Aprovada em: ___/___/_____.

BANCA EXAMINADORA

Prof. Dr. Grijalva Otávio Ferreira da Costa
Universidade Federal do Ceará (UFC)

Prof^a. Dr^a. Denise Menezes Brunetta
Universidade Federal do Ceará (UFC)

Prof^a. Dr^a. Rafaela Elizabeth Bayas Queiroz
Universidade de São Paulo (USP)

Prof. Dr. David Silveira Marinho
Universidade de São Paulo (USP)

A Deus toda honra, amor e glória. A premissa de agradecimento pela vida, capacidade, fé, diligência, perseverança, inteligência, esperança e fonte de amor pelo seu filho Jesus – o meu caminho, verdade e vida. O meu chamado na Medicina vem de Ti, Senhor.

Aos meus pais, Sebastião André Alves de Lima (*In memoriam*) e Maria do Socorro de Souza Lima que com muito amor e dedicação ofereceram seu melhor na minha educação para uma vida pessoal honrosa e profissional exemplar.

À minha mãe de criação, Nana, pela vida de dedicação comigo e minha família. Toda gratidão pelo seu amor, cuidado e doação.

À minha amada esposa Pollyne por ser muito mais que companheira. Uma mulher de Deus que é meu alicerce de apoio, amor, paciência, incentivo e uma mãe absoluta em amor e dedicação aos nossos filhos Guilherme e Pedro Luis. Admiro, agradeço e amo em plenitude.

À minha família nas pessoas dos meus irmãos André, Adriano e George. Meu sogro Evandro e sogra Erandir. Minha cunhada Aline. Agradeço a todos pelo desejo de sucesso e de bem destinados a mim.

AGRADECIMENTOS

Ao Professor Doutor JOSÉ ALBERTO DIAS LEITE, Professor Titular em Cirurgia e Coordenador do Programa de Pós-Graduação *Stricto Sensu* do Departamento de Cirurgia da Faculdade de Medicina da Universidade Federal do Ceará, pela dedicação profissional e acadêmica na condução deste importante segmento de formação médica.

Ao Professor Doutor JOSÉ HUYGENS PARENTE GARCIA, Professor Titular do Departamento de Cirurgia e do Programa de Pós-graduação de Cirurgia da Faculdade de Medicina da Universidade Federal do Ceará, orientador, referência de dedicação ao ensino em Cirurgia e na Medicina. Exemplo de pessoa e profissional com qualidades de destaque em liderança, proficiência, determinação, dedicação ao paciente, condutas éticas e respeitadas. Obrigado pela oportunidade, apoio e acreditar na capacidade de realização deste trabalho.

Ao SAMU 192 Regional Fortaleza, na pessoa do Ex-Gerente FREDERICO ARNAUD e do Ex-Diretor Médico FRANCISCO RÔMULO SAMPAIO LIRA, pelo apoio prestado na realização deste estudo. Admiração pela dedicação e trabalho destinados a este importante serviço de saúde. Através deles, saúdo todos os profissionais que compõem o SAMU 192 Fortaleza.

Ao Instituto Dr. José Frota, através dos profissionais que atuam no Departamento de Emergência deste, que é um dos maiores hospitais públicos de emergência e trauma do Brasil. Um local por onde muitas vidas são salvas e onde Deus tem feito milagres através das mãos de profissionais da saúde durante os seus mais de 86 anos de atuação.

À equipe de Enfermagem do Trauma do Instituto Dr. José Frota, que junto com os profissionais da Unidade Transfusional deste hospital, tem realizado trabalho de excelência na assistência e gestão dos processos de atendimento ao doente de trauma grave com hemorragia. Trabalho que propiciou condições de realização desta tese.

Ao Cirurgião do Departamento de Emergência do Instituto Dr. José Frota (IJF), FRANCISCO ROMEL ARAUJO, pela dedicação e pelo empenho na implantação do protocolo de Código Cirúrgico do IJF, o qual foi estímulo para criação do Protocolo de Transusão Maciça, possibilitando a realização desta tese.

Ao senhor VICENTE MATOS DE ABREU, responsável pelo setor de arquivos médicos do Instituto Dr. José Frota, pelo apoio, atenção e assistência na realização deste trabalho. Assim como à senhora CLEMILDA LOPES, que juntos sempre me recebiam com cordialidade no setor.

Aos alunos de Medicina VICTOR LEONARDO BARRETO e JOÃO PEDRO ANDRADE, pelo apoio na elaboração deste estudo.

Ao Professor Doutor PAULO GOBERLÂNIO DE BARROS SILVA, da Pós-Graduação em Odontologia da Universidade Federal do Ceará, pelo excelente trabalho estatístico dos dados desta tese e constante incentivo para o desenvolvimento científico na área da saúde no Ceará.

Às Senhoras MARIA LUCIENE VIEIRA DE OLIVEIRA e MAGDA MARIA GOMES FONTENELE, ex-funcionárias do Programa de Pós-Graduação *Stricto Sensu* do Departamento de Cirurgia da Faculdade de Medicina da Universidade Federal do Ceará, que com dedicação, amizade e ajuda permanente, incentivaram e tornaram menos áridos os caminhos trilhados na conclusão deste trabalho.

Ao MARCELO BARBOSA, Assistente Administrativo do Programa de Pós-Graduação *Stricto Sensu* do Departamento de Cirurgia da Faculdade de Medicina da Universidade Federal do Ceará, pelo apoio e orientações administrativas na fase de conclusão desta tese.

Aos professores participantes da banca examinadora de Qualificação e Defesa, pelo tempo de avaliação, colaborações valiosas e sugestões de aprimoramento desta tese.

Aos PROFESSORES DO PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO *Stricto Sensu* do Departamento de Cirurgia da Faculdade de Medicina da Universidade Federal do Ceará, pela qualidade e empenho com que ministram as disciplinas, lapidando meus conhecimentos e contribuindo para a minha formação de pesquisador.

A TODOS que auxiliaram de forma direta ou indireta, durante todas as etapas deste trabalho, os meus sinceros agradecimentos com especial distinção.

“O pior momento da vida de alguém na emergência tem que encontrar o nosso melhor.”

Daniel Souza Lima

RESUMO

Introdução: pacientes vítimas de trauma, com choque hemorrágico, têm apresentado precocemente distúrbios de coagulação, identificados desde a admissão na sala de emergência, os quais estão relacionados a desfechos com mortalidade. Esses achados despertaram pesquisas clínicas para o uso precoce, no atendimento pré-hospitalar (APH), de um antifibrinolítico, o ácido tranexâmico (ATX). **Objetivos:** avaliar efeitos do uso pré-hospitalar do ATX no choque hemorrágico por trauma sobre mortalidade, sobre parâmetros relacionados ao choque hemorrágico, coagulopatia, transfusão e identificar variáveis de associação com mortalidade. **Métodos:** trata-se de um estudo de coorte retrospectivo, o qual compara dois grupos sendo estes, um grupo pré-hospitalar, de pacientes que fizeram uso do ATX no SAMU 192 Fortaleza e um grupo controle, que realizou a primeira dose do ATX no departamento de emergência do hospital Instituto Dr. José Frota (IJF). Todos os casos observados foram de pacientes que receberam transfusão através do acionamento do protocolo de transfusão maciça (PTM). **Resultados:** os pacientes do grupo pré-hospitalar foram mais graves (escore ISS 19.07 ± 6.18 versus 24.20 ± 8.67 , $p=0,002$), apesar disso, não houve diferença de mortalidade em 30 dias entre os grupos (39.0% versus 38.8%, $p=0,981$). A mortalidade precoce, em 24h, também não apresentou diferença entre os grupos (14.6% versus 14.3%, $p=0,963$). A incidência de coagulopatia induzida no trauma (CIT), caracterizada por $INR > 1,5$ na admissão, foi de 20,7%, e foi associada a uma maior quantidade de transfusão de concentrado de hemácias (5.00 ± 2.37 versus 3.34 ± 1.86 , $p=0,003$). Na análise multivariada, o cálcio iônico $\leq 1,15$ mmol/l na admissão e intubação pré-hospitalar foram variáveis preditoras de mortalidade. **Conclusão:** pacientes graves com choque hemorrágico traumático que receberam dose inicial do ATX no APH, mesmo apresentando maiores escores de gravidade, tiveram sobrevida semelhante aos pacientes do grupo controle, sugerindo potencial benefício deste antifibrinolítico nesse perfil de pacientes.

Palavras-Chave: Ácido tranexâmico. Atendimento pré-hospitalar. Choque hemorrágico. Trauma.

ABSTRACT

Introduction: patients who suffered trauma with hemorrhagic shock have shown early coagulation disorders, identified since they enter the emergency room, which are related to mortality outcomes. These findings lead to clinical research for its early administration, still in pre-hospital care (PHC), of an antifibrinolytic agent -- tranexamic acid (TXA). **Objectives:** to assess the effects of pre-hospital use of TXA to treat hemorrhagic shock caused by trauma on mortality and parameters related to hemorrhagic shock, coagulopathy, transfusion, and to identify mortality-associated variables. **Methods:** this is a retrospective cohort study which compares two cohorts, one of which is a group with pre-hospital care patients who were administered TXA in the 192 Fortaleza Mobile Emergency Care Service, and a control group which took the first TXA dose in the emergency department of Dr. José Frota Institute Hospital (IJF). All cases observed had patients who received transfusion through the activation massive transfusion protocol (MTP). **Results:** patients in the pre-hospital care group were more severe (Injury Severity Score 19.07 ± 6.18 vs 24.20 ± 8.67 , $p=0.002$), although there was no difference in 30-mortality rates between the groups (39.0% vs 38.8%, $p=0.981$). Early mortality (within 24 hours) also had no difference between groups (14.6% vs 14.3%, $p=0.963$). The rate of trauma-induced coagulopathy (TIC), characterized by INR > 1.5 upon entry, was 20.7%, and was associated with a larger amount of transfusion of RBC concentrate (5.00 ± 2.37 versus 3.34 ± 1.86 , $p=0.003$). In multivariate analysis, ionized calcium ≤ 1.15 mmol/l upon entry and pre-hospital intubation were mortality-predictor variables. **Conclusion:** severely-ill patients with traumatic hemorrhagic shock who received an initial dose of TXA in PHC, even if showing higher severity scores, had a survival rate similar to those in the control group, which suggests a potential benefit of this antifibrinolytic agent in patients with this profile.

Keywords: Tranexamic acid. Prehospital care. Hemorrhagic Shock. Trauma.

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 – O mecanismo de fibrinólise normal (A) e o mecanismo de ação do ácido tranexâmico impedindo a fibrinólise (B)	21
Figura 2 – Caixa padronizada disponível na ambulância tipo USA com ATX	28
Figura 3 – Fluxo da abordagem transfusional e acionamento do PTM no IJF	29
Figura 4 – Fluxograma de seleção e distribuição dos casos	33
Figura 5 – Curva de Kaplan-Meier com sobrevida global de pacientes dos grupos controle ($35,4 \pm 4,8$ dias) e pré-hospitalar ($74,3 \pm 8,4$ dias) ($p=0,618$)	44

LISTA DE GRÁFICOS

Gráfico 1 – Distribuição das principais causas de mortalidade por trauma no Ceará em 2020	16
Gráfico 2 – Volume (ml) médio de cristaloides infundidos no atendimento pré-hospitalar (APH) (p=0,216)	36
Gráfico 3 – Proporção de pacientes intubados no pré-hospitalar entre os grupos.....	36
Gráfico 4 – Relação do INR e a quantidade de transfusão de concentrado de hemácias (CH).....	42

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 – Componentes do escore ABC e <i>Shock Index</i>	19
Tabela 2 – Pontuação para cálculo do escore ISS de acordo com a classificação da lesão	31
Tabela 3 – Características epidemiológicas dos pacientes	34
Tabela 4 – Mecanismos de trauma envolvidos	34
Tabela 5 – Caracterização dos escores de trauma.....	35
Tabela 6 – Correlação da intubação no pré-hospitalar e mortalidade em 24 horas e 30 dias	37
Tabela 7 – Sinais vitais, escala de coma de Glasgow e saturação de oxigênio (O ₂) entre os grupos	37
Tabela 8 – Caracterização do escore ABC e <i>Shock Index</i>	38
Tabela 9 – Relação do <i>escore</i> ABC e <i>Shock Index</i> com a realização de transfusão maciça	38
Tabela 10 – Fontes primárias de hemorragia e tratamento cirúrgico.....	39
Tabela 11 – Quantitativo de transfusão e incidência de transfusão maciça nas 24 horas da admissão	40
Tabela 12 – Resultados dos exames laboratoriais na admissão (T1) e com 24 horas (T2)	40
Tabela 13 – Resultados de variáveis da gasometria arterial na admissão	41
Tabela 14 – Correlação do cálcio iônico na admissão com a mortalidade em 24 horas e 30 dias	42
Tabela 15 – Mortalidade com 24 horas, 30 dias e tempo de hospitalização	43
Tabela 16 – Análise multivariável de associação com mortalidade em 24 horas e 30 dias	44

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

ABC	<i>Assessment of Blood Consumption</i>
APH	Atendimento Pré-Hospitalar
ATP	Ácido Tranexâmico no Pré-Hospitalar
ATX	Ácido Tranexâmico
BE	<i>Base Excess</i>
CACT	Coagulopatia Aguda do Choque Traumático
Cal-PAT	<i>The California Prehospital Antifibrinolytic Therapy</i>
CH	Concentrado de Hemácias
CIT	Coagulopatia Induzida por Trauma
CRASH-2	<i>Clinical Randomisation of an Antifibrinolytic in Significant Haemorrhage 2</i>
CRIO	Crioprecipitado
EUA	Estados Unidos da América
FAB	Ferimento por Arma Branca
FAST	<i>Focused Assessment with Sonography in Trauma</i>
g	grama
IJF	Instituto Dr. José Frota
INR	Relação Normalizada Internacional
IOT	Intubação Orotraqueal
ISS	<i>Injury Severity Score</i>
t-PA	Ativador de Plasminogênio tecidual
PAF	Projétil de arma de fogo
PAI-1	Inibidor tipo 1 do Ativador de Plasminogênio
PATCH	<i>Prehospital Antifibrinolytics for Traumatic Coagulopathy & Haemorrhage</i>
PAS	Pressão Arterial Sistólica
PCR	Parada cardiorrespiratória
PFC	Plasma Fresco Congelado
PLAT	Plaquetas
PTM	Protocolos de Transfusão Maciça
RTS	<i>Revised Trauma Score</i>
SAMU	Serviço de Atendimento Móvel de Urgência
STAAMP	<i>Study of Tranexamic Acid during Air and ground Medical Prehospital</i>

	<i>transport</i>
t	Tempo
TAP	Tempo de Atividade de Protrombina
TRISS	<i>Trauma Score and Injury Severity Score</i>
TTPa	Tempo de Tromboplastina Parcial Ativada
UPA 24h	Unidade de Pronto Atendimento 24 horas
USA	Unidades de Suporte Avançado

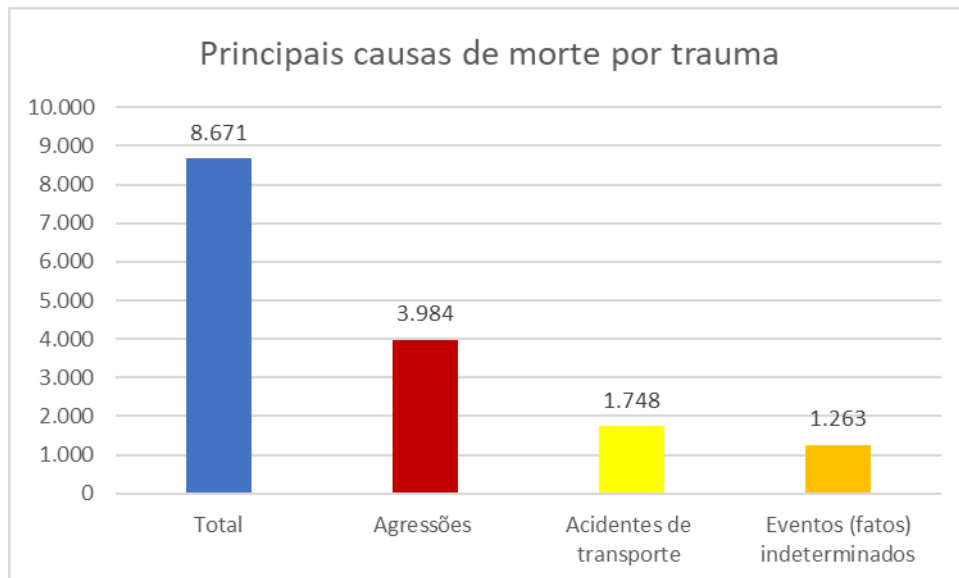
SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO	16
1.1	Relevância e justificativa	24
2	OBJETIVO	26
2.1	Principal	26
2.2	Específicos	26
3	MÉTODO	27
3.1	Desenho do estudo	27
3.2	População e amostra	27
3.3	Critérios de inclusão	28
3.4	Critérios de exclusão	28
3.5	Exposição ao fator em estudo	30
3.6	Variáveis coletadas	30
3.7	Análise estatística	32
4	RESULTADOS	33
4.1	Caracterização dos grupos	33
4.2	Gravidade dos pacientes e os escores de trauma	35
4.3	Assistência Pré-hospitalar	35
4.4	Dados clínicos na admissão	37
4.5	Escore de acionamento do PTM	38
4.6	Fonte primária de hemorragia	39
4.7	Dados transfusionais	39
4.8	Dados laboratoriais	40
4.9	Desfecho dos casos	43
5	DISCUSSÃO	45
6	CONCLUSÃO	59
	REFERÊNCIAS	60
	APÊNDICE A - FICHA DE ATENDIMENTO PRÉ-HOSPITALAR	72
	ANEXO A - DECLARAÇÃO DE APROVAÇÃO DO COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA DO IJF	74

1 INTRODUÇÃO

A doença trauma é a principal causa de morte da população brasileira, na faixa etária entre 1 a 49 anos, desconsiderando-se os recentes impactos da pandemia por covid-19 (BRASIL, 2020). Entendido como causas externas, o trauma historicamente é um grave problema de saúde pública no Brasil, sendo a violência interpessoal e a violência do trânsito, as principais etiologias de morbimortalidade (LIMA *et al.*, 2022). Nas regiões Norte e Nordeste, o problema é mais evidente. Em 2020, o Ceará foi o sexto estado brasileiro em mortes por causas externas em números absolutos e representou a terceira causa de mortalidade geral da população cearense (BRASIL, 2020). Dentre as causas de trauma, as agressões são a principal causa de mortalidade e conforme relatórios da Superintendência de Pesquisa e Estratégia de Segurança Pública do Ceará, 85,4% dessas, foram praticadas por meio de armas de fogo (gráfico 1) (BRASIL, 2020; CEARÁ, 2020; BORGES, 2021).

Gráfico 1 – Distribuição das principais causas de mortalidade por trauma no Ceará em 2020.



Fonte: Brasil. Ministério da Saúde (2020).

O choque hemorrágico é o principal tipo de choque do doente de trauma e representa a principal causa de morte evitável no cenário civil e militar. A lesão aguda do sistema nervoso central persiste como a maior causa geral de morte no trauma, seguida da hemorragia que leva ao choque (LIMA *et al.*, 2020; BIVENS *et al.*, 2022; COLWELL, 2023). Dos doentes graves que sobrevivem à chegada ao departamento de emergência, os efeitos

nocivos da hemorragia aguda se sobressaem e relacionam-se com as mortes precoces, que ocorrem nas 24 horas após a admissão (HOLCOMB *et al.*, 2013).

A perda significativa de volume sanguíneo leva à depleção dos fatores de coagulação e à consequente desregulação deste sistema. Combinados, esses fatores ameaçam a capacidade do corpo de manter a estabilidade hemodinâmica e pode resultar em colapso cardiovascular (NEEKI *et al.*, 2018). Em 2003, estudos identificaram uma coagulopatia aguda que é reconhecida, logo na chegada ao departamento de emergência, em aproximadamente 25% dos pacientes com trauma grave. Os pacientes que chegaram com coagulopatia tiveram quatro vezes mais probabilidade de morrer do que aqueles com coagulação normal (BROHI *et al.*, 2007). A coagulopatia pode ser o resultado de alterações fisiológicas, como acidose, hipotermia, ou hemodiluição relacionada à reposição volêmica de cristaloides e transfusão. No entanto, foi identificada uma coagulopatia aguda que também pode ocorrer em pacientes gravemente lesionados, independentemente, ou em adição a esses fatores (KUTCHER e COHEN, 2023).

Pesquisas sobre a coagulopatia no trauma atraíram importante interesse da comunidade científica, e diversos estudos foram publicados nos últimos 20 anos. Múltiplas definições dos distúrbios hemostáticos no doente de trauma agudo foram propostas, como coagulopatia traumática aguda, coagulopatia induzida por trauma (CIT), coagulopatia aguda do choque traumático, coagulopatia do trauma, coagulação intravascular disseminada, endoteliopatia do trauma, insuficiência sanguínea hemorrágica e endoteliopatia induzida por choque (MOORE *et al.*, 2020). Tal multiplicidade de definições ocasionou uma considerável confusão na área. Em 2020, a *International Society for Thrombosis and Haemostasis* publicou um guideline recomendando o uso do termo CIT (MOORE *et al.*, 2020), o qual será utilizado neste estudo.

As principais anormalidades do sistema de coagulação, relacionadas na CIT, foram atribuídas a cinco fenômenos correlacionados : (1) endoteliopatia sistêmica por dano tecidual, isquemia e reanimação; (2) consequente resposta inflamatória sistêmica à lesão traumática; (3) ativação e disfunção plaquetária desencadeada pelo anterior; (4) geração desregulada de fatores da coagulação, incluindo trombina e ativação da proteína C e (5) fibrinólise alterada em consequência da liberação desbalanceada de ativador de plasminogênio tecidual (t-PA) e/ou seu inibidor, inibidor tipo 1 do ativador de plasminogênio (PAI-1) (MOORE *et al.*, 2020).

Atualmente, sabe-se que as variáveis que modificam o fenótipo e o curso da CIT são três fatores: o grau de dano tecidual provocado pela lesão traumática, as características do

paciente e as condutas de atendimento durante a reanimação (MOORE *et al.*, 2020). A extensão e a gravidade da lesão, assim como o grau de hemorragia, o mecanismo (contuso ou penetrante) e o tempo para o início do tratamento após o trauma, interferem na manifestação dessa coagulopatia (ROSSAINT *et al.*, 2016). Para estimar o grau da lesão traumática, classicamente é utilizado o índice de gravidade da lesão, *Injury Severity Score* (ISS), que é um escore anatômico que permite classificar e pontuar lesões em diferentes segmentos corpóreos (FRAGA; MANTOVANI e MAGNA, 2004). Os fatores relacionados ao paciente são idade, sexo, comorbidades (doença cardiovascular), uso concomitante de anticoagulante, uso de álcool e/ou drogas, assim como, diferenças hereditárias na coagulação basal (MOORE *et al.*, 2020). As condutas da reanimação que influenciam são a reposição volêmica, os tipos de fluidos utilizados, o impacto dos componentes sanguíneos, o uso do ácido tranexâmico (ATX) e o momento da intervenção cirúrgica (CHANG *et al.*, 2016).

Estudos recentes têm verificado ainda, o possível papel e efeito de uma hipocalcemia precoce, induzida por hemorragia, que parece se associar com maior mortalidade e complicações, reconhecida em alguns pacientes antes mesmo da transfusão (DEBOT *et al.*, 2022). O cálcio é essencial para a hemostasia, de maneira que, estando os níveis de Ca iônico (iCa) abaixo de 0,2–0,3 mmol/L, não ocorre formação de coágulos (DEBOT *et al.*, 2022). O cálcio é necessário para a atividade de coagulação dos fatores dependentes de vitamina K (II, VII, IX, X), Proteína C e Proteína S, estimulando essas proteínas, carregadas negativamente, a se ligarem à bicamada fosfolipídica no endotélio lesado (LIER *et al.*, 2008; DEBOT *et al.*, 2022). O iCa também exerce efeito protetor sobre a molécula de fibrinogênio, favorecendo a sua polimerização em fibrina e dificultando sua proteólise pela plasmina, além de ser fundamental para ativação e agregação plaquetária (MATTHAY *et al.*, 2020). Alguns estudos evidenciaram que a hipocalcemia interfere na CIT. Vasudeva e cols. (2020) demonstraram que a hipocalcemia na admissão (iCa <1,1 mmol/L) foi um preditor independente de coagulopatia (definida como INR >1,5) com chance 2,9 vezes maior de coagulopatia em pacientes com hipocalcemia. A importância dessa associação é destacada por estudos que identificaram coagulopatia em pacientes com trauma grave, antes de qualquer administração de hemocomponentes, o que aumenta o risco de exsanguinação rápida e morte por choque hemorrágico (VASUDEVA *et al.*, 2021).

A resposta da ativação da coagulação, decorrente da cirurgia e do trauma, é a estimulação da degradação do coágulo, ou seja, fibrinólise. Com o avanço das pesquisas sobre CIT, identificou-se que, parte dos doentes com trauma grave desenvolvem uma resposta patológica e exarcebada, a hiperfibrinólise (BROHI *et al.*, 2007). A partir disso, despertou-se

interesse no uso de agentes antifibrinolíticos, os quais mostraram reduzir a perda de sangue em pacientes com fibrinólise normal e hiperfibrinólise, devida respostas à cirurgia e, sem aumento aparente no risco de complicações pós-operatórias (CARLESS *et al.*, 2005; HENRY *et al.*, 2007). Em 2010, um ensaio controlado e randomizado, o estudo denominado *Clinical Randomisation of an Antifibrinolytic in Significant Haemorrhage 2* (CRASH-2) demonstrou redução de mortalidade com o uso do ATX, quando administrado dentro de 3 horas após o início da lesão traumática, em pacientes com risco de hemorragia, fornecendo resultados favoráveis da medicação para potencial manejo e intervenção da coagulopatia no trauma (CRASH-2 TRIAL COLLABORATORS *et al.*, 2010).

O estudo CRASH-2 pesquisou o efeito da administração hospitalar do ATX em 20.211 pacientes adultos, vítimas de trauma, em 274 hospitais, de 40 países. Os critérios de seleção dos pacientes foram adultos, vítimas de trauma com hemorragia significativa, estabelecida pela presença única ou combinada de pressão arterial sistólica (PAS) <90 mmHg e frequência cardíaca (FC) >110 batimentos por minuto, pacientes considerados de risco para hemorragia significativa e que estavam dentro de 8 horas da lesão (CRASH-2 TRIAL COLLABORATORS *et al.*, 2010). Atualmente, vários sistemas de pontuação foram desenvolvidos para reconhecer os pacientes com hemorragia grave e prever a necessidade de aplicar um protocolo de transfusão maciça, sendo os mais utilizados, o escore ABC (*Assessment of Blood Consumption*) e o *Shock Index* (tabela 1) (SCHROLL *et al.*, 2018). As pontuações, ≥ 2 no escore ABC e ≥ 1 no *Shock Index*, são consideradas gatilhos de reconhecimento da hemorragia grave (SCHROLL *et al.*, 2018).

Tabela 1 – Componentes do escore ABC e *Shock Index*.

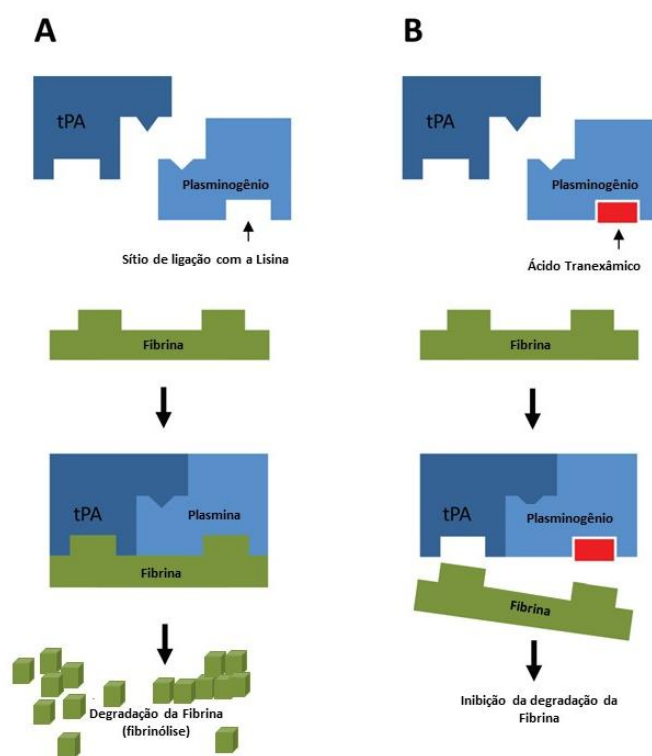
Escore	Como calcular
ABC	A presença de qualquer um dos componentes representa 1 ponto. A ausência de um componente é pontuada com zero. A pontuação total é a soma das pontuações de todos os 4 componentes.
Trauma penetrante	
PAS \leq 90 mmHg	
FC \geq 120 bpm	
FAST positivo	
Shock Index	É calculado dividindo a FC pela PAS
FC	
PAS	

PAS: pressão arterial sistólica, FC: frequência cardíaca, bpm: batimentos por minuto, FAST: *focused assessment for the sonography of trauma*. Fonte: adaptado de SCHROLL *et al.* (2018).

No estudo CRASH-2, a mortalidade por todas as causas foi reduzida de 16,0% para 14,5% ($p=0,0035$, NNT 67) e o risco de morte, causado por sangramento, foi reduzido de 5,7% a 4,9% (redução de 0,8%, NNT 121). Um importante dado desse estudo foi que, para mortes por hemorragia, o uso precoce do ATX foi mais benéfico quando realizado em ≤ 1 hora da lesão traumática, em comparação quando realizado entre 1 a 3 horas do trauma. Já quando realizado o ATX com atraso, após 3 horas, foi associado a um aumento do risco de morte (CRASH-2 TRIAL COLLABORATORS *et al.*, 2010; NAPOLITANO, 2017). A dose do ATX utilizada foi de 1 grama (g), endovenoso, em dez minutos, dose de ataque, seguida de infusão contínua de 1 g, em oito horas (CRASH-2 TRIAL COLLABORATORS *et al.*, 2010).

O ATX foi inicialmente descrito em 1962 por pesquisadores japoneses e, tem sido, usado por décadas, para prevenir e tratar uma variedade de incidentes hemorrágicos. Inicialmente comercializado e amplamente utilizado em sangramentos após extrações dentárias, o ATX tem se mostrado seguro e econômico, mesmo em cenários críticos associados à cirurgia, ao trauma, e à obstetrícia (ALVES, 2020). O ATX é um análogo sintético do aminoácido lisina e atua ligando-se reversivelmente aos locais do receptor de lisina no plasminogênio, impedindo-o de se ligar ao ativador do plasminogênio tecidual (tPA). Uma vez que essa ligação é prevenida, a plasmina não será formada, evitando a fibrinólise (figura 1) (PINTO *et al.*, 2016).

Figura 1 – O mecanismo de fibrinólise normal (A) e o mecanismo de ação do ácido tranexâmico impedindo a fibrinólise (B).



Fonte: adaptado de LECKER, I. (2015).

Em 2012, um estudo retrospectivo e observacional, o *Military Application of Tranexamic Acid in Trauma Emergency Resuscitation (MATTERs)* realizado em um hospital militar durante a guerra do Afeganistão, obteve como resultado menor mortalidade intra-hospitalar, no grupo de pacientes associado ao uso do ATX (17,4% vs 23,9%, $p < 0,03$), em 293 vítimas de combate (MORRISON *et al.*, 2012). Ainda no contexto militar, a Força de Defesa de Israel aprovou o ATX para uso pré-hospitalar no trauma em 2011, publicando a experiência inicial com 40 casos em 2014 e incentivando a prática do uso precoce do antifibrinolítico, em cenários militar e civil, como um passo importante para melhorar a sobrevivência das vítimas de trauma com hemorragia, mesmo antes de o tratamento definitivo estar disponível (LIPSKY *et al.*, 2014). A Força Isralenese também usou o ATX no atendimento pré-hospitalar (APH) em bombardeios na guerra com a Síria. Em 2011, as Forças Armadas da França também aprovaram o uso do ATX, em especial, nos doentes com indicação de transfusão de emergência (AUSSET *et al.*, 2015).

A baixa evidência do aumento do risco de eventos oclusivos vasculares (trombose venosa profunda, tromboembolismo pulmonar ou acidente vascular cerebral) nos estudos,

especialmente no CRASH-2, demonstrava a segurança no uso do ATX e incentivou a sua inclusão nos protocolos de atendimento em hospitais de trauma de diversos países (MOORE *et al.*, 2014; NAPOLITANO, 2017). Segurança que foi evidenciada em recente revisão sistemática e meta-análise de 216 estudos sugerindo que, o ATX endovenoso, independentemente da dosagem, não está associado a aumento do risco de qualquer evento tromboembólico (TAEUBER *et al.*, 2021).

Os melhores resultados no grupo de pacientes que receberam a dose de ataque do ATX na primeira hora após o trauma, no estudo CRASH-2, sinalizaram o potencial uso precoce do antifibrinolítico, ou seja, no ambiente pré-hospitalar. Em 2013, o *European Guidelines for Management of Bleeding and Coagulopathy following Major Trauma* passa a recomendar o uso do ATX, o mais cedo possível, no paciente de trauma que está sangrando ou em risco de hemorragia significativa, nas mesmas doses do estudo CRASH-2, com Grau de Recomendação 1A e sugere que os protocolos para o manejo de pacientes, com hemorragia, considerem a administração da primeira dose do ATX a caminho do hospital, com Grau de Recomendação 2C (SPAHN *et al.*, 2013). Em 2016, na atualização desse Guideline Europeu, a recomendação e a sugestão permanecem, mas na edição de 2019, o uso do ATX no pré-hospitalar passa a ser recomendado com Grau de Recomendação 1C (ROSSAINT *et al.*, 2016; SPAHN *et al.*, 2019).

Um pequeno estudo coorte de 13 pacientes com trauma grave, mas sem detalhes em dados, que receberam ATX durante atendimento aeromédico no Canadá, foi publicado em 2013, como experiência bem sucedida da integração do uso do ATX em um serviço de APH (VU *et al.*, 2013). Em 2016, um estudo alemão analisou retrospectivamente o banco de dados do Registro de Trauma Nacional (*The Trauma Register DGU® (TR-DGU) of the German Trauma Society*), em especial o sistema aeromédico, para verificar o uso do ATX no cenário pré-hospitalar, entre os anos de 2012 a 2014. Foram 258 pacientes que fizeram uso do ATX no APH, predominantemente vítimas de trauma contuso envolvido na violência do trânsito, que foram comparados a um grupo de correspondência baseada em pontuação de propensão. Nesse primeiro estudo civil, o ATX foi associado com tempo prolongado até a morte e melhora significativa da sobrevida precoce (24h), sugerindo benefícios do ATX na reanimação hemostática (WAFSAIDE *et al.*, 2016). O conceito de reanimação hemostática descreve o processo de restauração e manutenção da perfusão tecidual normal, no paciente com choque hemorrágico grave, através de condutas desde o APH, com ênfase na preservação da coagulação efetiva (DUTTON, 2012).

Em 2016, o Comitê de Trauma do Colégio Americano de Cirurgiões, junto com o Colégio Americano de Médicos de Emergência e Associação Nacional de Médicos dos Serviços de APH, publicaram um guia de orientação para padronizar o uso pré-hospitalar do ATX, nos Estados Unidos, e recomendaram o monitoramento através do registro de casos. Naquele momento, o ATX era incorporado em 64% dos protocolos de transfusão maciça (PTM) dos Centros de Trauma americanos (KUNZE-SZIKSZAY *et al.*, 2016; NAPOLITANO, 2017). A perda aguda de sangue no trauma requer identificação rápida, ação para restaurar o volume circulante e controle da lesão hemorrágica. O PTM tornou-se padrão nos centros de trauma, a fim de fornecer transfusão rapidamente para pacientes com hemorragia significativa (MENESES *et al.*, 2020). O desenvolvimento e a implementação do PTM no trauma têm sido associados a uma redução na mortalidade e, até mesmo, no uso global de hemocomponentes (AMERICAN COLLEGE OF SURGEONS, 2015; MENESES *et al.*, 2020). Embora os pacientes com critérios sejam acionados para o início do PTM, apenas cerca de 3% irão receber uma transfusão maciça, definida pelo uso de mais de 10 unidades de concentrado de hemácias (CH) em 24 horas ou ≥ 3 CH em uma hora (SAVAGE *et al.*, 2015; AMERICAN COLLEGE OF SURGEONS, 2015).

Ainda nesse período de 2016, foram iniciados três ensaios clínicos com o objetivo de examinar a eficácia do ATX no APH para pacientes com lesões graves e com hemorragia, os quais utilizaram-se da exceção do consentimento informado para pesquisa em emergência. Eram o estudo PATCH - Trauma (*Prehospital Antifibrinolytics for Traumatic Coagulopathy & Haemorrhage*), o Cal-PAT (*The California Prehospital Antifibrinolytic Therapy*) e o STAAMP (*Study of Tranexamic Acid during Air and ground Medical Prehospital transport*) (BROWN *et al.*, 2015; NAPOLITANO, 2017; NEEKI *et al.*, 2017).

O estudo PATCH - Trauma é um estudo multicêntrico, internacional, randomizado, duplo-cego, controlado por placebo, com objetivo de verificar os efeitos da administração precoce de ATX no que concerne à sobrevivência e à recuperação de pacientes gravemente feridos, tratados dentro dos sistemas avançados de trauma na Austrália, na Nova Zelândia e na Alemanha. Seus resultados ainda não foram publicados (MITRA *et al.*, 2021). O estudo Cal-PAT foi multicêntrico, prospectivo, de coorte observacional, com comparação retrospectiva, realizado no Estado da Califórnia, nos Estados Unidos da América (EUA), envolvendo 30 serviços de APH. O grupo controle foi formado por pacientes contidos no banco de dados dos hospitais envolvidos no estudo, dentro de cinco anos antes da conclusão dos dados, que foram levados por serviços de APH ou por outros meios. O Cal-PAT foi publicado em 2018 e verificou redução de mortalidade em 28 dias após a administração do

ATX, no pré-hospitalar, em pacientes com sinais de choque hemorrágico traumático (NEEKI *et al.*, 2018). O estudo STAAMP foi de fase 3, multicêntrico, duplo-cego, randomizado, que comparou resultados em pacientes com risco de hemorragia que receberam ATX (dose única) ou placebo, antes da hospitalização, administrado durante transporte aeromédico ou terrestre. Foi coordenado pela Universidade de Pittsburgh (EUA) com vários Centros de Trauma participantes e publicado em 2020. Uma das conclusões do estudo foi que pacientes que receberam tratamento pré-hospitalar com ATX, dentro de uma hora após a lesão, e aqueles com evidência de choque grave no cenário pré-hospitalar, após análise *hoc* de subgrupo, apresentaram menor mortalidade em 30 dias (GUYETTE *et al.*, 2020). Ainda em 2020, A. El-Menyar e cols. publicaram estudo retrospectivo comparando pacientes adultos com trauma que receberam ou não ATX no APH, entre 2017 e 2018, e observaram benefícios no grupo de pacientes tratados, no APH, em relação ao número de hemocomponentes transfundidos e menor acionamento do PTM (EL-MENYAR *et al.*, 2020).

1.1 Relevância e justificativa

Em janeiro de 2017, o hospital Instituto Dr. José Frota (IJF), um dos principais e maiores hospitais públicos brasileiros, especializados no atendimento ao doente de trauma, implementou o seu protocolo de transfusão maciça (PTM) e incorporou o uso precoce do ATX na sala de emergência, nos pacientes com critérios de sangramento grave, seguindo o modelo do estudo CRASH-2 (NASCIMENTO *et al.*, 2021; LIMA *et al.*, 2022; VASCONCELOS *et al.*, 2022;). A padronização da assistência e a implantação dessa estratégia de atendimento no IJF incentivaram e propiciaram o início do presente estudo em 2018, com a denominação de estudo ATP – Ácido Tranexâmico no Pré-Hospitalar, desenvolvendo uma integração do APH e da sala de emergência, no atendimento aos doentes de trauma com choque hemorrágico descompensado. O expressivo, ao mesmo tempo preocupante, número de pacientes, vítimas de trauma grave, que são atendidos nas emergências da rede pública de saúde do Ceará e do Brasil, a busca por melhores estratégias de atendimento para qualificação da assistência e consequente redução de morbimortalidade, foram outros fatores que incentivaram a realização deste estudo.

Não há estudos clínicos na literatura médica nacional, pesquisada, acerca do uso do ATX no APH. Portanto, trata-se de um estudo pioneiro e relevante, aplicado à realidade brasileira, onde o trauma é um grave problema de saúde pública e a realização de pesquisas de qualidade, nos serviços de emergência, é um desafio. Além disso, são poucos os estudos

disponíveis na literatura internacional que avaliam a repercussão do ATX realizado no APH civil ao trauma.

2 OBJETIVOS

2.1 Principal

Verificar se o uso pré-hospitalar do ácido tranexâmico em pacientes traumatizados com choque hemorrágico, reduz mortalidade em 30 dias.

2.2 Específicos

Avaliar se o uso pré-hospitalar do ácido tranexâmico em pacientes traumatizados com choque hemorrágico, reduz a mortalidade em 24 horas da admissão hospitalar.

Verificar se o uso pré-hospitalar do ácido tranexâmico influencia o perfil laboratorial de choque hemorrágico e coagulopatia induzida no trauma.

Investigar se o uso pré-hospitalar do ácido tranexâmico influencia no quantitativo de hemocomponentes e na incidência de transfusão maciça.

Identificar a presença de variáveis associadas à mortalidade em 24 horas e em 30 dias.

3 MÉTODO

3.1 Desenho do estudo

Este estudo é um coorte retrospectivo realizado no SAMU 192 Regional Fortaleza e no Departamento de Emergência do Hospital IJF. Os dados foram colhidos, retrospectivamente, com base no banco de dados da Unidade Transfusional do Hospital IJF e sequencial acesso aos prontuários dos pacientes envolvidos, atendidos no período de junho de 2018 a dezembro de 2020. O estudo foi submetido e aprovado pelo Comitê de Ética e Pesquisa do Hospital IJF (Protocolo de aprovação sob o número 2.406.300 - ANEXO A).

3.2 População e amostra

Os pacientes deste estudo foram aqueles transportados para Sala Vermelha do Hospital IJF pela USA do SAMU 192 Fortaleza e que ativaram o PTM. Participaram pacientes atendidos no local do evento traumático e levados diretamente ao IJF ou transportados após terem recebido o atendimento inicial em outras unidades de menor complexidade da Rede de Atenção às Urgências e Emergências, como a Unidade de Pronto Atendimento (UPA 24h).

Com objetivo de viabilizar este estudo foi iniciado, em março de 2018, treinamento do corpo de profissionais das equipes das Unidades de Suporte Avançado (USA) do SAMU 192 Fortaleza através de palestras e apresentação do PTM do IJF. Foi disponibilizado nas quatro ambulâncias, caracterizadas como USA, uma caixa padronizada com o ATX (Figura 2). A medicação não era padronizada no SAMU 192 Fortaleza e sua disponibilidade foi conseguida através da Farmácia Central da Secretaria Municipal da Saúde de Fortaleza. Quando utilizado o ATX, uma ficha própria do atendimento era preenchida em duas vias, uma delas anexada ao prontuário hospitalar dos pacientes (APÊNDICE A). A partir deste estudo, o ATX foi incorporado na lista de medicações do SAMU 192 Fortaleza e influenciou também sua posterior incorporação no SAMU 192 Ceará.

Figura 2 - Caixa padronizada disponível na ambulância tipo USA com ATX



Fonte: elaborada pelo autor.

A disponibilidade do ATX no SAMU 192 Fortaleza foi variável durante o período do estudo. Dessa maneira, foi estabelecido o grupo de pacientes que recebeu a primeira dose do ATX no APH (grupo pré-hospitalar) e o grupo de pacientes que recebeu a dose inicial no Departamento de Emergência do IJF (grupo controle).

3.3 Critérios de inclusão

Pacientes transportados pelo SAMU 192 Fortaleza e admitidos na Sala de Emergência do IJF. Os pacientes possuíam risco potencial ou evidente de sangramento traumático significativo e o critério de indicação para o uso da primeira dose do ATX no APH foi o julgamento clínico do médico baseado no score ABC, o qual é utilizado no acionamento do PTM no Hospital IJF quando ≥ 2 pontos (LIMA *et al.*, 2022). O uso do ATX na Sala de Emergência do IJF é incorporado ao fluxo de abordagem transfusional e acionamento do PTM (figura 3).

3.4 Critérios de exclusão

< 18 anos e > 90 anos de idade

Gestantes

Trauma craniano com exposição de massa encefálica

Parada cardiorrespiratória (PCR) prolongada no APH

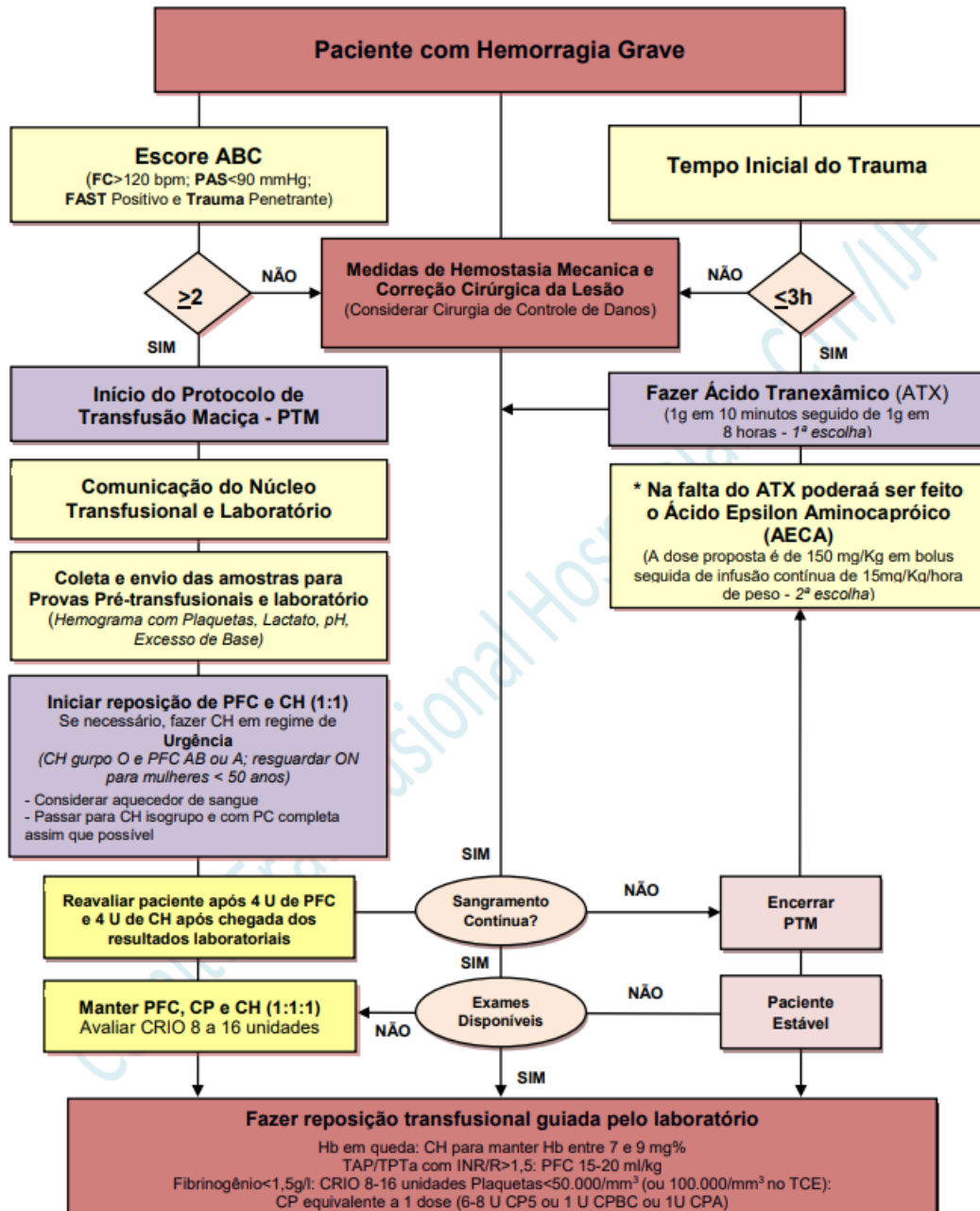
PCR nos primeiros 30 minutos de admissão na sala vermelha

Realização de apenas uma única dose do ATX ou nenhuma

Uso do ácido épsilon-aminocapróico em substituição do ATX em alguma das doses

Dados insuficientes

Figura 3 – Fluxo da abordagem transfusional e acionamento do PTM no IJF.



PTM: Protocolo de Transfusão Maciça; FC: Frequência Cardíaca; PAS: Pressão sistólica; TM: Transfusão Maciça; FAST: Focused Assessment with Sonography for Trauma; PC: Prova de compatibilidade; CH: Concentrado de Hemácias; PFC: Plasma Fresco Congelado; CRIO: Criprecipitado; CP5: Concentrado de Plaquetas de 5 dias; CPBC: Concentrado de Plaquetas de Buffy-coat; CPA: Concentrado de Plaquetas por Aférese

3.5 Exposição ao fator em estudo

Os pacientes selecionados para o uso do ácido tranexâmico, receberam a primeira dose endovenosa de 1g da droga diluído em 100 ml de soro fisiológico, infundidos em 10 minutos. A segunda dose, sempre realizada no IJF, também de 1g em bomba de infusão, em oito horas. Durante o estudo, houve vários períodos de indisponibilidade do ATX no SAMU 192 e no próprio IJF, prejudicando o quantitativo da amostra. Outro fator identificado foi a falta de completa adesão ao fluxo assistencial do PTM do IJF pelos profissionais, durante os meses iniciais de sua implantação, acarretando em não realização da segunda dose do ATX em alguns casos.

3.6 Variáveis coletadas

Foram analisadas as seguintes variáveis: mortalidade geral (30 dias), mortalidade precoce (24h), dados clínicos na admissão, quantidade de hemocomponentes infundidos em 24h, incidência de transfusão maciça, mecanismo do trauma (contuso ou penetrante), segmento corporal da fonte primária de hemorragia, dados demográficos (sexo e idade), escores de trauma ISS, *Revised Trauma Score* (RTS) e *Trauma Score and Injury Severity Score* (TRISS), condutas no APH, escore ABC, *shock index*, exames laboratoriais, tratamento cirúrgico nas 24h e tempo de hospitalização.

A mortalidade com 30 dias foi verificada, quando o paciente recebia alta hospitalar antes deste tempo, através do registro de retorno ao ambulatório. Os escores de trauma foram calculados utilizando o aplicativo *Trauma and Injury Severity Score* versão 3.1 para *Android* desenvolvido por *WebPatient* LLC. O ISS é um escore anatômico e divide o corpo humano em seis segmentos: cabeça e pescoço; face; tórax; abdome e órgãos da pelve; extremidades e ossos da pelve; e superfície externa. Em cada um desses segmentos, cada lesão presente recebe uma pontuação que varia de 1 a 6 (tabela 2). Em cada segmento considera-se apenas a lesão mais grave. Para o cálculo seleciona-se até três segmentos mais graves e eleva-se cada um desses valores ao quadrado, com a soma dos mesmos resultando no ISS. De acordo com a pontuação, os pacientes são classificados em não grave (< 15), graves (16 a 24) e muito graves (≥ 25) (SOUZA *et al.*, 2015).

Tabela 2 – Pontuação para cálculo do escore ISS de acordo com a classificação da lesão.

Pontuação	Classificação da lesão
1	Lesão menor
2	Lesão moderada
3	Lesão maior ou séria
4	Lesão severa
5	Lesão crítica
6	Lesão fatal

Fonte: elaborada pelo autor.

O RTS é um escore fisiológico que utiliza para cálculo a pressão arterial sistólica (PAS), frequência respiratória (FR) e a pontuação da escala de coma de Glasgow. O resultado varia de 0 a aproximadamente 8 (exatamente 7,84). Quanto mais alto o valor, maior associação com sobrevida e quando < 4 , o paciente deveria ser atendido em um hospital de trauma especializado (ALVAREZ *et al.*, 2016). O TRISS é um escore misto, ou seja, anatômico e fisiológico, que usa para cálculo o valor do ISS e RTS, associado à idade do paciente e ao mecanismo do trauma, se contuso ou penetrante. O TRISS considera pacientes com sobrevida inesperada, aqueles que têm uma probabilidade de sobrevida menor que 50% ($\text{TRISS} < 0,50$) e pacientes que morrem com $\text{TRISS} > 0,50$ são considerados óbitos evitáveis (HÖKE; USUL; ÖZKAN, 2015; SOUZA *et al.*, 2015).

As condutas no APH analisadas foram o volume de cristalóide infundido e a realização de intubação orotraqueal. O quantitativo de volume foi coletado na admissão com a equipe do SAMU 192 Fortaleza e envolveu todo volume realizado antes da chegada do paciente na sala de emergência do IJF, inclusive o infundido nas unidades de emergência de origem, nos casos de transferência. Os dados clínicos analisados na admissão foram os sinais vitais, escala de coma de Glasgow e saturação de oxigênio. A hipotermia foi considerada com valor de temperatura abaixo de 35 graus Celsius. Os dados para os sinais vitais no APH foram insuficientes e acessados apenas na fase inicial do estudo quando se utilizou ficha padrão em duas vias, onde uma era anexada ao prontuário hospitalar. Apesar do *shock index* não ser utilizado como escore de acionamento do PTM no IJF, o incluímos para análise comparativa com o escore ABC. Os exames laboratoriais verificados foram coletados na admissão e com 24 horas. Foram incluídos o hemograma com plaquetas (PLAT), tempo de atividade de protrombina (TAP), tempo de tromboplastina parcial ativada (TTPa), relação normalizada internacional (INR) e fibrinogênio. A CIT foi definida pela presença do $\text{INR} > 1,5$ na admissão. A gasometria analisada foi apenas a coletada no momento da admissão.

3.7 Análise estatística

Os dados categóricos foram expressos em forma de frequência absoluta e percentual e comparados por meio dos testes exato de *Fisher* ou qui-quadrado de *Pearson* (n, %). Os dados categóricos não carecem de análise de normalidade, porque os testes qui-quadrado e *Log-Rank* são testes que independem de distribuição *Gausseana*. Os dados quantitativos, expressos em forma de média e desvio-padrão, passaram no teste de normalidade de *Kolmogorov-Smirnov*, e assim comparados por meios dos testes t de Student (análise entre grupos) ou t pareado (análise intragrupos). A análise multivariada foi realizada utilizando o modelo de regressão logística multinomial. Adicionalmente, curvas de sobrevida global de *Kaplan-Meier* foram criadas para os dois grupos e comparadas por meio do teste *Log-Rank Mantel-Cox*.

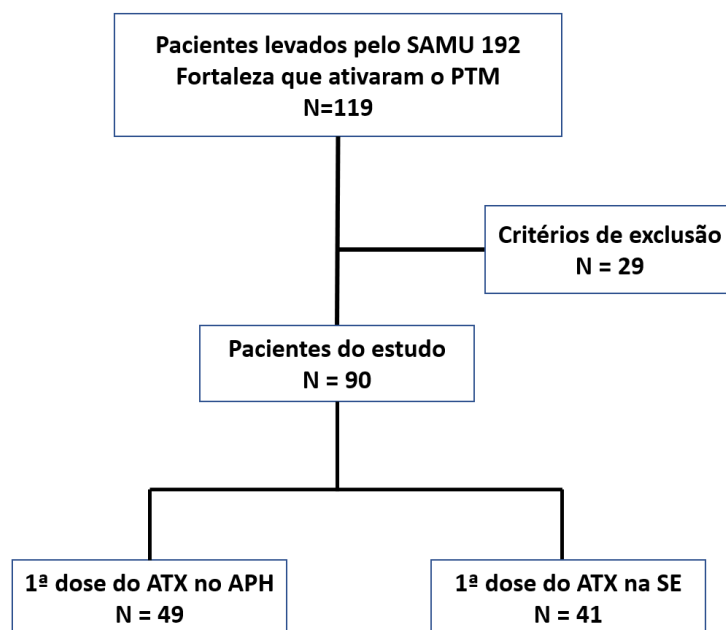
Todas as análises foram realizadas no *software* SPSS versão 20.0 para *Windows* adotando um intervalo de confiança de 95%.

4 RESULTADOS

4.1 Caracterização dos grupos

Foram avaliados 119 pacientes e selecionados 90 após verificação dos critérios de exclusão e disponibilidade dos dados; sendo 49 (54.4%) do grupo pré-hospitalar e 41 (45.6%) do grupo controle (figura 4).

Figura 4 – Fluxograma de seleção e distribuição dos casos.



PTM: protocolo de transfusão maciça, ATX: ácido tranexâmico, SE: sala de emergência.

Fonte: elaborada pelo autor.

A distribuição do sexo entre os grupos foi semelhante, com amplo predomínio do sexo masculino (91,8% e 92,7%). No grupo pré-hospitalar a média das idades foi de 32,9 anos, variando de 18 a 75 anos. A média de idade no grupo controle foi semelhante, 33,0 anos, variando de 18 a 61 anos. O mecanismo de trauma mais prevalente foi o ferimento penetrante em ambos os grupos (71,4% e 75,6%) (tabela 3).

Tabela 3 - Características epidemiológicas dos pacientes

	Grupo		p-Valor
	Controle	Pré-hospitalar	
Total	41 (45.6%)	49 (54.4%)	0,551
Sexo			
Feminino	3 (7.3%)	4 (8.2%)	1,000
Masculino	38 (92.7%)	45 (91.8%)	
Idade	33 ±12.38	32.9±15.51	0,954

*p<0,05, teste exato de Fisher ou qui-quadrado de Pearson (n, %), Teste t de Student (média±DP).

Fonte: elaborada pelo autor.

A caracterização do mecanismo do trauma mostrou que, em ambos os grupos, os ferimentos por projétil de arma de fogo (PAF) foram predominantes. No grupo controle, correspondeu a 90,32% (n=28) dos casos, sendo que a maioria foram ferimentos múltiplos (dois ou mais ferimentos de entrada), 17 pacientes deste grupo. Dentre os pacientes do grupo pré-hospitalar, a prevalência de ferimentos por PAF foi de 88,57% (n=31), sendo que 16 foram ferimentos múltiplos. Dentre os pacientes com trauma contuso, o atropelamento (n=5) foi maior no grupo controle, enquanto que colisões envolvendo motocicletas foram predominantes, com 10 casos, no grupo pré-hospitalar, sem diferença estatística (tabela 4).

Tabela 4 - Mecanismos de trauma envolvidos

	Grupo		p-Valor
	Controle	Pré-hospitalar	
Penetrante	31 (75.6%)	35 (71.4%)	0,655
PAF Múltiplos	17 (54.83%)	16 (45.71%)	
PAF Único	11 (35.48%)	15 (42.85%)	
FAB	3 (9.67%)	4 (11.42%)	
Contuso	10 (24.4%)	14 (28.6%)	0,655
Atropelamento	5 (50%)	3 (21.42%)	
Colisão motocicletas	3 (30%)	10 (71.4%)	
Outros	2 (20%)	1 (7.14%)	

PAF: projétil de arma de fogo, FAB: ferimento por arma branca.

Fonte: elaborada pelo autor.

4.2 Gravidade dos pacientes e os escores de trauma

Quanto à classificação de gravidade avaliada pelo escore ISS, o grupo controle teve média de 19,07 e o grupo pré-hospitalar 24,2, sendo ambos classificados como graves. Quanto ao nível de gravidade, o grupo pré-hospitalar apresentou um número estatisticamente maior de pacientes classificados como muito grave, 59,2% versus 26,8% ($p=0,007$) do grupo controle. Os pacientes do grupo controle obtiveram média do RTS estatisticamente maiores que o grupo pré-hospitalar, 6,29 versus 5,42 ($p = 0,042$), respectivamente. Quanto ao cálculo e análise do TRISS, a probabilidade de sobrevivência foi estatisticamente maior no grupo controle (83,19) do que no grupo pré-hospitalar (64,89) com $p=0,008$ (tabela 5). Houve perda de dados para cálculo do RTS e TRISS em 2 casos do grupo controle. No grupo pré-hospitalar houve perda de 1 caso para o cálculo do RTS e 2 casos para o TRISS.

Tabela 5 - Caracterização dos escores de trauma

	Grupo		p-Valor
	Controle	Pré-hospitalar	
RTS	6.29±1.66	5.42±2.15	0,042
Até 4	5 (12.8%)	16 (33.3%)	0,026
>4	34 (87.2%)	32 (66.7%)	
ISS	19.07±6.18	24.20±8.67	0,002
Não grave	10 (24.4%)*	5 (10.2%)	0,007
Grave	20 (48.8%)*	15 (30.6%)	
Muito grave	11 (26.8%)	29 (59.2%)*	
TRISS	83.19±24.77	64.89±35.20	0,008
<50%	4 (10.3%)	19 (40.4%)*	0,002
>50%	35 (89.7%)*	28 (59.6%)	

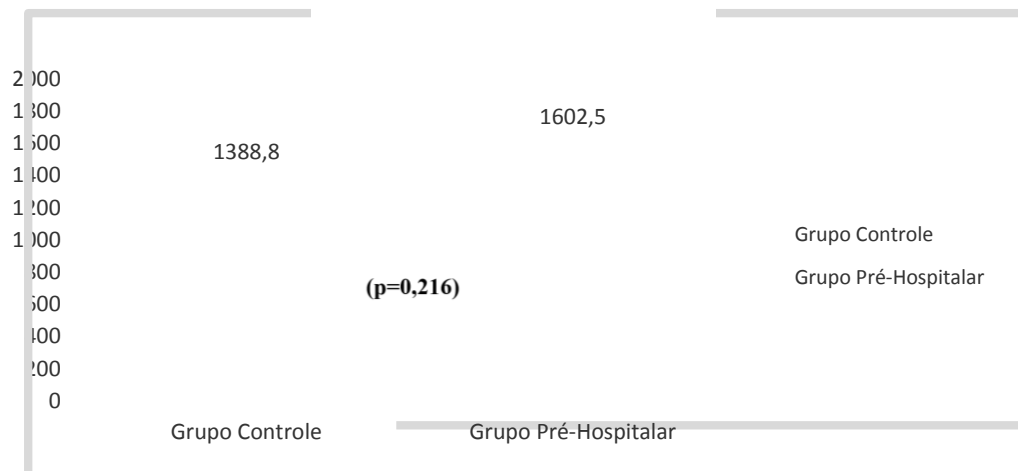
* $p<0,05$, teste exato de Fisher ou qui-quadrado de Pearson (n, %), Teste t de Student (média±DP). RTS: *Revised Trauma Score*, ISS: *Injury Severity Score* e TRISS: *Trauma Score and Injury Severity Score*

Fonte: elaborada pelo autor.

4.3 Assistência Pré-hospitalar

O volume cristalóide infundido no APH foi maior, em média de volume, no grupo pré-hospitalar, 1602.5±777.7 ml *versus* 1388.8±708.2 ml no grupo controle, mas sem diferença estatística ($p=0,216$) (gráfico 2).

Gráfico 2 – Volume médio (ml) de cristaloides infundidos no atendimento pré-hospitalar.



Fonte: elaborado pelo autor.

Analisaram-se os casos que foram submetidos a uma via aérea definitiva, através da intubação orotraqueal (IOT), nos pacientes em cada grupo, 14,6% (n=6) no controle e 38,8% (=19) no grupo pré-hospitalar, alcançando diferença estatisticamente significativa (p=0,011) (gráfico 3).

Gráfico 3 - Proporção de pacientes intubados no pré-hospitalar entre os grupos.



Fonte: elaborado pelo autor.

Analisando a evolução dos doentes com IOT no APH, verificou-se maior risco de óbito em 24h e 30 dias, respectivamente, 8,6 (IC95% = 2,4-31,5) e 3,4 (IC95% = 1,3-8,8) vezes maior nos pacientes intubados que nos não intubados (tabela 6).

Tabela 6 - Correlação da intubação no pré-hospitalar e mortalidade em 24h e 30 dias

	Óbito_24h		p-Valor	Óbito_30d		p-Valor
	Não	Sim		Não	Sim	
Intubação						
Não	61(79.2%)*	4(30.8%)	0,001	45(81.8%)*	20(57.1%)	0,011
Sim	16(20.8%)	9(69.2%)*		10(18.2%)	15(42.9%)*	

*p<0,05, teste exato de Fisher ou qui-quadrado de Pearson (n, %).

Fonte: elaborada pelo autor.

4.4 Dados clínicos na admissão

Quanto aos sinais vitais, não houve diferença estatísticas entre os grupos, mas destaca-se que a pontuação da escala de coma de Glasgow no grupo pré-hospitalar foi estatisticamente menor (tabela 7).

Tabela 7 - Sinais vitais, escala de coma de Glasgow e saturação de oxigênio (O₂) entre os grupos

	Grupo		p-Valor
	Controle	Pré-Hospitalar	
PA sistólica (mmHg)	88.59±26.26	84.47±25.37	0,458
<90	15 (36.6%)	16 (32.7%)	0,696
>90	26 (63.4%)	33 (67.3%)	
PA diastólica (mmHg)	53.58±19.32	50.83±17.33	0,490
FC (bpm)	119.13±27.38	120.29±23.43	0,830
>120	18 (43.9%)	16 (32.7%)	0,273
<120	23 (56.1%)	33 (67.3%)	
FR (irpm)	21.25±5.52	18.86±6.50	0,097
Glasgow	11.97±4.02	9.15±5.67	0,013
Saturação de O₂ (%)	95.13±6.05	93.94±9.21	0,670
Temperatura (°C)	35.66±0.69	35.46±0.53	0,250

*p<0,05, teste exato de Fisher ou qui-quadrado de Pearson (n, %), Teste t de Student (média±DP).

PA: pressão arterial, FC: frequência cardíaca, FR: frequência respiratória.

Fonte: elaborada pelo autor.

4.5 Escores de acionamento do PTM

Quanto ao acionamento do protocolo de transfusão maciça foi analisado além do escore ABC, o *Shock Index*, sem diferença estatística entre os grupos. A maioria dos casos, em ambos os grupos, foram acionados com pontuação 2 no escore ABC e o valor do *Shock Index* foi maior que 1 (tabela 8).

Tabela 8 - Caracterização do escore ABC e do *Shock Index*

	Grupo		p-Valor
	Controle	Pré-Hospitalar	
ABC			
1	7 (17.1%)	5 (10.2%)	0,422
2	22 (53.7%)	26 (53.1%)	
3	11 (26.8%)	13 (26.5%)	
4	1 (2.4%)	5 (10.2%)	
<i>Shock Index</i> > 1	31 (79.5%)	42 (85.7%)	0,440
<i>Shock Index</i>	1.42±0.51	1.54±0.51	0,318

*p<0,05, teste exato de Fisher ou qui-quadrado de Pearson (n, %), Teste t de Student (média±DP).

Fonte: elaborada pelo autor.

Procurando identificar qual gatilho de início do PTM, escore ABC ou *Shock Index*, tem maior sensibilidade em predizer doentes que precisaram de transfusão maciça, foi realizada análise estatística que não mostrou associação dos escores com a frequência de transfusão maciça (tabela 9).

Tabela 9 - Relação do *escore* ABC e *Shock Index* com a realização de transfusão maciça

	Transfusão Maciça		p-Valor
	Não	Sim	
<i>Shock Index</i> > 1			
Não	13(17.1%)	2(18.2%)	0,930
Sim	63(82.9%)	9(81.8%)	
ABC ≥ 2			
Não	9(11.7%)	3(25.0%)	0,209
Sim	68(88.3%)	9(75.0%)	

*p<0,05, teste exato de Fisher ou qui-quadrado de Pearson (n, %).

Fonte: elaborada pelo autor.

4.6 Fonte primária de hemorragia

A fonte primária de hemorragia mais prevalente nos grupos foi o compartimento abdominal, seguido dos membros inferiores, mas sem diferença estatística. A não realização de procedimento cirúrgico de emergência para controle da hemorragia foi a opção escolhida, na minoria, dos pacientes avaliados nesta tese. As demais fontes estão descritas na tabela 10.

Tabela 10 - Fontes primárias de hemorragia e tratamento cirúrgico

	Grupo		p-Valor
	Controle	Pré-Hospitalar	
Fonte hemorragia			
Abdome	16 (39.0%)	22 (44.9%)	0,574
Cabeça	6 (14.6%)	6 (12.2%)	0,740
Cervical	3 (7.3%)	4 (8.2%)	0,881
Extremidade MI	11 (26.8%)	14 (28.6%)	0,854
Extremidade MS	6 (14.6%)	6 (12.2%)	0,740
Tórax	10 (24.4%)	10 (20.4%)	0,651
Pelve	2 (4.9%)	0 (0.0%)	0,118
Partes moles	0 (0.0%)	1 (2.0%)	0,358
Tratamento cirúrgico	37 (92.5%)	43 (87.8%)	0,460

*p<0,05, teste exato de Fisher ou qui-quadrado de Pearson (n, %), Teste t de Student (média±DP). MI – membro inferior. MS – membro superior.

Fonte: elaborada pelo autor.

4.7 Dados transfusionais

O número de concentrado de hemácias (CH) e demais componentes sanguíneos transfundidos nas 24h iniciais foram analisadas. A relação entre CH : Plasma fresco congelado (PFC) alcançada em cada grupo foi 1,18:1 no grupo controle e 1,12:1 no grupo pré-hospitalar. O critério para caracterização de uma transfusão maciça foi atingido em 12,2% dos pacientes do grupo controle e 14,6% do grupo pré-hospitalar, sem diferença estatística (tabela 11).

Tabela 11 - Quantitativo de transfusão e incidência de transfusão maciça nas 24 horas da admissão

	Grupo		p-Valor
	Controle	Pré-Hospitalar	
CH	3.93±1.85	3.59±2.15	0,435
PFC	3.32±1.84	3.20±2.00	0,782
PLAT	0.10±0.37	0.10±0.31	0,950
CRIO	4.17±5.38	5.06±5.70	0,451
Transfusão maciça	5 (12.2%)	7 (14.6%)	0,742

*p<0,05, teste t de Student (média±DP). CH: concentrado de hemácias, PFC: plasma fresco congelado, PLAT: plaquetas, CRIO: crioprecipitado.

Fonte: elaborada pelo autor.

4.8 Dados laboratoriais

Os dados laboratoriais foram analisados na admissão e com 24h, categorizando o tempo 1 (T1) e tempo 2 (T2), respectivamente (tabela 12). A análise da gasometria arterial foi apenas da coleta na admissão dos pacientes (tabela 13).

Tabela 12 - Resultados dos exames laboratoriais na admissão (T1) e com 24 horas (T2)

	Grupo		p-Valor
	Controle	Pré-hospitalar	
Hb (g/dl)			
T1	9.99±2.06	9.80±1.99	0,676
T2	9.15±2.99	9.62±2.06	0,478
p-Valor	0,144	0,519	
HCT (%)			
T1	29.61±7.50	29.88±5.79	0,856
T2	25.51±8.06	29.01±6.47	0,108
p-Valor	0,087	0,670	
Plaquetas (mm³)			
T1	278586±81926	242166.67±101241	0,135
T2	153600±95749	185739.13±84014	0,283
p-Valor	<0,001	0,252	
Tempo de Protrombina (seg.)			
T1	15.31±2.53	15.52±3.46	0,761
T2	19.69±13.10	18.50±9.20	0,701

p-Valor	0,155	0,187	
Atividade de Protrombina (%)			
T1	64.01±14.38	66.04±17.89	0,591
T2	56.17±20.24	56.86±22.77	0,913
p-Valor	0,188	0,247	
INR			
T1	1.34±0.22	1.54±1.34	0,387
T2	1.76±1.19	1.61±0.85	0,594
p-Valor	0,122	0,815	
TTPA			
T1	29.20±8.75	31.01±13.83	0,496
T2	31.54±8.04	31.18±7.70	0,873
p-Valor	0,116	0,631	
Fibrinogênio			
T1	134.66±45.25	122.90±47.75	0,263
T2	196.28±108.39	191.96±87.80	0,943
p-Valor	0,538	0,242	

*p<0,05, teste exato de Fisher ou qui-quadrado de Pearson (n, %), Teste t de Student (média±DP) ou teste t pareado (T1 vs T2).

Fonte: elaborada pelo autor.

Tabela 13 – Resultados de variáveis da gasometria arterial na admissão

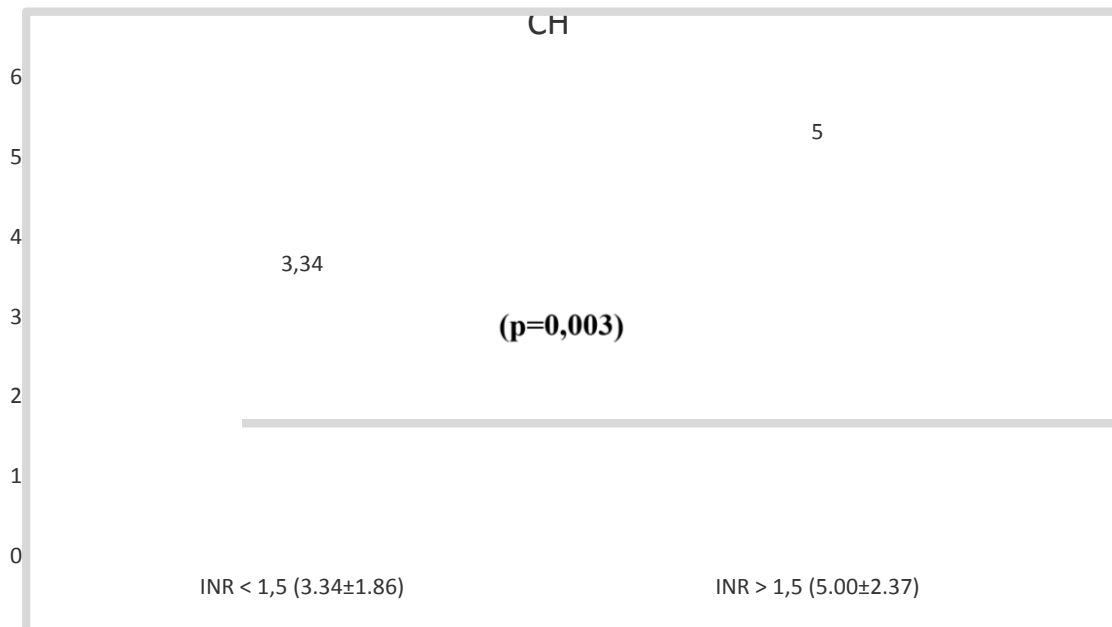
	Grupo		p-Valor
	Controle	Pré-hospitalar	
pH	7.19±0.17	7.20±0.15	0,873
pCO2	44.79±12.18	41.96±11.56	0,474
pO2	94.76±69.53	110.66±103.46	0,634
HCO3	17.50±4.27	16.36±4.64	0,417
BE	-9.69±6.39	-9.79±6.49	0,948
Hb	10.15±2.29	10.61±2.07	0,392
Ca Iônico	1.05±0.11	1.05±0.08	0,825
Lactato	8.25±5.65	8.29±5.42	0,975

*p<0,05, teste t de Student (média±DP).

Fonte: elaborada pelo autor.

A prevalência de CIT (INR > 1,5 na admissão) foi de 20,7% (n=17). Estes pacientes tiveram maior demanda por concentrados de hemácias (gráfico 4).

Gráfico 4 - Relação do INR e a quantidade de transfusão de concentrado de hemácias (CH)



*p<0,05, teste t de Student (média±DP).

Fonte: elaborada pelo autor.

Pesquisou-se com dados da gasometria, a relação do nível do cálcio iônico e a mortalidade. A taxa de óbitos em 24h foi de 5,2 (IC95% = 1,2-24,0) vezes maior em pacientes com cálcio iônico <1,15, mas sem diferenças nas taxas de óbito em 30 dias (tabela 14). A análise envolveu 70 casos. Houve perda no registro desta variável em 20 pacientes do estudo.

Tabela 14 - Correlação do cálcio iônico na admissão com a mortalidade em 24 horas e 30 dias

	Óbito_24h		p-Valor	Óbito_30d		p-Valor
	Não	Sim		Não	Sim	
Cálcio iônico						
(mmol/L)						
≥1,15	5(8.6%)	4(33.3%)	0,020	3(6.8%)	6(23.1%)	0,068
<1,15	53(91.4%)	8(66.7%)		41(93.2%)	20(76.9%)	

*p<0,05, teste exato de Fisher ou qui-quadrado de Pearson (n, %).

Fonte: elaborada pelo autor.

4.9 Desfecho dos casos

Não houve diferença estatística na mortalidade precoce (24h) e com 30 dias entre os grupos. O tempo de internação foi estatisticamente maior, em dias, no grupo pré-hospitalar (tabela 15).

Tabela 15 - Mortalidade com 24 horas, 30 dias e tempo de hospitalização

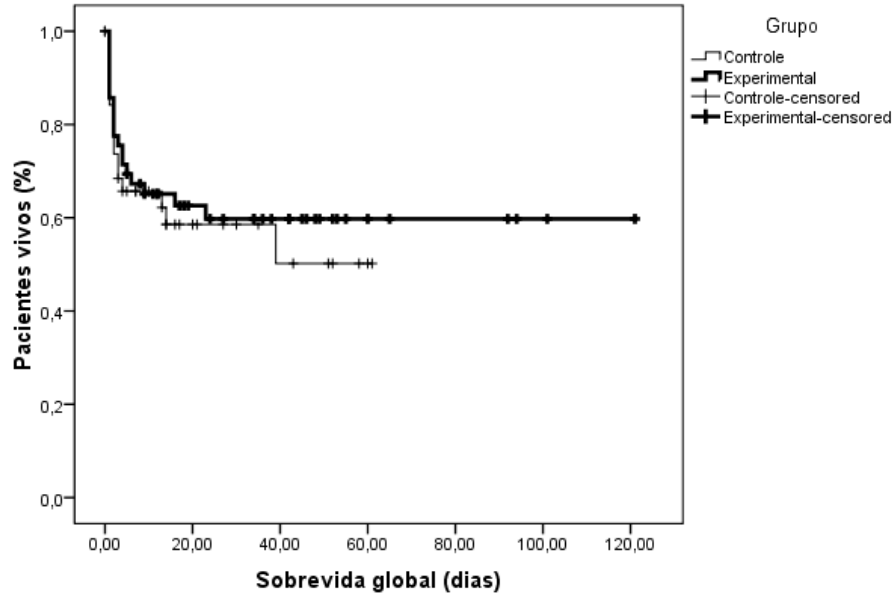
	Grupo		p-Valor
	Controle	Pré-hospitalar	
Óbito em 24h	6 (14.6%)	7 (14.3%)	0,963
Óbito em 30 dias	16 (39.0%)	19 (38.8%)	0,981
Dias hospitalização	16.59±18.59	27.61±29.73	0,042

*p<0,05, teste exato de Fisher ou qui-quadrado de Pearson (n, %), Teste t de Student (média±DP).

Fonte: elaborada pelo autor.

Elaboraram-se curvas de Kaplan-Meier para análise da sobrevida global de pacientes dos grupos controle e pré-hospitalar. A sobrevida global média dos pacientes do grupo controle (35,4±4,8 dias) não diferiu dos pacientes do grupo pré-hospitalar (74,3±8,4 dias) (p=0,618) (Figura 5). Como as curvas de Kaplan-Meier são calculadas tendo como base o tempo médio de sobrevivência e a taxa de sobrevivência (*censored*) que foram muito próximas, isso impactou na ausência de diferença estatística. O tempo médio foi muito discrepante, porque um dos grupos passou mais tempo internado, mas a taxa de mortalidade foi muito similar.

Figura 5 - Curva de Kaplan-Meier com sobrevida global de pacientes dos grupos controle (35,4±4,8 dias) e pré-hospitalar (74,3±8,4 dias) (p=0,618)



Fonte: elaborada pelo autor.

Para identificar fatores independentes associados com mortalidade nos pacientes deste estudo, sem distinção entre os grupos, foi realizada uma análise multivariada envolvendo a ocorrência de intubação no pré-hospitalar, o nível de cálcio iônico menor que 1,15 mmol/l, o uso do ATX no pré-hospitalar, o INR > 1,5 na admissão e a quantidade de cristaloides infundidos no APH. A intubação no APH e a hipocalcemia na admissão foram as variáveis preditoras de mortalidade em 24 horas, independentes, dos outros avaliados (tabela 16).

Tabela 16 – Análise multivariável de associação com mortalidade em 24 horas e 30 dias.

	24h				30d			
	p-Valor	OR ajustada	IC95%		p-Valor	OR ajustada	IC95%	
Óbito								
Intubação no APH	<i>*0,002</i>	<i>17,777</i>	<i>2,770</i>	<i>114,091</i>	<i>*0,004</i>	<i>6,076</i>	<i>1,750</i>	<i>21,096</i>
Ca iônico (< 1,15 mmol/l)	<i>*0,017</i>	<i>0,078</i>	<i>0,010</i>	<i>0,630</i>	<i>*0,048</i>	<i>0,187</i>	<i>0,035</i>	<i>1,000</i>
ATX no APH	0,108	0,238	0,042	1,369	0,657	0,768	0,240	2,461
INR > 1,5	0,233	0,241	0,023	2,494	0,233	0,374	0,075	1,880
Cristaloides (ml) no APH	0,068	1,560	0,570	3,450	0,871	0,789	0,251	1,999

*p<0,05, regressão logística multinomial

5 DISCUSSÃO

Este estudo avaliou o impacto clínico do uso pré-hospitalar do ATX em um grupo de pacientes que receberam a primeira dose nesse cenário, em comparação com pacientes que receberam a dose inicial, apenas no departamento de emergência, em um hospital público de referência em trauma, do Nordeste brasileiro. Com base no índice de gravidade ISS, ambos os grupos foram categorizados como graves. No entanto, o grupo pré-hospitalar obteve uma pontuação no ISS estatisticamente maior, inferindo-se uma maior gravidade dos pacientes deste grupo. Os demais índices de trauma utilizados, RTS e TRISS, também sinalizaram maior gravidade ao grupo de uso pré-hospitalar do ATX.

Em 2021, Almuwallad e cols., em uma revisão sistemática e meta-análise, encontraram poucos estudos publicados sobre o uso do ATX no APH como intervenção e análise dos seus efeitos na evolução dos pacientes. Na pesquisa bibliográfica desta tese, não foi encontrada nenhuma publicação nacional semelhante. Acredita-se que o estudo ATP é pioneiro no Brasil e possivelmente na América Latina na literatura pesquisada, em um cenário desafiador de pesquisa na área da Medicina de Emergência, em especial, envolvendo o cenário de assistência pré-hospitalar. Este fato contribuiu para estimular a realização do presente estudo, mas principalmente, o interesse em contribuir no desenvolvimento das melhores práticas assistenciais às vítimas do grave problema de saúde pública nacional que o trauma representa e a consequente repercussão do choque hemorrágico. O uso do ATX no APH ainda está iniciando e estudos são necessários para verificar sua utilidade (HUEBNER, DORLAC e CRIBARI, 2017; WONG *et al.*, 2021; WANG e SANTIAGO, 2022).

Os pacientes envolvidos no estudo foram predominantemente adultos jovens, do sexo masculino, com idade um pouco superior a 30 anos, perfil demográfico semelhante ao estudo de A. El-Menyar e cols. (2020) realizado no Qatar e com uma média de idade de 5 a 10 anos mais jovem do que o perfil de casos em estudos realizados nos EUA e Alemanha (BROWN *et al.*, 2015; WAFSADE *et al.*, 2016; NEEKI *et al.*, 2018). Em todos, o predomínio do sexo masculino foi marcante, demonstrando que o trauma tem um perfil global de pacientes e que as mudanças, nas últimas décadas, têm apontado para um avanço na média de idade dos pacientes (JAIN *et al.*, 2020; DIMAGGIO *et al.*, 2016; HAAGSMA *et al.*, 2016). No Brasil, as causas externas já avançaram como a primeira causa de morte nas primeiras cinco décadas de vida (BRASIL, 2020). Quanto ao mecanismo de trauma, este estudo demonstrou o significativo perfil de casos de trauma penetrante, sobretudo pelas lesões por PAF, superior a todos os outros estudos supracitados que foram de predomínio do trauma

contuso, com exceção do estudo de Neeki e cols. 2018, que também teve um predomínio das lesões penetrantes. Achados que adicionam outra importância deste estudo em analisar os efeitos do ATX nos doentes com trauma penetrante no cenário civil, e não apenas no ambiente militar, onde estas lesões possuem casuística relevante (FISHER *et al.*, 2019; JOHNSTON *et al.*, 2018). Países subdesenvolvidos e em desenvolvimento, como os presentes na América Latina, apresentam altos índices do trauma penetrante causados por problemas políticos e socioeconômicos, que levam à violência interpessoal (DASARI *et al.*, 2021; KINDER *et al.*, 2022).

O estudo envolveu pacientes graves, conforme a média de pontuação da classificação anatômica do ISS, com o grupo pré-hospitalar com gravidade significativamente mais acentuada, evidência que poderia pressupor piores resultados para este grupo, ou seja, maior taxa de mortalidade. Em comparação com outros relevantes estudos publicados, a gravidade dos doentes desta tese foi superior aos estudos STAAMP (GUYETTE *et al.*, 2020) e CALT-PAT (NEEKI *et al.*, 2018). Nesses estudos, o grupo pré-hospitalar obteve a média de classificação “não grave” do ISS. Em comparação com os estudos de Wafaisade e cols. (2016) e A. El-Menyar e cols. (2020), a gravidade dos grupos do estudo ATP foi semelhante. Ressalta-se que em nenhum destes estudos, o grupo de intervenção do ATX no APH teve uma gravidade maior estatisticamente significativa, fato que pode contribuir para que este estudo seja relevante na avaliação dos efeitos do ATX em doentes graves, vítimas de trauma, e que possibilita o melhor entendimento científico, na busca de aplicações clínicas na assistência desses doentes. Outros escores avaliados neste estudo foram o RTS e o TRISS, que se relacionam com risco de mortalidade. Em ambos, a média do grupo pré-hospitalar foi estatisticamente em favor de maior mortalidade nos doentes que receberam a intervenção do ATX no APH. No entanto, diferentemente desse indicativo, a mortalidade em 30 dias, objetivo principal desta tese, foi semelhante entre os grupos, mesmo com doentes do grupo pré-hospitalar sendo mais graves.

Guyette e cols. (2020), no estudo que utilizou placebo e também envolveu o transporte aeromédico no APH, evidenciaram menor mortalidade em 30 dias, que foi estatisticamente significativa no grupo de dose do ATX semelhante à utilizada na tese. Ao comparar o efeito do ATX, estratificado por tempo para o tratamento, uma menor mortalidade em 30 dias foi encontrada, quando o antifibrinolítico foi administrado dentro de 1 hora após a lesão. No estudo de experiência de um único Centro de Trauma no Qatar, de A. El-Menyar e cols. (2020), o uso do ATX foi associado a menor mortalidade hospitalar, mas os resultados não foram estatisticamente significantes. Em um estudo alemão, os achados foram

semelhantes com menor mortalidade em 30 dias, mas também sem diferença estatística (WAFSAIDE *et al.*, 2016). O estudo CALT-PAT que avaliou a sobrevida em 28 dias e também a menor mortalidade no grupo de intervenção do ATX no APH, não alcançou diferença estatística (NEEKI *et al.*, 2018). A ausência de diferença estatística na sobrevida com 30 dias nesta tese, associado com o dado de maior gravidade do grupo pré-hospitalar, sugere que o uso precoce do ATX no APH tem efeitos positivos no tratamento do choque hemorrágico e pode, possivelmente, determinar redução de mortalidade com maior expressividade, quando associado ao seu uso precoce, conforme achados do uso CRASH-2 no grupo de pacientes que receberam a primeira dose, em menos de 1 hora da lesão (CRASH-2 TRIAL COLLABORATORS *et al.*, 2010). É um tratamento dependente do tempo, com perda de 10% do benefício a cada 15 minutos de atraso, conforme observações de um grande estudo com dados de cerca de 40 mil pacientes, em sangramento agudo grave, por hemorragia traumática e pós-parto (KER *et al.*, 2019).

A mortalidade precoce, em 24h, não alcançou diferença estatística entre os grupos deste estudo, assim como os estudos STAAMP e CALT-PAT, resultado diferente, da menor mortalidade precoce, com uso do ATX no estudo de Wafaisade e cols. (2016). Imach e cols. (2021), em estudo do banco de dados alemão, observaram menor mortalidade precoce, com 6h e com 12h, no grupo de pacientes que fez uso do ATX no APH. Novamente, destaca-se neste estudo uma expectativa provável de maior mortalidade também em 24h no grupo pré-hospitalar, devido sua maior gravidade. Achado não verificado e que se soma ao potencial efeito benéfico do uso pré-hospitalar do ATX, nos pacientes deste estudo. A maior gravidade do grupo pré-hospitalar influenciou no maior tempo de internação hospitalar, estatisticamente significativa, em comparação ao grupo controle.

O uso excessivo de cristaloides tem sido associado a efeitos deletérios nos doentes de trauma, em diferentes pesquisas publicadas, nas últimas duas décadas (DRIESSEN *et al.*, 2016). Em 2011, Eric JL e cols. encontraram que a infusão acima de 1.500 ml de cristaloides, no departamento de emergência, foi fator de risco independente de mortalidade (LEY *et al.*, 2011). Um estudo analisou um banco de dados alemão quanto ao uso de cristaloides no APH durante 10 anos e verificou que o volume administrado, em pacientes gravemente feridos, diminuiu consideravelmente durante o período observado, mas ainda não está clara, qual quantidade básica de terapia de volume pré-hospitalar é necessária (DRIESSEN *et al.*, 2016). O assunto parecer ser ainda um dogma na prática clínica. No estudo ATP, observou-se uso de cristaloides no APH com média acima de 1300 ml no grupo controle e acima de 1600 ml no grupo pré-hospitalar, mas sem diferença estatística. No estudo de Wafaisade e cols. (2016), a

média de cristaloides no APH foi acima de 1100 ml nos grupos. Já no estudo STAAMP, a média nos grupos foi de 500 ml (GUYETTE *et al.*, 2020). Em 2019, o Guideline Europeu de tratamento ao doente com hemorragia traumática recomendou o uso de uma estratégia de reposição de volume, de maneira restritiva, até que o sangramento possa ser controlado (SPAHN *et al.*, 2019). Os resultados desta tese indicam que as práticas de reposição de cristalóide no APH ainda permanecem com quantitativo elevado, diferente das recomendações atuais de restrição. Durante os últimos anos, as evidências aumentaram ainda mais quanto aos efeitos deletérios da administração agressiva de cristaloides, a qual causa um agravamento da acidose, pode desencadear um processo de resposta inflamatória precoce, e também acarreta um aumento substancial na morbidade, como a síndrome do desconforto respiratório agudo, falência de múltiplos órgãos, síndromes compartimentais e infecções do sítio cirúrgico (DRIESSEN *et al.*, 2016). Além disso, a coagulopatia dilucional iatrogênica, na fase aguda do trauma, é acompanhada pelo consumo e inativação, não apenas dos substratos dos fatores de coagulação, mas também das enzimas de coagulação, com intensidade associada ao grau de lesão individual (MAEGELE, SCHÖCHL e COHEN, 2014). Isso sugere que os pacientes deste estudo devido ao uso excessivo de cristaloides no APH, ficaram potencialmente mais sujeitos a coagulopatia e outras morbidades, em especial os pacientes do grupo pré-hospitalar, mais graves, e que receberam em média acima de 1600 ml de cristaloides.

Quanto à realização de intubação pela equipe médica do SAMU 192, esse procedimento foi associado com risco maior de mortalidade precoce (24h) e com 30 dias, quando comparados com os doentes não intubados, mesmo na análise multivariada. Em 2004, um estudo mostrou que, em um sistema de trauma americano, quando corrigido pelo mecanismo e gravidade da lesão anatômica e fisiológica, a intubação pré-hospitalar não conferiu nenhuma vantagem de sobrevivência sobre a ventilação com bolsa-válvula-máscara e aumentou ligeiramente o tempo de transporte pré-hospitalar (STOCKINGER e MCSWAIN, 2004). Em 2021, Yutaka K e cols., em uma revisão sistemática sobre intervenções de suporte avançado no APH de doentes de trauma, transportados por ambulâncias terrestres, associaram maior tempo na cena com o suporte avançado e aumento de mortalidade (KONDO *et al.*, 2021). Uma revisão sistemática de 21 estudos, com mais de 35 mil pacientes com trauma, encontrou maior taxa de mortalidade em pacientes traumatizados que foram intubados no APH em comparação com os intubados, no departamento de emergência hospitalar, com tendência mantida na análise de subgrupo de todos os estudos, que incluíram ajuste para pontuação de gravidade da lesão (FEVANG *et al.*, 2017; NOLAN e HILLIER, 2021). Discussões e pesquisas, que buscam encontrar o melhor modelo de suporte no APH e as

melhores práticas, continuam com controvérsias (LIBERMAN, MULDER e SAMPALIS, 2000). A intubação pré-hospitalar é uma intervenção complexa em que as diretrizes e os resultados de pesquisas devem ser abordados com cautela. Associação entre intubação pré-hospitalar e maior taxa de mortalidade não contradiz necessariamente, a importância do procedimento, mas exige uma investigação completa sobre as possíveis causas para essa associação (FEVANG *et al.*, 2017).

Os sinais vitais na admissão mostram que os grupos deste estudo foram homogêneos quanto à apresentação de quadro de choque hemorrágico descompensado, com hipotensão e taquicardia, além de uma tendência semelhante de hipotermia nos dois grupos. A diferença estatística, em favor de menor pontuação na escala de coma de Glasgow no grupo pré-hospitalar, pode ser relacionada com maior taxa de intubação e gravidade neste grupo, com resultados estatisticamente significantes. No estudo de Ayman EM e cols., a média de pressão arterial sistólica (PAS) foi maior e não caracterizou hipotensão (PAS < 90 mmHg), sem diferença estatística entre os grupos. Quanto à frequência cardíaca, ambos com média indicando taquicardia, foi maior, com diferença estatística, no grupo controle que não fez uso do ATX no APH (EL-MENYAR *et al.*, 2020). Ausência de hipotensão na admissão também foi registrada no estudo de Wafaisade e cols. (2016). A hipotermia é um fator-chave na clássica tríade letal do trauma (acidose metabólica, coagulopatia e hipotermia), aumentando os problemas de coagulação e exacerbando esse ciclo vicioso (MOFFATT, 2013). As diretrizes atuais recomendam o aquecimento das vítimas de trauma, para tentar manter um estado de normotermia e prevenir o surgimento de hipotermia, permitindo que a coagulação ocorra na temperatura ótima, para os fatores de coagulação envolvidos, parte essencial para atingir a homeostasia em um doente com choque hemorrágico (MOFFATT, 2013; LAPOSTOLLE *et al.*, 2017; AMERICAN COLLEGE OF SURGEONS, 2018; NATIONAL ASSOCIATION OF EMERGENCY MEDICAL TECHNICIANS, 2019). Dados deste estudo contribuem para fortalecer a prática da prevenção da hipotermia, que não pode ser negligenciada nos doentes de trauma, mesmo em um país tropical como o Brasil, especialmente em regiões mais quentes como o Nordeste, já que a hipotermia ocorre não apenas relacionada com a influência da temperatura ambiental. Quanto a esse fato, pode se destacar a presença de refrigeração das ambulâncias e das salas de emergência, que, com temperaturas baixas, podem contribuir com a presença da hipotermia.

O escore de acionamento do PTM utilizado pelo IJF foi o escore ABC ou o julgamento clínico do médico. No estudo foi adicionalmente calculado o *Shock Index* para avaliação e análise. Estudos têm comparado esses escores, numa tentativa de encontrar qual

teria melhor índice preditor para transfusão maciça. Em 2018, Schroll e cols., em um coorte retrospectivo, com predominância de doentes de trauma contuso, em um único Centro de Trauma nível 1 (maior complexidade), observaram que o *Shock Index* foi mais sensível e necessitou de menos habilidades técnicas para ser calculado. Outro estudo demonstrou que o *Shock Index* supera em geral a pontuação do escore ABC, em uma população de pacientes por trauma contuso e em idosos, sugerindo ainda que a pontuação ABC pode ter maior utilidade para pacientes com trauma penetrante (DAY *et al.*, 2021). Um estudo, utilizando o registro de trauma Suíço, encontrou boa discriminação para identificar transfusão maciça com o escore ABC e o *Shock Index*, sem superioridade entre eles (COSTA *et al.*, 2022), resultados semelhantes a esta tese, o que indica a possibilidade de também usar o *Shock Index* como gatilho na população estudada, que teve predominância de trauma penetrante. Diversas publicações têm proposto novos escores para uso no APH e na sala de emergência, considerando que a mortalidade por hemorragia descontrolada, ocorre precocemente, e o reconhecimento do doente, que precisa receber transfusão, é fundamental para melhores resultados (KOVAR *et al.*, 2019).

Durante a avaliação inicial dos pacientes, fontes potenciais de hemorragia devem ser identificadas. O sangramento nas extremidades é óbvio antes do início do choque, mas esses locais podem não estar mais sangrando após graves hemorragias. Além disso, a região proximal da coxa e o retroperitônio podem conter um grande volume de sangue que pode não ser facilmente perceptível, inicialmente. As fontes intracavitárias de sangramento em pacientes com trauma são o tórax, abdome, e pelve (CANNON, 2018). As três principais fontes de hemorragia do estudo foram, na ordem, abdome, membros inferiores e tórax em ambos os grupos e sem diferença estatística. Considerando tratar-se de perfil de trauma penetrante e predominância de lesões por PAF, é importante uma correlação com a literatura. Uma investigação da epidemiologia de lesões fatais e não fatais por arma de fogo nos EUA, entre 2009 e 2017, teve como predominantes lesões nas extremidades, seguido do tórax e abdome (KAUFMAN *et al.*, 2021). Um estudo europeu, envolvendo países escandinavos, identificou que os segmentos anatômicos mais atingidos por lesões de PAF foram os membros inferiores, seguido do abdome e membros superiores (BÄCKMAN *et al.*, 2020). Reunindo as lesões de membros inferiores e superiores, nesta tese, elas não são superiores às lesões abdominais no grupo pré-hospitalar, mas superam no grupo controle. As altas taxas de lesões de extremidades reforçam a necessidade de controle imediato da hemorragia, com técnicas de compressão direta, e a necessidade da disponibilidade do torniquete (LIMA *et al.*, 2020; BENÍTEZ *et al.*, 2021). Em nosso meio, o uso do torniquete no APH ainda é incipiente e

disponível, em geral, por iniciativa de aquisição individual dos profissionais que atuam nesse cenário. Fato que colabora com atraso e ineficácia do controle de hemorragias, graves, em extremidades (LIMA *et al.*, 2020). Este estudo reforça a necessidade de medidas assistenciais nos serviços públicos e privados de APH no Brasil, do torniquete comercial, além de outros dispositivos de controle de hemorragia.

A transfusão na emergência, através do acionamento do PTM, foi realizada em todos os doentes deste estudo, com a relação de proporcionalidade entre CH e PFC próximo de 1:1 em ambos os grupos, sem diferença estatística. A quantidade de CH e PFC utilizado no grupo pré-hospitalar foi menor que o controle, mas também sem diferença estatística, variando a média entre 3 a 4 unidades, assim como o percentual de pacientes que fizeram de fato uma transfusão maciça. No estudo de Wafaisade e cols. (2016), a média do uso de CH e PFC foi superior aos dados desta tese, alcançando próximo de 8 unidades, sem diferença estatística no grupo que fez o ATX no APH. O que alcançou semelhança com esta tese foi o baixo uso de plaquetas. Quanto aos doentes que receberam transfusão maciça, no estudo alemão, foram cerca de 5 a 5,8% dos casos, inferior a esta tese, que evidenciou 14,6% e 12,2%, respectivamente no grupo experimental e controle (WAFSAIDE *et al.*, 2016). Diferença estatística em favor de menor uso de concentrado de hemácias, no grupo de intervenção (uso de ATX no APH), foi alcançada no estudo Cal-PAT (NEEKI *et al.*, 2017). Os autores sugerem que o ATX pode exercer um efeito imediato, através de sua propriedade antifibrinolítica, e ressaltam que diminuição do uso de hemocomponentes no grupo do ATX pode ser atribuída a uma menor gravidade da lesão, pelo ISS, neste grupo em relação ao controle. Além disso, eles sugerem que o menor uso de hemocomponentes por pacientes que receberam o ATX no pré-hospitalar, em oposição à chegada do paciente ao hospital, pode ter permitido mais tempo para o paciente ser afetado pelos efeitos terapêuticos do ATX, direcionando benefícios do antifibrinolítico, aplicado no “ponto da lesão”, para maximizar o seu efeito terapêutico em casos de suspeita de choque hemorrágico induzido por trauma (NEEKI *et al.*, 2017). Os dados desta tese demonstram que, mesmo sendo mais graves que o grupo controle, os pacientes que fizeram uso precoce do ATX receberam menos CH. Mesmo não tendo diferença estatística, esse achado reforça os possíveis efeitos terapêuticos do antifibrinolítico.

Nos estudos de A. El-Menyar e cols. (2020) e Imach *et al.* (2021), a administração do ATX a caminho do hospital foi associado a taxas significativamente mais baixas de ativação do PTM, transfusão maciça e menor quantidade de hemocomponentes utilizada. O crioprecipitado foi utilizado nos dois grupos desta tese, com maior quantidade no grupo pré-

hospitalar, sem diferença estatística. O crioprecipitado foi desenvolvido para o tratamento de coagulopatias, hereditárias e adquiridas, com o seu papel em pacientes com trauma hemorrágico, ainda especulativo. Michael DOD e cols. (2020), com objetivo de avaliar o papel do crioprecipitado como adjuvante à transfusão em pacientes traumatizados em Centros de Trauma Americano durante 2 anos, verificaram que o uso adjuvante de crioprecipitado, no choque hemorrágico, pode reduzir a mortalidade sem afetar as complicações intra-hospitalares e as necessidades de transfusão (DITILLO *et al.*, 2020). Em um estudo que buscou verificar o efeito da transfusão de crioprecipitado na hiperfibrinólise e na estabilidade do coágulo, em doentes de trauma, Gael BM e cols. indicaram que a criotransfusão restaura os principais reguladores fibrinolíticos e limita a geração de plasmina, para formar coágulos mais fortes (MORROW *et al.*, 2022).

Os pacientes desta tese receberam transfusão de crioprecipitado quando o valor do fibrinogênio foi inferior a 150 mg/dl. Este estudo pesquisou o efeito nos níveis de fibrinogênio, dos pacientes envolvidos, em busca de correlações de importância clínica. Em ambos os grupos, o valor médio na admissão ficou abaixo de 150 mg/dl, sem diferença estatística. Em 2012, C. Rourke e cols. buscaram estabelecer a relação entre os níveis de fibrinogênio na admissão de doentes de trauma com hemorragia e resultados clínicos, em termos de sobrevivência e necessidades de transfusão (ROURKE *et al.*, 2012). Os autores verificaram que ocorre depleção de fibrinogênio na CIT que progride durante a hemorragia traumática. Os níveis de fibrinogênio não normalizaram com altas taxas de reposição de plasma e plaquetas. Observou-se que a suplementação de fibrinogênio, seja com crioprecipitado ou concentrado ex-vivo, foi capaz de corrigir esta coagulopatia. Outros dados importantes desse estudo foram que a depleção de fibrinogênio foi associada com resultados ruins, os quais tenderam a melhorar com as quantidades totais de fibrinogênio administrados. Pacientes que receberam crioprecipitado mantiveram seus níveis de fibrinogênio e tiveram taxas de mortalidade mais baixas do que aqueles que não o receberam (ROURKE *et al.*, 2012). Os principais estudos com uso do ATX no pré-hospitalar, já citados nesta tese, não descrevem análise sobre o fibrinogênio, fato adicional de relevância deste estudo em contribuir com melhor entendimento do ATX e o paciente com CIT. Nesta tese, os valores do fibrinogênio dosados com 24h foram superiores a 190 mg/dl, sugerindo que a abordagem de reposição com crioprecipitado associado ao uso do ATX foi benéfica. Em 2017, uma revisão descreveu que o fibrinogênio é facilmente reduzido a níveis críticos em pacientes com trauma grave e que, para evitar a hiperfibrinogênese, que deteriora as concentrações de fibrinogênio, administração precoce do ATX poderia melhorar as taxas de mortalidade

(HAYAKAWA *et al.*, 2017). Estudos subsequentes reforçam esses achados e que a melhora também é alcançada com reposição de concentrado de fibrinogênio (ITAGAKI *et al.*, 2020; OBAID *et al.*, 2022). Um estudo em três Centros de Trauma na Suíça, com 24 pacientes em grupo controle e de intervenção do ATX no APH, evidenciou que o uso precoce do antifibrinolítico leva a uma estabilização do coágulo na avaliação do tromboelastograma, disponibilidade funcional de fibrinogênio, e redução da atividade fibrinolítica, representada por um menor aumento dos níveis de D-dímero (STEIN *et al.*, 2018).

Nesta tese foram avaliados os dados laboratoriais em dois tempos: admissão e com 24 horas. Os dados da gasometria foram focados na admissão para identificar eventual perfil precoce de repercussão do choque hemorrágico. Alguns dados laboratoriais de admissão também foram analisados nos estudos de Wafaisade e cols. (2016) e A. El-Menyar e cols. (2020). Em ambos, semelhante aos achados desta tese, não encontram repercussões importantes nos valores iniciais de hemoglobina, com média acima de 10 g/dl. No entanto, os valores médios nos grupos desta tese foram um pouco abaixo desse valor, mas sem diferença estatística entre os grupos. Linda T e cols. em uma análise de um grande banco de dados, com mais de 64 mil pacientes de trauma, evidenciaram que cerca de 95% dos casos foram classificados como anemia ausente ou leve, considerando $Hb \geq 9$ g/dl. Nesta tese, também se mostrou que a maioria dos pacientes gravemente feridos foi admitida no departamento de emergência, sem anemia, e que a presença de anemia grave é um preditor independente de mortalidade (TANNER *et al.*, 2022). Esses dados alertam, para a prática clínica, que o valor inicial de hemoglobina não é um parâmetro confiável para estimar a presença de choque hemorrágico nos doentes de trauma.

A tese também avaliou a repercussão na contagem de plaquetas na admissão e em 24h. Dados na literatura indicam que a disfunção plaquetária induzida por trauma é mal definida e não totalmente compreendida, com fatores pré-existentes específicos, como o ATX, podendo afetar o diagnóstico da função plaquetária (TANNER *et al.*, 2022). Atualmente, o diagnóstico clínico da disfunção plaquetária pós-trauma baseia-se na contagem de plaquetas e ensaios hemostáticos viscoelásticos (BAKSAAS-AASEN *et al.*, 2019). Estudos mostram que as contagens de plaquetas permanecem relativamente normais durante o sangramento (acima de 100 mil mm^3) e só diminuem 24 horas após a lesão. A disfunção plaquetária, entretanto, muitas vezes existe, apesar das contagens normais (KUTCHER *et al.*, 2012; DAVIS *et al.*, 2013). Na revisão de Pieter e cols., *in vitro*, o ATX melhorou a força do coágulo, o que poderia sugerir uma função plaquetária melhorada. Além disso, a inibição da plasmina pelo ATX poderia diminuir a proteólise dos receptores plaquetários e a ativação de células imunes,

o que poderia explicar parte dos efeitos benéficos do ATX após o trauma (SLOOS *et al.*, 2022). Nesta tese, a contagem de plaquetas teve comportamento de acordo com o descrito na literatura, com quantitativo na admissão sem repercussão e ocorrência de redução numérica em 24 horas. Um achado indicativo de relevância foi a redução plaquetária, estatisticamente maior, no grupo controle. Sugerindo um efeito benéfico do uso do ATX no grupo pré-hospitalar quanto à manutenção dos níveis de plaquetas e, possivelmente, de sua função.

Seguindo com o perfil laboratorial de coagulação dos pacientes deste estudo, a presença de coagulopatia precoce, definida com $INR > 1,5$ no exame de admissão, foi mais frequentemente identificada na média do grupo mais grave, que foi o grupo pré-hospitalar. Na análise global dos pacientes, em cerca de 20%, foi identificado este distúrbio precoce e houve associação com maior quantitativo de hemotransfusão, com dados estatisticamente significantes. Com 24h, os valores de INR do grupo controle superaram a média do grupo pré-hospitalar, mas sem diferença estatística. No estudo de Wafaisade e cols. (2016), o INR, na admissão entre os grupos, não foi acima de 1,5 e não houve diferença estatística. Um estudo com pacientes do SAMU Francês em um único Centro de Trauma, B. Floccard e cols. (2012) verificaram a presença de coagulopatia, já na cena do trauma, através de uma relação de acordo com maior gravidade dos doentes pelo ISS e com maior número de casos na chegada ao departamento de emergência.

Estudos em 2003 identificaram que, aproximadamente, um quarto dos pacientes com trauma grave, tinham uma coagulopatia aguda presente, na chegada ao departamento de emergência e que eles tiveram 4 vezes mais chances de morte do que aqueles com coagulação normal (BROHI *et al.*, 2007). Mais um dado de literatura que sugere um efeito protetor do ATX pelos resultados encontrados nesta tese, que mesmo o grupo experimental com média de $INR > 1,5$, não apresentou maior mortalidade estatisticamente significativa que o grupo controle. Em 2019, Matthias F e cols. consideraram coagulopatia induzida por trauma, dos pacientes na admissão, aqueles com atividade de protrombina $< 70\%$ ou plaqueta abaixo de 100 mil/mm^3 e relataram que, infelizmente, não tinham o valor do INR em boa parte do período escolhido para estudo, dos anos de 2002 a 2013. Os autores verificaram que, durante esse período, a incidência de CIT na admissão hospitalar diminuiu em 41,5% e que simultaneamente, o uso de cristaloides no APH diminuiu continuamente, independentemente da gravidade da lesão, enquanto o uso do ATX aumentou, o que poderia ser um indicador de uma consciência crescente da coagulopatia e um resultado de melhor adesão às diretrizes entre os profissionais de saúde pré-hospitalar. Ainda sobre esse estudo, verificou-se que a incidência reduzida da coagulopatia foi associada à diminuição da necessidade de transfusão e

mortalidade (FRÖHLICH *et al.*, 2019), dados que corroboram com os resultados desta tese, que sugerem benefícios do uso do ATX no cenário pré-hospitalar urbano.

A análise da gasometria, no momento da admissão, é um importante componente de avaliação dos níveis de lactato sérico e do déficit de base (base excess – BE), como teste sensível para estimar e monitorar a extensão do sangramento e do choque (SPAHN *et al.*, 2019). Além de outros dados relevantes de análise da gasometria, no trauma, destaca-se ainda a observação do pH e, mais recentemente tem se pesquisado o efeito dos níveis do cálcio iônico (VASUDEVA *et al.*, 2021).

No estudo de A. El-Menyar e cols. (2020), verificou-se que os níveis elevados de lactato sérico foi preditor independente de mortalidade, mas a média de lactato, no grupo de intervenção do ATX no APH, teve menor valor que o grupo controle, com $p < 0,05$. Nesta tese, os valores de lactato nos grupos foram acima da normalidade, sem diferença estatística, e foram duas vezes mais elevados que o estudo descrito anteriormente e em comparação com o estudo STAAMP (GUYETTE *et al.*, 2020). O lactato sérico tem sido utilizado como parâmetro diagnóstico e marcador prognóstico de choque hemorrágico, há mais de 60 anos. A quantidade de lactato produzida pela glicólise anaeróbica é um marcador indireto de déficit de oxigênio, hipoperfusão tecidual e gravidade do choque hemorrágico. Da mesma forma, os valores de déficit de base, derivados a partir da gasometria arterial, fornecem uma estimativa indireta da acidose tecidual generalizada, devido à perfusão prejudicada (SPAHN *et al.*, 2019). Estudos demonstraram que o prolongamento de tempo dos níveis elevados de lactato, em doentes de trauma com hemorragia, teve relação com maior mortalidade (VANDROMME *et al.*, 2011; THORSON *et al.*, 2013). Como os dados desta tese não envolveram a gasometria, em 24h e em dias subsequentes, não foi possível avaliar essa relação com o retorno para níveis normais.

Outra informação deficiente nos dados da tese, embora tenha sido um item de avaliação, foi a presença da ingestão de álcool nos pacientes. A confiabilidade da determinação do lactato pode ser menor quando a lesão traumática está associada ao consumo de álcool, pois o metabolismo do etanol induz a conversão de piruvato em lactato, via lactato desidrogenase, causando um aumento no nível de lactato no sangue (HERBERT *et al.*, 2011). De maneira que, trauma associado à ingestão de álcool pode ter o déficit de base como um melhor preditor de prognóstico do que o lactato, o qual deve ter seus níveis avaliados com cautela (SPAHN *et al.*, 2019).

Semelhante ao valor preditivo dos níveis de lactato, o déficit de base inicial, obtido de gasometria venosa ou arterial, foi associado com várias condições: potente preditor

independente de mortalidade em pacientes de trauma com choque hemorrágico, necessidade de transfusão nas primeiras 24 horas e risco de falência orgânica pós-traumática, sendo um melhor marcador prognóstico de morte do que o pH na análise de gases sanguíneos (ARNOLD *et al.*, 2011; HERBERT *et al.*, 2011; MUTSCHLER *et al.*, 2013). Davis JW e cols. estratificaram a extensão do déficit de base em três níveis: leve (-3 a -5 mEq/L), moderado (-6 a -9 mEq/L) e grave (<-10 mEq/L) (DAVIS *et al.*, 1996). A estratificação foi adotada na 10ª edição do ATLS, que é o principal programa de educação em trauma para atuação no departamento de emergência, na tabela de classificação do choque hemorrágico (AMERICAN COLLEGE OF SURGEONS, 2018). As médias de BE alcançadas pelos grupos desta tese são alocadas dentro do nível de classificação grave, sem diferença estatística, sendo mais um parâmetro que indica a gravidade e a presença do choque hemorrágico, nos pacientes deste estudo.

Quanto à medida do pH pela gasometria inicial, os dois grupos desta tese tiveram médias indicando a presença de uma acidose metabólica precoce, já na admissão no departamento de emergência, sem diferença estatística. Para o paciente em choque hemorrágico, a acidose metabólica resulta da perfusão tecidual inadequada e subsequente produção de acidose láctica, através do metabolismo anaeróbico, além de ser muitas vezes exacerbada pelo uso excessivo de cristaloides, utilizados para reposição volêmica (KAAFARANI e VELMAHOS, 2014), o que torna possível que os achados do baixo pH, nos grupos desta tese, possam ter sofrido influência do uso elevado de cristaloides no APH. Nenhum dos estudos principais referenciados nesta tese descreveram o valor do pH na admissão e isso expõe a necessidade de estudos adicionais.

A acidose metabólica é parte integrante da chamada tríade letal do trauma, juntamente com a hipotermia e com a coagulopatia (EDDY, MORRIS, e CULLINANE, 2000). A atividade de muitos fatores de coagulação depende do pH, por exemplo, uma diminuição do pH de 7,4 para 7,0 reduz a atividade do fator VIIa em mais de 90%, a atividade do complexo fator Xa/Va em mais de 70%, assim como, e um pH de 7,1 diminui drasticamente a formação de fibrina, reduzindo sua fase de propagação em 50%, clinicamente se correlacionando com pior mortalidade (KAAFARANI e VELMAHOS, 2014; NTOURAKIS e LIASIS, 2020). Os dados desta tese indicam que a tríade letal é um evento precoce, e provavelmente, presente na admissão de pacientes graves, com choque hemorrágico, que iniciam protocolo de transfusão maciça.

Estudos recentes têm proposto adicionar outro componente na tríade letal do trauma, a hipocalcemia, passando para um modelo denominado de “diamante letal” (DITZEL

et al., 2020). Estudos notaram que cálcio iônico <1 mmol/L foi encontrado em 36% a 53% dos pacientes gravemente feridos, em 97% dos que necessitaram de transfusão maciça desenvolveram Ca iônico $<1,12$ mmol/L e, destes, 71% desenvolveram hipocalcemia grave (iCa $<0,9$ mmol/L) (DEBOT *et al.*, 2022). Em outro estudo observaram que 74% dos pacientes, gravemente feridos, tinham Ca iônico $<1,15$ mmol/L (VIVIEN *et al.*, 2005). A hipocalcemia piora a hipotensão durante o choque hemorrágico, pois o cálcio ionizado é essencial para o bom funcionamento da camada muscular do vaso e para a contratilidade cardíaca, afetados de maneira crítica, quando os níveis de cálcio ionizado caem abaixo de 0,8–0,9 mmol/L, associando-se ao aumento de mortalidade (DEBOT *et al.*, 2022). A tese analisou os níveis de cálcio iônico, não descritos nos principais estudos do uso precoce do ATX, encontrando níveis de hipocalcemia ($< 1,15$ mmol/L) na média dos dois grupos, sem diferença estatística, mostrando que a presença da hipocalcemia, de fato, é um achado provável no perfil de pacientes, deste estudo, e que estratégias de reposição precoce de cálcio podem ser uma possibilidade, para reduzir os efeitos deletérios da hipocalcemia precoce. Outro achado da tese, que sugere os efeitos deletérios da hipocalcemia, foi que níveis abaixo de 1,15 mmol/L representaram uma taxa de mortalidade 5,2 vezes maior nestes pacientes com análise estatisticamente significativa. Na análise multivariada, a hipocalcemia foi também preditora de mortalidade em 24 horas e em 30 dias.

O presente estudo tem a limitação inerente de qualquer análise retrospectiva, a qual foi predominante em relação à fase inicial prospectiva e randomizada. Outra limitação foi a falta de dados adicionais do atendimento pré-hospitalar, como tempo resposta, tempo em cena e do deslocamento, até o hospital IJF. Dados sobre ocorrência de tromboembolismo não foram fortemente pesquisados e não houve um protocolo específico de registro desses casos pela equipe hospitalar. O tamanho da amostra poderia ser maior caso não houvesse frequentes problemas relacionados com a falta do ATX no hospital e no SAMU 192 Fortaleza, além da ausência de registros dos dados essenciais, necessário para o estudo.

Questões mais significativas permanecem como se a administração pré-hospitalar do ATX acrescentasse algum benefício não superado por dano potencial, como tempo gasto na cena para uma condição sensível ao tempo, no atendimento de um grande trauma. Considerações importantes antes da implementação generalizada do ATX pré-hospitalar seriam definir: em que tipo de ambiente (urbano ou rural, proximidade de um centro de trauma) e em que nível específico de comprometimento hemorrágico (com base em parâmetros da fisiologia/anatômica) pode um paciente se beneficiar de sua administração, qual nível médico deve administrá-lo (cuidados primários ou cuidados avançados/intensivos)

e a modalidade preferida de administração (1 g IV em bolus seguido por infusão adicional de 1 g ou 2 g IV em bolus) (NEMETH, ACKERY e DE CHAMPLAIN, 2021). Esta tese poderá contribuir para o esclarecimento destas, e outras questões, pertinentes ao uso do ATX no APH.

6 CONCLUSÃO

Pacientes com choque hemorrágico traumático que realizaram a primeira dose do ácido tranexâmico, ainda no atendimento pré-hospitalar de um sistema urbano, não tiveram diferença de mortalidade em 24 horas e em 30 dias, mesmo tendo apresentado maiores escores de gravidade, quando comparado ao grupo de doentes que iniciaram o uso, apenas na sala de emergência hospitalar.

O grupo de pacientes que receberam a dose inicial do ácido tranexâmico, no atendimento pré-hospitalar, apresentaram perfil laboratorial de choque hemorrágico e incidência de coagulopatia induzida no trauma, semelhantes ao grupo controle.

O uso pré-hospitalar do ácido tranexâmico não influenciou a demanda por hemocomponentes e a incidência de transfusão maciça.

A presença de hipocalcemia na admissão hospitalar e a intubação pré-hospitalar foram variáveis preditoras de mortalidade em 24h e 30 dias.

REFERÊNCIAS

- ALMUWALLAD, A.; COLE, E.; ROSS, J.; PERKINS, Z.; DAVENPORT, R. The impact of prehospital TXA on mortality among bleeding trauma patients: a systematic review and meta-analysis. **J. trauma acute care surg. (Online)**, [S.l.]. v. 90, n. 5, p. 901-907, 2021. DOI: 10.1097/TA.00000000000003120.
- ALVES, Rodrigo Leal. Ácido tranexâmico - a escolha da melhor dose. **Rev. bras. anesthesiol.**, Rio de Janeiro, v. 70, n. 4, p. 309-310, 2020.
- AMERICAN COLLEGE OF SURGEONS. **Advanced trauma life support**. 10. ed. Chicago: American College of Surgeons, Committee on Trauma, 2018.
- AMERICAN COLLEGE OF SURGEONS. Committee on Trauma. **ACS TQIP Massive Transfusion in Trauma Guidelines**. Chicago: 2015. Disponível em: https://www.facs.org/media/zcjdtrd1/transfusion_guidelines.pdf . Acesso em: 13 mar. 2023.
- ARNOLD, T. D.; MILLER, M.; VAN WESSEM, K. P.; EVANS, J. A.; BALOGH, Z. J. Base deficit from the first peripheral venous sample: a surrogate for arterial base deficit in the trauma bay. **J. trauma**, Baltimore, v. 71, n. 4, p. 793-797; discussion 797, 2011. DOI: 10.1097/TA.0b013e31822ad694.
- AUSSET, S.; GLASSBERG, E.; NADLER, R.; SUNDE, G.; CAP, A. P.; HOFFMANN, C.; PLANG, S.; SAILLIOL, A. Tranexamic acid as part of remote damage-control resuscitation in the prehospital setting: A critical appraisal of the medical literature and available alternatives. **J. trauma acute care surg. (Online)**, [S.l.], v. 78, n. 6 Suppl 1, p. S70-75, 2015. DOI: 10.1097/TA.0000000000000640.
- BÄCKMAN, P. B.; RIDDEZ, L.; ADAMSSON, L.; WAHLGREN, C. M. Epidemiology of firearm injuries in a Scandinavian trauma center. **Eur. j. trauma emerg. surg.**, Munich, v. 46, n. 3, p. 641-647, 2020. DOI: 10.1007/s00068-018-1045-1.
- BAKSAAS-AASEN, K.; VAN DIEREN, S.; BALVERS, K.; JUFFERMANS, N. P.; NÆSS, P. A.; ROURKE, C.; EAGLESTONE, S.; OSTROWSKI, S. R.; STENSALLE, J.; STANWORTH, S.; MAEGELE, M.; GOSLINGS, J. C.; JOHANSSON, P. I.; BROHI, K.; GAARDER, C.; TACTIC/INTRN COLLABORATORS. Data-driven development of ROTEM and TEG algorithms for the management of trauma hemorrhage: a prospective observational multicenter study. **Ann. surg.**, Philadelphia, v. 270, n. 6, p. 1178-1185, 2019. DOI: 10.1097/SLA.0000000000002825.
- BENÍTEZ, C. Y.; OTTOLINO, P.; PEREIRA, B. M.; LIMA, D. S.; GUEMES, A.; KHAN, M.; RIBEIRO JUNIOR, M. A. F. Tourniquet use for civilian extremity hemorrhage: systematic review of the literature. **Rev. Col. Bras. Cir.**, Rio de Janeiro, v. 48, p. e20202783, 2021. English, Portuguese. DOI: 10.1590/0100-6991e-20202783.
- BIVENS, Matthew J.; FRITZ, Christie L.; BURKE, Ryan C.; SCHOENFELD, David W.; POPE, Jennifer V. State-by-state estimates of avoidable trauma mortality with early and liberal versus delayed or restricted administration of tranexamic acid. **BMC emerg. med. (Online)**, London, v. 22, n. 1, p. 191, 2022. DOI: 10.1186/s12873-022-00741-2.

BORGES, Messias. **Diário do Nordeste**. 85% das vítimas da violência em 2020 no Ceará foram mortas por armas de fogo: assunto será discutido no Webinário Cada Vida Importa, com a participação de representantes da sociedade civil e da SSPDS, além de estudiosos, nesta sexta-feira (9). 9 abr. 2021. Disponível em: <https://diarionordeste.verdesmares.com.br/seguranca/85-das-vitimas-da-violencia-em-2020-no-ceara-foram-mortas-por-armas-de-fogo-1.3070661>. Acesso em 13 mar. 2023.

BRASIL. Ministério da saúde. **DATASUS Tecnologia da Informação a Serviço do SUS**. 2020. Disponível em: <http://tabnet.datasus.gov.br/cgi/tabcgi.exe?sim/cnv/obt10uf.def>. Acesso em: 03 jan. 2023.

BROHI, Karim; COHEN, Mitchell J.; GANTER, Michael T.; MATTHAY, Michael A.; MACKERSIE, Robert C.; PITTET, Jean-François. Acute traumatic coagulopathy: initiated by hypoperfusion: modulated through the protein C pathway?. **Ann. Surg.**, Philadelphia, v. 245, n. 5, p. 812-818, 2007. DOI: 10.1097/01.sla.0000256862.79374.31.

BROWN, J. B.; NEAL, M. D.; GUYETTE, F. X.; PEITZMAN, A. B.; BILLIAR, T. R.; ZUCKERBRAUN, B. S.; SPERRY, J. L. Design of the study of tranexamic acid during air medical prehospital transport (STAAMP) trial: addressing the knowledge gaps. **Prehosp. emerg. care.**, Philadelphia, v. 19, n. 1, p. 79-86, 2015. DOI: 10.3109/10903127.2014.936635.

CANNON, J. W. Hemorrhagic Shock. **N. Engl. j. med.**, Boston, v. 378, n. 4, p. 370-379, 2018. DOI: 10.1056/NEJMra1705649.

CARLESS, Paul A.; MOXEY, Annette J.; STOKES, Barrie J.; HENRY, David A. Are antifibrinolytic drugs equivalent in reducing blood loss and transfusion in cardiac surgery? A meta-analysis of randomized head-to-head trials. **BMC cardiovasc. Disord.**, London, v. 5, p. 19, 2005. DOI: 10.1186/1471-2261-5-19.

CEARÁ. Governo do Estado. Secretaria de Segurança Público e Defesa Social. Estatísticas 2020. Indicadores criminais 2020. **Crimes violentos letais e intencionais – CVLI**. Disponível em: <https://www.sspds.ce.gov.br/estatisticas-2020/>. Acesso em: 13 mar. 2023.

CHANG, Ronald; CARDENAS, Jessica C.; WADE, Charles E.; HOLCOMB, John B. Advances in the understanding of trauma-induced coagulopathy. **Blood**, New York, v. 128, n. 8, p. 1043-1049, 2016. DOI: 10.1182/blood-2016-01-636423.

COLWELL, Christopher. Approach to shock in the adult trauma patient. **Up to Date**. Disponível em: <https://www.uptodate.com/contents/approach-to-shock-in-the-adult-trauma-patient>. Acesso em: 04 jan. 2023.

COSTA, A.; CARRON, P. N.; ZINGG, T.; ROBERTS, I.; AGERON, F. X.; SWISS TRAUMA REGISTRY. Early identification of bleeding in trauma patients: external validation of traumatic bleeding scores in the Swiss Trauma Registry. **Crit. care.**, London, v. 26, n. 1, p. 296, 2022. DOI: 10.1186/s13054-022-04178-8.

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, M. A.; MEJÍA-MANTILLA, J.; MIRANDA, J.; MORALES,

C.; OLAOMI, O.; OLLDASHI, F.; PEREL, P.; PETO, R.; RAMANA, P. V.; RAVI, R. R.; 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**, London, v. 376, n. 9734, p. 23-32, 2010. DOI: 10.1016/S0140-6736(10)60835-5.

DASARI, M.; JOHNSON, E. D.; MONTENEGRO, J. H.; GRISWOLD, D. P.; JIMÉNEZ, M. F.; PUYANA, J. C.; RUBIANO, A. M.; CARTAGENA CONSENSUS. A consensus statement for trauma surgery capacity building in Latin America. **World j. emerg. surg.**, London, v. 16, n. 1, p. 4, 2021. DOI: 10.1186/s13017-021-00347-2.

DAVIS, J. W.; PARKS, S. N.; KAUPS, K. L.; GLADEN, H. E.; O'DONNELL-NICOL, S. Admission base deficit predicts transfusion requirements and risk of complications. **J. trauma**, Baltimore, v. 41, n. 5, p. 769-774, 1996. DOI: 10.1097/00005373-199611000-00001.

DAVIS, P. K.; MUSUNURU, H.; WALSH, M.; CASSADY, R.; YOUNT, R.; LOSINIECKI, A.; MOORE, E. E.; WOHLAUER, M. V.; HOWARD, J.; PLOPLIS, V. A.; CASTELLINO, F. J.; THOMAS, S. G. Platelet dysfunction is an early marker for traumatic brain injury-induced coagulopathy. **Neurocrit. care**, Totowa, v. 18, n. 2, p. 201-208, 2013. DOI: 10.1007/s12028-012-9745-6.

DAY, D. L.; NG, K.; HUANG, J. B.; SEVERINO, R.; HAYASHI, M. S. Comparison of shock index with the assessment of blood consumption score for association with massive transfusion during hemorrhage control for trauma. **J. trauma nurs.**, Philadelphia, v. 28, n. 6, p. 341-349, 2021. DOI: 10.1097/JTN.0000000000000613.

DEBOT, M.; SAUAIA, A.; SCHAID, T.; MOORE, E. E. Trauma-induced hypocalcemia. **Transfusion**, Philadelphia, v. 62, n. Suppl 1, p. S274-S280, 2022. DOI: 10.1111/trf.16959.

DIMAGGIO, C.; AYOUNG-CHEE, P.; SHINSEKI, M.; WILSON, C.; MARSHALL, G.; LEE, D. C.; WALL, S.; MAULANA, S.; LEON PACHTER, H.; FRANGOS, S. Traumatic injury in the United States: in-patient epidemiology 2000-2011. **Injury**, Amsterdam, v. 47, n. 7, p. 1393-1403, 2016. DOI: 10.1016/j.injury.2016.04.002.

DITILLO, M.; HANNA, K.; CASTANON, L.; ZEESHAN, M.; KULVATUNYOU, N.; TANG, A.; SAKRAN, J.; GRIES, L.; JOSEPH, B. The role of cryoprecipitate in massively transfused patients: results from the trauma quality improvement program database may change your mind. **J. trauma acute care surg. (Online)**, [S.l.], v. 89, n. 2, p. 336-343, 2020. DOI: 10.1097/TA.0000000000002764.

DITZEL, R. M. JR; ANDERSON, J. L.; EISENHART, W. J.; RANKIN, C. J.; DEFEO, D. R.; OAK, S.; SIEGLER, J. A review of transfusion- and trauma-induced hypocalcemia: is it time to change the lethal triad to the lethal diamond?. **J. trauma acute care surg. (Online)**, [S.l.], v. 88, n. 3, p. 434-439, 2020. DOI: 10.1097/TA.0000000000002570.

DUTTON, R. P. Haemostatic resuscitation. **Br. J. Anaesth.**, Altrincham, v. 109, Suppl 1, p. i39-i46, 2012. DOI: 10.1093/bja/aes389.

DRIESSEN, A.; FRÖHLICH, M.; SCHÄFER, N.; MUTSCHLER, M.; DEFOSSE, J. M.; BROCKAMP, T.; BOUILLON, B.; STÜRMER, E. K.; LEFERING, R.; MAEGELE, M.;

TRAUMAREGISTER DGU. Prehospital volume resuscitation--Did evidence defeat the crystalloid dogma? An analysis of the TraumaRegister DGU® 2002-2012. **Scand. j. trauma resusc. emerg. med.**, [S.l.], v. 24, p. 42, 2016. DOI: 10.1186/s13049-016-0233-4.

EDDY, V. A.; MORRIS, J. A. JR; CULLINANE, D. C. Hypothermia, coagulopathy, and acidosis. **Surg. clin. North Am.**, Philadelphia, v. 80, n. 3, p. 845-854, 2000. DOI: 10.1016/s0039-6109(05)70099-2.

EL-MENYAR, A.; SATHIAN, B.; WAHLEN, B. M.; ABDELRAHMAN, H.; PERALTA, R.; AL-THANI, H.; RIZOLI, S. Prehospital administration of tranexamic acid in trauma patients: A 1:1 matched comparative study from a level 1 trauma center. **Am. j. emerg. med.**, Philadelphia, v. 38, n. 2, p. 266-271, 2020. doi: 10.1016/j.ajem.2019.04.051. DOI: 10.1016/j.ajem.2019.04.051.

FEVANG, E.; PERKINS, Z.; LOCKEY, D.; JEPPESEN, E.; LOSSIUS, H. M. A systematic review and meta-analysis comparing mortality in pre-hospital tracheal intubation to emergency department intubation in trauma patients. **Crit. care (Lond., Online)**, [S.l.], v. 21, n. 1, p. 192, 2017. DOI: 10.1186/s13054-017-1787-x.

FISHER, A. D.; CARIUS, B. M.; APRIL, M. D.; NAYLOR, J. F.; MADDRY, J. K.; SCHAUER, S. G. An analysis of adherence to tactical combat casualty care guidelines for the administration of tranexamic acid. **J. emerg. med.**, New York, v. 57, n. 5, p. 646-652, 2019. DOI: 10.1016/j.jemermed.2019.08.027.

FLOCCARD, B.; RUGERI, L.; FAURE, A.; SAINT DENIS, M.; BOYLE, E. M.; PEGUET, O.; LEVRAT, A.; GUILLAUME, C.; MARCOTTE, G.; VULLIEZ, A.; HAUTIN, E.; DAVID, J. S.; NÉGRIER, C.; ALLAOUCHICHE, B. Early coagulopathy in trauma patients: an on-scene and hospital admission study. **Injury**, Amsterdam, v. 43, n. 1, p. 26-32, 2012. DOI: 10.1016/j.injury.2010.11.003.

FRAGA, Gustavo Pereira; MANTOVANI, Mario; MAGNA, Luís Alberto. Índices de trauma em pacientes submetidos à laparotomia. **Rev. Col. Bras. Cir.**, Rio de Janeiro, v. 31, n. 5, 2004. DOI: 10.1590/S0100-69912004000500006.

FRÖHLICH, M.; MUTSCHLER, M.; CASPERS, M.; NIENABER, U.; JÄCKER, V.; DRIESSEN, A.; BOUILLON, B.; MAEGELE, M.; TRAUMAREGISTER DGU. Trauma-Induced coagulopathy upon emergency room arrival: still a significant problem despite increased awareness and management? **Eur. j. trauma emerg. surg.**, Munich, v. 45, n. 1, p. 115-124, 2019. DOI: 10.1007/S00068-017-0884-5.

GUYETTE, F. X.; BROWN, J. B.; ZENATI, M. S.; EARLY-YOUNG, B. J.; ADAMS, P. W.; EASTRIDGE, B. J.; NIRULA, R.; VERCRUYSSSE, G. A.; O'KEEFFE, T.; JOSEPH, B.; ALARCON, L. H.; CALLAWAY, C. W.; ZUCKERBRAUN, B. S.; NEAL, M. D.; FORSYTHE, R. M.; ROSENGART, M. R.; BILLIAR, T. R.; YEALY, D. M.; PEITZMAN, A. B.; SPERRY, J. L.; STAAMP STUDY GROUP. Tranexamic acid during prehospital transport in patients at risk for hemorrhage after injury: a double-blind, placebo-controlled, randomized clinical trial. **JAMA surg. (Online)**, [S.l.], v. 156, n. 1, p. 11-20, 2020. DOI: 10.1001/jamasurg.2020.4350. Erratum in: **JAMA Surg. (Online)**, [S.l.], v. 156, n. 1, p. 105, 2021.

HAAGSMA, J. A.; GRAETZ, N.; BOLLIGER, I.; NAGHAVI, M.; HIGASHI, H.; MULLANY, E. C.; ABERA, S. F.; ABRAHAM, J. P.; ADOFO, K.; ALSHARIF, U.; AMEH, E. A.; AMMAR, W.; ANTONIO, C. A.; BARRERO, L. H.; BEKELE, T.; BOSE, D.; BRAZINOVA, A.; CATALÁ-LÓPEZ, F.; DANDONA, L.; DANDONA, R.; DARGAN, P. I.; DE LEO, D.; DEGENHARDT, L.; DERRETT, S.; DHARMARATNE, S. D.; DRISCOLL, T. R.; DUAN, L.; PETROVICH ERMAKOV, S.; FARZADFAR, F.; FEIGIN, V. L.; FRANKLIN, R. C.; GABBE, B.; GOSSELIN, R. A.; HAFEZI-NEJAD, N.; HAMADEH, R. R.; HIJAR, M.; HU, G.; JAYARAMAN, S. P.; JIANG, G.; KHADER, Y. S.; KHAN, E.A.; KRISHNASWAMI, S.; KULKARNI, C.; LECKY, F. E.; LEUNG, R.; LUNEVICIUS, R.; LYONS, R. A.; MAJDAN, M.; MASON-JONES, A. J.; MATZOPOULOS, R.; MEANEY, P. A.; MEKONNEN, W.; MILLER, T. R.; MOCK, C. N.; NORMAN, R. E.; OROZCO, R.; POLINDER, S.; POURMALEK, F.; RAHIMI-MOVAGHAR, V.; REFAAT, A.; ROJAS-RUEDA, D.; ROY, N.; SCHWEBEL, D. C.; SHAHEEN, A.; SHAHRAZ, S.; SKIRBEKK, V.; SØREIDE, K.; SOSHNIKOV, S.; STEIN, D. J.; SYKES, B. L.; TABB, K. M.; TEMESGEN, A. M.; TENKORANG, E. Y.; THEADOM, A. M.; TRAN, B. X.; VASANKARI, T. J.; VAVILALA, M. S.; VLASSOV, V. V.; WOLDEYOHANNES, S. M.; YIP, P.; YONEMOTO, N.; YOUNIS, M. Z.; YU, C.; MURRAY, C. J.; VOS, T. The global burden of injury: incidence, mortality, disability-adjusted life years and time trends from the Global Burden of Disease study 2013. **Inj. prev.**, London, v. 22, n. 1, p. 3-18, 2016. DOI: 10.1136/injuryprev-2015-041616.

HAYAKAWA, M. Dynamics of fibrinogen in acute phases of trauma. **J. Intensive Care**, London, v. 5, n. 1, p. 3, 2017. DOI: 10.1186/s40560-016-0199-3.

HERBERT, H. K.; DECHERT, T. A.; WOLFE, L.; ABOUTANOS, M. B.; MALHOTRA, A. K.; IVATURY, R. R.; DUANE, T. M. Lactate in trauma: a poor predictor of mortality in the setting of alcohol ingestion. **Am. surg.**, Atlanta, v. 77, n. 12, p. 1576-1579, 2011.

HENRY, D. A.; CARLESS, P. A.; MOXEY, A. J.; O'CONNELL, D.; STOKES, B. J.; McCLELLAND, B.; LAUPACIS, A.; FERGUSON, D. Anti-fibrinolytic use for minimising perioperative allogeneic blood transfusion. **Cochrane database syst. rev. (online)**, Oxford, v. 17, n. 4, 2007. Update in: *Cochrane Database Syst Rev.* v. 1, 2011. DOI: 10.1002/14651858.CD001886.pub2.

HÖKE, M. H.; USUL, E.; ÖZKAN, S. Comparison of Trauma Severity Scores (ISS, NISS, RTS, BIG Score, and TRISS) in Multiple Trauma Patients. **J. trauma nurs.**, Philadelphia, v. 28, n. 2, p. 100-106, 2021. DOI: 10.1097/JTN.0000000000000567.

HOLCOMB, John B.; DEL JUNCO, Deborah J.; FOX, Erin E.; WADE, Charles E.; COHEN, Mitchell J.; SCHREIBER, Martin A.; ALARCON, Louis H.; BAI, Yu; BRASEL, Karen J.; BULGER, Eileen M.; COTTON, Bryan A.; MATIJEVIC, Nena; MUSKAT, Peter; MYERS, John G.; PHELAN, Herb A.; WHITE, Christopher E.; ZHANG, Jiajie; RAHBAR, Mohammad H. for the PROMMTT Study Group. The Prospective, Observational, Multicenter, Major Trauma Transfusion (PROMMTT) Study: Comparative Effectiveness of a Time-varying Treatment with Competing Risks. **JAMA surg. (Online)**, [S.l.], v. 148, n. 2, p. 127-136, 2013. DOI:10.1001/2013.jamasurg.387.

HUEBNER, B. R.; DORLAC, W. C.; CRIBARI, C. Tranexamic acid use in prehospital uncontrolled hemorrhage. **Wilderness environ. med.**, New York, v. 28, n. 2S, p. S50-S60, 2017. DOI: 10.1016/j.wem.2016.12.006.

IMACH, S.; WAFSADE, A.; LEFERING, R.; BÖHMER, A.; SCHIEREN, M.; SUÁREZ, V.; FRÖHLICH, M.; TRAUMAREGISTER DGU. The impact of prehospital tranexamic acid on mortality and transfusion requirements: match-pair analysis from the nationwide German TraumaRegister DGU®. **Crit. care**, London, v. 25, n. 1, p. 277, 2021. DOI: 10.1186/s13054-021-03701-7.

ITAGAKI, Y.; HAYAKAWA, M.; MAEKAWA, K.; SAITO, T.; KODATE, A.; HONMA, Y.; MIZUGAKI, A.; YOSHIDA, T.; OHYASU, T.; KATABAMI, K.; WADA, T. Early administration of fibrinogen concentrate is associated with improved survival among severe trauma patients: a single-centre propensity score-matched analysis. **World j. emerg. surg.**, London, v. 15, n. 7, 2020. DOI: 10.1186/s13017-020-0291-9.

JAIN, M.; RADHAKRISHNAN, R. V.; MOHANTY, C. R.; BEHERA, S.; SINGH, A. K.; SAHOO S. S.; GURU, S.; BARIK, S. Clinicoepidemiological profile of trauma patients admitting to the emergency department of a tertiary care hospital in eastern India. **J. family med. Prim. Care**, Mumbai, v. 9, n. 9, p. 4974-4979, 2020. DOI: 10.4103/jfmpe.jfmpe_621_20.

JOHNSTON, L. R.; RODRIGUEZ, C. J.; ELSTER, E. A.; BRADLEY, M. J. Evaluation of military use of tranexamic acid and associated thromboembolic events. **JAMA surg.**, [S.l.], v. 153, n. 2, p. 169-175, 2018. DOI: 10.1001/jamasurg.2017.3821.

KAAFARANI, H. M.; VELMAHOS, G. C. Damage control resuscitation in trauma. **Scand. j. surg.**, Helsinki, v. 103, n. 2, p. 81-88, 2014. DOI: 10.1177/1457496914524388.

KAUFMAN, E. J.; WIEBE, D. J.; XIONG, R. A.; MORRISON, C. N.; SEAMON, M. J.; DELGADO, M. K. Epidemiologic trends in fatal and nonfatal firearm injuries in the US, 2009-2017. **JAMA intern. med. (Print)**, Chicago, v. 181, n. 2, p. 237-244, 2021. DOI: 10.1001/jamainternmed.2020.6696.

KER, K.; PRIETO-MERINO, D.; SPRIGG, N.; MAHMOOD, A.; BATH, P.; KANG LAW, Z.; FLAHERTY, K.; ROBERTS, I. The effectiveness and safety of anti-fibrinolytics in patients with acute intracranial haemorrhage: statistical analysis plan for an individual patient data meta-analysis. **Wellcome open res.**, [London], v. 2, p. 120, 2019. DOI: 10.12688/wellcomeopenres.13262.3.

KINDER, F.; MEHMOOD, S.; HODGSON, H.; GIANNOUDIS, P.; HOWARD, A. Barriers to trauma care in South and Central America: a systematic review. **Eur. j. orthop. surg. traumatol.**, Paris, v. 32, n. 6, p. 1163-1177, 2022. DOI: 10.1007/s00590-021-03080-3.

KONDO, Y.; FUKUDA, T.; UCHIMIDO, R.; KASHIURA, M.; KATO, S.; SEKIGUCHI, H.; ZAMAMI, Y.; HIFUMI, T.; HAYASHIDA, K. Advanced life support vs. basic life support for patients with trauma in prehospital settings: a systematic review and meta-analysis. **Front. Med. (Online)**, [S.l.], v. 8, p. 660367, 2021. DOI: 10.3389/fmed.2021.660367.

KOVAR, A.; CARMICHAEL, H.; MCINTYRE, R. C. JR; MAGO, J.; GLADDEN, A. H.; PELTZ, E. D.; WRIGHT, F. L. The Extremity/mechanism/shock index/gcs (EMS-G) score: a novel pre-hospital scoring system for early and appropriate MTP activation. **Am. j. surg.**, New York, v. 218, n. 6, p. 1195-1200, 2019. DOI: 10.1016/j.amjsurg.2019.08.019.

KUNZE-SZIKSZAY, N.; KRACK, L. A.; WILDENAUER, P.; WAND, S.; HEYNE, T.; WALLISER, K.; SPERING, C.; BAUER, M.; QUINTEL, M.; ROESSLER, M. The pre-hospital administration of tranexamic acid to patients with multiple injuries and its effects on rotational thrombelastometry: a prospective observational study in pre-hospital emergency medicine. **Scand. j. trauma resusc. emerg. Med.**, [S.l.], v. 24, n. 1, p. 122, 2016. DOI: 10.1186/s13049-016-0314-4.

KUTCHER, Matthew; COHEN, Mitchell J. Coagulopathy in trauma patients. **Up to Date**. 2023. Disponível em: <https://www.uptodate.com/contents/coagulopathy-in-trauma-patients>. Acesso em: 04 jan. 2023.

KUTCHER, M. E.; REDICK, B. J.; MCCREERY, R. C.; CRANE, I. M.; GREENBERG, M. D.; CACHOLA, L. M.; NELSON, M. F.; COHEN, M. J. Characterization of platelet dysfunction after trauma. **J. trauma acute care surg. (Online)**, [S.l.], v. 73, n. 1, p. 13-19, 2012. DOI: 10.1097/TA.0b013e318256deab.

LAPOSTOLLE, F.; COUVREUR, J.; KOCH, F. X.; SAVARY, D.; ALHÉRITIÈRE, A.; GALINSKI, M.; SEBBAH, J. L.; TAZAROURTE, K.; ADNET, F. Hypothermia in trauma victims at first arrival of ambulance personnel: an observational study with assessment of risk factors. **Scand. j. trauma resusc. emerg. med.**, [S.l.], v. 25, n. 1, p. 43, 2017. DOI: 10.1186/s13049-017-0349-1.

LEY, E. J.; CLOND, M. A.; SROUR, M. K.; BARNAJIAN, M.; MIROCHA, J.; MARGULIES, D. R.; SALIM, A. Emergency department crystalloid resuscitation of 1.5 L or more is associated with increased mortality in elderly and nonelderly trauma patients. **J. trauma**, Baltimore, v. 70, n. 2, p. 398-400, 2011. DOI: 10.1097/TA.0b013e318208f99b.

LIBERMAN, M.; MULDER, D.; SAMPALIS, J. Advanced or basic life support for trauma: meta-analysis and critical review of the literature. **J. trauma**, Baltimore, v. 49, n. 4, p. 584-599, 2000. DOI: 10.1097/00005373-200010000-00003.

LIER, H; KREP, H; SCHROEDER, S; STUBER, F. Preconditions of hemostasis in trauma: a review. The influence of acidosis, hypocalcemia, anemia, and hypothermia on functional hemostasis in trauma. **J. Trauma**, Baltimore, v. 65, n. 4, p. 951-960, 2008. DOI: 10.1097/TA.0b013e318187e15b.

LIMA, Daniel Souza; ALMEIDA, Yuri Augusto da Silva; CID, Danielle Maria Camelo; CARDOSO, Lucas Candeira; BRAGA, Camila Söldon; REGIS, Francisco George de Lima. Modelo sintético de baixo custo para treinamento do uso de torniquete. **Rev. Col. Bras. Cir.**, Rio de Janeiro, v. 46, n. 6, 2020. DOI: 10.1590/0100-6991e-20192324.

LIMA, Daniel Souza; MOREIRA, Felício Holanda; BASTOS, Samuel Bezerra; CAVALCANTE, Lucas Barbosa; NASCIMENTO, Velma Dias; CARLOS, Luciana Maria de Barros. Protocolo de transfusão maciça: experiência no atendimento ao trauma. **Rev. méd. Minas Gerais**, Belo Horizonte, v. 31, e-31116, 2022. DOI: 10.5935/2238-3182.2021e31116.

LIPSKY, A. M.; ABRAMOVICH, A.; NADLER, R.; FEINSTEIN, U.; SHAKED, G.; KREISS, Y.; GLASSBERG, E. Tranexamic acid in the prehospital setting: Israel Defense Forces' initial experience. **Injury**, Amsterdam, v. 45, n. 1, p. 66-70, 2014. DOI: 10.1016/j.injury.2013.08.025.

MAEGELE, M.; SCHÖCHL, H.; COHEN, M. J. An update on the coagulopathy of trauma. **Shock (Augusta Ga.)**, Augusta, v. 41, n. Suppl 1, p. 21-25, 2014. DOI: 10.1097/SHK.0000000000000088.

MATTHAY, Z. A.; FIELDS, A. T.; NUNEZ-GARCIA, B.; PATEL, M. H.; COHEN, M. J.; CALLCUT, R. A.; KORNBLITH, L. Z. Dynamic effects of calcium on in vivo and ex vivo platelet behavior after trauma. **J. Trauma Acute Care Surg.**, s. l., v. 89, n. 5, p. 871-879, 2020. DOI: 10.1097/TA.0000000000002820.

MENESES, E.; BONEVA, D.; MCKENNEY, M.; ELKBULI, A. Massive transfusion protocol in adult trauma population. **Am. j. emerg. Med.**, Philadelphia, v. 38, n. 12, p. 2661-2666, 2020. DOI: 10.1016/j.ajem.2020.07.041.

MITRA, B.; BERNARD, S.; GANTNER, D.; BURNS, B.; READE, M. C.; MURRAY, L.; TRAPANI, T.; PITT, V.; MCARTHUR, C.; FORBES, A.; MAEGELE, M.; GRUEN, R. L.; PATCH-TRAUMA STUDY INVESTIGATORS; PATCH-TRAUMA STUDY INVESTIGATORS. Protocol for a multicentre prehospital randomised controlled trial investigating tranexamic acid in severe trauma: the PATCH-Trauma trial. **BMJ Open**, [S.l.], v. 11, n. 3, p. e046522, 2021. DOI: 10.1136/bmjopen-2020-046522.

MOFFATT, S. E. Hypothermia in trauma. **Emerg. med. j.**, London, v. 30, n. 12, p. 989-996, 2013. DOI: 10.1136/emered-2012-201883.

MOORE, H. B.; GANDO, S.; IBA, T.; KIM, P. Y.; YEH, C. H.; BROHI, K.; HUNT, B. J.; LEVY, J. H.; DRAXLER, D. F.; STANWORTH, S.; GÖRLINGER, K.; NEAL, M. D.; SCHREIBER, M. A.; BARRETT, C. D.; MEDCALF, R. L.; MOORE, E. E.; MUTCH, N. J.; THACHIL, J.; URANO, T.; THOMAS, S.; SCĂRLĂTESCU, E.; WALSH, M.; Subcommittees on fibrinolysis, disseminated intravascular coagulation, and perioperative and critical care thrombosis and hemostasis. Defining trauma-induced coagulopathy with respect to future implications for patient management: communication from the SSC of the ISTH. **J. thromb. Haemost.**, Oxford, v. 18, n. 3, p. 740-747, 2020. DOI: 10.1111/jth.14690.

MOORE, H. B.; MOORE, E. E.; GONZALEZ, E.; CHAPMAN, M. P.; CHIN, T. L.; SILLIMAN, C. C.; BANERJEE, A.; SAUAIA, A. Hyperfibrinolysis, physiologic fibrinolysis, and fibrinolysis shutdown: the spectrum of postinjury fibrinolysis and relevance to antifibrinolytic therapy. **J. trauma acute care surg. (Online)**, [S.l.], v. 77, n. 6, p. 811-817, discussion 817, 2014. DOI: 10.1097/TA.0000000000000341.

MORRISON, J. J.; DUBOSE, J. J.; RASMUSSEN, T. E.; MIDWINTER, M. J. Military application of tranexamic acid in trauma emergency resuscitation (MATTERs) study. **Arch. surg.**, Chicago, v. 147, n. 2, p. 113-119, 2012. DOI: 10.1001/archsurg.2011.287.

MORROW, G. B.; FELLER, T.; MCQUILTEN, Z.; WAKE, E.; ARIËNS, R. A. S.; WINEARLS, J.; MUTCH, N. J.; LAFFAN, M. A.; CURRY, N. Cryoprecipitate transfusion in trauma patients attenuates hyperfibrinolysis and restores normal clot structure and stability: results from a laboratory sub-study of the FEISTY trial. **Crit. Care**, London, v. 26, n. 1, p. 290, 2022. DOI: 10.1186/s13054-022-04167-x.

MUTSCHLER, M.; NIENABER, U.; BROCKAMP, T.; WAFSAIDE, A.; FABIAN, T.; PAFFRATH, T.; BOUILLON, B.; MAEGELE, M.; TRAUMAREGISTER DGU. Renaissance

of base deficit for the initial assessment of trauma patients: a base deficit-based classification for hypovolemic shock developed on data from 16, 305 patients derived from the TraumaRegister DGU®. **Crit. care**, London, v. 17, n. 2, p. R42, 2013. DOI: 10.1186/cc12555.

NAPOLITANO, L. M. Prehospital tranexamic acid: what is the current evidence?. **Trauma Surg Acute Care Open.**, London, v. 2, n. 1, p. e000056, 2017. DOI:10.1136/tsaco-2016-000056.

NASCIMENTO, V. D. do; ABREU, R. N. D. C. de; CORGOZINHO, M. M.; CARLOS, L. M. de B.; ARAÚJO, M. M. B.; SANTOS, F. J. C.; LIMA, C. M. de F. Implantação da técnica de recuperação intraoperatória de sangue em serviço público de atendimento ao trauma. **Enferm. Foco**, Brasília, v. 12, n. Supl.1, p. 127-133, 2021. DOI: 10.21675/2357-707X.2021.v12.n7Supl.1.5167. Disponível em: <https://rsdjournal.org/index.php/rsd/article/view/29534>. Acesso em: 2 fev. 2023.

NATIONAL ASSOCIATION OF EMERGENCY MEDICAL TECHNICIANS. **Prehospital Trauma Life Support – PHTLS**. 9. ed. Burlington: Jones & Bartlett Learning, 2019.

NEEKI, M. M.; DONG, F.; TOY, J.; VAEZAZIZI, R.; POWELL, J.; JABOURIAN, N.; JABOURIAN, A.; WONG, D.; VARA, R.; SEILER, K.; PENNINGTON, T. W.; POWELL, J.; YOSHIDA-MCMATH, C.; KISSEL, S.; SCHULZ-COSTELLO, K.; MISTRY, J.; SURRUSCO, M. S.; O'BOSKY, K. R.; VAN STRALEN, D.; LUDI, D.; SPORER, K.; BENSON, P.; KWONG, E.; PITTS, R.; CULHANE, J. T.; BORGER, R. Efficacy and safety of tranexamic acid in prehospital traumatic hemorrhagic shock: outcomes of the Cal-PAT study. **West. j. emerg. med. (Online)**, [S.l.], v. 18, n. 4, p. 673-683, 2017. DOI: 10.5811/westjem.2017.2.32044.

NEEKI, Michael M.; DONG, Fanglong; TOY, Jake; VAEZAZIZI, Reza; POWELL, Joe; WONG, David, MOUSSELLI, Michael.; RABIEI, Massoud.; JABOURIAN, Alex; NIKNAFS, Nichole; BURGETT-MORENO, Michelle; VARA, Richard; KISSEL, Shanna; LUO-OWEN, Xian; O'BOSKY, Karen R.; LUDI, Daniel; SPORER, Karl; PENNINGTON, Troy; LEE, Tommy; BORGER, Rodney; KWONG, Eugene. Tranexamic acid in civilian trauma care in the California prehospital antifibrinolytic therapy study. **West. j. emerg. med. (Online)**, [S.l.], v. 19, n. 6, p. 977-986, 2018. DOI: 10.5811/westjem.2018.8.39336.

NEMETH, J.; ACKERY, A.; DE CHAMPLAIN, F. Prehospital tranexamic acid: READY for primetime? **CJEM**, Ottawa, v. 23, n. 2, p. 143-144, 2021. DOI: 10.1007/s43678-021-00093-z.

NOLAN, B.; HILLIER, M. Unlearning the ABCs: a call to reprioritize prehospital intubation for trauma patients. **CJEM**, Ottawa, v. 23, n. 3, p. 271-273, 2021. DOI: 10.1007/s43678-020-00050-2.

NTOURAKIS, D.; LIASIS, L. Damage control resuscitation in patients with major trauma: prospects and challenges. **J. emerg. crit. care med.**, Hong Kong, v. 4, p. 34, 2020. DOI: 10.21037/jccm-20-24.

NUNEZ, T. C.; VOSKRESENSKY, I. V.; DOSSETT, L. A.; SHINALL, R.; DUTTON, W. D.; COTTON, B. A. Early prediction of massive transfusion in trauma: simple as ABC (assessment of blood consumption)? **J. trauma**, Baltimore, v. 66, n. 2, p. 346-352, 2009.

DOI: 10.1097/TA.0b013e3181961c35.

OBAID, O.; ANAND, T.; NELSON, A.; REINA, R.; DITILLO, M.; STEWART, C.; DOUGLAS, M.; FRIESE, R.; GRIES, L.; JOSEPH, B. Fibrinogen supplementation for the trauma patient: Should you choose fibrinogen concentrate over cryoprecipitate?. **J. trauma acute care surg. (Online)**, [S.l.], v. 93, n. 4, p. 453-460, 2022. DOI: 10.1097/TA.00000000000003728.

PINTO, M. A.; SILVA, J. G.; CHEDID, A. D.; CHEDID, M. F. Use of tranexamic acid in trauma patients: an analysis of cost-effectiveness for use in Brazil. **ABCD arq. bras. cir. dig.**, São Paulo, v. 29, n. 4, p. 282-286, 2016. DOI: 10.1590/0102-6720201600040017.

ROSSAINT, Rolf; BOUILLON, Bertil; CERNY, Vladimir; COATS, Timothy J.; DURANTEAU, Jacques.; FERNÁNDEZ-MONDÉJAR, Enrique; FILIPESCU, Daniela; HUNT, Beverley J.; KOMADINA, Radko; NARDI, Giuseppe; NEUGEBAUER, Edmund A. M.; OZIER, Yves; RIDDEZ, Louis; SCHULTZ, Arthur; VINCENT, Jean-Louis; SPAHN, Donat R. The European guideline on management of major bleeding and coagulopathy following trauma: fourth edition. **Crit. care (Lond., Online)**, [S.l.], v. 20, p. 100, 2016. DOI: 10.1186/s13054-016-1265-x.

ROURKE, C.; CURRY, N.; KHAN, S.; TAYLOR, R.; RAZA, I.; DAVENPORT, R.; STANWORTH, S.; BROHI, K. Fibrinogen levels during trauma hemorrhage, response to replacement therapy, and association with patient outcomes. **J. thromb. haemost.**, Oxford, v. 10, n. 7, p. 1342-1351, 2012. DOI: 10.1111/j.1538-7836.2012.04752.x.

SAVAGE, S. A.; SUMISLAWSKI, J. J.; ZARZAUR, B. L.; DUTTON, W. P.; CROCE, M. A.; FABIAN, T. C. The new metric to define large-volume hemorrhage: results of a prospective study of the critical administration threshold. **J. trauma acute care surg.**, s. l., v. 78, n. 2, p. 224-229, 2015, discussion 229-30. DOI: 10.1097/TA.0000000000000502.

SCHROLL, R.; SWIFT, D.; TATUM, D.; COUCH, S.; HEANEY, J. B.; LLADO-FARRULLA, M.; ZUCKER, S.; GILL, F.; BROWN, G.; BUFFIN, N.; DUCHESNE, J. Accuracy of shock index versus ABC score to predict need for massive transfusion in trauma patients. **Injury**, Amsterdam, v. 49, n. 1, p. 15-19, 2018. DOI: 10.1016/j.injury.2017.09.015.

SCHROLL, R.; SWIFT, D.; TATUM, D.; COUCH, S.; HEANEY, J. B.; LLADO-FARRULLA, M.; ZUCKER, S.; GILL, F.; BROWN, G.; BUFFIN, N.; DUCHESNE, J. Accuracy of shock index versus ABC score to predict need for massive transfusion in trauma patients. **Injury**, Amsterdam, v. 49, n. 1, p. 15-19, 2018. DOI: 10.1016/j.injury.2017.09.015.

SLOOS, P. H.; VULLIAMY, P.; VAN 'T VEER, C.; GUPTA, A. S.; NEAL, M. D.; BROHI, K.; JUFFERMANS, N. P.; KLEINVELD, D. J. B. Platelet dysfunction after trauma: from mechanisms to targeted treatment. **Transfusion**, Philadelphia, v. 62, n. suppl 1, p. s281-s300, 2022. DOI: 10.1111/trf.16971.

SOUZA, H.; BREIGEIRON, R.; VILHORDO, D.; COIMBRA, R. Eds. **Doença trauma: fisiopatogenia, desafios e aplicação prática**. São Paulo: Atheneu, 2015. p. 11-17. v. 1.

SPAHN, D. R.; BOUILLON, B.; CERNY, V.; COATS, T. J.; DURANTEAU, J.; FERNÁNDEZ-MONDÉJAR, E.; FILIPESCU, D.; HUNT, B. J.; KOMADINA, R.; NARDI,

G.; NEUGEBAUER, E.; OZIER, Y.; RIDDEZ, L.; SCHULTZ, A.; VINCENT, J. L.; ROSSAINT, R. Management of bleeding and coagulopathy following major trauma: an updated European guideline. **Crit. care (Lond., Online)**, [S.l.], v. 217, n. 2, p. R76, 2013. DOI: 10.1186/cc12685.

SPAHN, D. R.; BOUILLON, B.; CERNY, V.; DURANTEAU, J.; FILIPESCU, D.; HUNT, B. J.; KOMADINA, R.; MAEGELE, M.; NARDI, G.; RIDDEZ, L.; SAMAMA, C. M.; VINCENT, J. L.; ROSSAINT, R. The European guideline on management of major bleeding and coagulopathy following trauma: fifth edition. **Crit. care (Lond., Online)**, [S.l.], v. 23, n. 1, p. 98, 2019. DOI: 10.1186/s13054-019-2347-3.

STEIN, P.; STUDDT, J. D.; ALBRECHT, R.; MÜLLER, S.; VON OW, D.; FISCHER, S.; SEIFERT, B.; MARIOTTI, S.; SPAHN, D. R.; THEUSINGER, O. M. The impact of prehospital tranexamic acid on blood coagulation in trauma patients. **Anesth. analg.**, Cleveland, v. 126, n. 2, p. 522-529, 2018. DOI: 10.1213/ANE.0000000000002708.

STOCKINGER, Z. T.; MCSWAIN, N. E. JR. Prehospital endotracheal intubation for trauma does not improve survival over bag-valve-mask ventilation. **J. trauma**, Baltimore, v. 56, n. 3, p. 531-536, 2004. DOI: 10.1097/01.ta.0000111755.94642.29.

TAEUBER, I.; WEIBEL, S.; HERRMANN, E.; NEEF, V.; SCHLESINGER, T.; KRANKE, P.; MESSROGHLI, L.; ZACHAROWSKI, K.; CHOORAPOIKAYIL, S.; MEYBOHM, P. Association of intravenous tranexamic acid with thromboembolic events and mortality: a systematic review, meta-analysis, and meta-regression. **JAMA surg.**, [S.l.], v.156, n. 6, p. e210884, 2021. DOI: 10.1001/jamasurg.2021.0884.

TANNER, L.; NEEF, V.; RAIMANN, F. J.; STÖRMANN, P.; MARZI, I.; LEFERING, R.; ZACHAROWSKI, K.; PIEKARSKI, F.; COMMITTEE ON EMERGENCY MEDICINE; INTENSIVE CARE AND TRAUMA MANAGEMENT (SEKTION NIS) OF THE GERMAN TRAUMA SOCIETY (DGU). Influence of anaemia in severely injured patients on mortality, transfusion and length of stay: an analysis of the TraumaRegister DGU®. **Eur. j. trauma emerg. surg.**, Munich, v. 48, n. 4, p. 2741-2749, 2022. DOI: 10.1007/s00068-021-01869-9.

THORSON, C. M.; RYAN, M. L.; VAN HAREN, R. M.; PEREIRA, R.; OLLOQUI, J.; OTERO, C. A.; SCHULMAN, C. I.; LIVINGSTONE, A. S.; PROCTOR, K. G. Change in hematocrit during trauma assessment predicts bleeding even with ongoing fluid resuscitation. **Am. surg.**, Atlanta, v. 79, n. 4, p. 398-406, 2013.

VANDROMME, M. J.; GRIFFIN, R. L.; KERBY, J. D.; MCGWIN, G. JR.; RUE, L. W. 3rd; WEINBERG, J. A. Identifying risk for massive transfusion in the relatively normotensive patient: utility of the prehospital shock index. **J. trauma**, Baltimore, v. 70, n. 2, p. 384-388, discussion 388-390, 2011. DOI: 10.1097/TA.0b013e3182095a0a.

VASCONCELOS, A. C. L.; NASCIMENTO, V. D. do; PACÍFICO, V. da S.; ABREU FERREIRA, K.; LIMA, C. V. M.; VASCONCELOS, E. R. de. Practical experience of urgency and emergency resident nurses in trauma reference hemotherapy service. **Research, Society and Development**, [S. l.], v. 11, n. 6, p. e57811629534, 2022. DOI: 10.33448/rsd-v11i6.29534. Disponível em: <https://rsdjournal.org/index.php/rsd/article/view/29534>. Acesso em: 2 fev. 2023.

VASUDEVA, M.; MATHEW, J. K.; FITZGERALD, M. C.; CHEUNG, Z.; MITRA, B. Hypocalcaemia and traumatic coagulopathy: an observational analysis. **Vox Sang.**, Basel, v. 115, n. 2, p. 189-195, 2020. DOI: 10.1111/vox.12875.

VASUDEVA, M.; MATHEW, J. K.; GROOMBRIDGE, C.; TEE, J. W.; JOHNNY, C. S.; MAINI, A.; FITZGERALD, M. C. Hypocalcemia in trauma patients: a systematic review. **J. trauma acute care surg. (Online)**, [S.l.], v. 90, n. 2, p. 396-402, 2021. DOI: 10.1097/TA.0000000000003027.

VIVIEN, B.; LANGERON, O.; MORELL, E.; DEVILLIERS, C.; CARLI, P. A.; CORIAT, P.; RIOU, B. Early hypocalcemia in severe trauma. **Crit. care med.**, New York, v. 33, n. 9, p. 1946-1952, 2005. DOI: 10.1097/01.ccm.0000171840.01892.36.

VU, E. N.; SCHLAMP, R. S.; WAND, R. T.; KLEINE-DETERS, G. A.; VU, M. P.; TALLON, J. M. Prehospital use of tranexamic acid for hemorrhagic shock in primary and secondary air medical evacuation. **Air med. j.**, Carlsbad, v. 32, n. 5, p. 289-292, 2013. DOI: 10.1016/j.amj.2013.05.001.

WAFSAIDE, A.; LEFERING, R.; BOUILLON, B.; BÖHMER, A. B.; GÄSSLER, M.; RUPPERT, M.; TraumaRegister DGU. Prehospital administration of tranexamic acid in trauma patients. **Crit. care (Lond., Online)**, [S.l.], v. 20, n. 1, p. 143, 2016. DOI: 10.1186/s13054-016-1322-5.

WANG, K.; SANTIAGO, R. Tranexamic acid - a narrative review for the emergency medicine clinician. **Am. j. emerg. med.**, Philadelphia, v. 56, p. 33-44, 2022. DOI: 10.1016/j.ajem.2022.03.027.

WONG, D.; SU, G.; MABASA, V. H.; TALLON, J. M.; ACKER, J.; WAN, W.; JENNESON, S. Assessing the clinical utilization of tranexamic acid by paramedics for patients with major trauma (ACUTE). **CJEM**, Ottawa, v. 23, n. 2, p. 219-222, 2021. DOI: 10.1007/s43678-020-00040-4.

Total: _____	Total: _____	() CLOT	()
MEDICAÇÕES USADAS:			
INFORMAÇÕES IMPORTANTES: <i>(uso de anticoagulante, doença cardíaca e pulmonar prévia, hemofilia, coagulopatias e outras comorbidades)</i>			
RESPONSÁVEL:		CARIMBO:	
Legenda: PFC: Plasma Fresco Congelado, CH: Concentrado de Hemácias, FC: Frequência Cardíaca, PA: Pressão Arterial			

ANEXO A - DECLARAÇÃO DE APROVAÇÃO DO COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA DO IJF

INSTITUTO DR. JOSÉ FROTA -
IJF/ PREFEITURA DE
FORTALEZA



PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

Título da Pesquisa: USO PRÉ-HOSPITALAR DO ÁCIDO TRANEXÂMICO EM PACIENTES COM SANGRAMENTO

Pesquisador: daniel souza lima

Área Temática:

Versão: 4

CAAE: 64955917.4.0000.5047

Instituição Proponente: Instituto Dr. José Frota - IJF/ Prefeitura de Fortaleza

Patrocinador Principal: Financiamento Próprio

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 2.406.300

Apresentação do Projeto:

O benefício do uso do ATX na 1ª hora após a lesão traumática estimulou o interesse no potencial uso do antifibrinolítico no ambiente pré-hospitalar. Em 2016, um estudo alemão retrospectivo foi o primeiro a publicar os resultados do uso do ATX no atendimento pré-hospitalar em ambiente civil. Neste estudo, o ATX foi associado com o aumento no tempo de morte e significativa melhora na sobrevivência precoce. Os autores ressaltam que até que novas evidências surjam, o uso do ATX durante o atendimento pré-hospitalar é recomendado nos pacientes gravemente feridos. A mesma recomendação foi inserida no European Guidelines for Management of Bleeding and Coagulopathy following Major Trauma, publicada em 2016, sugerindo que os protocolos de atendimento a pacientes com sangramento devem considerar a administração da primeira dose do ATX no ambiente pré-hospitalar. No mesmo ano, o Comitê de Trauma do Colégio Americano de Cirurgiões publicou um guia de orientação para padronizar o uso pré-hospitalar do ATX nos Estados Unidos e recomendou o monitoramento através do registro de casos (NAPOLITANO, 2016; SZIKSZAY et al., 2016). Além do fato que atualmente não existem dados suficientes que direcionem qual paciente deve potencialmente se beneficiar do uso do ATX no atendimento pré-hospitalar e que mais pesquisas precisam ser realizadas, existem muitas outras justificativas para realização deste estudo em nosso meio. Dentre elas o expressivo e preocupante número de pacientes vítimas de trauma grave que são atendidos nas emergências cirúrgicas da rede pública de saúde. Outro ponto essencial na

Endereço: Rua Barão do Rio Branco, nº 1816

Bairro: Centro

CEP: 60.025-061

UF: CE

Município: FORTALEZA

Telefone: (85)3255-5093

Fax: (85)3255-5093

E-mail: cepijf@outlook.com

INSTITUTO DR. JOSÉ FROTA -
IJF/ PREFEITURA DE
FORTALEZA



Continuação do Parecer: 2.406.300

elaboração deste estudo é a organização assistencial no Instituto Dr. José Frota (IJF), hospital de referência às vítimas de trauma grave, através da implantação do protocolo de transfusão maciça, uniformizando assim o atendimento hospitalar aos potenciais pacientes envolvidos nesta pesquisa. Além disso, não existe na literatura médica nacional nenhuma publicação científica sobre o uso do ATX no atendimento pré-hospitalar. Portanto, trata-se de um estudo pioneiro e relevante, aplicado a realidade brasileira que contém o Serviço de Atendimento Móvel de Urgência (SAMU) em modelo municipal e regional, e as Unidades de Pronto Atendimento (UPAs).

Objetivo da Pesquisa:

1. Determinar se o uso pré-hospitalar do ácido tranexâmico comparado com o grupo controle, reduz a mortalidade em 30 dias em pacientes com potencial hemorragia traumática.
2. Determinar se o uso pré-hospitalar do ácido tranexâmico comparado com o grupo controle reduz a incidência de coagulopatia.
3. Determinar se o uso pré-hospitalar do ácido tranexâmico comparado com o grupo controle resulta em menor incidência de mortalidade nas 24 horas, lesão pulmonar aguda, falência múltipla dos órgãos, infecção hospitalar, tromboembolismo pulmonar, parâmetros de choque e necessidade de hemotransfusão.

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

O ácido tranexâmico (ATX) é amplamente utilizado em cirurgias de grande porte para prevenir fibrinólise e reduzir a perda sanguínea ato operatório. Uma revisão sistemática de ensaios controlados e randomizados, envolvendo 3836 pacientes de cirurgia eletiva, Henry et al. verificaram que o uso do ATX reduziu a necessidade de transfusão sanguínea em até um terço dos pacientes. Os resultados foram alcançados em cirurgias cardíacas, cirurgias ortopédicas, cirurgias hepáticas e vasculares. Os riscos potenciais dos agentes antifibrinolíticos são os efeitos de tromboembolismo venoso. Importante registrar que nos estudos com o uso do ATX em cirurgias eletivas e no estudo CRASH-2 (em pacientes vítimas de trauma) não houve evidência em qualquer aumento do risco de eventos tromboembólicos. Especificamente não houve nenhuma evidência no aumento do risco de infarto do miocárdio, acidente vascular cerebral, trombose venosa profunda ou embolismo pulmonar (CRASH-2 trialcollaborators, 2010). O uso do ATX faz parte das primeiras medidas do Protocolo de Atendimento ao Paciente com Choque Hemorrágico Grave no Instituto Dr. José Frota - IJF, após avaliação dos critérios de inclusão, os quais são semelhantes ao proposto neste

Endereço: Rua Barão do Rio Branco, nº 1816
 Bairro: Centro CEP: 60.025-061
 UF: CE Município: FORTALEZA
 Telefone: (85)3255-5093 Fax: (85)3255-5093 E-mail: cepijf@outlook.com

**INSTITUTO DR. JOSÉ FROTA -
IJF/ PREFEITURA DE
FORTALEZA**



Continuação do Parecer: 2.406.300

estudo. Os estudos evidenciaram que os pacientes que receberam o ATX de forma mais precoce após o trauma, isto é, quanto menos tempo após a lesão traumática, obtiveram os melhores resultados. Desta forma, o estudo pretende verificar se a antecipação do uso do ATX no SAMU 192, por equipe da UTI móvel, tem benefícios em comparação ao uso iniciado na sala de emergência. Os benefícios esperados são o melhor

controle do sangramento, a redução da mortalidade precoce, redução da mortalidade em 30 dias e diminuição na quantidade de hemoderivados durante a hemotransfusão.

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

Estudo de muito relevância que poderá reduzir o risco de complicações devido a hemorragias traumáticas. O pesquisador atendeu as recomendações solicitadas pela CONEP.

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

Apresenta os termos obrigatórios conforme a Resolução 466/12.

Recomendações:

Não se aplica.

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

Estudo aprovado.

Considerações Finais a critério do CEP:

Solicita-se ao pesquisador que ao término do estudo os resultados, discussão e conclusão sejam enviados para o CEP/IJF, via Plataforma Brasil como notificação.

Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:

Tipo Documento	Arquivo	Postagem	Autor	Situação
Informações Básicas do Projeto	PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_DO_PROJETO_793697.pdf	19/10/2017 17:29:41		Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	TCLE_Estudo_ATP.docx	19/10/2017 17:29:15	daniel souza lima	Aceito
Outros	CARTEANUeNCIAIJFNOVO.docx	09/08/2017 09:56:42	daniel souza lima	Aceito
Outros	CARTEANUeNCIASAMU192NOVO.docx	09/08/2017 09:56:09	daniel souza lima	Aceito
Folha de Rosto	FOLHADEROSTOIJFNOVO.docx	09/08/2017	daniel souza lima	Aceito

Endereço: Rua Barão do Rio Branco, nº 1816
Bairro: Centro **CEP:** 60.025-061
UF: CE **Município:** FORTALEZA
Telefone: (85)3255-5093 **Fax:** (85)3255-5093 **E-mail:** cepijf@outlook.com

**INSTITUTO DR. JOSÉ FROTA -
IJF/ PREFEITURA DE
FORTALEZA**



Continuação do Parecer: 2.406.300

Folha de Rosto	FOLHADEROSTOIJFNNOVO.docx	09:54:20	daniel souza lima	Aceito
Outros	TAMANHO_DA_AMOSTRA_ProjetoAcidoTranexamicoSAMU.docx	29/05/2017 20:16:02	daniel souza lima	Aceito
Outros	Dispensa_TCLEProjetoAcidoTranexamicoSAMU.docx	29/05/2017 20:15:27	daniel souza lima	Aceito
Outros	solicitacaodispensaASSinada_1.pdf	29/05/2017 20:13:07	daniel souza lima	Aceito
Outros	RISCOS_E_BENEFICIOS_ProjetoAcidoTranexamicoSAMU.docx	29/05/2017 20:10:14	daniel souza lima	Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	ProjetoATXnoAPH.docx	18/01/2017 21:48:42	daniel souza lima	Aceito

Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

Não

FORTALEZA, 29 de Novembro de 2017

**Assinado por:
Márcia Maria Pinheiro Dantas
(Coordenador)**

Endereço: Rua Barão do Rio Branco, nº 1816
Bairro: Centro **CEP:** 60.025-061
UF: CE **Município:** FORTALEZA
Telefone: (85)3255-5093 **Fax:** (85)3255-5093 **E-mail:** cepijf@outlook.com