



# REVISTA BRASILEIRA DE ANESTESIOLOGIA


Publicação Oficial da Sociedade Brasileira de Anestesiologia  
www.sba.com.br



## ARTIGO DE REVISÃO

# Eficácia e segurança de antifibrinolíticos em cirurgia oncológica: uma revisão sistemática e metanálise



Aline Menezes Sampaio<sup>a</sup>, Gabriel Magalhães Nunes Guimarães<sup>b</sup>, Germano Pinheiro Medeiros<sup>a</sup>, Germana Medeiros Mendes Damasceno<sup>a</sup>, Ricardo Martins de Abreu Silva<sup>d</sup>, Rogean Rodrigues Nunes<sup>a</sup>, Hermano Alexandre Lima Rocha<sup>e,f</sup> e José Carlos Rodrigues Nascimento  <sup>a,c,\*</sup>

<sup>a</sup> Hospital Geral de Fortaleza (HGF), Departamento de Anestesia, Fortaleza, CE, Brasil

<sup>b</sup> Universidade de Brasília (UnB), Centro de Anestesiologia, Brasília, DF, Brasil

<sup>c</sup> Universidade Federal do Ceará (UFC), Escola de Medicina, Departamento de Morfologia e Instituto de Biomedicina, Ontogenia e Nutrição, Fortaleza, CE, Brasil

<sup>d</sup> Universidade Federal do Pernambuco (UFPE), Centro de Informática (CIn), Recife, PE, Brasil

<sup>e</sup> Universidade Federal do Ceará (UFC), Departamento de Saúde Materno Infantil, Fortaleza, CE, Brasil

<sup>f</sup> Chan School of Public Health, Harvard T.H., Boston, Estados Unidos

Recebido em 25 de fevereiro de 2019; aceito em 11 de junho de 2019

Disponível na Internet em 19 de outubro de 2019

### PALAVRAS-CHAVE

Agentes antifibrinolíticos; Cirurgia oncológica; Tromboembolismo; Perda sanguínea

### Resumo

**Justificativa e objetivos:** A administração de agentes antifibrinolíticos mostrou ser eficaz para reduzir a perda sanguínea e a necessidade de transfusões em cirurgias. No entanto, poucos estudos avaliaram esses agentes em cirurgias oncológicas. O objetivo foi revisar a eficácia e segurança do tratamento com antifibrinolíticos em pacientes submetidos a cirurgias oncológicas.

**Conteúdo:** Uma pesquisa bibliográfica foi conduzida nos bancos de dados eletrônicos PubMed, OVID, MEDLINE, EMBASE, EBSCO e na Biblioteca Cochrane para identificar ensaios clínicos randomizados feitos em qualquer tipo de cirurgia oncológica. Os dados analisados foram perda sanguínea, necessidade de transfusão e incidência de tromboembolismo arteriovenoso. Cinco ensaios clínicos randomizados que avaliaram 838 pacientes atenderam aos critérios de inclusão. Na análise da incidência de eventos tromboembólicos em cinco ECR, não houve diferença estatisticamente significativa entre a administração do ácido tranexâmico, comparado ao placebo (OR=0,36, IC 95%: 0,11-1,19,  $p=0,09$ ;  $I^2=0\%$ ). No entanto, quando a perda sanguínea total estimada e a necessidade de transfusão de sangue foram analisadas, o uso do ácido tranexâmico foi associado a uma redução significativa, comparado ao placebo. (DM: -135,79, IC 95%: -179,50 a -92,08,  $p < 0,00001$ ,  $I^2 = 68\%$ ) e (OR=0,45, IC 95%: 0,32-0,65,  $p < 0,00001$ ,  $I^2 = 60\%$ ), respectivamente.

\* Autor para correspondência.

E-mail: [jcr.nascimento@hotmail.com](mailto:jcr.nascimento@hotmail.com) (J.C. Nascimento).

<https://doi.org/10.1016/j.bjan.2019.06.005>

0034-7094/© 2019 Sociedade Brasileira de Anestesiologia. Publicado por Elsevier Editora Ltda. Este é um artigo Open Access sob uma licença CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

**Conclusões:** Esta metanálise não encontrou evidências de que a administração de antifibrinolíticos aumente o risco de complicações tromboembólicas em pacientes submetidos à cirurgia oncológica e apresentou evidências de que é eficaz para reduzir a perda sanguínea total no perioperatório e a necessidade de transfusão de sangue.

© 2019 Sociedade Brasileira de Anestesiologia. Publicado por Elsevier Editora Ltda. Este é um artigo Open Access sob uma licença CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

## KEYWORDS

Antifibrinolytic agents;  
Cancer surgery;  
Thromboembolism;  
Blood loss

## Efficacy and safety of antifibrinolytics in oncological surgery: a systematic review and meta-analysis

### Abstract

**Background and objectives:** The administration of antifibrinolytics has been shown to be effective in reducing blood loss and the need for transfusions in surgeries. However, few studies have evaluated these drugs in cancer surgery. The objective was to review the efficacy and safety of the treatment with antifibrinolytics in patients who underwent oncologic surgeries.

**Contents:** An electronic bibliographic research was conducted in PubMed, OVID, MEDLINE, EMBASE, EBSCO and in the Cochrane Library data basis in order to identify randomized clinical trials performed in any type of oncologic surgery. The data evaluated were blood loss, need for transfusion and incidence of arteriovenous thromboembolism. Five randomized controlled trials evaluating 838 patients met the inclusion requirements. In the analysis of the incidence of thromboembolic events in the five RCTs, there was no statistically significant difference between the administration of tranexamic acid when compared with the placebo (OR=0.36, 95% IC: 0.11–1.19,  $p=0.09$ ,  $I^2=0\%$ ). However, when total estimated blood loss and need for blood transfusion are analyzed, the use of tranexamic acid was associated with a significant reduction over placebo (MD=-135.79, 95% CI: -179.50 to -92.08,  $p<0.00001$ ,  $I^2=68\%$ ) and (OR=0.45, 95% CI: 0.32–0.65,  $p<0.00001$ ,  $I^2=60\%$ ), respectively.

**Conclusions:** This meta-analysis found no evidence that the administration of antifibrinolytics increases the risk of thromboembolic complications in patients submitted to oncologic surgery, and has shown evidence that it is effective in reducing total perioperative blood loss and the need for blood transfusion.

© 2019 Sociedade Brasileira de Anestesiologia. Published by Elsevier Editora Ltda. This is an open access article under the CC BY-NC-ND license (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

## Introdução

A presença de anemia secundária a sangramento, malignidade ou quimioterapia é frequentemente observada em pacientes com câncer e pode aumentar a necessidade de transfusão de produtos sanguíneos durante a cirurgia, principalmente devido a alterações na coagulação e no sistema fibrinolítico. No entanto, para corrigir a perda sanguínea e o choque hemorrágico, esses pacientes são rotineiramente submetidos à transfusão de produtos sanguíneos que, como já bem documentado na literatura, não são isentos de complicações, tais como o aumento da taxa de transmissão de doenças infecciosas, o aumento de uma resposta imune potencialmente ameaçadora e o aumento de lesão pulmonar aguda e de infecções pós-operatórias.<sup>1,2</sup> Além disso, alguns estudos relataram uma associação independente entre a transfusão de sangue e o aumento do risco de recorrência do câncer.<sup>3,4</sup>

Autores argumentaram que as células cancerígenas aumentam a atividade fibrinolítica com a expressão em sua superfície celular do ativador do plasminogênio tecidual, do ativador do plasminogênio tipo uroquinase e do inibidor do ativador do plasminogênio tipo 1.<sup>5</sup> Nesse contexto, uma vez que o sangramento durante cirurgias oncológicas pode

ser grave, os antifibrinolíticos (especialmente o ácido tranexâmico – TXA) administrados no período perioperatório demonstraram eficácia na redução da perda sanguínea e da necessidade de transfusão de sangue alogênico em cirurgias cardíacas,<sup>6</sup> urológicas<sup>7-9</sup> e ortopédicas,<sup>10,11</sup> bem como em transplantes hepáticos.<sup>12</sup> Em uma revisão sistemática com mais de 10.000 pacientes submetidos a diferentes tipos de cirurgias, sugeriu-se que a administração de TXA conseguiu reduzir a necessidade de transfusão de sangue em 38%.<sup>13</sup>

Os únicos antifibrinolíticos comumente usados são o TXA e o ácido epsilon-aminocaproico (Epsilon-Aminocaproic Acid – EACA). A aprotinina tem sido usada como agente poupador de sangue em cirurgias, mas, devido à evidência de um aumento do risco de complicações cardiovasculares e mortalidade, atualmente o seu uso é bastante restrito.<sup>14</sup> O TXA é um derivado sintético do aminoácido lisina que exerce seus efeitos antifibrinolíticos através do bloqueio reversível do sítio de ligação à lisina na molécula do plasminogênio; o TXA é 6-10 vezes mais poderoso do que o Eaca e tem uma meia-vida mais longa. Porém, o Eaca combina-se com o plasminogênio e a plasmina livre e impede que as enzimas fibrinolíticas se liguem aos resíduos de lisina presentes na molécula de fibrinogênio. Alguns estudos demonstraram que o Eaca também inibe a ativação de plasminogênio

pró-uroquinase induzida pela plasmina e previne a degradação dos receptores glicoproteína Ib, preserva assim a função das plaquetas.<sup>5,15</sup>

Alguns estudos relataram que os pacientes com tumor maligno apresentam uma probabilidade maior de desenvolver trombose devido a fatores de risco, tais como produção de células cancerígenas pró-coagulantes, fator tecidual, terapias antiangiogênicas, aumento da contagem de plaquetas pré-quimioterapia, agentes estimulantes da eritropoiese, aumento do D-dímero, estágio avançado da doença e localização do tumor (pâncreas, estômago, bexiga, cérebro, pulmão, ginecológico e hematológico).<sup>16-19</sup> Embora os pacientes cirúrgicos e oncológicos apresentem alto risco de complicações tromboembólicas no período perioperatório, com incidência de 5-10%,<sup>20,21</sup> o risco de trombose não foi um problema clínico significativo nessa população.<sup>22,23</sup>

As pessoas com câncer apresentam tendência ao sangramento devido a várias condições específicas da própria doença. A angiogênese e a neovascularização podem ser exacerbadas, particularmente em tumores com disseminação generalizada e volumosos como o câncer de ovário avançado.<sup>24,25</sup> Também pode haver sangramento secundário à perda de fatores hemostáticos no espaço extravascular, hipoproteinemia, redução dos fatores de coagulação, disfunção plaquetária ou aumento da fibrinólise.<sup>26</sup> Estudos relataram associações entre o câncer de ovário e a hiperfibrinólise como resultado de níveis elevados de D-dímero e outros produtos de degradação da fibrina e redução da antitrombina III. Essas alterações na coagulação parecem ser mais pronunciadas em pessoas com estágio avançado da doença.<sup>27,28</sup>

É essencial documentar a segurança do agente antifibrinolítico porque ele bloqueia a quebra da fibrina, impede a ligação do complexo ativador tecidual plasminogênio-plasmina, facilita assim a formação do coágulo.<sup>29</sup> Esse mecanismo despertou preocupações sobre a possibilidade de aumentar os eventos tromboembólicos em uma população que tem fatores pró-coagulantes.

Embora a eficácia da administração de antifibrinolíticos no período perioperatório de várias cirurgias já esteja bem documentada na literatura, há poucos estudos que avaliaram o uso desses fármacos em cirurgias de câncer e o risco de complicações como tromboembolismo. Portanto, nos propusemos a pesquisar nesta revisão sistemática a segurança e os benefícios dos antifibrinolíticos nessa população.

## Métodos

Este estudo de revisão sistemática e metanálise foi feito de acordo com os métodos do Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions.<sup>30</sup>

## Critérios de elegibilidade

Ensaio clínico randômico que avaliaram o uso de antifibrinolíticos (TXA ou EACA) em pacientes de ambos os sexos ( $\geq 18$  anos) submetidos à cirurgia oncológica, cujo desfecho primário tenha sido a análise de eventos tromboembólicos. Cirurgia oncológica é definida como um procedimento cirúrgico em paciente com neoplasia em qualquer órgão que tenha como tratamento a cirurgia para fins curativos ou não.

Estudos que incluíram outro método além da terapia antifibrinolítica intravenosa e o usaram nos grupos ativo e controle foram elegíveis para triagem.

Estudos que avaliaram a eficácia e/ou segurança do antifibrinolítico com os seguintes parâmetros:

- Tromboembolismo venoso documentado por um teste objetivo (ultrassonografia, absorção de fibrinogênio ou venografia de trombose venosa profunda, escaneamento pulmonar ventilação-perfusão, angiografia pulmonar ou tomografia computadorizada em espiral para embolia pulmonar ou trombose arterial [infarto do miocárdio, acidente vascular cerebral ou isquemia de membros]).
- Volume total estimado de perda de sangue (mL).
- Necessidade de transfusão de sangue.

## Tipos de medidas de resultado

### Resultados primários

Incidência de eventos tromboembólicos arteriais (p. ex.: trombose arterial, infarto do miocárdio, acidente vascular cerebral).

Incidência de eventos tromboembólicos venosos (p. ex.: trombose venosa, embolia pulmonar).

### Resultados secundários

Perda de sangue estimada.

Necessidade de transfusão de sangue.

## Estratégia de busca

Uma pesquisa foi feita no PubMed, Ovid, Medline, Embase, Ebsco e no Cochrane Central Register of Controlled Trial (Central).

As seguintes palavras-chave foram usadas em inglês: "neoplasias" OR "oncologia cirúrgica" AND "agentes antifibrinolíticos" OR "agentes antifibrinolíticos" AND "ensaio clínico" OR "ensaios clínicos como tópico" OR "ensaio clínico" AND "seres humanos" AND Clinical Trial. A pesquisa começou a partir da primeira data recuperável de cada banco de dados de 2 de agosto de 2017 a 31 de outubro de 2018. Artigos escritos em todos os idiomas foram pesquisados.

## Coleta e análise de dados

### Seleção de estudos

Antes de examinar os estudos selecionados para possível inclusão, um formulário de coleta de dados foi desenvolvido. Todos os títulos e resumos recuperados por busca eletrônica para um banco de dados de gerenciamento (EndNote) foram baixados e os estudos duplicados foram removidos. Três revisores (AMS, GMNG e JCRN) examinaram separadamente as referências restantes e avaliaram a elegibilidade das publicações selecionadas. As pesquisas que claramente não atendiam aos critérios de elegibilidade foram excluídas. O risco de viés foi avaliado de acordo com o Oxford Center for Evidence-Based Medicine. Cópias completas dos textos potencialmente relevantes foram obtidas. Ensaio clínico, metanálises, relatos de casos, coorte e revisões foram

avaliados. Desses, os ensaios clínicos com nível satisfatório de evidência foram selecionados. Qualquer desacordo foi resolvido discutindo-se as observações dos testes ou, quando necessário, um quarto revisor foi consultado. Registramos o processo de seleção com detalhes suficientes para construir um fluxograma e “Características dos estudos excluídos”.

### Extração e manejo dos dados

Dois revisores (AMS e JCRN) analisaram separadamente as características e os resultados dos dados dos estudos listados em um formulário de coleta de dados pré-pilotado, bem como os detalhes do método experimental e as características dos participantes e das intervenções. Qualquer desacordo foi resolvido por meio de discussão ou, quando necessário, envolveu uma terceira pessoa. Os dados foram transferidos para o programa de computador Review Manager Versão 5.3 (RevMan). Copenhague: Nordic Cochrane Center, The Cochrane Collaboration, 2014. Os revisores analisaram novamente se os dados foram inseridos corretamente, compararam os dados apresentados na revisão sistemática com os relatórios do estudo. Um terceiro revisor (GMNG) verificou as características de precisão no estudo após o relatório-teste. Os autores dos estudos selecionados não foram contatados para confirmar a precisão dos dados extraídos e/ou fornecer informações ou esclarecimentos ausentes. Quando mais de um grupo de tratamento ativo foi comparado a um único grupo controle (p. ex.: estudos com doses variáveis), os grupos experimentais foram combinados e depois comparados coletivamente com o grupo controle.

### Análise estatística

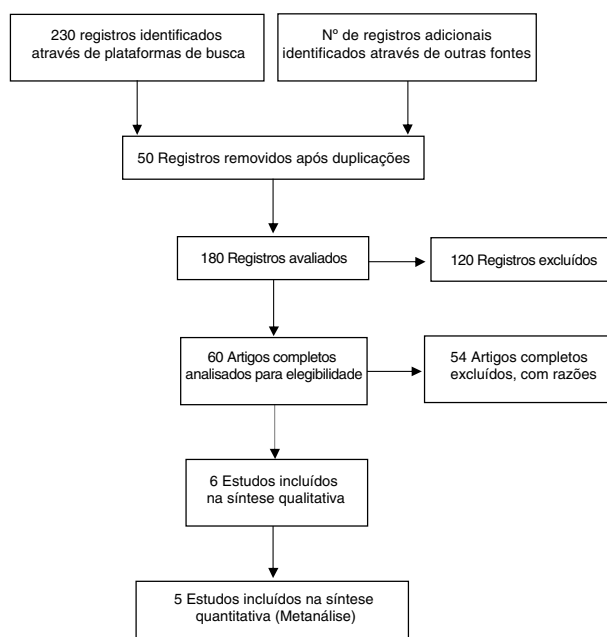
A análise estatística dos dados coletados foi feita com o programa RevMan 5.3. A hipótese nula foi descartada quando o valor de  $p$  foi inferior a 0,05. Para os resultados dicotômicos foram calculadas as razões de chance de Mantel-Haenzel (*odds ratio* – OR) com intervalos de confiança (IC) de 95%. Os resultados contínuos foram expressos em diferença de média (DM).

Os resultados para heterogeneidade ( $I^2$ ) foram testados e considerados significativos quando  $I^2 > 50\%$  para um valor de  $p < 0,05$ , de acordo com os métodos desenvolvidos por DerSimonian e Laird.<sup>31</sup> O modelo de efeitos fixos foi usado quando não havia evidência de heterogeneidade entre os estudos, mas quando houve alguma evidência de heterogeneidade o modelo de efeitos aleatórios foi usado para a metanálise. OR e IC de 95% foram calculados para cada estudo e apresentados em gráficos de floresta. Quando possível, a avaliação foi individual para cada grupo, calcularam-se OR e IC de 95% para cada comparação. Avaliamos a heterogeneidade entre os estudos com a estatística  $I^2$ . O viés de publicação foi avaliado com o gráfico em funil.

## Resultados

### Estudos incluídos

Na pesquisa bibliográfica inicial, 230 publicações foram identificadas. Após a classificação dos títulos, resumos e avaliação detalhada, cinco estudos clínicos randômicos



**Figura 1** Fluxograma do processo de busca, triagem e exclusão de estudos.

(ECRs) foram selecionados para inclusão na síntese quantitativa, conforme detalhado no algoritmo de rastreamento (fig. 1). Os cinco estudos incluídos<sup>5,9,25,32,33</sup> totalizavam 838 pacientes, foram publicados entre 2006 e 2016 e todos usaram um placebo como comparador (tabela 1).

### Avaliação de qualidade

Cinco artigos que compararam diretamente os períodos intraoperatório e pós-operatório, eventos tromboembólicos, perda de sangue e necessidade de transfusão sanguínea, com e sem administração de TXA ou EACA, em pacientes submetidos a cirurgias oncológicas foram incluídos nesta metanálise. Não foram encontrados artigos com aprotinina. O tamanho da amostra desses estudos variou de 100 a 219. O TXA estava presente em todos os estudos, mas o EACA apenas em um. Os cinco estudos relataram adequação tanto na geração de sequência quanto na ocultação de alocação. O grau de risco foi avaliado considerando vários fatores, inclusive a geração de sequência aleatória, a ocultação de alocação, a cegueira, o relatório seletivo e outros possíveis vieses, bem como a graduação de qualidade da evidência (Grade).<sup>34</sup> A tabela 2 mostra o resumo dos resultados.

Os resultados para viés de publicação foram avaliados e mostrados nas figuras 2 e 3. O estudo conduzido por Amar et al.<sup>35</sup> foi excluído porque os pesquisadores não avaliaram complicações tromboembólicas entre os grupos, de acordo com as características dos estudos excluídos.

### Efeitos da intervenção

#### Eventos tromboembólicos

Não houve evidência de diferença quanto à incidência de eventos tromboembólicos com a administração do ácido

**Tabela 1** Características dos estudos incluídos

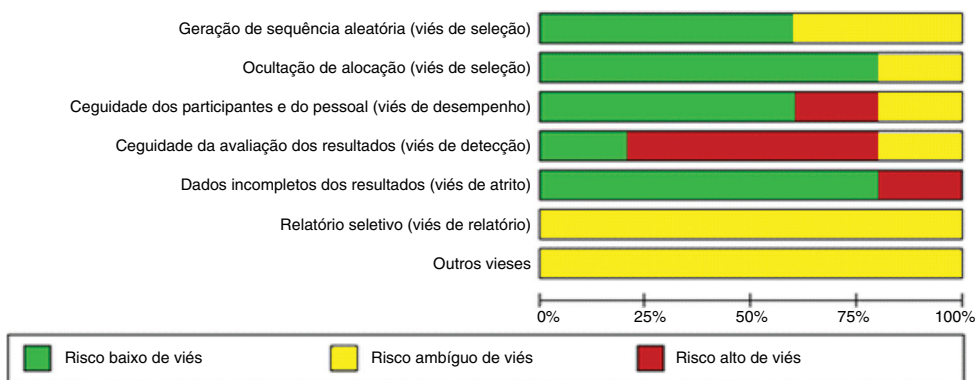
Estudos	Tamanho da amostra	Neoplasias	Dose	Perda sanguínea intraoperatória (mL)		Perda sanguínea em 24h (mL)		Unidade/taxa de transfusão de hemácias (%)		Tromboembolismo arterial e venoso	
				Cirurgia	TXA	TXA	Placebo	TXA	Placebo	TXA	Placebo
Crescenti (2011)	200	Próstata	500 mg antes da cirurgia e 250 mg.h <sup>-1</sup> até sutura da pele	1103 ± 500,8	1335 ± 686,5			22/39	37/67	2	3
Celebi (2006)	105	Colo do útero	10 mg.kg <sup>-1</sup> antes da cirurgia			270 ± 40	390 ± 35			0	0
Lundin (2014)	100	Ovário	15 mg.kg <sup>-1</sup> antes da cirurgia	520 (-772 a 3351)	730 (23-3855)			0,76 ± 1,45/15	1,06 ± 1,49/22	2	5
Kulkami (2016)	219	Cabeça e pescoço	10 mg.kg <sup>-1</sup> antes da cirurgia	750 (600-1000)	780 (150- 2600)	1000 (735-1250)	1110 (850- 1467)	22	27	0	0
Wu (2006)	214	Fígado	500 mg antes da cirurgia e 250 mg 6/6h por 3 dias	300 (30- 2100)	600 (40- 3410)			0	17	0	0

**Tabela 2** Resumo dos resultados

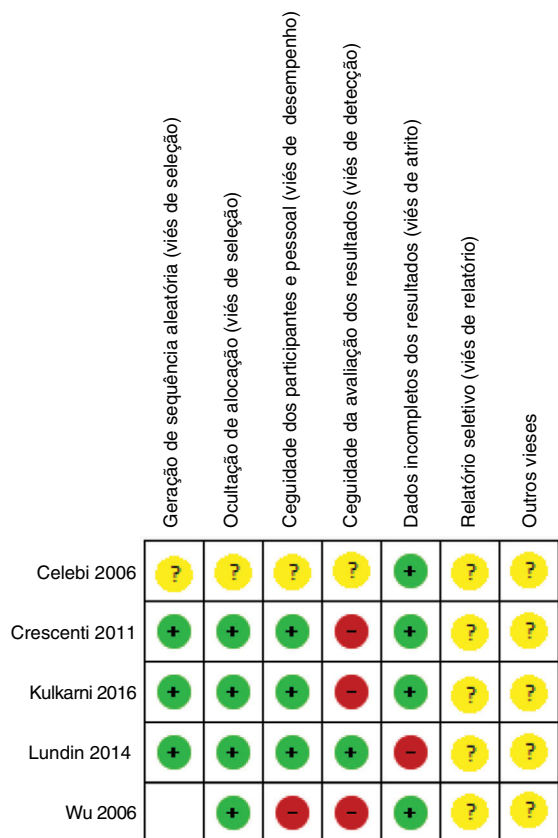
Desfecho	Qualidade da evidência							Efeito estimado (IC 95%)	Qualidade (Grau)
	Design do estudo	Nº de participantes (estudos)	Risco de viés	Inconsistência	Obscuridade	Imprecisão	Viés de publicação		
Eventos tromboembólicos	ECR	838 (5 estudos)	Grande risco de viés, rebaixar um nível	Heterogeneidade baixa	Não parece ser um problema	Existe alguma imprecisão: poucos eventos	Assimetria observada no gráfico em funil	OR: 0,36 (0,11–1,19)	⊕⊕OO Baixo
Perda sanguínea total estimada	ECR	838 (5 estudos)	Grande risco de viés, rebaixar um nível	Heterogeneidade substancial	Não parece ser um problema	Existe alguma imprecisão: poucos eventos e amplos intervalos de confiança	Assimetria observada no gráfico em funil	DM: -135,79 (-179,50 a -92,08)	⊕⊕OO Baixo
Necessidade de transfusão de sangue	ECR	838 (5 estudos)	Grande risco de viés, rebaixar um nível	Heterogeneidade substancial	Não parece ser um problema	Existe alguma imprecisão: poucos eventos	Assimetria observada no gráfico em funil	OR = 0,45 (0,32–0,65)	⊕⊕OO Baixo

DM: diferença média; ECR: estudo clínico randômico; IC: intervalo de confiança; OR: *odds ratio*.

Grade de evidência: alta qualidade, o efeito verdadeiro está próximo ao efeito estimado; qualidade moderada, o efeito verdadeiro pode estar próximo ao efeito estimado, mas existe a possibilidade de ser substancialmente diferente; baixa qualidade, o efeito verdadeiro pode ser substancialmente diferente do efeito estimado; baixíssima qualidade, o efeito verdadeiro tende a ser substancialmente diferente do efeito estimado.



**Figura 2** Resumo dos riscos de viés: revisão dos julgamentos dos autores sobre cada item de risco de viés expresso em porcentagem para todos os estudos incluídos.



**Figura 3** Resumo dos riscos de viés: revisão dos julgamentos dos autores sobre cada item de risco de viés expresso em porcentagem para todos os estudos incluídos.

tranexâmico comparado ao placebo (OR = 0,36; IC 95%: 0,11-1,19;  $p = 0,09$ ;  $I^2 = 0\%$ ) (fig. 4).

**Perda total de sangue estimada**

**Ácido tranexâmico vs. placebo**

O uso de ácido tranexâmico foi associado a uma redução significativa da perda total de sangue no perioperatório comparado ao placebo (DM = -135,79; IC 95%: -179,50 a -92,08;  $p < 0,00001$ ). A heterogeneidade de ( $I^2 = 68\%$ ) foi estatisticamente significativa ( $p = 0,01$ ) (fig. 5).

**Necessidade de transfusão de sangue**

**Ácido tranexâmico vs. placebo**

O uso de ácido tranexâmico foi associado a uma redução significativa da necessidade de transfusão de sangue comparado ao placebo (OR = 0,45; IC 95%: 0,32-0,65;  $p < 0,00001$ ;  $I^2 = 60\%$ ) (fig. 6).

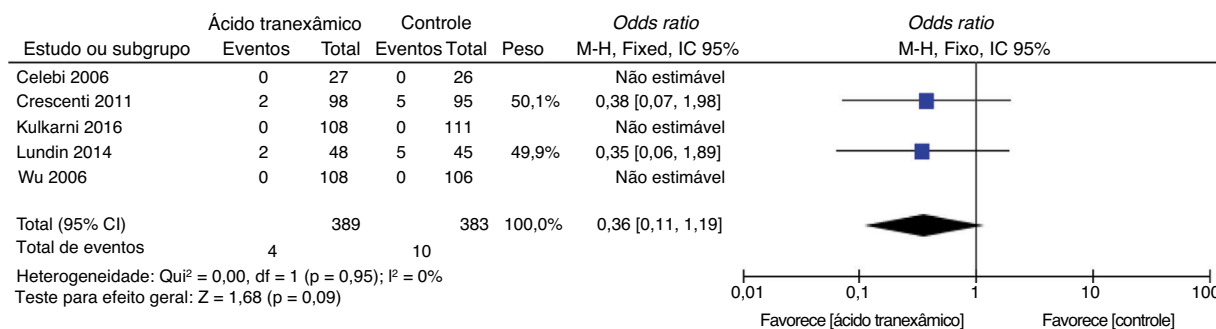
**Discussão**

Este estudo investigou a administração de antifibrinolíticos em cirurgias oncológicas em cinco ensaios clínicos randômicos, com 838 pacientes, e a associação desses medicamentos na redução da perda sanguínea, transfusão de sangue e eventos tromboembólicos. Porém, houve necessidade de uma metanálise para fornecer evidências científicas relacionadas a esse tipo de cirurgia. Há um estudo no qual os autores abordaram apenas cirurgias oncológicas ginecológicas, reforçam a necessidade de mais estudos sobre esse tema.<sup>36</sup>

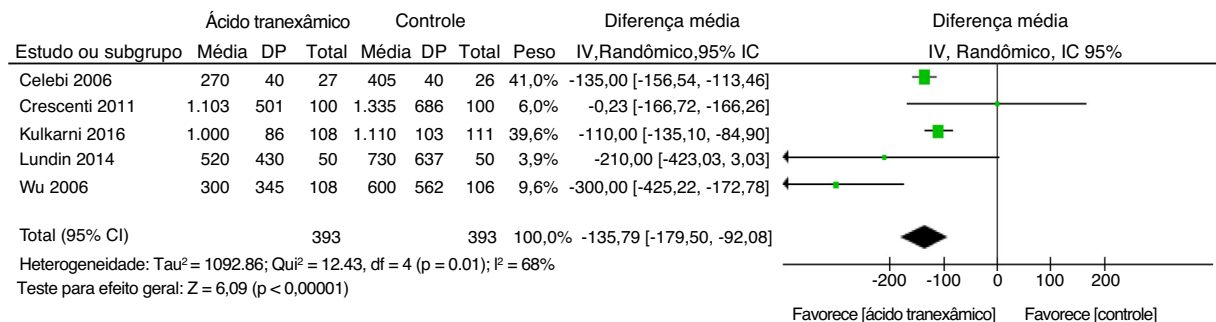
Esta metanálise não encontrou significância estatística na incidência de eventos tromboembólicos (OR = 0,36; IC 95%: 0,11-1,19) quando o TXA foi comparado ao placebo nos cinco ECRs. De forma semelhante, Zaid et al.<sup>7</sup> não mostraram aumento do risco de complicações tromboembólicas em uma coorte de 200 pacientes submetidos à prostatectomia radical com TXA e acompanhados por seis meses. Gupta et al.<sup>37</sup> também não descobriram aumento do risco de complicações tromboembólicas com a administração profilática de TXA no intraoperatório em cirurgia radical.

Nesta revisão, observamos uma redução significativa da perda de sangue (DM: -135,79; IC 95%: -179,50 a -92,08) e da necessidade de transfusão de sangue (OR = 0,45; IC 95%: 0,32-0,65) nos pacientes que receberam TXA comparados aos que receberam placebo. De acordo com nossos resultados, Wu et al.<sup>32</sup> relataram em um ECR com 214 pacientes que, nas ressecções de tumores hepáticos, a perda de sangue e a necessidade de transfusão no período perioperatório foram significativamente reduzidas no grupo TXA comparado ao placebo.

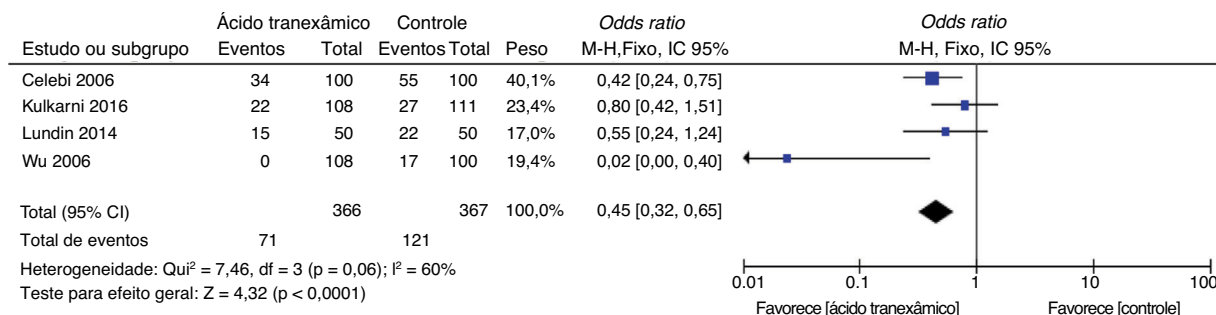
Em uma metanálise recente, semelhante aos nossos achados, os autores relataram que a administração de anti-fibrinolíticos não esteve associada ao aumento do risco de



**Figura 4** Gráfico em floresta para comparação: 1ª análise da comparação do ácido tranexâmico versus placebo em complicações tromboembólicas.



**Figura 5** Gráfico em floresta para comparação: 2ª análise da comparação do ácido tranexâmico versus placebo na perda sanguínea total estimada.



**Figura 6** Gráfico em floresta para comparação: 3ª análise da comparação do ácido tranexâmico versus placebo na necessidade de transfusão de sangue.

tromboembolismo venoso e que era eficaz para reduzir a perda sanguínea e a necessidade de transfusão.<sup>38</sup>

Kietpeerakool et al.<sup>16</sup> corroboraram esta revisão e evidenciaram em metanálise que avaliou pacientes com câncer de ovário avançado submetidas à cirurgia citoredutora que o TXA esteve associado a uma redução significativa da perda sanguínea. Por outro lado, em discordância com este estudo, esses autores não evidenciaram diferença significativa na necessidade de transfusão de sangue entre os grupos. Além disso, em um estudo controlado randômico, os autores não observaram diferença significativa na perda sanguínea durante cirurgias ortopédicas em pacientes com câncer que recebiam antifibrinolíticos.<sup>35</sup>

Apesar da inclusão de apenas ensaios clínicos randômicos para aumentar a qualidade desta análise, existem algumas limitações, tais como o pequeno número de amostras e a quantidade significativa de heterogeneidade entre vários resultados. As variações na população estudada, o

tipo de cirurgia, a metodologia e as diferentes doses entre os diferentes estudos podem explicar a heterogeneidade. Outro fator é que a análise dos eventos hemorrágicos e tromboembólicos variou nas pesquisas, o que pode interferir no resultado. Além disso, o tromboembolismo foi avaliado apenas quando havia alguma evidência clínica, o que pode ter subestimado a frequência dessa complicação. Portanto, os dados precisam ser avaliados com cautela, pois esses parâmetros geralmente requerem estudos maiores. Mais estudos clínicos randômicos são necessários para reforçar a confirmação dos resultados desta metanálise.

Esta metanálise não encontrou evidências de que a administração de antifibrinolíticos a pacientes submetidos à cirurgia oncológica aumente o risco de complicações tromboembólicas, mas sugere que é eficaz para reduzir a perda sanguínea total no perioperatório e a necessidade de transfusão de sangue.



## Conflitos de interesse

Os autores declaram não haver conflitos de interesse.

## Referências

- Alter HJ, Klein HG. The hazards of blood transfusion in historical perspective. *Blood*. 2008;112:2617–26.
- Amer K, Rehman S, Amer K, et al. Efficacy and safety of tranexamic acid in orthopedic fracture surgery: a meta-analysis and systematic literature review. *J Orthop Trauma*. 2017;31:520–5.
- De Oliveira GS Jr, Schink JC, Buoy C, et al. The association between allogeneic perioperative blood transfusion on tumour recurrence and survival in patients with advanced ovarian cancer. *Transfus Med*. 2012;22:97–103.
- Schiergens TS, Rentsch M, Kasperek MS, et al. Impact of perioperative allogeneic red blood cell transfusion on recurrence and overall survival after resection of colorectal liver metastases. *Dis Colon Rectum*. 2015;58:74–82.
- Kulkarni AP, Chaukar DA, Patil VP, et al. Does tranexamic acid reduce blood loss during head and neck cancer surgery. *Indian J Anaesth*. 2016;60:19–24.
- Andreassen JJ. Pharmacologic methods to reduce postoperative bleeding in adult cardiac surgery. A mini-review. *Curr Pharm Des*. 2013;19:3992–5.
- Zaid HB, Yang DY, Tollefson MK, et al. Efficacy and safety of intraoperative tranexamic acid infusion for reducing blood transfusion during open radical cystectomy. *Urology*. 2016;92:57–62.
- Rannikko A, Pétas A, Taari K. Tranexamic acid in control of primary hemorrhage during transurethral prostatectomy. *Urology*. 2004;64:955–8.
- Crescenti A, Borghi G, Bignami E, et al. Intraoperative use of tranexamic acid to reduce transfusion rate in patients undergoing radical retropubic prostatectomy: double blind, randomised, placebo controlled trial. *BMJ*. 2011;343:d5701.
- Kim C, Park SS-H, Davey JR. Tranexamic acid for the prevention and management of orthopedic surgical hemorrhage: current evidence. *J Blood Med*. 2015;6:239–44.
- Alshryda S, Sarda P, Sukeik M, et al. Tranexamic acid in total knee replacement: a systematic review and meta-analysis. *J Bone Joint Surg Br*. 2011;93:1577–85.
- Badenoch A, Sharma A, Gower S, et al. The effectiveness and safety of tranexamic acid in orthotopic liver transplantation clinical practice: a propensity score matched cohort study. *Transplantation*. 2017;101:1658–65.
- Ker K, Edwards P, Perel P, et al. Effect of tranexamic acid on surgical bleeding: systematic review and cumulative meta-analysis. *BMJ*. 2012;344:e3054.
- Henry DA, Carless PA, Moxey AJ, et al. Antifibrinolytic use for minimising perioperative allogeneic blood transfusion. *Cochrane Database Syst Rev*. 2011:CD001886.
- Mannucci PM, Levi M. Prevention and treatment of major blood loss. *N Engl J Med*. 2007;356:2301–11.
- Modrau II, Iversen LL, Thorlacius-Ussing OO. Hemostatic alterations in patients with benign and malignant colorectal disease during major abdominal surgery. *Thromb Res*. 2001;104:309–15.
- Sud R, Khorana AA. Cancer-associated thrombosis: risk factors, candidate biomarkers and a risk model. *Thromb Res*. 2009;123:518–21.
- Blom JW, Doggen CJ, Osanto S, et al. Malignancies, prothrombotic mutations, and the risk of venous thrombosis. *JAMA*. 2005;293:715–22.
- Prandoni P, Falanga A, Piccioli A. Cancer and venous thromboembolism. *Lancet Oncol*. 2005;6:401–10.
- Wang JK, Boorjian SA, Frank I, et al. Non-O blood type is associated with an increased risk of venous thromboembolism after radical cystectomy. *Urology*. 2014;83:140–5.
- Sun AJ, Djaladat H, Schuckman A, et al. Venous thromboembolism following radical cystectomy: significant predictors, comparison of different anticoagulants and timing of events. *J Urol*. 2015;193:565–9.
- Molenaar IQ, Warnaar N, Groen H, et al. Efficacy and safety of antifibrinolytic drugs in liver transplantation: a systematic review and meta-analysis. *Am J Transplant*. 2007;7:185–94.
- Levy JH, Koster A, Quinones QJ, et al. Antifibrinolytic therapy and perioperative considerations. *Anesthesiology*. 2018;128:657–70.
- Obaji S, Alikhan R, Rayment R, et al. Unclassified bleeding disorders: outcome of haemostatic challenges following tranexamic acid and/or desmopressin. *Haemophilia*. 2016;22:285–91.
- Lundin ES, Johansson T, Zachrisson H, et al. Single-dose tranexamic acid in advanced ovarian cancer surgery reduces blood loss and transfusions: double-blind placebo-controlled randomized multicenter study. *Acta Obstet Gynecol Scand*. 2014;93:335–44.
- Kvolik S, Jukic M, Matijevic M, et al. An overview of coagulation disorders in cancer patients. *Surg Oncol*. 2010;19:e33–46.
- Gadducci A, Baicchi U, Marrai R, et al. Pretreatment plasma levels of fibrinogen-A (FPA) D-dimer (DD), and von Willebrand factor (vWF) in patients with ovarian carcinoma. *Gynecol Oncol*. 1994;53:352–6.
- Koh SC, Khalil R, Lim FK, et al. The association between fibrinogen, vonWillebrand Factor, antithrombin III, and D-dimer levels and survival outcome by 36 months from ovarian cancer. *Clin Appl Thromb Hemost*. 2006;12:3–8.
- Sitalakshmi S, Rameshkumar K, Damodar P. Significance of haemostatic markers in ovarian carcinoma. *Indian J Med Paediatr Oncol*. 2008;29:6–10.
- Higgins JPT, Green S. *Cochrane handbook for systematic reviews of interventions*. Version 333 5.1.0 The Cochrane Collaboration; 2011. Disponível em: [https://training.cochrane.org/handbook\[atualização 03/2011\]](https://training.cochrane.org/handbook[atualização%2003/2011]).
- DerSimonian R, Laird N. Meta-analysis in clinical trials. *Control Clin Trials*. 1986;7:177–88.
- Wu CC, Ho WM, Cheng SB, et al. Perioperative parenteral tranexamic acid in liver tumor resection: a prospective randomized trial toward a “blood transfusion”-free hepatectomy. *Ann Surg*. 2006;243:173–80.
- Celebi N, Celebioglu B, Selcuk M, et al. The role of antifibrinolytic agents in gynecologic cancer surgery. *Saudi Med J*. 2006;27:637–41.
- Ryan R, Hill S. How to GRADE the quality of the evidence. *Cochrane Consumers and Communication Group*. Disponível em: <http://cccrg.cochrane.org/author-resources>. Version 3.0 Dezembro 2016.
- Amar D, Grant FM, Zhang H, et al. Antifibrinolytic therapy and perioperative blood loss in cancer patients undergoing major orthopedic surgery. *Anesthesiology*. 2003;98:337–42.
- Kietpeerakool C, Supoken A, Laopaiboon M, et al. Effectiveness of tranexamic acid in reducing blood loss during cytoreductive surgery for advanced ovarian cancer. *Cochrane Database Syst Rev*. 2016. CD011732.
- Gupta K, Rastogi B, Krishan A, et al. The prophylactic role of tranexamic acid to reduce loss blood during radical surgery: a prospective study. *Anesth Essays Res*. 2012;6:70–3.
- Montroy J, Fergusson NA, Hutton B, et al. The safety and efficacy of lysine analogues in cancer patients: a systematic review and meta-analysis. *Transfus Med Rev*. 2017;31:141–8.