



UNIVERSIDADE FEDERAL DA FRONTEIRA SUL

CAMPUS PASSO FUNDO

CURSO DE MEDICINA

LUANA CLÁUDIA MÂNICA

O USO DE ÁCIDO TRANEXÂMICO NO TRAUMA, EM AMBIENTE PRÉ-HOSPITALAR:

UMA REVISÃO SISTEMÁTICA DE LITERATURA

PASSO FUNDO, RS

2018

LUANA CLÁUDIA MÂNICA

**O USO DE ÁCIDO TRANEXÂMICO NO TRAUMA, EM AMBIENTE PRÉ-HOSPITALAR:
UMA REVISÃO SISTEMÁTICA DE LITERATURA**

Trabalho de conclusão de curso de graduação,
apresentado como requisito para obtenção de grau de
Bacharel em Medicina na Universidade Federal da
Fronteira Sul.

Orientador Prof. Doutor Jorge Marcante Carlotto

Co-orientadora Prof^a. Doutora Ivana Lindemann

PASSO FUNDO, RS

2018

Bibliotecas da Universidade Federal da Fronteira Sul - UFFS

Mânica, Luana Cláudia

O uso de ácido tranexâmico no trauma, em ambiente pré-hospitalar: uma revisão sistemática de literatura / Luana Cláudia Mânica. -- 2018.

47 f.:il.

Orientador: Doutor Jorge Roberto Marcante Carlotto.

Co-orientadora: Doutora Ivana Loraine Lindemann.

Trabalho de Conclusão de Curso (Graduação) - Universidade Federal da Fronteira Sul, Curso de Medicina, Passo Fundo, RS , 2018.

1. Prevenção de coagulopatia pós-traumática. 2. Uso de ácido tranexâmico no trauma. I. Carlotto, Jorge Roberto Marcante, orient. II. Lindemann, Ivana Loraine, co-orient. III. Universidade Federal da Fronteira Sul. IV. Título.

LUANA CLÁUDIA MÂNICA

**O USO DE ÁCIDO TRANEXÂMICO NO TRAUMA, EM AMBIENTE PRÉ-
HOSPITALAR: UMA REVISÃO SISTEMÁTICA DE LITERATURA**

Trabalho de Conclusão de Curso de Graduação apresentado como requisito para a obtenção de grau de bacharel em Medicina pela Universidade Federal da Fronteira Sul.

Orientador: professor Dr. Jorge Roberto Marcante Carlotto.

Co-orientadora: professora Dra. Ivana Loraine Lindemann.

Este trabalho de conclusão de curso foi defendido em: 19 / 11 / 2018.

BANCA EXAMINADORA

Prof. Dr Jorge Roberto Marcante Carlotto

Prof. Msc. Darlan Martins Lara

Yuri Peruffo MD.

AGRADECIMENTOS

Agradeço, primeiramente, aos meus pais, pelo incentivo e apoio incondicional durante a jornada da formação médica.

Ao meu amor e futuro colega de profissão, agradeço por compartilharmos as inseguranças, as decepções e conquistas vividas até aqui e pelos desafios que virão.

Ao meu orientador, profissional que admiro e me espelho, agradeço pelo aconselhamento e comprometimento com a realização deste trabalho.

A todos os professores e colegas que contribuem com minha formação, compartilhando seus conhecimentos e experiências e, que são um dos pilares fundamentais para a concretização desde trabalho e também de minha formação médica, agradeço imensamente.

Agradeço também à Universidade Federal da Fronteira Sul e sua equipe de funcionários, por realizarem serviços, que muitas vezes passam despercebidos, mas que são de extrema importância para a formação de profissionais qualificados.

“Medicina de Emergência: a especialidade que invade os 15 minutos mais interessantes de todas as outras especialidades”.

(SANDBERG, Best Evidence in Emergency Medicine Conference, 2014)

RESUMO

Este volume de trabalho de conclusão de curso é composto de projeto de pesquisa, relatório de pesquisa, artigo científico e anexos. O trabalho a seguir foi orientado pelo professor Dr. Jorge Roberto Marcante Carlotto e co-orientado pela professora Dra. Ivana Loraine Lindemann e foi realizado de agosto de 2017 a novembro de 2018, como método avaliativo das disciplinas de Trabalho de Conclusão de Curso (TCC) I e TCC II, realizadas no nono e no décimo primeiro semestre de faculdade, respectivamente, sendo que na primeira o projeto de pesquisa foi realizado.

Durante o TCC II foi realizada busca e seleção de artigos em bases de dados *on-line* e após, a análise e extração de dados, para examinar a efetividade do uso de ácido tranexâmico em ambiente pré-hospitalar na prevenção da coagulopatia pós-traumática.

O artigo, resultado da pesquisa, é uma revisão sistemática de literatura. O projeto segue as normas da ABNT e o manual da Universidade Federal da Fronteira Sul. O artigo segue as normas da revista da Associação Médica do Rio Grande do Sul e conta com sua própria estruturação: resumo, introdução, metodologia, resultados, discussão, conclusão e referências.

ABSTRACT

This volume of course completion work consists of research project, research report, scientific article, appendices and attachments. The following work was guided by Professor Jorge Roberto Marcante Carlotto and co-oriented by Professor Ivana Loraine Lindemann and was conducted from August 2017 to November 2018, as an evaluation method of the Course Completion Work (CCW) I and CCW II, held in the ninth and eleventh semester of college, the first of which was the research project.

During the TCC II, we performed a search and selection of articles in online databases and after data analysis and extraction to examine the effectiveness of the use of tranexamic acid in the prehospital environment in the prevention of posttraumatic coagulopathy.

The article, the result of the research, is a systematic literature review. The article follows the norms of the Medical Association of Rio Grande do Sul and has its own structure: abstract, introduction, methodology, results, discussion, conclusion and references.

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO	11
2 DESENVOLVIMENTO	12
2.1 PROJETO DE PESQUISA	12
2.1.1 Resumo.....	12
2.1.2 Tema.....	12
2.1.3 Problema	12
2.1.4 Hipótese.....	13
2.1.5 Objetivos	13
2.1.5.1 Objetivo Geral.....	13
2.1.5.2 Objetivos Específicos	13
2.1.6 Justificativa	13
2.1.7 Referencial teórico	14
2.1.8 Metodologia	16
2.1.8.1 Tipo de estudo	16
2.1.8.2 Questão da pesquisa	17
2.1.8.3 Estratégia de busca.....	17
2.1.8.4 Critérios de inclusão.....	17
2.1.8.5 Critérios de exclusão	18
2.1.8.6 Seleção das publicações	18
2.1.8.7 Avaliação metodológica da qualidade dos estudos incluídos.....	18
2.1.8.8 Extração e análise dos dados	18
2.1.9 RECURSOS	19
2.1.10 CRONOGRAMA	19
2.1.11 REFERÊNCIAS	20
2.2 RELATÓRIO	22
3 ARTIGO CIENTÍFICO.....	23
4 APÊNDICES.....	37

Apêndice 1 - FICHA DE TRIAGEM DO ESTUDO	37
Apêndice 2 - AVALIAÇÃO METODOLÓGICA DO ESTUDO.....	38
5 ANEXOS.....	40
Anexo 1	40

1 INTRODUÇÃO

O trauma é o principal causador de morbimortalidade na população entre 1 ano até a quinta década de vida, sendo responsável por uma importante perda de anos de vida e de incapacidade precoces. Quando associado à coagulopatia traumática, as chances de desfecho para morte e incapacidade, praticamente, duplicam. Com isso, é imprescindível encontrar meios para otimizar o manejo de vítimas de trauma, concentrando-se também na existência da coagulopatia induzida por trauma (BINZ, 2015).

Nesse contexto, foi publicado em 2010 o *Clinical Randomisation of an Antifibrinolytic in Significant Haemorrhage 2 (CRASH-2)*, que demonstrou que a administração intravenosa de ácido tranexâmico (TXA) diminuiu significativamente a mortalidade em pacientes vítimas de trauma com hemorragia. Após o lançamento de seus resultados animadores, o principal protocolo de tratamento em trauma do mundo mudou, para incluir administração de TXA (YAMAKAWA, 2017).

O TXA é um derivado sintético do aminoácido lisina, e inibe a fibrinólise, bloqueando a interação do plasminogênio e da plasmina com a fibrina. Historicamente, o TXA é comumente utilizado para reduzir a perda de sangue em situações perioperatórias e alterações relacionadas à menstruação. No entanto, recentemente, atraiu atenção para uso clínico no campo de trauma (YAMAKAWA, 2017).

Desse modo, as estratégias atuais de tratamento do choque hemorrágico têm como objetivo, além do controle rápido do sangramento e da restauração da perfusão, a abordagem precoce da coagulopatia. Posto que, reconhecidamente, a administração excessiva de cristaloides provoca efeitos deletérios (CARREIRO, 2014), é importante estudar o tratamento precoce da coagulopatia induzida por trauma. Nessa circunstância, o TXA surge como uma possibilidade promissora.

2 DESENVOLVIMENTO

2.1 PROJETO DE PESQUISA

2.1.1 Resumo

Sabe-se que o trauma é tema muito importante na saúde pública pois, os pacientes, vítimas de trauma, que cursam com choque hemorrágico e posterior coagulopatia, têm um risco de óbito de até 45%. Além disso, esses pacientes, na maioria dos casos são jovens e economicamente ativos, o que gera um impacto econômico importante para o Estado. Os primeiros estudos que avaliaram o uso do ácido tranexâmico no trauma datam de 8 anos atrás, o que demonstra a imensa gama de conhecimentos a serem explorados neste campo. Este projeto tem como objetivo revisar os principais artigos relacionados à coagulopatia pós-traumática, gerada por choque hemorrágico e os benefícios do ácido tranexâmico, que é uma droga antifibrinolítica, como profilaxia para instalação da coagulopatia ainda em ambiente pré-hospitalar. Através de uma revisão sistemática de literatura, baseada em dados colhidos em estudos do tipo ensaio clínico, sem restrição de data de publicação, tamanho da amostra, em idioma inglês, que incluam pacientes vítimas de trauma, nos quais foi administrado o ácido tranexâmico em ambiente pré-hospitalar. Assim, o trabalho é justificado pela falta de consenso sobre tempo ideal para administração do ácido tranexâmico e pelo impacto do trauma na saúde pública. Espera-se encontrar relação entre melhores desfechos e pacientes que receberam o ácido tranexâmico em ambiente pré-hospitalar, no que diz respeito a diminuição da mortalidade e a diminuição do volume de cristaloides e hemocomponentes necessários na reposição volêmica.

2.1.2 Tema

O uso do ácido tranexâmico no trauma em ambiente pré-hospitalar.

2.1.3 Problema

Na última década foi publicado um importante estudo com ênfase no tratamento da coagulopatia pós-traumática aguda. O estudo baseou-se nos diferentes desfechos entre pacientes que receberam TXA após trauma e aqueles que não receberam.

A partir de então, centros ao redor do mundo passaram a reproduzir pequenos estudos semelhantes. Contudo, ainda não há consenso no uso dessas novas informações, sobretudo em ambiente pré-hospitalar. Assim pergunta-se: existem evidências suficientes na literatura para embasar esta conduta?

2.1.4 Hipótese

Conforme a literatura disponível, a utilização do TXA precocemente, ainda em ambiente pré-hospitalar, aumenta em 5% a sobrevivência de pacientes em choque hemorrágico traumático.

2.1.5 Objetivos

2.1.5.1 Objetivo Geral

Revisar publicações de ensaios clínicos randomizados quanto ao benefício do uso precoce do TXA, em pacientes vítimas de choque hemorrágico traumático, em ambiente pré-hospitalar.

2.1.5.2 Objetivos Específicos

- Aprofundar o estudo da resposta metabólica ao trauma.
- Encontrar relação entre o tempo de administração do TXA e a taxa de mortalidade das vítimas.
- Revisar resultados do uso do TXA, quanto à necessidade de infusão de hemocomponentes, nos pacientes que receberam a droga.

2.1.6 Justificativa

O trauma é a principal causa de morte e incapacidade na população mundial entre 1 e 44 anos de idade. Levando em consideração apenas os casos de morte por homicídio e acidente em transporte terrestre, em 2013 – último ano com dados disponíveis no DATASUS – no Brasil,

ocorreram cerca de 90mil mortes nesta população, além de uma parcela ainda maior de vítimas com longos períodos de hospitalização e com sequelas de saúde permanentes (BRASIL, 2013).

Dessa maneira, o trauma deve ser visto também como um problema importante de saúde pública, já que as vítimas são, principalmente, pessoas jovens e economicamente ativas, que passam a utilizar excessivamente os recursos de saúde governamentais e deixam de contribuir com impostos.

Com isso, é notável que a otimização do manejo de pacientes vítimas de trauma grave deve ser prioridade e, sabendo-se que a principal causa das mortes e sequelas traumáticas é o choque hemorrágico e a má perfusão tecidual, o controle da hemorragia é imprescindível no tratamento das vítimas.

Nesse contexto, surgem estudos que passam a preocupar-se não só com a reposição volêmica nos pacientes chocados, mas também com a coagulopatia induzida pelo trauma. Assim, os primeiros estudos da coagulopatia no trauma foram embasados no uso do ácido tranexâmico como profilaxia para instalação da coagulopatia.

Portanto, o ponto central deste trabalho será identificar se a utilização do TXA em ambiente pré-hospitalar é benéfica, reduzindo taxas de mortalidade nos pacientes com quadro de coagulopatia induzida por trauma, a partir de resultados de estudos disponíveis na literatura.

2.1.7 Referencial teórico

Coagulopatia é o colapso do sangue em produzir hemostasia apropriada em resposta a uma lesão tecidual. Este colapso pode ser também chamado de “sangramento não-cirúrgico ou microvascular”. Em condições normais de hemostasia este processo envolve, resumidamente, três etapas essenciais:

- 1- a ligação do fator VII ao fator tecidual, que é exposto durante a lesão vascular, originando o complexo “Fator tecidual/Fator VII ativado” que inicia a cascata da coagulação;
- 2- a ativação de plaquetas e fatores de coagulação com consequente produção de rede de fibrina; e
- 3- a ativação da via da fibrinólise que previne a formação de coagulação excessiva.

Assim, o desenvolvimento da coagulopatia do trauma é resultado da combinação de vários fatores associados, entre eles se destacam: redução na quantidade absoluta de fatores de

coagulação e plaquetas pela própria perda hemorrágica, consumo de plaquetas e fatores de coagulação pelo aumento do consumo, redução relativa de fatores de coagulação e plaquetas pela reposição volêmica, acidose metabólica pela infusão excessiva de soro fisiológico – o que diminui a atividade dos fatores de coagulação – e, hipotermia – que reduz a atividade enzimática das sereases, relacionadas com a função plaquetárias (NASCIMENTO JR., 2007).

Dessa maneira, nota-se que a própria reposição volêmica com fluidos pode acarretar alterações na coagulação e, quando instalada a coagulopatia, índices de mortalidade que alcançam 45% chamam atenção. Além da coagulopatia, a reposição volêmica agressiva é capaz de causar acidose metabólica e hipotermia e juntas, essas três complicações formam a “*Lethal triad*” (Tríade Letal), resultando em taxas acentuadas de morte (NASCIMENTO JR., 2007).

Atualmente, a maioria dos centros especializados no tratamento das vítimas de trauma adota as recomendações do “Advanced Trauma Life Support - ATLS®” do “*American College of Surgeons – ACS*”, como rotina de atendimento. E, baseado no ATLS, é notável a preocupação com reposição volêmica, que é ajustada conforme a dimensão da hemorragia. A classificação clínica da gravidade do choque hemorrágico varia desde as classes I e II de choque (classe I até 15% e II de 15 a 30% da volemia total), onde o grau de sangramento geralmente é corrigido apenas com a reposição de cristaloides (2-4 litros de ringer lactato ou soro fisiológico inicialmente), até as classes III e IV de choque (classe III de 30 a 40% e IV mais de 40% da volemia total), que requerem não só a reposição de fluidos, mas também a transfusão sanguínea. Contudo, uma das principais novidades da décima edição do ATLS foi a recomendação de utilizar o TXA em pacientes com quadro de hemorragia grave, em até 3 horas após o trauma (AMERICAN COLLEGE OF SURGEONS, 2018).

Essa mudança no ATLS corroborou com as pesquisas mais recentes que demonstraram que a coagulopatia, associada à reposição volêmica agressiva é capaz de gerar um círculo vicioso, em que a administração de fluidos é seguida por sangramento – devido ao consumo de fatores de coagulação e plaquetas pela própria hemorragia e à diluição excessiva do sangue, que é resultado da expansão volêmica –, hipotensão e necessidade de nova administração de fluidos, caracterizando o chamado “*Blood Vicious Cycle*” (Ciclo Vicioso do Sangramento) que ainda desafia cirurgiões e intensivistas, devido à dificuldade de ser “quebrado” e de ser instituída uma reposição volêmica adequada, que garanta uma boa perfusão dos órgãos, sem diluir excessivamente o sangue, e piorar a hemorragia (CALLUM, 2016).

Tal fato foi respaldado por um estudo que avaliou pacientes traumatizados, que receberam fluido no departamento de emergência e concluiu que a ressuscitação cristalóide de mais de 1,5L aumentou de maneira independente a mortalidade. Sabe-se que pacientes

gravemente feridos chegam com coagulopatia já estabelecida, no departamento de emergência, dificultando o manejo e, por conseguinte, aumentando as taxas de mortalidade. Por esse motivo, há interesse crescente na avaliação do uso pré-hospitalar do TXA, já que, no hospital, o paciente demora, cerca de 8 horas para receber a medicação (AMERICAN COLLEGE OF SURGEONS, 2018) e, assim, parece não responder adequadamente ao tratamento.

Finalmente, nos Estados Unidos da América (EUA), assim como no Brasil, a lesão traumática é a principal causa de morte entre indivíduos jovens e a repercussão econômica resultante do trauma é substancial. Em 2010, nos EUA os custos associados à lesão traumática não intencional excederam US \$ 113 bilhões, incluindo custos associados aos cuidados médicos e ao afastamento do trabalho (KIRKPATRICK, 2012). Assim, observa-se que esses números são capazes de traduzir a necessidade imediata que os programas de saúde em todo o mundo têm de promover mudanças tanto no quesito da prevenção do trauma, quanto das melhorias no manejo de pacientes com trauma instituído.

2.1.8 Metodologia

2.1.8.1 Tipo de estudo

Trata-se de uma revisão sistemática de literatura que terá como guia, o protocolo PRISMA (*Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses*) (MOHER, 2009) e, como fonte de dados, artigos científicos que relatem resultados de ensaios clínicos referentes ao uso de TXA no choque hemorrágico traumático em ambiente pré-hospitalar. A questão norteadora da pesquisa terá como base a estratégia conhecida pelo acrônimo PICO: população (P), intervenção (I), comparação (C), objetivo/desfecho (O) (BRASIL, 2012), cujos componentes são apresentados na Figura I. Com isso, o resultado esperado (desfecho primário) será a diminuição da mortalidade relacionada à coagulopatia no choque hemorrágico traumático e, o desfecho secundário, a diminuição da necessidade de transfusão de hemocomponentes nesse grupo de pacientes.

Figura I. Estratégia PICO.

População	Pacientes que apresentaram lesões traumáticas.
Intervenção	Administração de TXA, em qualquer via e dose após trauma.
Comparação	Quando houver, pacientes que receberam TXA intra-hospitalar ou que não receberam a droga.
Objetivo	Verificar mortalidade e necessidade de infusão de hemocomponentes em pacientes com coagulopatia pós-traumática.

Fonte: elaborado pelo autor, 2017.

2.1.8.2 Questão da pesquisa

A utilização do TXA em pacientes vítimas de choque hemorrágico traumático, no ambiente pré-hospitalar, é capaz de reduzir mortalidade relacionada à coagulopatia?

2.1.8.3 Estratégia de busca

A busca será realizada nas bases de dados *on-line* MEDLINE via PubMed, ScienceDirect, Cochrane Library e Scielo, a pesquisa será baseada nos descritores disponíveis no MeSH para *trauma*, *hemorrhagic shock*, *tranexamic acid*, *prehospital* e *mortality*, que serão combinados dentro de cada termo com o conector OR e entre os termos com o conector AND. Para localizar os ensaios clínicos será adicionado o filtro sugerido pelas diretrizes metodológicas de elaboração de revisão sistemática de ensaios clínicos do Ministério da Saúde (BUEHLER, 2012). As referências presentes nos artigos identificados pela estratégia de busca também serão consultadas e procuradas manualmente a fim de se somarem ao trabalho e à revisão da literatura. Esse padrão poderá sofrer alterações conforme as especificidades de cada base de dados pesquisada.

2.1.8.4 Critérios de inclusão

Os critérios de inclusão serão: estudos do tipo ensaio clínico, sem restrição de data de publicação, tamanho da amostra, no idioma inglês, que incluam pacientes vítimas de trauma, nos quais foi administrado o TXA em ambiente pré-hospitalar, que estejam disponíveis na íntegra gratuitamente, ou aqueles que os pesquisadores tenham acesso pela plataforma COMMUT ou mediante solicitação direta aos autores.

2.1.8.5 Critérios de exclusão

Serão excluídos estudos realizados com animais e publicações tais como: estudos observacionais, série de casos, casos-controles, revisões de literatura simples, dissertações, teses, editoriais e diretrizes clínicas. Quando a pesquisa encontrar artigo repetido, ele será incluído apenas uma vez, os demais serão excluídos.

2.1.8.6 Seleção das publicações

Dois revisores farão, separadamente, a busca e a leitura dos títulos e resumos a fim de identificar somente os estudos que preencham corretamente os critérios de inclusão. Posteriormente, será realizada a busca e a leitura na íntegra dos artigos, de forma independente, para assegurar os critérios metodológicos da revisão sistemática. Em caso de desacordo entre os dois revisores, em qualquer uma das etapas, um terceiro será consultado.

2.1.8.7 Avaliação metodológica da qualidade dos estudos incluídos

Para avaliação da qualidade metodológica dos estudos incluídos, será utilizada a escala Jadad, que avalia e classifica cinco tópicos específicos, conforme as questões da Figura II, com pontuação final variando de 0 a 5, sendo que estudos com pontuação menor que três são classificados como de baixa qualidade e estudos com pontuação maior ou igual a três de alta qualidade (JADAD *et al.*, 1996).

Figura II. Escala de Jadad

1a. O estudo foi descrito como aleatório (uso de palavras randômico, aleatório, randomização)?
1b. O método foi adequado?
2a. O estudo foi descrito como duplo-cego?
2b. O método foi adequado?
3. Houve descrição de perdas ou exclusões?

Fonte: elaborada pelo autor, 2017.

2.1.8.8 Extração e análise dos dados

Os estudos pré-selecionados pela busca, inicialmente, terão os dados inseridos em um formulário (Apêndice I) com os seguintes itens: identificação do estudo (título, revista, ano de publicação, volume, números e autores), tipo de estudo, objetivos e intervenção. Após esta triagem inicial, os estudos serão avaliados do ponto de vista metodológico, usando o formulário II (Apêndice II), contendo randomização, ocultação, número de pacientes, descrição da perda durante seguimento, critérios de inclusão e exclusão, intervenção nos grupos experimental e controle, análise de dados, avaliação de vieses e, por fim, resultados. Os dados serão extraídos, de forma independente, pelos revisores, e avaliados, através da escala de Jadad (JADAD, *et al.*, 1996). Posteriormente, os dados serão apresentados de forma descritiva e classificados de acordo com qualidade do estudo, os desfechos e complicações avaliados pelos estudos incluídos.

2.1.9 RECURSOS

Todos os recursos necessários para o desenvolvimento do projeto ficarão sob completa responsabilidade do autor sendo descritos a seguir no Figura II.

Figura II. Materiais e seus Custos

Item	Unidade	Quantidade	Custo Unitário	Custo Total
Canetas	Caixa com 10	1	R\$ 20,00	R\$ 20,00
Impressões	Impressões	300	R\$ 0,10	R\$ 30,00
Pastas	Pasta	5	R\$ 2,00	R\$ 10,00
Obtenção dos estudos	Indefinido	Indefinido	R\$ 0,00	R\$ 00,00
Total			R\$ 60,00	

Fonte: elaborado pelo autor, 2017.

2.1.10 CRONOGRAMA

O cronograma da revisão segue detalhado com as atividades propostas e seus respectivos prazos no Figura III.

Figura III. Cronograma da revisão

ETAPAS	2/18	3/18	4/18	5/18	6/18	7/18	8/18	9/18	10/18	11/18
Busca de artigos	X									
Seleção de artigos		X								
Reunião			X							
Extração de dados				X	X					
Análise de dados						X	X			
Correções								X		
Correções									X	
Divulgação de resultados										X

Fonte: elaborada pelo autor, 2017.

2.1.11 REFERÊNCIAS

AMERICAN COLLEGE OF SURGEONS. **ATLS – Advanced Trauma Life Support for Doctors**. 10. ed. Chicago: Committee on Trauma, 2018, 9 p.

BINZ, Sophia *et al.* CRASH-2 study of tranexamic acid to treat bleeding in trauma patients: a controversy fueled by science and social media. **Journal of blood transfusion**, v. 2015, p. 1-12, 2015.

BRASIL. Ministério da Saúde. Informação de Ministério da Saúde. Disponível em <<http://tabnet.datasus.gov.br/cgi/deftohtm.exe?idb2011/c09.def>> acesso em 25 nov. 2017.

BUEHLER, A. M. *et al.* Diretrizes metodológicas: elaboração de revisão sistemática e meta-análise de estudos diagnósticos de acurácia. Brasília: Ministério da Saúde.[sd]. Disponível em:<<http://200.214>>, v. 130, p. 1-96, 2012.

CALLUM, Jeannie L. **Bloody easy 4: blood transfusion, blood alternatives and transfusion reactions**: a guide to transfusion medicine. Toronto: ORBCoN, 2016.

CARREIRO, Paulo Roberto Lima. Hipotensão Permissiva no Trauma. **Revista Médica de Minas Gerais**, v. 24, n. 4, p 515-519, 2014.

HOLCOMB, John B. Methods for improved hemorrhage control. **Critical Care**, v. 8, n. 2, p. 57-60, 2004.

JADAD, Alejandro R. *et al.* Assessing the quality of reports of randomized clinical trials: is blinding necessary?. **Controlled clinical trials**, v. 17, n. 1, p. 1-12, 1996.

KIRKPATRICK, Andrew W. *et al.* Tranexamic acid effects in trauma patients with significant hemorrhage. **Journal of the American College of Surgeons**, v. 215, n. 3, p. 438-440, 2012.

MOHER, David *et al.* Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses: The PRISMA Statement. **PLoS Med**, v. 6, n. 7, jul. 2009.

NASCIMENTO JR., Bartolomeu; SCARPELINI, Sandro; RIZOLI, Sandro. Coagulopatia no trauma. **Medicina (Ribeirao Preto. Online)**, v. 40, n. 4, p. 509-517, 2007.

YAMAKAWA, Kazuma; KINOSHITA, Takahiro; NISHIDA, Takeshi. Tranexamic acid and trauma-induced coagulopathy. **Journal of Intensive Care**, v. 5, n. 1, p. 5, 2017.

ZEHTABCHI, Shahriar *et al.* Tranexamic acid in brain injury: devil in the detail. **The American journal of emergency medicine**, v. 33, n. 3, p. 458, 2015.

2.2 RELATÓRIO

Durante a execução deste projeto de pesquisa, algumas mudanças foram realizadas para adequar a metodologia proposta inicialmente com a realidade encontrada nas bases de dados.

Os termos buscadores foram reduzidos a “*trauma*”, “*tranexamic acid*” e “*prehospital*” pois, mostraram-se mais efetivos nos resultados de busca. Foi adicionada a base de dados *Clinical Trials* para abranger maior número de estudos. À busca por ensaios clínicos foram acrescentados série de casos, estudos de caso-controle, estudos observacionais retrospectivos e prospectivos, revisões sistemáticas e metanálises em virtude da carência de ensaios clínicos publicados com a temática proposta pelo projeto.

Todos os estudos selecionados na revisão sistemática foram avaliados metodologicamente pelo método *Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation* (GRADE). A qualidade metodológica dos estudos observacionais também foi avaliada pelo método *Risk of Bias in Non-Randomized Studies – of Interventions* (ROBINS-I).

O desfecho esperado anteriormente buscava redução nas taxas de mortalidade em pacientes com coagulopatia pós-traumática. Efetivamente, foram encontrados dados referentes a mortalidade absoluta, entre pacientes que receberam ácido tranexâmico no protocolo pré-hospitalar, intra-hospitalar e pacientes que não receberam a droga, sem especificar a causa da morte, por este motivo o desfecho está focado na mortalidade em números absolutos.

O cronograma realizado em 2018 não foi cumprido na íntegra, seguem as alterações: busca de artigos ocorreu em junho e julho, seleção de artigos em julho, extração de dados em agosto, análise de dados em setembro.

3 ARTIGO CIENTÍFICO

O uso de ácido tranexâmico no trauma, em ambiente pré-hospitalar: uma revisão sistemática de literatura.

Prevenção da coagulopatia pós-traumática.

Luana C. Mânica, lucah.manica@gmail.com, <http://lattes.cnpq.br/4862997150060575>.

Participou do planejamento do estudo, da seleção e análise dos artigos, da extração de dados, e da redação e discussão dos resultados.

Ivana L. Lindemann, ivana.lindemann@uffs.edu.br, <http://lattes.cnpq.br/9416473276181283>.

Participou do planejamento do estudo e revisão do manuscrito.

Geancarlos Grasselli, gean.grasselli@gmail.com, <http://lattes.cnpq.br/4146680996842960>

Participou da seleção e análise dos artigos.

Jorge R. M. Carlotto, jorgecarlotto@gmail.com, <http://lattes.cnpq.br/2078645255414285>

Participou do planejamento do estudo e da revisão do manuscrito.

Nada a declarar.

Autor responsável pela correspondência: Luana Cláudia Mânica

Endereço: Rua Tiradentes, 443B, ap 302, Centro, Passo Fundo – RS, CEP 99010-260.

E-mail: lucah.manica@gmail.com

Autor responsável pelos contatos pré-publicação: Luana Cláudia Mânica

Endereço: Rua Tiradentes, 443B, ap 302, Centro, Passo Fundo – RS, CEP 99010-260.

E-mail: lucah.manica@gmail.com

Telefone para contato: (54) 984325230

Total de palavras do texto: 2629

Total de palavras do resumo: 252

Número de figuras: 2

**USO DE ÁCIDO TRANEXÂMICO NO TRAUMA, EM AMBIENTE PRÉ-
HOSPITALAR:
UMA REVISÃO SISTEMÁTICA DE LITERATURA**

USE OF TRANEXAMIC ACID IN A PRE-HOSPITAL ENVIRONMENT IN TRAUMA:
A SYSTEMATIC REVIEW OF LITERATURE

Luana C. Mânica¹, Ivana Loraine Lindemann², Geancarlos Grasselli³, Jorge Roberto Marcante Carlotto⁴.¹

RESUMO

Hemorragia é a principal causa evitável de mortalidade associada ao trauma. Assim, intervenções que melhorem o prognóstico da hemorragia pré-hospitalar são necessárias. Em 2010, foi demonstrado que o ácido tranexâmico pode reduzir a mortalidade em pacientes com trauma, quando administrado no momento da admissão hospitalar e, os dados disponíveis sugerem que a administração precoce, confere máximo benefício. Pesquisas relativas à execução do ácido tranexâmico no atendimento ao trauma pré-hospitalar são escassas. Com isso, o objetivo deste estudo foi verificar se o uso do ácido tranexâmico no cenário pré-hospitalar é capaz de reduzir as taxas absolutas de mortalidade. **Método:** trata-se de uma revisão sistemática, realizada através de pesquisa nas bases de dados MEDLINE via PubMed, ScienceDirect, Scielo, Cochrane Library e Clinical Trials. Os termos buscados foram “*Tranexamic Acid*”, “*Trauma*” e “*prehospital*”. Foram selecionados ensaios clínicos, coortes e série de casos por dois revisores, seguindo padrão pré-estabelecido para inclusão e exclusão de artigos. **Resultados:** a pesquisa encontrou 2 ensaios clínicos em curso, 3 coortes e 1 série de casos. Apesar de todos os estudos tenderem para redução de mortalidade com uso de ácido tranexâmico pré-hospitalar, os resultados não foram estatisticamente significativos. **Conclusão:** a literatura disponível sobre o tema é restrita e de qualidade metodológica moderada a baixa, assim não se pode afirmar que o ácido tranexâmico tem real benefício na coagulopatia pós-traumática, quando administrado em ambiente pré-hospitalar. Não obstante, é possível que pesquisas futuras indiquem se a implementação de ácido tranexâmico nos

¹ Acadêmica de Medicina, na Universidade Federal da Fronteira Sul (UFFS).

² Co-orientadora: Doutora em Ciências da Saúde, pela Universidade Federal de Rio Grande (FURG).

³ Acadêmico de Medicina, na Universidade Federal da Fronteira Sul (UFFS).

⁴ Orientador: Doutor em Medicina, pela Universidade Federal de São Paulo (UNIFESP).

protocolos pré-hospitalares de atendimento à vítima de trauma configura um benefício importante.

Palavras-chave: Ácido tranexâmico. Pré-hospitalar. Trauma.

ABSTRACT

Hemorrhage is the leading preventable cause of trauma associated mortality. Thus, interventions that improve the prognosis of prehospital haemorrhage are necessary. In 2010, it was shown that tranexamic acid may reduce mortality in trauma patients when administered at the time of hospital admission, and available data suggest that early administration confer maximum benefit. Research on the execution of tranexamic acid in prehospital trauma care is scarce. Therefore, the objective of this study was to verify if the use of tranexamic acid in the prehospital setting is able to reduce absolute mortality rates. **Method:** This is a systematic review, carried out by searching the MEDLINE databases via PubMed, ScienceDirect, Scielo, Cochrane Library and Clinical Trials. The searched terms were "Tranexamic Acid", "Trauma" and "prehospital". Clinical trials, cohorts and case series were selected by two reviewers, following a pre-established standard for inclusion and exclusion of articles. **Results:** The survey found 2 ongoing clinical trials, 3 cohorts and 1 series of cases. Although all studies tended to reduce mortality using pre-hospital tranexamic acid, the results were not statistically significant. **Conclusion:** the available literature on the subject is restricted and of moderate to low methodological quality, so it can not be said that tranexamic acid has a real benefit in posttraumatic coagulopathy when administered in prehospital setting. Nonetheless, it is possible that future research will indicate whether the implementation of tranexamic acid in the prehospital care protocols of the trauma victim confers a significant benefit.

Keywords: Tranexamic acid. Pre-hospital. Trauma.

INTRODUÇÃO

Segundo a Organização Mundial de Saúde (OMS), a mortalidade por trauma na última década correspondeu a 9% de todas as causas de morte no mundo. Além disso, os traumas respondem também pela maioria das incapacitações permanentes. A maior parte dos traumas ocorre entre pessoas de 1 a 44 anos, ou seja, crianças, adolescentes e adultos jovens¹. Cerca de 25% dos pacientes com trauma desenvolvem coagulopatia aguda como complicação e até 40% vão a óbito por choque hemorrágico.²

Nessa conjuntura, a publicação do marco *Clinical Randomisation of an Antifibrinolytic in Significant Haemorrhage 2* (CRASH-2) em 2010, iniciou um movimento internacional para incluir o ácido tranexâmico (TXA) em protocolos de tratamento no trauma³. Por outro lado, tem sido enfatizada a necessidade de mais evidências para resolver as lacunas de conhecimento existentes, especialmente, para definir o perfil do paciente que deve receber o TXA e, qual é o tempo ideal para iniciar a droga com segurança.⁴

O TXA é uma droga que inibe, competitivamente, a conversão do plasminogênio na protease ativa, plasmina, inibindo a fibrinólise e, por conseguinte, quebra do coágulo. Essa descoberta, de 1962, resultou em centenas de estudos em pacientes cirúrgicos eletivos, nos quais o TXA mostrou reduzir a necessidade de transfusão sanguínea em cerca de um terço dos casos, embora sem benefício significativo de redução de mortalidade.⁵

Ainda assim, o TXA foi pouco utilizado e estudado no tratamento de traumatismos até a publicação do estudo CRASH-2, que envolveu 20.211 pacientes adultos, com trauma e risco de sangramento significativo, em 274 centros de trauma, em 40 países e, é o único estudo randomizado completo para uso do medicamento nessa população. No CRASH-2, em comparação com o placebo, o TXA administrado no prazo de 8 horas após a lesão reduziu a mortalidade por todas as causas em 28 dias de 16% para 14,5%, sem aumento aparente em eventos oclusivos vasculares.³

Após divulgação do primeiro “braço” do estudo CRASH-2, foi realizada nova análise das 1.063 mortes (35%), que resultaram diretamente de hemorragia, contabilizadas no estudo. Dessa forma, descobriu-se que o benefício de TXA foi maior quando administrado nas primeiras 3 horas (em 1 hora, risco relativo RR = 0,68; em 1-3 horas, RR= 0,79), mas, quando administrado mais do que 3 horas após a lesão, foi observado aumento inesperado e inexplicável de mortes devido a sangramento (RR= 1,44).⁶

Entretanto, os estudos existentes são focados no uso intra-hospitalar de TXA em pacientes com trauma. Atualmente, nas orientações europeias para a gestão de hemorragia grave

e coagulopatia pós-traumática, é recomendada a administração precoce de TXA para prevenir hemorragias⁷. Porém, até o momento, a prova da utilização do TXA em ambiente pré-hospitalar é discutível devido à carência de estudos controlados e randomizados, sobre o assunto.

Assim, pesquisar o uso pré-hospitalar do TXA é de extrema importância para que se possa criar um protocolo, incluindo o perfil hemodinâmico do paciente candidato a receber a droga, os riscos após a administração, a posologia e o tempo mínimo e máximo para a implementação da medida e, desse modo, evitar ao máximo as complicações decorrentes da hipovolemia e coagulopatia pós-traumática.⁴

Além disso, o TXA é um medicamento de baixo custo que, se reduzir comprovadamente complicações secundárias ao trauma, em ambiente pré-hospitalar, tende a diminuir os custos hospitalares com o paciente internado por trauma, como já foi demonstrado no estudo que fez a análise econômica do CRASH-2, sendo o terceiro “braço” do reconhecido ensaio clínico.⁸

MÉTODOS

A busca de artigos foi delineada pela estratégia PICO que é acrônimo de (P: população, I: intervenção, C: comparação, O: objetivos/desfechos), preconizada pelas Recomendações PRISMA (*Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses*)⁹.

- População: pacientes que apresentaram lesões traumáticas.
- Intervenção: administração de TXA pré-hospitalar, em qualquer dose e via após trauma.
- Comparação: quando houver, pacientes que receberam TXA intra-hospitalar ou, que não receberam TXA em nenhum momento.
- Objetivo (desfecho): redução em números absolutos na mortalidade em paciente que receberam TXA pré-hospitalar.

A revisão sistemática foi realizada nas bases de dados eletrônicas MEDLINE via PubMed, Cochrane Library, ScienceDirect, Scielo e Clinical Trials. Foram usadas as palavras-chave “*tranexamic acid*”, “*prehospital*”, “*trauma*”. Os descritores de assuntos médicos (MeSH) para termos utilizados foram (*prehospital* [all fields] (“*tranexamic acid*” [MeSH Terms] OR (“*tranexamic*” [all fields] AND “*acid*” [all fields]) AND (“*trauma*” [all fields])). Pesquisas adicionais foram realizadas usando listas de referência de estudos selecionados e de artigos de revisão para uma seleção de artigos relevantes.

Os critérios de inclusão foram (1) tipo de estudo – ensaio clínico, estudos observacionais, série de casos e revisões sistemáticas/metanálises, (2) idioma inglês, (3)

avaliação da mortalidade, com uso de ácido tranexâmico no cenário pré-hospitalar em lesão traumática, (4) pacientes de qualquer idade, gênero e etnia, (5) sem restrição de data de publicação. Estudos como relatos de casos, revisões de literatura simples, dissertações, teses e cartas ao editor foram excluídos.

O consenso sobre os critérios de inclusão/exclusão foi alcançado se o estudo forneceu a informação sobre a eficácia do TXA, quanto à taxa de mortalidade, na configuração pré-hospitalar em pacientes com lesão traumática. Portanto, mesmo os estudos com tamanhos de amostras menores, foram incluídos na avaliação.

Os títulos dos artigos de pesquisa, obtidos a partir das pesquisas de banco de dados iniciais, foram selecionados conforme o método pré-estabelecido de busca. Em seguida, os resumos e os textos completos foram lidos e avaliados de acordo com os critérios de inclusão para a seleção final. Os títulos, resumos e artigos de texto completo foram revisados, independentemente, por dois pesquisadores (LCM & GG). O acordo entre os revisores sobre a qualidade e elegibilidade dos artigos foi de 100%. Os dados extraídos incluíram autores, origem dos estudos, população de origem, configurações de estudo, ano de publicação, tamanho da amostra e taxa de mortalidade absoluta.

Foi utilizado o sistema *Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation* (GRADE)¹⁰ para avaliar a qualidade metodológica global de todos os estudos incluídos na revisão.

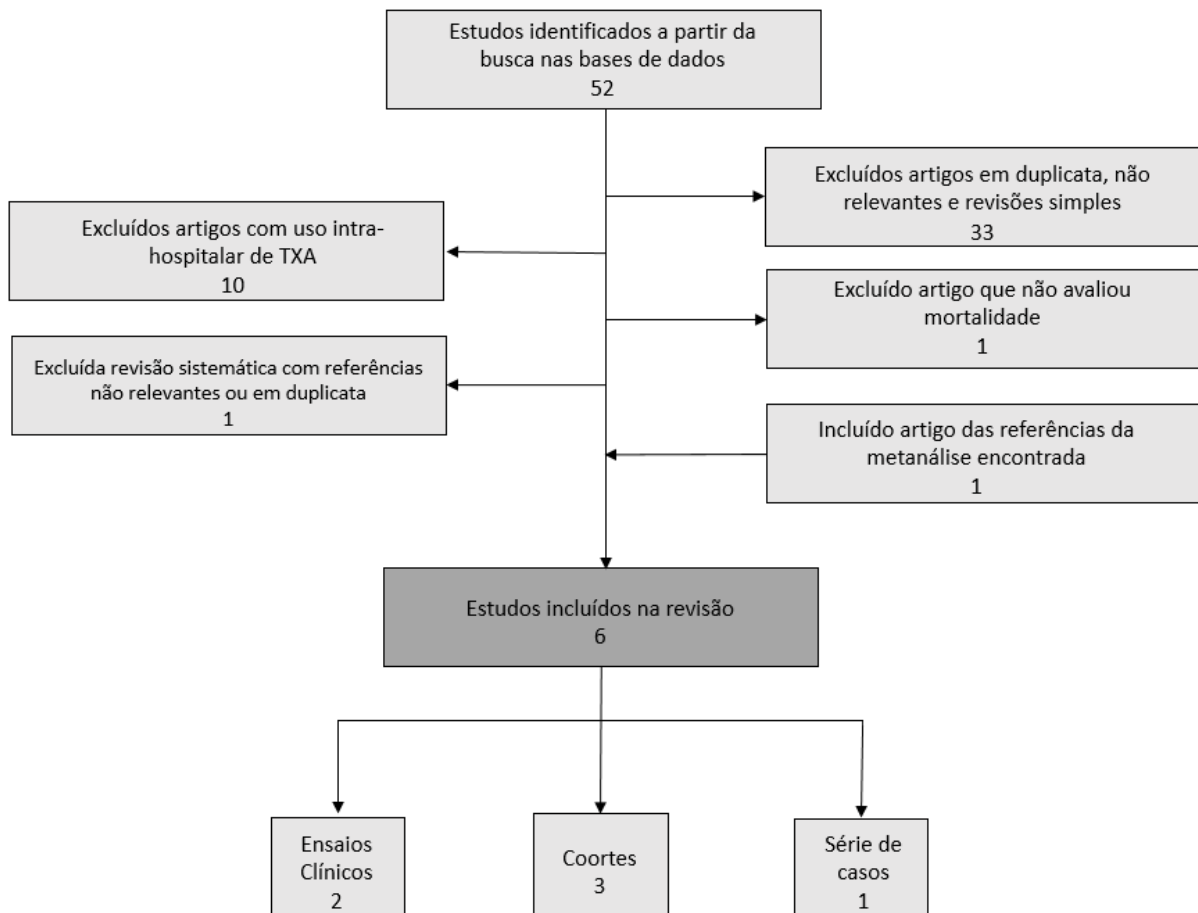
O método *Risk of Bias In Non-Randomized Studies – of Interventions* (ROBINS-I)¹¹ foi utilizado para avaliar a qualidade metodológica dos estudos observacionais incluídos (risco de viés, inconsistência e imprecisão).

RESULTADOS

A busca obteve 52 artigos, dos quais 33 eram não relevantes para o tema, ou duplicatas, ou artigos de revisão simples, que foram excluídos inicialmente. Os títulos relevantes e/ou resumos dos 19 artigos restantes foram submetidos à avaliação detalhada. Dez artigos foram eliminados pois, tratavam principalmente do uso intra-hospitalar do ácido tranexâmico. Uma série de casos foi excluída visto que, não avaliou desfecho de mortalidade. Uma revisão sistemática foi avaliada – da qual não foi incluído nenhum estudo das referências em razão de os relevantes estarem em duplicata. Uma metanálise, alimentou a presente revisão com 1 estudo de coorte, encontrado nas fontes de referência.

Finalmente, 6 estudos (ver Figura 2), sendo 2 ensaios clínicos randomizados em curso, 3 estudos de coorte e 1 série de casos cumpriram os critérios de inclusão e foram selecionados para esta revisão, conforme representado na Figura 1.

Figura 1. Fluxograma da busca de artigos.



Fonte: elaborada pelos autores, 2018.

O número total de pacientes reunidos nas 3 coortes somam 890, dos quais 458 estavam no grupo de intervenção e receberam a dose de 1g de TXA – conforme o protocolo estabelecido pelo estudo CRASH-2 –, em cenário pré-hospitalar e 432 no grupo controle, que receberam a droga intra-hospitalar ou, que não receberam.

O primeiro estudo foi observacional retrospectivo, de origem alemã e, utilizou bancos de dados de serviços de transporte de emergência aéreo alemães, identificando 268 pacientes que receberam TXA pré-hospitalar entre 2012 e 2014 e mais 5.507 pacientes que preencheriam critérios para recebê-lo. Assim a seleção dos controles foi baseada em um escore de propensão em receber TXA semelhante a um caso existente no grupo de intervenção, formando um grupo

controle, idêntico, com 268 pacientes. A mortalidade, nas primeiras 24h, foi significativamente menor na coorte de TXA (5,8% vs 12,4%, $p = 0,01$). Todavia, a mortalidade global hospitalar foi comparável entre os dois grupos ($p = 0,72$). O tempo médio para a morte foi significativamente maior no grupo de TXA (8,8 vs 3,6 dias).¹²

O segundo estudo, Cal-PAT, implementado nos Estados Unidos da América, foi uma coorte multicêntrica, prospectiva, com 253 vítimas de trauma, sendo 128 no grupo intervenção e 125 no controle. O protocolo de intervenção foi a administração de 1g de TXA no cenário pré-hospitalar. O grupo controle foi pareado com base na indicação clínica de TXA, mecanismo de lesão e escore de gravidade. Embora não tenha sido estatisticamente significativo, o grupo de intervenção pré-hospitalar tendeu para menor taxa de mortalidade em 24 horas (3,9% versus 7,2% para a intervenção e controle, respectivamente, $p = 0,25$), a taxa de mortalidade em 48 horas (6,3% versus 7,2% para intervenção e controle, respectivamente, $p = 0,76$), e a taxa de mortalidade em 28 dias (6,3% vs 10,4% para a intervenção e controle, respectivamente, $p = 0,23$). Não houve diferença significativa entre eventos adversos conhecidos e a administração de TXA no grupo de intervenção e controle. Observou-se uma redução na utilização total de produtos derivados de sangue após a administração de TXA (controle: 6,95 unidades; intervenção: 4,09 unidades; $p = 0,01$).¹³

O terceiro estudo foi uma coorte prospectiva, também estadunidense, realizada com 116 pacientes, sendo 62 pacientes no grupo de intervenção e 54 no grupo controle. Foram contabilizadas 13 mortes no grupo de intervenção e 14 no controle com ($p = 0,53$). Não houve diferença significativa entre o grupo de intervenção e o controle, quanto a mortalidade.¹⁴

O quarto estudo foi uma série de casos, com população militar, em Israel, que avaliou os resultados da administração de TXA pré-hospitalar em 40 pacientes, entre maio de 2011 e fevereiro de 2013. Foi relatada uma taxa de mortalidade de 17%, mas sem nenhum grupo de comparação. Curiosamente, 30% dos pacientes não tiveram indicação clara para administração do TXA baseado no protocolo definido pelo estudo e receberam mesmo assim. A mortalidade foi nula nos pacientes sem indicação de TXA vs 23% em pacientes com TXA indicado.¹⁵

Os dois ensaios clínicos randomizados, o PATCH-Trauma Study e o STAAMP estão em andamento, em fase de recrutamento de pacientes. O primeiro já tem amostra parcial de 667 pacientes e o segundo não tem a amostragem parcial divulgada. Ambos os estudos, pela qualidade do delineamento, possivelmente, indicarão o momento ideal para iniciar a droga antifibrinolítica no paciente vítima de choque hemorrágico traumático. Porém até o momento, ainda não existem prévias destes estudos disponíveis em plataformas de pesquisa gratuitas.^{[16,}

Figura 2. Tabela dos estudos encontrados

TÍTULO	AUTOR/ANO	DESENHO	INTERVENÇÃO	PAÍS	AMOSTRA	DESFECHO	A	B	C
Prehospital tranexamic acid administration during aeromedical transport after injury	Boudreau et al. 2018	Coorte prospectiva	Adm 1g TXA PH	EUA	116 Civis	Mort PH = IH	RM	N	2b
Prehospital administration of tranexamic acid in trauma patients	Wafaisade et al. 2016	Coorte retrospectiva	Adm TXA PH	Alemanha	516 Civis	Mort PH < IH ou NR	RB	N	2a
Cal-PAT	Neeki et al. 2017	Coorte prospectiva	Adm 1g TXA PH	EUA	258 Civis	Mort PH = IH	RB	N	2a
Tranexamic acid in the prehospital setting: Israel Defense Forces' initial experience	Lipsky et al. 2013	Série de casos	Adm 1g TXA PH	Israel	40 Militares	Não inferior	NA	NA	4c

Nota: A: risco de viés, B: inconsistências e imprecisões, C: classificação GRADE, TXA: ácido tranexâmico, PH: administração pré-hospitalar de TXA, IH: administração intra-hospitalar de TXA, NR: não receberam TXA, RB: risco baixo de viés, RM: risco moderado de viés, RS: sério risco de viés, N: sem inconsistências e imprecisão, Mort: mortalidade, NA: não se aplica

Fonte: elaborada pelos autores, 2018.

DISCUSSÃO

Dois ensaios clínicos em curso (STAAMP e PATCH-Trauma Study, ambos iniciados em 2014) estão analisando a eficácia do TXA no ambiente pré-hospitalar em pacientes com ferimentos graves e hemorragia. Estes ensaios clínicos surgem da carência de evidências robustas sobre o tema ^[16,17], visto que, inúmeras séries de casos e algumas coortes já avaliaram o uso de TXA no cenário pré-hospitalar, e demonstraram efeito benéfico no manejo do sangramento significativo em pacientes com trauma. ^[12,13,14,15]

Os estudos observacionais disponíveis que testaram o uso do TXA em ambiente pré-hospitalar no paciente vítima de hemorragia, são de qualidade moderada a baixa, alguns com risco moderado e outros com risco sério de viés. ^[12,13,14]

Os autores da publicação sobre coorte alemã relataram com bastante detalhamento as limitações do estudo. O primeiro viés está relacionado à análise retrospectiva, que é dependente de banco de dados, o qual se mostrou incompleto, sobretudo, quanto à morbidade dos pacientes após evacuação aérea. Também, não existia um protocolo para dose, via de administração e tempo exato para iniciar a droga no serviço de transporte aéreo de emergência. Outra limitação é a falta de especificidade quanto à causa da morte – por exemplo, hemorragia, morte cerebral –, sendo assim não se pode afirmar que a introdução do TXA esteve associada à mortalidade por hemorragia, em todos os casos. Porém, por se tratar de um estudo retrospectivo, o viés da falta de cegamento fica menos evidente pois, quando administraram o TXA, os médicos não sabiam que os resultados do uso serviriam como base de dados para estudo futuro. ¹²

O estudo Cal-PAT, da Califórnia, Estados Unidos da América, é uma coorte alimentada com dados prospectivos, a partir da criação de um protocolo com critérios clínicos, posologia e tempo de administração do TXA. Apesar de parear os grupos com maior equilíbrio, os médicos participantes do estudo não estavam cegados e sabiam que administraram o TXA, o que pode gerar viés no atendimento prestado. Ainda assim, os resultados sugerem que a administração pré-hospitalar TXA poderia, efetivamente, reduzir mortalidade nas primeiras 24h.¹³

No estudo conduzido em Ohio, Estados Unidos da América, a implementação de TXA no atendimento de emergência aéreo, foi realizado conforme protocolo para coorte prospectiva. Entretanto, o delineamento prospectivo, sem cegamento do médico, contribui para viés de atendimento, da mesma maneira que ocorreu com o estudo Cal-PAT. Além disso, apresenta também viés importante de pareamento pois, o TXA foi implementado apenas no serviço de transporte aeromédico e os controles foram recrutados também do transporte de emergência terrestre. Com isso, ocorre desequilíbrio entre os pares, pelo fato de que nos serviços aéreos existe autorização para hemotransusão durante transporte e no terrestre não há. Assim, pacientes transportados por via terrestre demoraram mais tempo para receber hemocomponentes quando necessário, o que pode ter interferido nos resultados.¹⁴

O estudo realizado em Israel apresenta um viés importante da própria configuração pois, não tem grupo controle. Além disso, apresenta uma amostragem pequena e restrita a homens jovens, em sua maioria. O protocolo de administração criado para o estudo era muito sensível, então, 40% dos pacientes que receberam o TXA não tinham indicação para tal, isso fez aumentar os níveis de sobrevivência no estudo. Por outro lado, não foram relatados eventos tromboembólicos em nenhum paciente que recebeu a droga, isto é, o uso indiscriminado de TXA em alguns casos, não gerou complicações secundárias. Está relatado também, que alguns pacientes que teriam preenchido critério para administração pré-hospitalar não receberam a droga, a despeito da sensibilidade do método. Ainda assim, um ponto favorável ao estudo é que a causa das mortes dos pacientes foi registrada. Morte por hemorragia, isoladamente, ocorreu em apenas 1 caso. Também foram apresentados dados sobre hemoglobina, hematócrito e contagem de plaquetas da chegada ao hospital, tempo de permanência em unidade de terapia intensiva e enfermaria. A mortalidade global foi de 17%, sem grupo de comparação.¹⁵

Do ponto de vista militar, é uma droga de interesse, já que a vítima de trauma militar, em geral, tem maior dificuldade para acessar o primeiro atendimento. Assim, medidas que evitem a coagulopatia por exsanguinação são uma estratégia válida.¹⁵

Por fim, é importante relatar que esta revisão tem limitações. Visto que, não conseguiu acessar informações preliminares dos ensaios clínicos em curso, e que o nível de evidência dos estudos utilizados na revisão é de GRADE intermediário a baixo, conforme Figura 2. Assim, com estudos desse nível de evidência, não é possível chegar a desfechos estatisticamente significativos no contexto da utilização pré-hospitalar do TXA e, conseqüentemente, conclusões definitivas.

CONCLUSÕES

Está claro que a literatura científica disponível até este momento, não é capaz de sustentar o uso de TXA no ambiente pré-hospitalar. Mas, é bastante plausível que essas lacunas no conhecimento, sejam preenchidas em um futuro breve. Ainda assim, os resultados dos artigos citados por esta revisão tenderam para diminuição da mortalidade quando empregaram o TXA na esfera pré-hospitalar. Além disso, o que suporta a utilização da droga nos protocolos de atendimento pré-hospitalar de trauma é o desfecho do CRASH-2, no qual os pacientes que receberam TXA na primeira hora tiveram o menor risco relativo de morte.⁶

Finalmente, é fundamental salientar que, a despeito de qualquer benefício farmacológico que o TXA possa trazer, os princípios básicos do atendimento pré-hospitalar devem ser respeitados sempre, incluindo os princípios do PreHospital Trauma Life Support (PHTLS) e o transporte rápido do paciente.

REFERÊNCIAS

- 1- Organização Mundial da Saúde. Lesões. Temas de saúde. Acesso em 20 de agosto de 2018: <http://www.who.int/topics/injuries/en/>.
- 2- Niles SE et al. Increased mortality associated with the early coagulopathy of trauma in combat casualties. *J Trauma*. 2008; 64(6): 1459-1465.
- 3- Shakur H et al. Effects of tranexamic acid on death, vascular occlusive events, and blood transfusion in trauma patients with significant haemorrhage (CRASH-2): a randomised, placebo-controlled trial. *Lancet*. 2010; 376(9734): 23-32.
- 4- Gruen LR, Jacobs IG, Reade MC. Trauma and tranexamic acid. Research is needed to determine how patient selection and intercurrent treatment affect safety and efficacy. *MJA*. 2013; 199(5): 310-311.

- 5- Sobrino J, Shafi S. Timing and causes of death after injuries. *Proceedings (Baylor University Medical Center)*. 2013; 26(2): 120-123.
- 6- Roberts I et al. The importance of early treatment with tranexamic acid in bleeding trauma patients: an exploratory analysis of the CRASH-2 randomised controlled trial. *Lancet*. 2011; 377(9771): 1096-1101.
- 7- Zickenrott V et al. Tranexamic acid in the German emergency medical service: A national survey. *Anaesthetist*. 2017; 66(4): 249-255.
- 8- Roberts I et al. The CRASH-2 trial: a randomized controlled trial and economic evaluation of the effects of tranexamic acid on death, vascular occlusive events and transfusion requirement in bleeding trauma patients. *Health Technol Assess*. 2013; 17(10): 1-79.
- 9- PRISMA – Transparent Reporting Of Systematic Reviews and Meta-analyses [Homepage na Internet]. PRISMA statement > Checklist [acesso em agosto de 2018]. Disponível em: <http://www.prisma-statement.org/PRISMAStatement/Checklist>.
- 10- Diretrizes metodológicas Sistema GRADE – manual de graduação da qualidade da evidência e força de recomendação para tomada de decisão em saúde [acesso em agosto de 2018]. Disponível em: http://bvsmms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/diretrizes_metodologicas_sistema_grade.pdf.
- 11- Cochrane Methods Bias [Homepage na Internet]. Resources > ROBINS-I [acesso em agosto de 2018]. Disponível em: <https://sites.google.com/site/riskofbiastool/welcome/home/current-version-of-robins-i/robins-i-tool-2016>.
- 12- Wafaisade A et al. Prehospital administration of tranexamic acid in trauma patients. *Crit Care*. 2016; 20(143): 1-9.
- 13- Neeky MM et al. Efficacy and Safety of Tranexamic Acid in Prehospital Traumatic Hemorrhagic Shock: Outcomes of the Cal-PAT Study. *Western Journal of Emergency Medicine*. 2017; 18(4): 673-683.
- 14- Boudreau RM et al. Prehospital tranexamic acid administration during aeromedical transport after injury. *Journal of Surgical Research*. 2018; 233: 132-138.
- 15- Lipsky AM et al. Tranexamic acid in the prehospital setting: Israel Defense Forces initial experience. *Injury*. 2014; 45(1): 66-70.
- 16- Gruen R. Pre-hospital Anti-fibrinolytics for Traumatic Coagulopathy and Haemorrhage (The PATCH Study). ClinicalTrials.gov. Identifier: NCT02187120. Acesso em: 20 de agosto de 2018. Disponível em: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02187120?term=NCT02187120&rank=1>.

17- Sperry J. Study of Tranexamic Acid During Air Medical Prehospital Transport Trial (STAAMP Trial) (STAAMP). ClinicalTrials.gov Identifier: NCT02086500. Acesso em: 09 de agosto de 2018. Disponível em: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT-02086500>.

4 APÊNDICES

Apêndice 1 - FICHA DE TRIAGEM DO ESTUDO

Revisor: () Luana Cláudia Mânica, () Geancarlos Grasselli, () Jorge Marcante Carlotto.

DATA: __/__/____ IDENTIFICAÇÃO DO ESTUDO identificação do estudo (título, revista, ano de publicação, volume, números e autores), tipo de estudo, objetivos e intervenção

Autores: _____

Título: _____

Revista: _____

Pontuação da revista: _____

Ano de publicação: _____ Volume: _____ Páginas: _____

Tipo de estudo: _____

Se aplicável, alocação adequada: () sim, () não

Intervenção:

Adequada para a pesquisa? () sim, () não, () indefinido

Observações: _____

Objetivos: _____

RESULTADO DA TRIAGEM INICIAL:

() INCLUÍDO () EXCLUÍDO () AVALIAÇÃO ADICIONAL

Apêndice 2 - AVALIAÇÃO METODOLÓGICA DO ESTUDO

Revisor: () Luana Cláudia Mânica, () Geancarlos Grasselli, () Jorge Marcante Carlotto.

DATA: __/__/____

Autor: _____ Ano: _____

Título: _____

MÉTODO

Randomizado? ()sim ()não

Descrição da randomização adequada? ()sim ()não

Resumo da descrição da randomização: _____

Avaliação cega dos desfechos clínicos primários? ()sim ()não

Ocultação foi adequada? ()sim ()não

Medida dos desfechos clínicos primários:

Local do estudo:

Cálculo do poder estatístico:

Representatividade da amostra:

Número de participantes aleatórios:

Descrição de perdas durante o seguimento:

PONTUAÇÃO NA ESCALA DE JADAD: _____

INTERVENÇÕES:

Droga utilizada:

Via de administração:

Posologia:

AVALIAÇÃO DE VIÉSES: () adequada, () inadequada, () nova avaliação

Justificativa: _____

DESFECHO PRIMÁRIO

Descrever: _____

DESFECHO SECUNDÁRIO

Descrever: _____

NOTAS:

Fontes de investimento:

Aprovação ética:

Conflito de interesses dos autores:

5 ANEXOS

Anexo 1 – Instruções redatoriais para os autores da Revista da Associação Médica do Rio Grande do Sul

A) SUBMISSÃO ON-LINE: a submissão deverá ser feita através do endereço do seguinte endereço na internet: <http://www.revistadaamrigs.org.br/sgp/>. Quando entrar neste link, o sistema irá pedir seu nome de usuário e senha, caso já esteja cadastrado. Caso contrário clique no botão "Quero me cadastrar" e faça seu cadastro. Ou ainda, caso tenha esquecido sua senha, use o mecanismo para lembrar sua senha, que gerará automaticamente um e-mail contendo a mesma.

O(s) autor(es) deve(m) manter uma cópia de todo o material enviado para publicação, pois os editores não se responsabilizam pelo extravio do material. O processo de submissão é composto e oito passos, listados abaixo:

1. Informar Classificação

2. Envio de Imagens para o seu Artigo

3. Cadastrar co-autores

4. Informar Título e Palavras-chave

5. Informar Resumo e comentários

6. Montar Manuscrito

7. Transferência de Copyright (Cessão de Direitos) e Declaração de Conflitos de Interesse

8. Aprovação do(s) Autor(es)

Os autores devem submeter eletronicamente manuscritos preparados no Microsoft Word ou similar, pois no passo "Montar Manuscrito", será exibida uma tela que simula o Word, onde é possível "copiar e colar" de qualquer editor de texto, inclusive as tabelas. O texto deverá ser digitado em espaço duplo, sendo que as margens não devem ser definidas, pois o sistema SGP as definirá automaticamente. Regras para imagens e gráficos estão descritas abaixo.

Submissão on-line passo a passo

1º Passo: Informar Classificação

Escolha uma das quatro opções: Artigo Original, Artigo de Revisão, Relato de Caso ou Carta ao Editor.

2º Passo: Envio de imagens para o seu artigo:

As imagens deverão obrigatoriamente estar em formato JPG. O sistema envia grupos de até cinco imagens por vez. Para submeter mais de cinco imagens, basta clicar no botão "Enviar mais imagens". Logo após serão exibidas miniaturas das imagens, onde há um ícone, que deverá ser clicado para editar o título e a legenda de cada imagem submetida.

3º Passo: Cadastrar Co-autor (es)

Cadastre cada co-autor, informando nome completo, cargo e titulação obrigatoriamente. O CPF poderá ser informado posteriormente. A ordem dos co-autores pode ser alterada facilmente usando as "setas" exibidas na tela.

4º Passo: Informar Título e Palavras-chave

Informe o título do trabalho, em português e inglês, e as Palavras-chave (Português) e Keywords (Inglês), 2 a 6 palavras chaves pertinentes. **ESTAS PALAVRAS DEVERÃO ESTAR CONTIDAS NO DECS E NO MESH** (em todas as telas no SGP).

5º Passo: Informar Resumo e Comentários

O Resumo deverá obrigatoriamente conter no máximo 250 palavras que é o limite máximo aceito pelo sistema. O excedente será cortado automaticamente pelo mesmo. O autor deverá preencher os campos: Instituição, Nome e endereço para correspondência, suporte financeiro (deverá ser provida qualquer informação sobre concessões ou outro apoio financeiro) e a carta ao editor (opcional).

O Abstract será redigido pelo Tradutor com base no resumo.

6º Passo: Montar Manuscrito

Nesta tela é exibido um simulador do Word com todas as funcionalidades de formatação de texto necessárias. Para inserir seu texto neste campo, simplesmente selecione todo seu trabalho

e copie e cole no campo de montagem do manuscrito. Somente selecione textos e tabelas, pois as imagens já deverão ter sido enviadas no 1º passo e serão inseridas no final do trabalho automaticamente. **Importante:** Nunca coloque neste campo os nomes de autores, co-autores, ou qualquer outra informação que possa identificar onde o trabalho foi realizado. Tal exigência se deve ao fato de o processo de revisão transcorrer sem o conhecimento destes dados pelo (s) revisor (es). A não observância deste detalhe fará com que o trabalho seja devolvido como FORA DE PADRÃO para correções.

7º Passo: Copyright (Cessão de Direitos) e Declaração de Conflitos de Interesse

Neste passo é exibida a tela com o termo de Copyright e outra com a Declaração de conflitos de Interesse, que devem ser impressas, para que o autor colha as assinaturas e informe os dados dele e de cada co-autor. A revisão do artigo será feita por pares, sendo avaliado potencial conflito de interesse que impossibilite a mesma, baseado em relação comercial, familiar, científica, institucional ou qualquer outra com o autor ou co-autores e com o conteúdo do trabalho. Em caso de material já publicado ou em caso de material que possa identificar o paciente, imprima os formulários adequados e colha as assinaturas e dados conforme indicado. O SGP oferece a opção de impressão destes termos clicando nos links apropriados.

8º Passo (Último passo): Aprovação do Autor

Este é o último passo para completar a submissão do artigo. Nesta tela o autor terá a opção de visualizar seu trabalho no sistema e também pode salvar uma versão em PDF de seu trabalho recém submetido. Importante: O autor deverá clicar no link " **APROVAR MANUSCRITO**" para que seu trabalho seja encaminhado à Secretaria da Revista da AMRIGS para conferência confirmação.

Procedimentos após a submissão (Notificações via e-mail): Ao terminar a submissão de seu trabalho, será gerado um e-mail informando se a submissão foi efetuada corretamente. Quando o trabalho for recebido e conferido será gerado outro e-mail informando se o mesmo está dentro dos padrões solicitados. Caso o artigo esteja "Fora de padrão" o autor será avisado por e-mail e poderá corrigi-lo entrando no site <http://www.revistadaamrigs.org.br/sgp/>. O autor que submeteu o trabalho poderá acompanhar a sua tramitação a qualquer momento pelo SGP da revista, através do código de fluxo gerado automaticamente pelo SGP ou ainda pelo título de seu trabalho. Como o sistema gera e-mails automaticamente conforme seu artigo estiver

tramitando é imprescindível que o autor **DESABILITE SEUS FILTROS DE SPAM** em seus respectivos provedores ou que **CONFIGURE SUAS CONTAS DE E-MAIL PARA ACEITAR** qualquer mensagem do domínio **REVISTADAAMRIGS.ORG.BR**.

B) REGRAS PARA REDAÇÃO DOS ARTIGOS: a revista da AMRIGS (ISSN 0102-2105) aceita para publicação artigos da comunidade científica Nacional e Internacional. Publica regularmente artigos originais de pesquisa clínica e experimental, artigos de revisão sistemática de literatura, metanálises, artigos de opinião, relatos de caso e cartas ao editor. A revista da AMRIGS apoia as políticas para registro de ensaios clínicos da Organização Mundial de Saúde (OMS) e do International Committee of Medical Journal Editors (ICMJE), reconhecendo a importância dessas iniciativas para o registro e divulgação internacional de informação sobre estudos clínicos, em acesso aberto. Sendo assim, somente serão aceitos para publicação, os artigos de pesquisas clínicas que tenham recebido um número de identificação em um dos Registros de Ensaios Clínicos validados pelos critérios estabelecidos pela OMS e ICMJE, cujos endereços estão disponíveis no site do ICMJE (<http://www.icmje.org>). O número de identificação deverá ser informado no final do resumo.

Regras do artigo

O artigo pode ser enviado nas seguintes línguas: português, espanhol e inglês (sempre com resumo na língua em que foi escrito). O tamanho do artigo completo não deverá exceder 24 páginas (laudas do Word) para artigos originais e de revisão, 15 páginas para relatos de caso e artigos de opinião e 2 páginas para as cartas ao editor. As margens não precisam ser definidas, pois o sistema SGP as definirá. A seleção baseia-se no princípio da avaliação pelos pares (peer review). Os trabalhos são encaminhados aos Editores Associados que selecionarão os relatores de reconhecida competência na temática abordada. Os trabalhos publicados são propriedades da Revista, sendo vedada a reprodução total ou parcial e a tradução para outros idiomas sem a autorização da mesma. Os trabalhos deverão ser acompanhados da Declaração de Transferência dos Direitos Autorais e Declaração de Conflitos de Interesses assinadas pelos autores. Os conceitos emitidos nos trabalhos são de responsabilidade exclusiva dos autores.

Conteúdo do artigo

O título do artigo: em português e inglês, curtos e objetivos; nome dos autores com titulação mais importante de cada um; instituição à qual o trabalho está vinculado; nome, endereço,

telefone, e-mail e fax do autor responsável pela correspondência; se o trabalho foi apresentado em congresso, especificar nome do evento, data e cidade; fonte de suporte ou financiamento se houver e se há alguma espécie de conflito de interesses.

Resumo: O resumo dos artigos originais deve ser estruturado, isto é, apresentando as seguintes seções: a) Introdução (com objetivo); b) Métodos; c) Resultados; d) Conclusões. O resumo deve ter no máximo de 250 palavras. O resumo dos artigos de revisão não deve ser estruturado, porém deve incluir introdução (com objetivos), síntese dos dados e conclusões. Para relatos de caso o resumo também não deve ser estruturado, porém deve incluir introdução, e o relato resumido e conclusões. Abaixo do resumo, fornecer dois a seis descritores em português e inglês, selecionados da lista de "Descritores em Ciências da Saúde" da BIREME, disponível no site <http://decs.bvs.br>. **O Abstract será redigido pelo Tradutor com base no resumo.**

Artigos Originais: a) Introdução (com objetivo); b) Métodos; c) Resultados; d) Discussão; e) Conclusões; f) Referências Bibliográficas. As informações contidas em tabelas e figuras não devem ser repetidas no texto. Estudos envolvendo seres humanos e animais devem fazer referência ao número do protocolo de aprovação pelo Comitê de Ética em Pesquisa da instituição à qual está vinculada a pesquisa. Artigos originais são definidos como relatórios de trabalho de pesquisa científica com contribuições significativas e válidas. Os leitores devem extrair de um artigo geral conclusões objetivas que vão ao encontro dos objetivos propostos.

Artigos de Revisão da Literatura: Deverão ser feitos sob convite do Editor e conter na sua estrutura os seguintes itens: a) Introdução; b) Revisão de literatura; c) Comentários Finais; e) Referências Bibliográficas. Artigos de revisão devem abranger a literatura existente e atual sobre um tópico específico. A revisão deve identificar, confrontar e discutir as diferenças de interpretação ou opinião.

Relato de Caso: a) Introdução; b) Apresentação do Caso; c) Discussão com revisão de literatura; e) Comentários finais; f) Referências Bibliográficas. Relatos de caso deverão apresentar características inusitadas ou cientificamente relevantes.

Cartas ao Editor - Deve expressar de forma sucinta a opinião do autor sobre diferentes assuntos de interesse médico/profissional, com um número máximo de 350 palavras (aproximadamente uma página e meia de texto) e com número de referências bibliográficas não superiores a 10.

Artigos de Opinião: deverão ser feitos sob convite do Editor.

Referências bibliográficas: as referências devem ser apresentadas em ordem de aparecimento no texto e identificadas no texto em numerais arábicos entre parênteses. As abreviaturas dos periódicos devem ser baseadas no "Uniform Requirements for Manuscripts Submitted to Biomedical Journals", disponível pelo site <http://www.icmje.org>. Todos os autores deverão ser incluídos quando houver até seis; quando houver sete ou mais, os primeiros seis devem ser listados seguidos de 'et al.' para os subsequentes. Serão aceitas no máximo 30 referências para artigos originais, 60 para artigos de revisão e 15 para relatos de casos.

Exemplos:

- **Periódicos:** Sobrenome do(s) Autor(es) e Iniciais. Título do Artigo. Abreviaturas do Periódico, ano, volume: página inicial - página final. Ex: **Prolla JC, Dietz J, da Costa LA.** Geographical differences in esophageal neoplasm mortality in Rio Grande do Sul. Rev Assoc Med Bras. 1993;39(4):217-20.

- **Teses:** Sobrenome do Autor e Iniciais. Título da Tese. Cidade, ano, página (Tese de Mestrado ou Doutorado - Nome da Faculdade). Ex: Barros SGS. Detecção de lesões precursoras em indivíduos sob risco para o carcinoma epidermóide do esôfago. Tese de doutorado (1992). Porto Alegre, UFRGS.

- **Livros:** Sobrenome do(s) Autor(es) e Iniciais. Título do Livro, no da edição. Cidade: Editora; ano. Ex: Corrêa da Silva, LC. Condutas em Pneumologia. 1ª ed. Rio de Janeiro: Revinter; 2001.

- **Capítulos de Livros:** Sobrenome do(s) Autor(es) do capítulo e Iniciais. Nome do capítulo. In: Sobrenome do(s) Autor(es) do Livro e Iniciais. Título do Livro. Número da edição. Cidade: Editora; ano, página inicial - página final. Ex: Silveira TR, Krebs S, Vieira SMG. Fibrose Cística. In Gayotto LC e Strauss EO. Hepatologia, 1ª ed. São Paulo: Ed. Rocca; 2000, 353-364.

- **Material eletrônico:** Para artigos na íntegra retirados da internet, seguir as regras prévias, acrescentando no final "disponível em: endereço do site" e data do acesso.

Abreviaturas e Unidades: a revista reconhece o Sistema Internacional (SI) de unidades. As abreviaturas devem ser usadas apenas para palavras muito frequentes no texto.

Tabelas e Gráficos: cada tabela deve ser apresentada com números arábicos, por ordem de aparecimento no texto, em página separada com um título sucinto, porém explicativo, não

sublinhando ou desenhando linhas dentro das tabelas. Quando houver tabelas com grande número de dados, preferir os gráficos (em preto e branco). Se houver abreviaturas, providenciar um texto explicativo na borda inferior da tabela ou gráfico.

Ilustrações: Enviar as imagens e legendas conforme instruções de envio do Sistema de Gestão de Publicações (SGP) no site www.revistadaamrigs.org.br. Até um total de 8 figuras será publicado sem custos para os autores; fotos coloridas serão publicadas dependendo de decisão do editor e seu custo poderá ser por conta do autor. As imagens deverão ser enviadas em 300dpi, em formato JPG sem compactação. As tabelas deverão ser colocadas no final do artigo e coladas juntamente com o conteúdo no respectivo passo. Os gráficos deverão ser convertidos em formato de imagem, jpg. Se forem usadas fotografias de pessoas, os sujeitos não devem ser identificáveis ou suas fotografias devem estar acompanhadas por consentimento escrito para publicação (ver a seção de Proteção dos Direitos de Privacidade dos Pacientes). Se uma figura já foi publicada, agradecer à fonte original e enviar a autorização escrita do detentor dos direitos autorais para reproduzir o material. A autorização é requerida, seja do autor ou da companhia editora, com exceção de documentos de domínio público.

Legenda das ilustrações: Quando símbolos, setas, números ou letras forem usados para identificar as partes de uma ilustração, identificar e explicar cada uma claramente na legenda. Explicar a escala interna e identificar o método de coloração utilizado nas microfotografias.

Declaração de conflitos de interesse: Além da declaração no Sistema de Gestão de Publicações, os autores devem informar no final do artigo a existência ou não de conflitos de interesses.

Provas - Os autores receberão as provas gráficas para revisão antes da publicação. Apenas modificações mínimas serão aceitas nesta fase, para correção de erros de impressão (05 dias úteis para revisar).

Check List

- √ Título em português e inglês;
- √ Nome e titulação dos autores;
- √ Instituição;
- √ Endereço para correspondência;
- √ Apresentação em congresso; fonte de financiamento;

- √ Resumo e palavras-chave;
- √ Texto do manuscrito;
- √ Agradecimentos;
- √ Referências bibliográficas;
- √ Tabelas e gráficos;
- √ Ilustrações (fotos e desenhos);
- √ Legendas das ilustrações.
- √ Declaração por escrito de todos os autores que o material não foi publicado em outros locais, permissão por escrito para reproduzir fotos/figuras/gráficos/tabelas ou qualquer material já publicado ou declaração por escrito do paciente em casos de fotografias que permitam a sua identificação.
- √ Declaração por escrito sobre a "Transferência dos Direitos Autorais" e sobre a "Declaração de Conflitos de Interesse".
- √ Autorização da Comissão de Ética para estudos em humanos ou animais