



**EFICÁCIA DO ÁCIDO TRANEXÂMICO EM REDUZIR SANGRAMENTO E
COMPLICAÇÕES NA PROSTATOVESICULECTOMIA RADICAL
VIDEOLAPAROSCÓPICA**

Pesquisadores: Esp. Marcus Pimentel¹ e MSc. Daniel Carvalho Ribeiro².

Colaborador: Dr. Sérgio Gomes da Silva³.

(1) Médico Anestesista do Hospital do Câncer de Muriaé;

(2) Médico Urologista do Hospital do Câncer de Muriaé;

(3) Coordenador do Departamento de Pesquisa e Desenvolvimento do Hospital do Câncer de Muriaé.

Muriaé- MG

2019
SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO	1
2 OBJETIVOS.....	2
2.1 Objetivo geral.....	2
2.2 Objetivos específicos.....	2
3 MÉTODOS.....	2
3.1 Critérios de inclusão	3
3.2 Critérios de exclusão	3
3.3 Procedimentos	3
3.4 Análise estatística.....	4
4 VIABILIDADE FINANCEIRA	5
5 CRONOGRAMA	5
REFERÊNCIAS	6
ANEXOS	7
Anexo 1.....	7
Anexo 2.....	8
Anexo 3.....	9
Anexo 4.....	10
Anexo 5.....	11

RESUMO

O presente estudo versa sobre o uso de ácido tranexâmico em pacientes submetidos a cirurgia de prostatovesiculectomia radical videolaparoscópica tendo como alvo o sangramento intraoperatório e as complicações cirúrgicas decorrentes da perda sanguínea. Serão avaliados 150 pacientes, do ambulatório de urologia do Hospital do Câncer de Muriaé, com indicação de tratamento cirúrgico para o câncer de próstata. Trata-se de um estudo duplo cego, randomizado. Os procedimentos estatísticos serão conduzidos utilizando o software de computador SPSS IBM Statistics versão 21.0 (SPSS Inc., Chicago, IL, USA) . O estudo permitirá avaliar se o uso do ácido tranexâmico pode minimizar a perda sanguínea e com isso melhorar os resultados cirúrgicos.

Palavras-chave: “Ácido Tranexâmico;” “Sangramento;” “Câncer de Próstata;” “Cirurgia de Prostatectomia Radical Videolaparoscópica;”

1 INTRODUÇÃO

O ácido tranexâmico foi introduzido na prática clínica em 1960. A droga tem relativamente poucas contraindicações, é bem tolerada e de baixo custo. É um derivado sintético da lisina, que ocupa os sítios ligantes de lisina no plasminogênio. Com isso, a droga diminui sangramento de maneira competitiva, inibindo a fibrinólise¹.

A fibrinólise é um componente fisiológico da hemostasia, com a função de limitar o tamanho do coágulo. Regula a extensão da formação de fibrina e obstrução vascular durante a hemostasia. Após o dano tecidual e vascular, múltiplos mecanismos hemostáticos são iniciados, resultando na geração do trombo, com ativação e adesão plaquetária, e conversão de fibrinogênio em fibrina². A fibrinólise exagerada pode ocorrer após trauma, procedimentos cirúrgicos ou circulação extracorpórea, levando à coagulopatia².

Além do efeito na redução da fibrinólise, o ácido tranexâmico atua na adesão plaquetária e na resposta inflamatória sistêmica³. Ele é capaz de reduzir significativamente o sangramento operatório e transfusão de hemácias. Comparando com o grupo placebo, com solução salina 0,9%, não têm sido observadas diferenças nos eventos de tromboembolismo ou outros eventos usando doses aproximadas de 1 g de ácido tranexâmico antes da incisão cirúrgica. Tal efeito foi encontrado com ou sem dose adicional em infusão contínua¹. Em uma análise conduzida em 5 estudos clínicos randomizados com mais de 1000 mulheres submetidas à cesáreas eletivas, foi possível também observar que o uso de 1 g de ácido tranexâmico endovenoso reduziu o sangramento peroperatório⁴. Em outro estudo, o ácido tranexâmico reduziu o sangramento intraoperatório e a necessidade de hemotransfusão, sem aumentar a incidência de trombose venosa profunda e tromboembolismo pulmonar, especialmente em cirurgias de prostatectomia radical convencional e ressecção transuretral de próstata⁵.

Com base nas evidências descritas acima, o presente estudo pretende avaliar o uso de ácido tranexâmico em pacientes submetidos a cirurgia de prostatovesiculectomia radical videolaparoscópica. A prostatectomia radical com auxílio de videolaparoscopia é uma técnica minimamente invasiva, com menor resposta endócrina metabólica ao trauma, com uma recuperação mais rápida, possibilitando uma alta mais precoce⁶. Desde sua introdução na prática médica, a cirurgia tem apresentado melhorias e evoluções tecnológicas contínuas, porém a perda sanguínea permanece ainda um problema. A hemorragia é um fator que dificulta a técnica cirúrgica, podendo acarretar aumento do tempo cirúrgico e complicações

pós-operatórias, tais como infarto agudo miocárdico, disfunção renal, isquemia cerebral e necessidade de hemotransfusão⁵. Com isso em mente, pretendemos testar se o ácido tranexâmico reduzirá o sangramento e diminuir as complicações pós-cirúrgicas da prostatovesiculectomia radical videolaparoscópica.

2 OBJETIVOS

2.1 Objetivo geral

Avaliar o uso do ácido tranexâmico na redução do sangramento operatório durante a cirurgia de prostatovesiculectomia radical videolaparoscópica e a frequência de complicações pós-cirúrgicas.

2.2 Objetivos específicos

- Avaliar o tempo cirúrgico em pacientes com ou sem uso de ácido tranexâmico;
- Verificar a melhora do campo cirúrgico de acordo com avaliação da equipe cirúrgica (em pacientes com ou sem uso de ácido tranexâmico);
- Quantificar o volume de drogas vasoativas em pacientes com ou sem uso de ácido tranexâmico;
- Quantificar a reposição volêmica com cristaloides, colóides e hemoderivados em pacientes com ou sem uso de ácido tranexâmico;
- Comparar os valores do hemograma pré-operatório com valores no momento da alta hospitalar de pacientes com ou sem uso de ácido tranexâmico;
- Avaliar as complicações pós-operatórias (fístula urinária, íleo paralítico e linfocele) em pacientes com ou sem uso de ácido tranexâmico.

3 MÉTODOS

Serão selecionados 150 pacientes com câncer de próstata, candidatos à prostatovesiculectomia videolaparoscópica com ou sem linfadenectomia pélvica e/ou retroperitoneal do Hospital do Câncer de Muriaé. Eles receberão as orientações gerais sobre o estudo, com a apresentação do termo de consentimento livre esclarecido (TCLE), que deverá ser assinado pelos pacientes que aceitarem participar do estudo. A pesquisa só será iniciada após aprovação do Comitê de Ética e Pesquisa.

3.1 Critérios de inclusão

Serão incluídos no presente estudo pacientes com idade maior que 17 anos e inferior a 75 anos, ASA I a III, com adenocarcinoma de próstata (comprovado histologicamente por biópsia realizada através de ultrassonografia transretal) restrito à glândula pelo estadiamento clínico, capacidade funcional Karnofsky > 70% (ECOG = 0 a 1). Para participar do estudo, os pacientes deverão assinar o TCLE.

3.2 Critérios de exclusão

Serão excluídos do presente estudo pacientes com histórico de laparotomia prévia e peritonite, diagnóstico de coagulopatia, hemoglobina menor do que 10 mg/dl, plaquetopenia menor do que 50.000, trombose aguda, índice de massa corpórea maior que 35 e incapacidade de seguimento clínico no pós-operatório.

3.3 Procedimento Cirúrgico:

Será um estudo cego, randomizado e controlado. A randomização será através de sorteio em envelope, sendo que os pacientes e o cirurgião não saberão a qual dos dois grupos o paciente está locado: grupo 1, considerado “grupo placebo”, no qual receberão 100 ml de solução salina 0,9% 15 minutos antes do início da cirurgia; e grupo 2, denominado “grupo ácido tranexâmico”, que receberá 100 ml de solução salina 0,95 com 1 g de ácido tranexâmico 15 min antes do início da cirurgia.

Os pacientes serão monitorados com cardioscópio de 5 cabos, saturação periférica de oxigênio, pressão arterial não invasiva e capnografia com monitor Drager Infinity Delta.

Todos os pacientes serão submetidos à anestesia geral com sufentanil 0,5-1,0 mcg/kg, lidocaína sem vasoconstritor 1 mg/kg, cetamina 0,3 mg/kg, propofol 0,75-1,0 mg/kg e cisatracúrio 0,1 mg/kg e intubação orotraqueal com cânula aramada. Após anestesia geral e posicionamento do paciente, será realizada a punção abdominal para instalação do pneumoperitônio. Para passagem de todos os trocateres, utilizaremos um pneumoperitônio de 15, que será diminuído para 10 ao final das punções, a fim de reduzir o risco de acidentes de punção.

A equipe cirúrgica será composta pelos três cirurgiões do departamento de urologia do Hospital do Câncer de Muriaé, os quais avaliarão as condições cirúrgicas.

3.4 Avaliação do campo cirúrgico:

As condições cirúrgicas serão avaliadas pelos dois cirurgiões em campo, usando uma escala dividida em quatro níveis:

Nível 1: Condições ideais;

Nível 2: Boas condições: condições cirúrgicas adequadas para realizar a cirurgia, mas não ideais;

Nível 3: Condições aceitáveis: uma intervenção é considerada para melhorar as condições cirúrgicas;

Nível 4: Más condições: a cirurgia não pode ser realizada. É necessária uma intervenção.

Caso ocorra divergências, um terceiro cirurgião fará a avaliação.

3.5 Avaliação do volume de drogas vasoativas e de reposição volêmica:

O sangramento será quantificado em recipiente específico, tomando-se o cuidado de subtrair qualquer volume de soro fisiológico e diurese que tenham sido aspirados. Serão registrados a quantidade cristalóides usados na reposição volêmica, assim como as drogas vasoativas utilizadas.

As drogas vasoativas que serão utilizadas são efedrina (bolus de 10 mg), metaraminol (bolus de 500 mcg) e fenilefrina (infusão contínua de 0,1-0,7 mcg/kg/min). A escolha da droga vasoativa será determinada pelo perfil hemodinâmico do paciente, como frequência cardíaca e persistência da hipotensão.

3.6 Avaliação do hemograma:

Sangue periférico dos pacientes será coletado após indução da anestesia geral e no momento da alta hospitalar. O resultado do hemograma desses dois momentos serão comparados, considerando-se pacientes que receberam ou não o ácido tranexâmico.

3.7 Análise estatística

Para análise estatística, serão coletados os seguintes dados: tempo cirúrgico; melhora do campo cirúrgica; condição cirúrgica (níveis 1-4); frequência e volume de drogas vasoativas no procedimento cirúrgico; frequência e quantidade de reposição volêmica com cristaloides, colóides e hemoderivados; os valores do hemograma no pré-operatório e no momento da alta; e as complicações pós-operatórias. Os procedimentos estatísticos serão conduzidos utilizando o software de computador IBM SPSS Statistics versão 21.0 (SPSS Inc., Chicago, IL, USA). A análise dos dados será descritiva (frequência simples, percentual, média e desvio padrão) e inferencial, optando-se pelo teste t de Student, análise de variância (ANOVA) e qui-quadrado para comparação entre os resultados dos grupos 1 e 2. No tratamento estatístico será considerado como significativo um valor $p \leq 0,05$. Para o desenvolvimento dos gráficos será usado o Grand Pad Prisma 6.0.

4 VIABILIDADE FINANCEIRA

A pesquisa utilizará toda a estrutura existente e os pacientes que já são encaminhados ao procedimento cirúrgico de prostatovesiculectomia radical videolaparoscópica na instituição, assim como medicamentos e exames já disponíveis. Não haverá necessidade de financiamento externo.

5 CRONOGRAMA

Tabela 1 – Cronograma de atividades do estudo.

Meses	Fase 1	Fase 2	Fase 3	Fase 4
1	X			
2	X			
3		X		
4		X		
5		X		
6		X		
7		X		
8		X		
9		X		
10		X		

11		X		
12		X		
13		X		
14		X		
15			X	
16			X	
17				X
18				X

Fase 1: revisão bibliográfica, elaboração do projeto de pesquisa e aprovação na comissão de ética e pesquisa.

Fase 2: recrutamento dos pacientes, realização das cirurgias e coleta de dados

Fase 3: análise estatística

Fase 4: conclusão e redação do artigo, objetivando a publicação em revista indexada.

REFERÊNCIAS

1. Tranexamic acid. Earnshaw C., Poole M., Anaesthesia tutorial of the week. www.resources.wfsahq.or/atotw/tranexamic-acid/
2. Antifibrinolytic therapy and perioperative considerations. Levy J., koster A., Quinones Q., Miling T., Key N. Anesthesiology 2018; 128:657-70
3. Tratado de anestesiologia SAESP, Luiz Marciano Cangiani e cols, 8ª edição, Rio de Janeiro, Atheneu, 2017.
4. Roberts I, Ker K: Tranexamic acid for postpartum bleeding. Int J Gynaecol Obstet 2011; 115:220-1.
5. Marcelo A. Longo, Bárbara Cavalheiro, Getúlio Oliveira Filho. Sistematic review and meta-analyses of trannexamic acid use for bleeding reduction in prostate surgery. Journal of Clinical Anesthesia 48 (2018) 32-38.
6. Campbell-Walsh Urology, Eleventh Edition, 2016, Elsevier.

ANEXOS

ANEXO 1- Termo de Consentimento Livre e Esclarecido

O Sr. (a) está sendo convidado (a) como voluntário (a) a participar da pesquisa **“EFICÁCIA DO ÁCIDO TRANEXÂMICO EM REDUZIR SANGRAMENTO E COMPLICAÇÕES NA PROSTATOVESICULECTOMIA RADICAL VIDEOLAPAROSCÓPICO”**..

Nesta pesquisa iremos avaliar o uso do ácido tranexâmico na redução do sangramento operatório durante a cirurgia de prostatovesiculectomia radical videolaparoscópica e a frequência de complicações pós-cirúrgicas. Para esta pesquisa adotaremos os seguintes procedimentos: anestesia geral, duas coleta de sangue e cirurgia videolaparoscópica. Os riscos envolvidos na pesquisa são aqueles listados nos termos de consentimentos específicos da anestesia e da prostatovesiculectomia radical videolaparoscópica, acrescidos de dor e hematoma no local da punção para coleta de sangue. A pesquisa contribuirá para testar se o ácido tranexâmico irá reduzir o sangramento e diminuir as complicações pós-cirúrgicas da prostatovesiculectomia radical videolaparoscópica. Os benefícios do presente estudo são: melhor campo cirúrgico, reduzir de tempo cirúrgico para controle da hemostasia e diminuir as complicações pós-operatórias.

Para participar deste estudo o Sr (a) não terá nenhum custo, nem receberá qualquer vantagem financeira. Apesar disso, caso sejam identificados e comprovados danos provenientes desta pesquisa, o Sr. (a) tem assegurado o direito a indenização. O Sr. (a) terá o esclarecimento sobre o estudo em qualquer aspecto que desejar e estará livre para participar ou recusar-se a participar. Poderá retirar seu consentimento ou interromper a participação a qualquer momento. A sua participação é voluntária e a recusa em participar não acarretará qualquer penalidade ou modificação na forma em que o Sr. (a) é atendido (a). O pesquisador tratará a sua identidade com padrões profissionais de sigilo. Os resultados da pesquisa estarão à sua disposição quando finalizada. Seu nome ou o material que indique sua participação não será liberado sem a sua permissão.

O (A) Sr (a) não será identificado (a) em nenhuma publicação que possa resultar.

Os dados e instrumentos utilizados na pesquisa ficarão arquivados com o pesquisador responsável por um período de 5 (cinco) anos, e após esse tempo serão destruídos e após esse tempo serão destruídos. Os pesquisadores tratarão a sua identidade com padrões profissionais de sigilo, atendendo a legislação brasileira (Resolução Nº 466/12 do Conselho Nacional de Saúde), utilizando as informações somente para os fins acadêmicos e científicos.

Eu, _____, fui informado (a) dos objetivos da pesquisa **“EFICÁCIA DO ÁCIDO TRANEXÂMICO EM REDUZIR SANGRAMENTO E COMPLICAÇÕES NA PROSTATOVESICULECTOMIA RADICAL VIDEOLAPAROSCÓPICO”**, de maneira clara e detalhada e esclareci minhas dúvidas. Sei que a qualquer momento poderei solicitar novas informações e modificar minha decisão de participar se assim o desejar.

Declaro que concordo em participar. Tive acesso a uma via original deste Termo de Consentimento Livre e Esclarecido, ao ver a possibilidade de baixa-la antes de responder o questionário à oportunidade de ler a qualquer momento e esclarecer as minhas dúvidas.

Muriaé, _____ de _____ de 20 ____.

Assinatura do Participante

Assinatura do (a) Pesquisador (a)

CEP - Comitê de Ética em Pesquisa em Seres Humanos UNIFAMINAS

Endereço: Av. Cristiano Ferreira Varella, 655. Bairro Universitário.

CEP: 36888-233. Muriaé – MG.

Tel: (32) 3792-7500. comiteetica@unfaminas.edu.

Nome do Pesquisador Responsável:

Marcus Vinícius Neto Pimentel

Daniel Carvalho Ribeiro

Endereço: Avenida Imperial 82, centro, Muriaé

Cel: (32) 988764963

Email: mnetopimentel@yahoo.com.br

ANEXO 3**TERMO DE ANUÊNCIA DOS PARTICIPANTES DE PROJETO**

PESQUISADOR RESPONSÁVEL: Marcus Vinícius Neto Pimentel

TÍTULO DO PROJETO: Eficácia do ácido tranexâmico em reduzir sangramento e complicações na prostatovesiculectomia radical videolaparoscópica.

VIGÊNCIA: 01/11/2020 a 01/11/2022

Nós, abaixo assinados, declaramos a nossa anuência em participar deste projeto e de estar cientes das obrigações constantes do regulamento do SGPP e das diretrizes de Boas Práticas Científicas, bem como nos comprometemos a seguir os códigos de ética em pesquisa e de integridade científica.

Daniel Carvalho Ribeiro
Nome do participante do Projeto
Instituição/Departamento

Assinatura

Abilio de Castro Almeida
Nome do participante do Projeto
Instituição/Departamento

Assinatura

Pedro Riberio da Mota
Nome do participante do Projeto
Instituição/Departamento

Assinatura

Rodrigo Gusmão
Nome do participante do Projeto
Instituição/Departamento

Assinatura

Marcondes Antunes Garcia
Nome do participante do Projeto
Instituição/Departamento

Assinatura

Tarcísio Buettel
Nome do participante do Projeto
Instituição/Departamento

Assinatura

Muriaé, __ de _____, 20__

ANEXO 4**TERMO DE ANUÊNCIA DOS GESTORES DE ÁREA**

PESQUISADOR RESPONSÁVEL: Marcus Vinícius Neto Pimentel

TÍTULO DO PROJETO: Eficácia da ácido tranexâmico em reduzir complicações e sangramento na prostatectomia radical por videolaparoscopia.

VIGÊNCIA: 01/11/2020 a 01/11/2022

Nós, abaixo assinados, declaramos ser de nosso conhecimento o teor do projeto acima, cujos participantes têm a nossa anuência em desenvolver as atividades descritas no projeto proposto, pertinentes à nossa área de gestão.

Nome do gestor da área solicitante

Setor:

Data:

Assinatura

Carimbo

Nome do gestor da área de realização

Setor:

Data:

Assinatura

Carimbo

Nome do gestor responsável pelo Centro de Custo

Setor:

Data:

Assinatura

Carimbo

VALOR SOLICITADO (R\$): todos os insumos que serão utilizados já são padronizados na instituição sem custo adicional.

CENTRO DE CUSTO*:

ANEXO 5**TERMO DE COMPROMISSO DO PESQUISADOR RESPONSÁVEL**

Eu, Marcus Vinícius Neto Pimentel, pesquisador responsável do Projeto intitulado : Eficácia da ácido tranexâmico em reduzir complicações e sangramento na prostatovesiculectomia radical por videolaparoscopia, declaro estar ciente do compromisso de manter as informações pertinentes a esse projeto atualizadas no Sistema de Gerenciamento de Projetos de Pesquisa (SGPP), incluindo a entrega dos relatórios científicos, apresentando as entregas propostas no projeto (artigo, melhoria de processo ou formação acadêmica). Por fim, declaro estar ciente das diretrizes de Boas Práticas Científicas, bem como me comprometo a seguir os códigos de ética em pesquisa e de integridade científica.

Muriaé, ____ de _____, 20 ____

Marcus Vinícius Neto Pimentel
Assinatura do pesquisador responsável do Projeto