CARLOS ALFREDO BATAGELLO

Efeito do ácido tranexâmico em pacientes com cálculos renais complexos submetidos à nefrolitotripsia percutânea: estudo randomizado, duplo-cego e placebo-controlado

Tese apresentada à Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, para obtenção do título de Doutor em Ciências

Programa de Urologia

Orientador: Prof. Dr. Fabio Carvalho Vicentini

São Paulo
2021

CARLOS ALFREDO BATAGELLO

Efeito do ácido tranexâmico em pacientes com cálculos renais complexos submetidos à nefrolitotripsia percutânea: estudo randomizado, duplo-cego e placebo-controlado

Tese apresentada à Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, para obtenção do título de Doutor em Ciências

Programa de Urologia

Orientador: Prof. Dr. Fabio Carvalho Vicentini

São Paulo
2021

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação (CIP)

Preparada pela Biblioteca da
Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo

©reprodução autorizada pelo autor

Batagello, Carlos Alfredo
Efeito do ácido tranexâmico em pacientes com cálculos renais complexos submetidos à nefrolitotripsia percutânea : estudo randomizado, duplo-cego e placebo-controlado / Carlos Alfredo Batagello. -- São Paulo, 2021.
Tese(doutorado)--Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo.
Programa de Urologia.
Orientador: Fabio Carvalho Vicentini.

Descritores: 1.Nefrolitotomia percutânea 2.Ácido tranexâmico 3.Sangramento 4.Cálculos renais 5.Transfusão de sangue

USP/FM/DBD-122/21

Responsável: Erinalva da Conceição Batista, CRB-8 6755

A Deus, por me conceder esta família, sem a qual seria impossível ter alcançado este momento. Agradeço por todos os desafios, reais oportunidades para o crescimento e aprendizado durante a vida. Nada é impossível, basta acreditar e perseverar.

Aos meus pais, Iza e Pedro, pelo suporte e incentivo constante para que me dedicasse aos estudos desde os primeiros anos escolares. Agradeço pelo apoio incondicional, mesmo durante os momentos difíceis da vida, sempre reforçando a base de tudo: dedicação, honestidade e perseverança. Sem vocês, nunca teria chegado aqui.

À minha irmã, Daniella, pelo apoio constante e pela amizade, presença marcante em todas as etapas da minha vida. Exemplo de dedicação, honestidade e caráter.

À minha futura esposa, Giovanna, por seu carinho e amor, apoio incondicional e companheirismo, indispensáveis para que esta tese pudesse ser construída. Muito obrigado pela cumplicidade na construção das nossas vidas e no compartilhamento dos nossos sonhos.

AGRADECIMENTOS

Ao Prof. Dr. **Miguel Srougi**, Professor Titular de Urologia da FMUSP, pelo exemplo de médico e pesquisador. Constante incentivo acadêmico, moral e financeiro na formação das novas gerações.

Ao Prof. Dr. **William Carlos Nahas**, Professor Titular de Urologia da FMUSP, pelo suporte, pelo apoio e pelas oportunidades profissionais oferecidas. Constante trabalho e incentivo para o aprimoramento acadêmico e humano.

Ao Prof. Dr. **Eduardo Mazzucchi**, Chefe do Setor de Endourologia e Litíase Urinária da Divisão de Urologia do HC-FMUSP, pelo exemplo acadêmico, pela postura ética e por todos os ensinamentos durante a minha formação. Agradeço pelas oportunidades de crescimento acadêmico, nacionais e internacionais, e pelas oportunidades profissionais oferecidas.

Ao Dr. **Fábio Carvalho Vicentini**, doutor e pós-doutor em Urologia pela FMUSP, médico assistente da Divisão de Urologia do HC-FMUSP, Chefe do Grupo de Endourologia do Hospital Brigadeiro, pela atuação como verdadeiro mentor e pela orientação com extraordinária excelência. Obrigado pela oportunidade de crescimento acadêmico e profissional, e pelos ensinamentos. Acima de tudo, obrigado pela amizade, no sentido pleno da palavra.

Ao Prof. Dr. **Alberto A. Antunes**, Chefe da Pós-graduação da Divisão de Urologia do HC-FMUSP, pela aprovação da realização desta tese, e pelo exemplo acadêmico e profissional.

Ao Prof. Dr. **Homero Bruschini**, Professor Associado, Chefe da Clínica Urológica do HC-FMUSP e ex-Chefe da Pós-graduação da Divisão de Urologia do HC-FMUSP, pela experiência acadêmica, e por creditar e aprovar a realização desse trabalho.

Ao Prof. Dr. **Manoj Monga**, Chefe do Setor de Endourologia e Litíase Urinária da *Cleveland Clinic*, Ohio, Estados Unidos, pela oportunidade de realizar meu *felloswhip* e contribuir com minhas formações acadêmica e profissional, e pela experiência de viver no exterior. Exemplo de que a humildade e a excelência acadêmica podem coexistir.

Ao Prof. Dr. **Aaron W. Miller**, Chefe do Laboratório de Investigação em Litíase Urinária do *Lerner Research Institute*, *Cleveland Clinic*, pelos seus ensinamentos em informática, bioinformática, e análise estatística. Meus sinceros agradecimentos por ter me recebido tão generosamente e ter permitido meu desenvolvimento acadêmico. Além disso, agradeço pela possibilidade de participar junto ao seu qualificado grupo de pesquisa, permitindo o intercâmbio acadêmico entre nossas instituições.

À Prof. Dra. **Maria Lucia M. Marin**, farmacêutica-chefe da Divisão de Farmácia do HC-FMUSP, pelo seu profissionalismo, pela atenção, pelo suporte e pela dedicação para este projeto de pesquisa.

Aos Drs. **Giovanni S. Marchini**, **Fabio C. M. Torricelli**, **Alexandre Danilovic** e **Artur Henrique Brito**, colegas do Setor de Endourologia e Litíase Urinária da Divisão de Urologia do HC-FMUSP, pela amizade, pelo apoio e pelos conhecimentos compartilhados.

À Sra. **Elaine Brasil** e ao Sr. **Renato Santos**, enfermeiros da litotripsia e colegas do Setor de Endourologia e Litíase Urinária da Divisão de Urologia do HC-FMUSP, pela amizade, pelo incentivo, e pelos auxílios técnico e operacional.

À Sra. **Elisa de Arruda Cruz da Silva**, secretária da Pós-graduação da Divisão de Urologia do HC-FMUSP, pela ajuda, pela orientação e pelo apoio durante a realização desta tese.

Aos funcionários do ambulatório e da enfermaria da Divisão de Urologia do HC-FMUSP, pela atenção e pelo apoio logístico, representados pela Sra. **Maria Madalena Quintino** e Sra. **Maria de Lourdes Possari**.

Aos **médicos residentes** de Urologia da Divisão de Urologia do HC-FMUSP, pelo exemplar cuidado com os pacientes, e excepcional contribuição para que todos os controles, dados clínicos e exames fossem adequadamente obtidos e registrados durante o período do estudo.

A todos os **pacientes do HC-FMUSP,** que, humildemente, aceitaram contribuir para esta pesquisa e confiaram em nós durante seus tratamentos.

À **Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de São Paulo (FAPESP**), pelo suporte financeiro por meio de bolsa de doutorado (2016/24508-1) e projeto de pesquisa regular (#2016/04644-8).

A todos que direta e indiretamente colaboraram para a realização deste trabalho.

“Somos o que fazemos, mas somos, principalmente, o que fazemos para mudar o que somos”.

Eduardo Galeano

“A persistência é o menor caminho do êxito”.

Charles Chaplin

NORMALIZAÇÃO ADOTADA

Esta tese está de acordo com as seguintes normas, em vigor no momento desta publicação:

Referências: adaptado de *International Committee of Medical Journals Editors* (Vancouver).

Universidade de São Paulo. Faculdade de Medicina. Divisão de Biblioteca e Documentação. *Guia de apresentação de dissertações, teses e monografias*. Elaborado por Anneliese Carneiro da Cunha, Maria Julia de A. L. Freddi, Maria F. Crestana, Marinalva de Souza Aragão, Suely Campos Cardoso, Valéria Vilhena. 3a ed. São Paulo: Divisão de Biblioteca e Documentação; 2011.

Abreviaturas dos títulos dos periódicos de acordo com *List of Journals Indexed in Index Medicus*.

SUMÁRIO

LISTA DE SIGLAS E ABREVIATURAS
LISTA DE FIGURAS
LISTA DE TABELAS
RESUMO
ABSTRACT
1 INTRODUÇÃO 2
1.1 Litíase urinária: epidemiologia e relevância clínica 2
1.2 Cálculo renal complexo e classificação de *Guy's* 7
1.3 Nefrolitotripsia percutânea (NLPC) 11
1.4 Estratégias para redução de sangramento em NLPC 13
2 OBJETIVOS 21
2.1 Objetivo primário 21
2.2 Objetivos secundários 21
3 REVISÃO DE LITERATURA 23
3.1 Hemostasia normal 23
3.2 Fibrinólise 30
3.3 Antifibrinolíticos e o ácido tranexâmico 32
3.4 Potencial papel do ácido tranexâmico em NLPC 36
3.5 Ácido tranexâmico e o *Patient Blood Management* (PBM) 43
4 MATERIAL E MÉTODOS 46
4.1 Plano de investigação 46
4.1.1 Desenho e visão geral do estudo 46
4.1.2 Hipóteses do estudo 47
4.1.3 Duração e período do estudo 48
4.1.4 Término do estudo 48
4.1.5 Número de pacientes 48
4.1.6 Identificação dos pacientes 48
4.1.7 Randomização 49
4.2 Seleção dos pacientes 49
4.2.1 Critérios de inclusão 49

4.2.2 Critérios de exclusão 50
4.2.3 Suspensão ou término do recrutamento 50
4.3 Tratamento 51
4.3.1 Produto medicinal sob investigação (PMI) 51
4.3.1.1 Descrição do PMI 51
4.3.1.2 Suprimento do PMI 51
4.3.1.3 Protocolo de administração e dosagem do PMI 52
4.3.1.4 Controle, manuseio e descarte do PMI 53
4.3.2 Medicações concomitantes 54
4.3.3 Adesão 54
4.3.4 Mascaramento e cegamento 54
4.4 Procedimentos e investigação 56
4.4.1 Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE) 56
4.4.2 Procedimentos e cronograma de avaliações 56
4.4.2.1 Seleção/pré-operatória 1 (Visita SP1; ±4 semanas antes NLPC) 56
4.4.2.2 Seleção/pré-operatória 2 (Visita SP2; ±2 semanas antes NLPC) 57
4.4.2.3 Semana tratamento 1 (Visita PO1; 7±3 dias após NLPC) 57
4.4.2.4 Semana tratamento 4 (Visita PO4; 29±3 dias após NLPC) 58
4.4.2.5 Semana tratamento 8 (Visita PO8; 60±3 dias após NLPC) 58
4.4.2.6 Semana tratamento 12 (Visita PO12; 85±3 dias após NLPC) 59
4.4.3 Nefrolitotripsia percutânea (NLPC) - técnica cirúrgica 59
4.4.3.1 NLPC em decúbito ventral[150] 60
4.4.3.2 NLPC em decúbito dorsal – particularidades[151] 61
4.5 Avaliação de segurança 62
4.5.1 Parâmetros de segurança 62
4.5.1.1 Anamnese e exame físico 62
4.5.1.2 Exames laboratoriais 63
4.5.1.3 Exame de imagem 63
4.5.2 Monitorização e manejo 63
4.5.2.1 Nível de hemoglobina 63
4.5.2.2 Perda sanguínea 65
4.5.2.3 Hemoglobina diluída 67
4.5.2.4 Elevação da creatinina sérica 68

4.5.2.5 Sepse 68
4.5.2.6 Coagulação 69
4.5.2.7 Fibrinólise 69
4.5.2.8 Eventos tromboembólicos 69
4.5.2.9 Outras complicações perioperatórias 70
4.5.3 Evento adverso (EA) 70
4.5.3.1 Definição de EAs 70
4.5.3.2 Reação adversa à droga (RAD) 71
4.5.3.3 Reação adversa à droga não esperada (RADNE) 71
4.5.3.4 Monitoramento e comunicação de EAs 71
4.5.3.5 Severidade de EAs[168] 72
4.5.3.6 Relação 72
4.5.3.7 Evento adverso emergente do tratamento (EAET) 73
4.5.4 Evento adverso grave (EAG) 73
4.5.4.1 Definição de EAG 73
4.5.4.2 Comunicação de EAG 74
4.5.5 Evento adverso de especial interesse (EAEI) 74
4.6 Análise estatística 74
4.6.1 Determinação do tamanho da amostra 74
4.6.2 Análise das populações do estudo 75
4.6.3 Características demográficas e parâmetros operatórios 75
4.6.4 Análise do objetivo primário 77
4.6.5 Análise dos objetivos secundários 77
4.6.6 Análise dos parâmetros de segurança 78
4.6.7 Análise *post-hoc* da recuperação de hemoglobina após NLPC 78
4.7 Ética 79
4.7.1 Comitê de Ética Institucional 79
4.7.2 Conduta ética do estudo 79
4.7.3 Consentimento informado 80
4.7.4 Confidencialidade 80
5 RESULTADOS 82
5.1 Populações do estudo e fluxograma CONSORT 82
5.2 Características demográficas 85
5.3 Parâmetros operatórios 89

5.4 Transfusão de hemácias, sangramento e parâmetros de hemostasia . 93
5.5 Análise *post-hoc* da recuperação da hemoglobina 100
5.5.1 Padronização dos valores de hemoglobina 100
5.5.2 Tempo de recuperação da hemoglobina 100
5.5.3 Evolução temporal da hemoglobina 107
5.6 Sucesso e procedimentos secundários 109
5.7 Complicações e readmissões 111
6 DISCUSSÃO 116
7 CONCLUSÕES 125
8 REFERÊNCIAS 127

LISTA DE SIGLAS E ABREVIATURAS

A2AP	α2-antiplasmina
ACCP	*American College of Chest Physicians*
AEAC	Ácido Epsilon-Aminocaproico
ANVISA	Agência Nacional de Vigilância Sanitária
ASA	*American Society of Anesthesiologists*
AUA	*American Urological Association*
AVC	Acidente Vascular Cerebral
BART	*Blood Conservation Using Antifibrinolytics in a Randomized Trial*
CAPM	Cininogênio de Alto Peso Molecular
CAPPesq	Comissão para Análise de Projetos de Pesquisa do Hospital das Clínicas da FMUSP
CONSORT	*Consolidated Standards of Reporting Trials*
Cr	Creatinina
CRASH-2	*Clinical Randomization of an Antifibrinolytic in Significant Hemorrage*
CROES	*Clinical Research Office of the Endourological Society*
DataSUS	Departamento de Informática do SUS
DDH	Decúbito Dorsal Horizontal
DM	Diabetes Mellitus
DP	Desvio-Padrão
EA	Eventos Adversos
EAEI	Evento Adverso de Especial Interesse
EAET	Evento Adverso Emergente do Tratamento
EAG	Evento Adverso Grave
EAS	Evento Adverso Sério
EAU	Sociedade Europeia de Urologia
EBL	Estimativa do Volume de Perda Sanguínea
EBV	Volume Sanguíneo Estimado

FAPESP	Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de São Paulo
FDA	*Food and Drug Administration*
FLP	Fosfolipídeo
FT	Fator Tecidual
GCP	*Good Clinical Practice*
GP	Glicoproteína
GSS	*Guy's Stone Score*
HAS	Hipertensão Arterial Sistêmica
Hb	Hemoglobina
HCFMUSP	Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo
HMG	Hemograma
H	Hematócrito
IAM	Infarto Agudo do Miocárdio
IBGE	Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística
IC	Intervalo de Confiança
IMC	Índice de Massa Corpórea
IRC	Insuficiência Renal Crônica
JJ	Cateter Duplo Jota
K	Potássio
KDIGO	*Kidney Disease: Improving Global Outcomes*
LECO	Litotripsia Extracorpórea por Ondas de Choque
MATTERS	*Military Application of Tranexamic Acid in Trauma Emergency Ressuscitation*
MDRD	*Modification of Diet in Renal Disease*
Na	Sódio
NCHS	*National Center for Health Statistics*
NHANES	*National Health and Nutrition Examination Survey*
NLPC	Nefrolitotripsia Percutânea
NNT	Número Necessário para Tratar
OMS	Organização Mundial da Saúde

PAI-1	Inibidor do Ativador de Plasminogênio Tipo 1
PAI-2	Inibidor da Ativação do Plasminogênio-2
PBM	*Patient Blood Management*
PDF	Produtos de Degradação de Fibrina
PH	Período de Hospitalização
PK	Precalicreína
PMI	Produto Medicinal sob Investigação
PO	Pós-Operatório
POi	Pós-Operatório Imediato
RAD	Reação Adversa à Droga
RADNE	Reação Adversa à Droga não Esperada
RAR	Redução Absoluta do Risco
ROKS	*Recurrence of Kidney Stones*
RR	Risco Relativo
RRR	Redução do Risco Relativo
RTUp	Ressecção Transuretral de Próstata
SCCM	*Society of Critical Care Medicine*
SER	Sistema Retículo Endotelial
SIH/SUS	Sistema de Informações Hospitalares do SUS
SUS	Sistema Único de Saúde
TC	Tomografia Helicoidal de Abdome sem Contraste
TCLE	Termo de Consentimento Livre e Esclarecido
TEP	Tromboembolia Pulmonar
THR	Trombina
TP/INR	Tempo de Protrombina/*International Normalized Ratio*
t-PA	Ativador Tecidual do Plasminogênio
TrAc	*Tranexamic Acid*
TTPa	Tempo de Tromboplastina Parcial Ativada
TVP	Trombose Venosa Profunda
U	Ureia
UCLA	*Universty of California*

UH	Unidades Hounsfield
u-PA	Uroquinase
VR	Volume de Cristaloide Administrado Durante a Cirurgia
vWF	Fator de von Willebrand
WHO	*Word Health Organization*
WHO-AR	*Word Health Organization - Adverse Reaction Terminology*
WOMAN	*World Maternal Antifibrinolytic*

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 Etiologia multifatorial da litíase urinária 6

Figura 2 Classificação de *Guy's* 10

Figura 3 Anatomia renal e plano avascular de Brödel 14

Figura 4 Anatomia arterial intrarrenal 16

Figura 5 Acesso renal seguro através do fórnice do cálix 17

Figura 6 Teoria clássica da cascata da coagulação 27

Figura 7 Teoria celular da coagulação 29

Figura 8 Fibrinólise, produtos de degradação da fibrina (PDF) e D-dímero 31

Figura 9 Análogos da lisina 34

Figura 10 Mecanismo clássico de ação do ácido tranexâmico 38

Figura 11 Mecanismo duplo de ação do ácido tranexâmico 40

Figura 12 Estratégia *Patient Blood Management* 44

Figura 13 Embalagem do PMI administrado para cada paciente randomizado.. 55

Figura 14 Estimativa do volume de perda sanguínea (Fórmula de Ward) 66

Figura 15 Estimativa do volume sanguíneo (Fórmula de Nadler) 66

Figura 16 Hemoglobina diluída (Fórmula de Ross) 67

Figura 17 Fluxograma CONSORT 84

Figura 18 Taxa de transfusão de hemácias total e intraoperatória 96

Figura 19 Níveis de D-dímero entre os grupos placebo e ácido tranexâmico em três momentos: pré-operatório, 12h e 24h após a NLPC 99

Figura 20 Curva teórica do modelo de regressão linear de três fatores. 102

Figura 21 Curvas de crescimento modeladas para o grupo ácido tranexâmico e placebo 103

Figura 22 Curvas de recuperação de hemoglobina para os grupos ácido tranexâmico e placebo com respectivos valores e intervalos de confiança..... 106

Figura 23 Cinética de recuperação da hemoglobina para cada grupo em relação ao tempo 108

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 Descrição dos produtos medicinais sob investigação (PMI) 51

Tabela 2 Exames laboratoriais de rotina 63

Tabela 3 Características demográficas e características dos cálculos renais 88

Tabela 4 Parâmetros operatórios 92

Tabela 5 Transfusão de hemácias, sangramento e parâmetros de hemostasia .. 95

Tabela 6 Taxa de pacientes livres de cálculos, taxa de sucesso e necessidade de procedimentos secundários..... 110

Tabela 7 Complicações e readmissões 114

RESUMO

Batagello CA. *Efeito do ácido tranexâmico em pacientes com cálculos renais complexos submetidos à nefrolitotripsia percutânea:* estudo randomizado, duplo-cego e placebo-controlado [tese]. São Paulo: Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo; 2021.

Introdução: A nefrolitotripsia percutânea (NLPC) é considerada o procedimento padrão-ouro para o tratamento de cálculos renais complexos. Embora seja um método seguro e bem estabelecido, correlaciona-se com potenciais complicações, dentre as quais se destaca o sangramento com necessidade de transfusão de hemácias. Em geral, 5,7% dos pacientes submetidos à NLPC necessitam de transfusão de hemácias. Porém, quando estratificados conforme a complexidade dos cálculos, até 22% dos pacientes portadores de cálculos renais coraliformes podem necessitar de transfusão. Recentes estudos randomizados têm demonstrado que o uso do ácido tranexâmico, um agente antifibrinolítico sintético, tem reduzido significativamente a perda sanguínea e as taxas de transfusão de hemácias em cirurgias eletivas e em pacientes traumatizados. Entretanto, até o momento, poucos estudos e com limitada evidência têm investigado o papel do ácido tranexâmico na redução de sangramento em NLPC, reportando resultados conflitantes. **Objetivos**: Avaliar o efeito do uso do ácido tranexâmico nas taxas de transfusão de hemácias em pacientes com cálculos renais complexos submetidos à NLPC. Secundariamente, avaliar o papel do ácido tranexâmico na queda de hemoglobina no período pós-operatório, no tempo cirúrgico, no sucesso (taxa livre de cálculo) e nas complicações. **Materiais e métodos**: Foram selecionados pacientes com idade maior ou igual a 18 anos com cálculos renais complexos (Guy's III e IV) candidatos à NLPC. Após consentimento, os participantes foram randomizados em dois grupos, na proporção 1:1 (ácido tranexâmico: placebo). A avaliação da taxa livre de cálculos foi realizada com emprego de tomografia computadorizada de abdome sem contraste no primeiro dia de pós-operatório. As complicações foram reportadas de acordo com a classificação de Clavien-Dindo. **Resultados**: O total de 192 pacientes foram incluídos no estudo. A taxa de recrutamento foi de 100% e 98,43% completaram o estudo. A análise das características demográficas e dos parâmetros operatórios demonstrou que os grupos foram homogêneos. O risco de receber transfusão de hemácias foi significativamente reduzido no grupo ácido tranexâmico (2 [2,2%] *vs.* 10 [10,4%], risco relativo = 0,21; intervalo de confiança (IC) 95%: 0,03-0,76; p=0,033; número-necessário-para-tratar =12). Pacientes randomizados para o grupo ácido tranexâmico apresentaram maior taxa livre de cálculos imediata e com 3 meses após a NLPC comparados ao grupo-placebo (29% *vs.* 14,7%, *odds ratio* [CI 95%]: 2,37 [1,15-4,87], *p* = 0,019, e 46,2% *vs.* 28,1%, *odds ratio* [CI 95%]: 2,20 [1,20-4,02], *p* = 0,011; respectivamente). Pacientes em uso de ácido tranexâmico apresentaram recuperação de hemoglobina (dias) mais rápida do que o grupo-placebo (21,3 [11,5 – 31,2] *vs.* 46,8 [35,1 – 58,4], p=0,001). Não houve diferença estatística entre os grupos intervenção e controle em relação ao tempo cirúrgico e às complicações. **Conclusões**: O uso do ácido tranexâmico é seguro e reduz a taxa de transfusão de hemácias em cinco vezes em

pacientes com cálculos renais complexos submetidos à NLPC. Além disso, o ácido tranexâmico contribui com aumento da taxa livre de cálculos e, também, recuperação mais rápida dos níveis de hemoglobina, sem aumento de complicações. A utilização de dose única de ácido tranexâmico no início da indução anestésica deve ser considerada medida padrão para otimizar o tratamento dos pacientes com cálculos renais complexos submetidos à NLPC.

Descritores: Nefrolitotomia percutânea; Ácido tranexâmico; Sangramento; Cálculos renais; Transfusão de sangue.

ABSTRACT

Batagello CA. *Effect of tranexamic acid in patients with complex stones undergoing percutaneous nephrolithotomy:* a randomized, double-blinded, placebo-controlled trial [thesis]. São Paulo: "Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo"; 2021.

Introduction: Percutaneous nephrolithotomy (PCNL) is the first-line therapy for patients presenting with complex kidney stones. Although technology and surgical techniques have advanced, the need for blood transfusion remains one of the most common complication during PCNL. The overall blood transfusion rate was 5.7%. However, when patients were stratified according to their stone complexity, up to 22% of patients with staghorn stones required blood transfusion. Recent randomized trials have reported that the use of tranexamic acid, a synthetic antifibrinolytic agent, reduced surgical bleeding and consequently the need for blood transfusion in elective surgery and trauma. Nevertheless, to date, few studies have investigated the role of intravenous administration of tranexamic acid in PCNL and conflicting results have been reported. **Objectives**: To assess the efficacy and safety of single-dose tranexamic acid on the blood transfusion rate of patients with complex kidney stones who have undergone PCNL. In addition, we aimed to evaluate the hemoglobin drop, operative time, stone-free rate (SFR), and complications of patients with complex kidney stones undergone PCNL. **Material and methods**: In a randomized, double-blinded, placebo-controlled trial, 192 patients with complex kidney stone (Guy's Stone Scores III-IV) were prospectively enrolled and randomized (1:1 ratio) to receive either one dose of tranexamic acid (1 g) or a placebo at the time of anesthetic induction for PCNL. Stone clearance was evaluated by a abdominal non-contrasted computed tomography (NCCT) performed on postoperative day (POD) 1. Complications were graded according to the Clavien-Dindo score. **Results:** The overall risk of receiving a blood transfusion was reduced in the tranexamic acid group (2.2% *vs* 10.4%, relative risk: 0.21, 95% confidence interval (CI): 0.03–0.76; P = 0.033, number-needed-to-treat: 12). Patients randomized to the tranexamic acid group showed higher immediate and three-month SFR compared with those in the placebo group (29% *vs* 14.7%, odds ratio [95% CI]: 2.37 [1.15-4.87], P = 0.019, and 46.2% *vs* 28.1%, odds ratio [95% CI]: 2.20 [1.20-4.02], P = 0.011, respectively). Faster hemoglobin recovery was demonstrated by patients in the tranexamic group (21.3 [11.5 - 31.2] *vs*. 46.8 [35.1 - 58.4], p=0.001). No statistical differences were found in operative time and complications between groups. **Conclusions**: Tranexamic acid administration is safe and reduces the need for blood transfusion by five times in patients with complex kidney stones undergoing PCNL. Moreover, tranexamic acid may contribute to better stone clearance rate and faster hemoglobin recovery without increasing complications. A single dose of tranexamic acid at the time of anesthetic induction could be considered standard clinical practice for patients with complex kidney stones undergoing PCNL.

Descriptors: Nephrolithotomy, percutaneous; Tranexamic acid; Bleeding; Kidney stones; Blood transfusion.

1 INTRODUÇÃO

1 INTRODUÇÃO

1.1 Litíase urinária: epidemiologia e relevância clínica

Estudos epidemiológicos e populacionais caracterizam a nefrolitíase como sendo uma das doenças urológicas mais comuns em todo mundo, com incidência e prevalência crescentes.[1,2] Estima-se a prevalência da litíase urinária por meio dos resultados do estudo transversal da população norte-americana não institucionalizada denominado *National Health and Nutrition Examination Survey* (NHANES), conduzido pelo *National Center for Health Statistics* (NCHS). Segundo dados do NHANES, houve aumento da prevalência da doença calculosa renal na faixa etária entre 20 e 74 anos de 3,2% entre 1976 e 1980 para 5,7% entre 1988 e 1994.[3] Atualização deste estudo realizada em 2012 demonstrou que a prevalência da litíase renal atingiu 8,8% da população americana, com frequência maior no sexo masculino do que no sexo feminino (10,6 *vs*. 7,1%).[4]

Esta mesma análise do NHANES de 2012 revelou que a prevalência dos cálculos renais aumenta à medida que a população envelhece, variando de 3,1% entre 20 e 29 anos de idade (para ambos os sexos), para 9,4% e 19,1%, respectivamente, em mulheres e homens entre 60 a 69 anos de idade.[4] Embora não poupe grupos culturais, raciais, étnicos ou limites geográficos, a nefrolitíase apresenta diferenças de prevalência entre as diferentes raças. Brancos, não hispânicos, apresentam as maiores taxas, seguidos pelos hispânicos e afro-americanos (10,3% *vs*. 6,4% *vs*. 4,3%, respectivamente).[1,4] Embora seja referenciado globalmente como fonte de dados epidemiológicos relativos à nefrolitíase, o estudo NHANES possui limitações. Uma delas baseia-se no fato de que a análise pode estar sujeita ao viés de seleção. O diagnóstico de cálculo renal baseou-se apenas no relato dos indivíduos sob investigação, ou seja, a presença de cálculos assintomáticos não foram considerados.[1]

A incidência de um evento sintomático de um cálculo renal foi mais bem investigada por meio da *coorte* realizada na cidade de Rochester, Minnesota, Estados Unidos. A primeira publicação, datada de 1979, examinou os residentes da

comunidade de *Olmsted County* de 1950 a 1974.[5] A incidência de litíase urinária, ajustada por idade, foi de 109,5 e 36,0 por 100.000 habitantes/ano para homens e mulheres, respectivamente.[5] Atualização da *coorte* publicada em 2006, que incluiu informações de 1970 até 2000, demonstrou aumento na incidência da litíase urinária para 140,6 e 65,8 por 100.000 habitantes/ano, respectivamente, para homens e mulheres.[6] Contudo, notou-se diminuição da diferença entre homens e mulheres, com aumento relativo de eventos sintomáticos no sexo feminino (1,9% ao ano) e queda no sexo masculino (1,7% ao ano).[6] Ao diagnóstico, a idade média foi de 44,8 anos para os homens e 40,9 anos para as mulheres.[6]

A recorrência, outra característica epidemiológica marcante da litíase urinária, foi mais bem estudada a partir da análise da *coorte* prospectiva de Rochester, Minnesota, no período de 1984 a 2003.[7] Indivíduos portadores de cálculos renais da população de *Olmsted County*, diagnosticados após o primeiro episódio da doença, foram seguidos com objetivo de identificar um segundo episódio sintomático. Com um tempo médio de seguimento de 11,2 anos, a taxa de recorrência foi de 11%, 20%, 31%, e 39%, respectivamente, para 2, 5, 10, e 15 anos.[7] Além de permitir estimar o risco de um segundo evento sintomático, esta análise permitiu aos autores desenvolver um nomograma capaz de prever um novo episódio, denominado de ROKS (*Recurrence of Kidney Stones*). Esta ferramenta utiliza apenas dados conhecidos no momento do primeiro episódio, tais como idade, sexo, raça, história familiar, presença de hematúria macroscópica, evento prévio e características do cálculo (localização, composição de ácido úrico e presença de demais cálculos assintomáticos). Com a utilização destas variáveis, o nomograma estima o risco de recorrência em 2, 5, e 10 anos.[7]

Os cálculos renais assintomáticos são relativamente comuns e merecem destaque, visto suas potenciais complicações e implicações socioeconômicas. A prevalência objetiva da litíase urinária na população adulta foi investigada em 5.047 pacientes assintomáticos submetidos à tomografia computadorizada sem contraste, protocolo de colonoscopia virtual, realizado no período de 2004 a 2008, no Departamento de Radiologia da Faculdade de Medicina da Universidade de Wisconsin, Estados Unidos.[8] Os autores identificaram presença de cálculos renais em 395 indivíduos (7,8%). Durante o período de 10 anos, 20,5% dos pacientes incluídos

apresentaram, pelo menos, um episódio sintomático relacionado à litíase urinária. Prevalência de cálculos renais foi maior em homens do que mulheres (9,7% *vs*. 6,3%, p<0,001). Diabetes, obesidade e idade superior a 60 anos não alteraram a prevalência, embora diabetes e obesidade correlacionaram-se à ocorrência de episódio sintomático.[8]

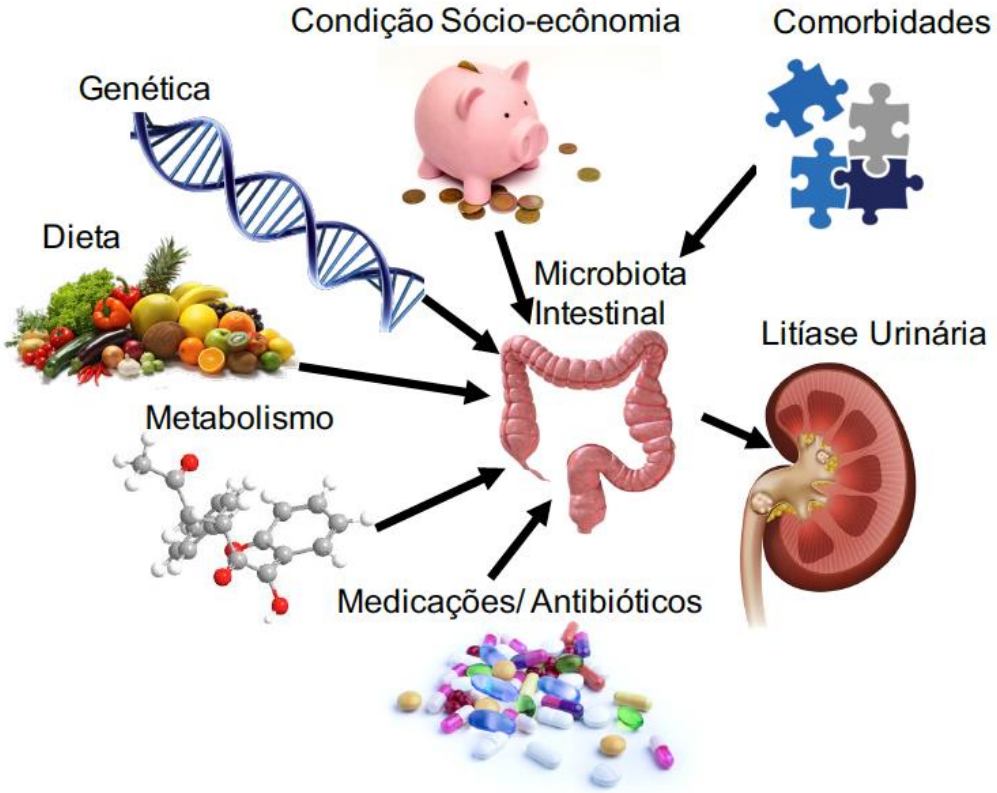
No Brasil, infelizmente, existem poucos dados epidemiológicos oficiais relativos à litíase urinária. Pesquisas periódicas, a exemplo das realizadas pelo Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE), não abrangem o tema cálculo renal em nenhuma de suas esferas. Dados relativos às internações hospitalares por nefrolitíase no sistema de saúde complementar são de acesso restrito.[9] Contudo, os dados relativos às internações pelo Sistema Único de Saúde (SUS) estão disponíveis. Fontes como o Departamento de Informática do SUS (DataSUS) e o Sistema de Informações Hospitalares do SUS (SIH/SUS) do Ministério da Saúde fornecem dados referentes às internações hospitalares em leitos públicos do SUS.[10,11] Em 2012, o SUS contava com 326 mil leitos e, aproximadamente, 70% da população brasileira utilizava de alguma forma o sistema público como meio de acesso à saúde.

O número total de internações por litíase do trato urinário no SUS aumentou 15,7% entre 1998 e 2012, com elevação de 58.165 internações em 1998 para 67.306 em 2012.[12,13] Apesar do aumento do número absoluto, ao ajustá-lo para a população, a prevalência de internações por litíase manteve-se estável em torno de 0,035% ao longo dos quinze anos analisados.[12] Uma vez estratificada por faixas etárias, as hospitalizações por nefrolitíase no SUS, em 2012, ocorreram em 39,6% dos pacientes com idade entre 20 e 39 anos e em 38% dos pacientes com idade entre 40 e 59 anos, ou seja, pacientes representantes das principais faixas etárias economicamente ativas da população.[12] Contribuem, também, para o aumento no diagnóstico, o melhor acesso ao sistema de saúde nos últimos anos, assim como o acesso e a evolução dos métodos diagnósticos de imagem.

Não obstante, os custos anuais envolvidos no tratamento dos pacientes portadores de cálculos urinários são significativos. Análise realizada no ano de 2000 estimou um custo total cumulativo de 21 bilhões de dólares.[1] De 1994 a 2000, os custos aumentaram em 50%.[14] Estima-se que, devido ao aumento crescimento da população e ao aumento da incidência de obesidade e diabetes, os custos com litíase urinária

devam aumentar 1,24 bilhões por ano até o ano de 2030.[15] Portanto, a litíase urinária é uma doença frequente e recorrente, relacionada à elevada morbidade e a alto custo social, visto que afeta, principalmente, indivíduos na sua fase mais produtiva. Essas características epidemiológicas reforçam a importância de se concentrar esforços e investimentos para a melhor compreensão da doença, do seu tratamento e da sua prevenção.

O conhecimento da fisiopatogenia da litíase urinária tem evoluído significativamente nos últimos anos. Tradicionalmente, a nefrolitíase foi considerada como doença relacionada à dieta e ao manejo inadequado dos eletrólitos renais.[16,17] Contudo, estudos recentes têm apontado que os cálculos renais não devam ser considerados como um diagnóstico final, mas sim, como "sintoma" ou como "marcador" de uma doença subjacente, assim como representam artrite, edema, ascite ou febre.[17] Estudos epidemiológicos têm correlacionado a presença dos cálculos urinários com doenças sistêmicas, tais como diabetes, asma, obesidade, doença cardiovascular e síndrome metabólica.[18-21] Estudos experimentais envolvendo tecnologia de sequenciamento do gene 16S (*High-Throughput Sequencing*) na microbiota urinária e intestinal têm confirmado os achados epidemiológicos descritos acima (*American Gut Project*) e apontado para o papel da microbiota na gênese e potencial prevenção da litíase urinária.[22] Portanto, considera-se que a litíase urinária seja uma doença com etiologia multifatorial. A investigação clínica do paciente portador de nefrolitíase, o tratamento eficiente e a prevenção de novos eventos devem considerar todos esses fatores (Figura 1).[22]



Fonte: Figura extraída e adaptada de Batagello CA *et al.* Calcium oxalate urolithiasis: a case of missing microbes? *J Endourol*. 2018 Nov;32(11):995-1005.

Figura 1 - Etiologia multifatorial da litíase urinária

1.2 Cálculo renal complexo e classificação de *Guy's*

A definição de cálculo renal complexo não inclui apenas a presença de cálculos coraliformes, sabidamente cálculos de difícil tratamento, mas sim compreende um conjunto de situações ou características que contribuem para o aumento da dificuldade e complexidade no tratamento do cálculo renal.[23-25] Tais condições incluem:

- Magnitude do volume ou da massa calculosa;
- Distribuição dos cálculos no sistema pielocalicinal;
- Múltiplos cálculos renais associados à estenose de infundíbulo;
- Dilatação do sistema pelve calicinal;
- Divertículo calicinal;
- Alterações anatômicas (rim em ferradura, rim esponjo-medular);
- Composição dos cálculos renais;
- Presença de infecção renal associada;
- Prejuízo na função renal.

Baseados nessas características mencionadas acima, diversos nomogramas têm sido propostos para estratificar os pacientes de acordo com sua apresentação inicial e estimar o risco de complicações pós-operatórias.[26-28] Além disso, baseados em parâmetros pré-operatórios, os nomogramas permitem uma estimativa da taxa de sucesso (taxa livre de cálculos) após a NLPC. Dessa forma, os nomogramas constituem ferramentas que permitem ao cirurgião um melhor planejamento do ato cirúrgico, dos cuidados pós-operatórios, e permitem traçar estratégias para o manejo de potenciais complicações. Individualiza-se o tratamento e o aconselhamento do paciente frente às suas expectativas, contribuindo para uma melhor relação médico-paciente. Não obstante, os nomogramas são ferramentas úteis na pesquisa clínica. Além de permitir comparações de grupos mais homogêneos, por meio da alocação dos pacientes com características de interesse semelhantes, os nomogramas permitem comparações entre diferentes instituições.

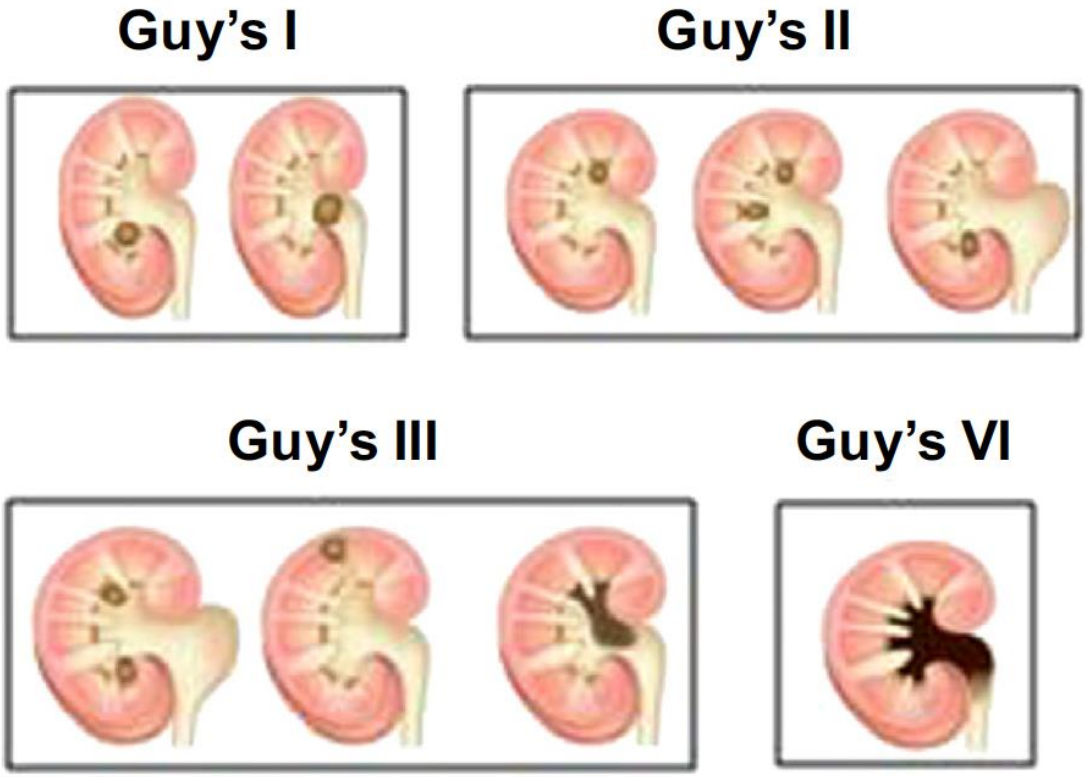
O nomograma proposto por Thomas *et al*., o *Guy's Stone Score* (GSS), foi adotado neste presente estudo clínico, pois demonstrou ser reprodutível, de aplicação fácil e rápida na prática clínica, e também por permitir a análise dos pacientes de acordo com a gravidade e complexidade do cálculo renal (Figura 2).[26,29] Além disso, o uso do GSS permitiu identificar o grupo de pacientes candidatos à NLPC com maior risco de complicações, especificamente o sangramento com necessidade de transfusão de hemácias, objetivo primário de investigação neste estudo clínico. Em geral, 5,7% dos pacientes submetidos à NLPC necessitam receber transfusão de hemácias decorrente de sangramento significativo.[30] Uma vez estratificados de acordo com a classificação de *Guy's*, observou-se que a chance de receber transfusão de hemácias aumentou significativamente de acordo com a complexidade do cálculo renal. Pacientes classificados como GSS I, GSS II, GSS III e GSS IV têm chance de receber transfusão de hemácias de 0%, 2.2%, 4.8% e 22.2%, respectivamente.[31] Portanto, o maior risco de sangramento significativo com necessidade de transfusão de hemácias foi observado nos pacientes classificados como GSS III e GSS IV, considerados cálculos renais complexos. O nomograma de *Guy's* foi revalidado por Vicentini *et al*. em 2018.[32] Assim como observado nas publicações prévias de Thomas *et al*., de 2011, e Vicentini *et al*., de 2014, demonstrou-se correlação proporcional do *score* de *Guy's* com complicações e tempo cirúrgico, e correlação inversa com taxa de sucesso.[26,31,32] A taxa de transfusão de hemácias para GSS I, GSS II, GSS III e GSS IV foi de 0%, 2,7%, 4,3% e 14,6%, respectivamente. A classificação de *Guy's* baseou-se na tomografia helicoidal de abdome sem contraste (TC) realizada durante a avaliação pré-operatória de todos os pacientes incluídos neste estudo. As quatro categorias do GSS consistem em:

- **Guy's I (GSS I):**
  - Cálculo único em cálice médio/inferior; ou
  - Cálculo pelve em rim com anatomia normal.

- **Guy's II (GSS II):**
  - Cálculo único cálice superior com anatomia normal; ou
  - Múltiplos cálculos em rim com anatomia normal; ou
  - Cálculo único em rim com anatomia anormal.

- **Guy's III (GSS III):**
  - Múltiplos cálculos com anatomia anormal; ou
  - Cálculo em divertículo calicinal; ou
  - Cálculo coraliforme completo.

- **Guy's IV (GSS IV):**
  - Cálculo coraliforme completo; ou
  - Cálculo em paciente com espinha bífida ou lesão medular.



Fonte: Figura extraída e adaptada de Vicentini *et al*. Utility of the Guy's stone score based on computed tomographic scan findings for predicting percutaneous nephrolithotomy outcomes. *Urology*. 2014 Jun;83(6):1248-53.

Figura 2 - Classificação de *Guy's*. *Guy's* I (GSS I): cálculo único em cálice médio/inferior ou cálculo pelve em rim com anatomia normal; *Guy's* II (GSS II): cálculo único cálice superior com anatomia normal ou múltiplos cálculos em rim com anatomia normal ou cálculo único em rim com anatomia anormal; *Guy's* III (GSS III): múltiplos cálculos com anatomia anormal ou cálculo em divertículo calicinal ou cálculo coraliforme completo; *Guy's* IV (GSS IV): cálculo coraliforme completo ou cálculo em paciente com espinha bífida ou lesão medular.

1.3 Nefrolitotripsia percutânea (NLPC)

A nefrolitotripsia percutânea (NLPC) é um procedimento minimamente invasivo empregado na remoção de cálculos renais através de uma pequena incisão de pele de até 1cm. A cirurgia aberta para tratamento dos cálculos renais foi o tratamento padrão até a metade dos anos 50.[33] Os trabalhos de Joseph Hyrtl em 1882 e Max Brödel em 1902 definiram a existência de um plano relativamente avascular 5mm posterior à linha média do rim.[34] Howard Kelly postulou que os reparos anatômicos propostos por Brodel ocorriam em 2/3 dos rins e preconizava a pielolitotomia como opção segura para o tratamento dos cálculos renais.[35] Em 1941, Rupel e Brown realizaram a primeira nefroscopia com o uso de um cistoscópio rígido durante uma cirurgia aberta.[36] Em 1955, Willard Goodwin, o primeiro professor titular do Departamento de Urologia da UCLA (*Universty of California*, Los Angeles), durante a realização de uma tentativa de arteriografia, locou a agulha no sistema coletor renal e realizou a primeira pielografia anterógrada.[33] Neste mesmo ato, deixou um tubo para drenagem do rim, realizando, dessa forma, a primeira nefrostomia. Em 1976, Fernstrom e Johansson foram os primeiros a descrever a técnica de extração de cálculos renais através de um acesso percutâneo sob controle radioscópico.[37] Em 1978, Dr. Artur Smith descreveu a primeira instalação anterógrada de um cateter (cateter de Gibbons) através de um acesso percutâneo em um paciente com ureter reimplantado.[38] Dr. Smith cunhou o termo "endourologia" para descrever a manipulação controlada e minimamente invasiva do trato genitourinário.[33] Sua colaboração com Kurt Amplatz, radiologista intervencionista e inventor, levaria a numerosas inovações e futuros avanços da NLPC.[33] Melhorias das técnicas de radioscopia, nefroscópios, desenvolvimento de litotridores, e a introdução do *holmium* laser contribuíram para a consolidação da NLPC e incorporação do método pelos urologistas.

Atualmente, de acordo com as diretrizes da Sociedade Americana de Urologia (*American Urological Association* – AUA) e Sociedade Europeia de Urologia (*European Association of Urology* – EAU), a nefrolitotripsia percutânea (NLPC) é o procedimento padrão-ouro para o tratamento dos cálculos renais maiores do que 20mm e os cálculos coraliformes.[39,40] Isso se deve ao fato de a NLPC ser a opção mais efetiva na remoção de grandes volumes de cálculos renais com melhor custo-efetividade em

relação às outras modalidades minimamente invasivas, como a ureterorrenolitotripsia flexível e a litotripsia por ondas de choque.[39,40] Os avanços nos endoscópios flexíveis, assim como em tecnologia de litotripsia e laser (ultrassônico/pneumático, *holmium/yttrium-aluminum-garnet laser*), têm contribuído para o sucesso da NLPC, com taxas de desintegração dos cálculos maiores que 90%.[41,42]

Contudo, embora seja técnica segura e bem estabelecida, a realização da NLPC implica em potenciais complicações.[43] Segundo análise do CROES (*Clinical Research Office of the Endourological Society*), estudo multicêntrico que analisou 5803 pacientes submetidos à NLPC, febre foi a complicação mais comum, presente em até 10,5% dos pacientes.[30] Neste mesmo estudo, infecção urinária (febre + cultura de urina positiva) ocorreu em 0,6% dos pacientes, enquanto sepse (de acordo com os critérios da *American College of Chest Physicians* –ACCP – e *Society of Critical Care Medicine* - SCCM) ocorreu em 0,2% dos pacientes submetidos à NLPC.[30,44] Felizmente, uma adequada investigação infecciosa (cultura de urina pré-operatória, cultura da urina obtida diretamente da pelve renal durante o acesso renal, e cultura do cálculo renal removido), associado à adequada antibioticoterapia, são métodos eficazes na redução dessa potencial complicação.[45-49]

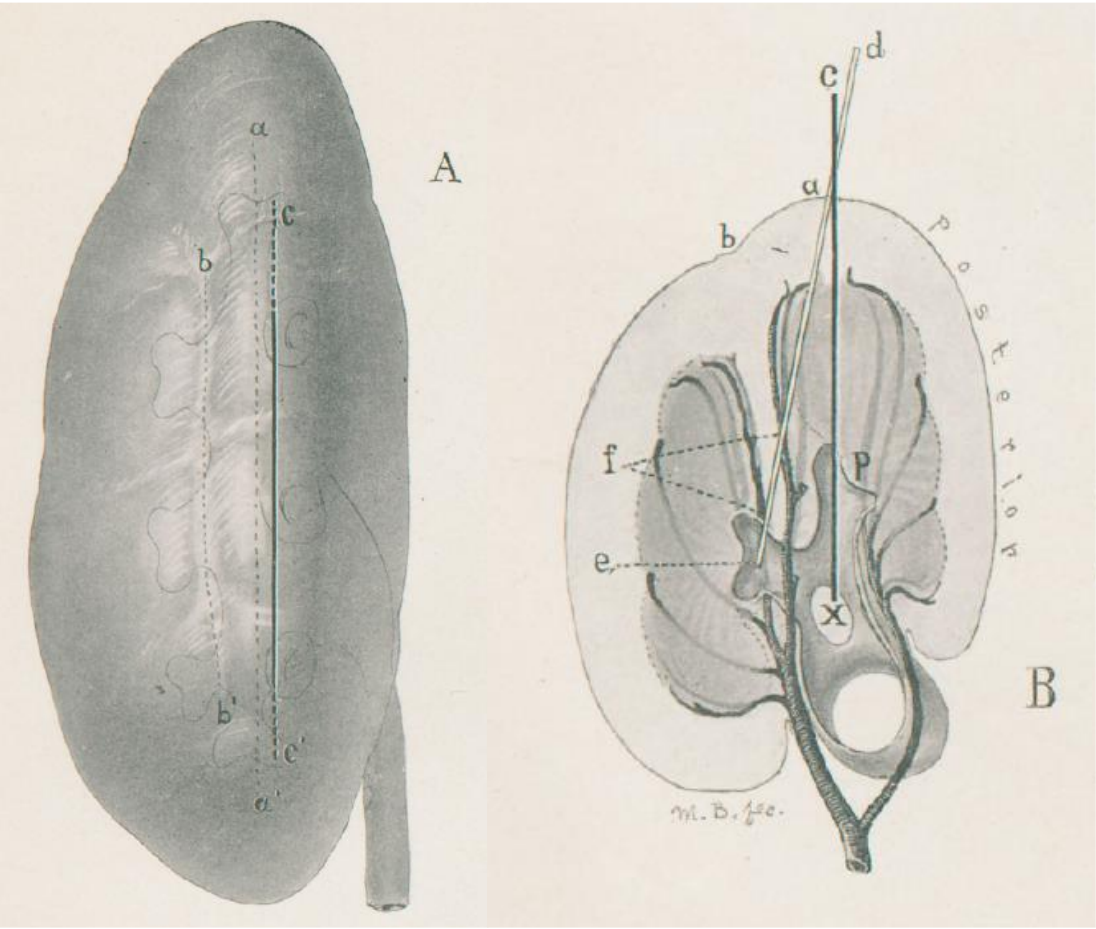
A segunda complicação mais frequente em NLPC, de acordo com o CROES, é a ocorrência de sangramento significativo com necessidade de transfusão de hemácias.[30] Mesmo seguindo-se todos os princípios técnicos e todas as recomendações para a realização segura da NLPC, o sangramento é considerado como a sua complicação mais imprevisível e ameaçadora à vida durante a NLPC.[43,50] Estima-se que ocorra sangramento significativo em 7,8% e necessidade de transfusão de hemácias em 5,7% dos pacientes submetidos à NLPC.[30] Quando os pacientes são estratificados de acordo com a complexidade do cálculo, a taxa de transfusão de hemácias pode chegar a 22,2% nos pacientes com cálculos renais coraliformes completos.[26,31] Faz-se necessário, também, mencionar os riscos inerentes e intrínsecos à transfusão de hemocomponentes, representados pelas reações hemolíticas, pela lesão pulmonar aguda, coagulopatia e infecções relacionadas à transfusão.[51,52]

1.4 Estratégias para redução de sangramento em NLPC

Considerando o risco de sangramento significativo durante NLPC, princípios e detalhes técnicos têm sido recomendados para minimizar esta complicação. Dentre estes, destacam-se:

- O conhecimento da anatomia e do plano avascular renal;[34]
- O conhecimento da relação anatômica entre a rede arteriovenosa e o sistema coletor renal;[53]
- O uso rotineiro de nefrostomia ao término da NLPC;[54,55]
- Prevenção da lesão do feixe neurovascular intercostal durante o acesso renal;[54]
- Aplicação de cola de fibrina no trajeto percutâneo ao término da NLPC;[56]
- Miniaturização do trajeto percutâneo e equipamentos (mini-NLPC).[57]

São conhecidos os detalhes da anatomia renal que devem ser respeitados durante a manipulação cirúrgica do rim com o objetivo de diminuir o risco de sangramento. A Figura 3 demonstra as características do plano avascular descrito pelo ilustrador médico alemão Max Brödel, em 1901. Conhecido como "*Brödel bloodless line*" ou "*Brödel white line*", representa a divisão anatômica entre o ramo anterior e posterior da artéria renal.[34] Localiza-se 5 mm posterior à margem convexa do rim, limitado superiormente pelo segmento apical do ramo anterior da artéria renal e inferiormente pelo segmento inferior do ramo anterior da artéria renal (Figura 3**,** linha cc').[34,58] Portanto, o plano de Brödel é considerado o local mais adequado para o acesso à via excretora, visto que se relaciona à menor chance de lesão dos vasos intrarrenais durante nefrotomia ou cirurgia renal percutânea.[54]

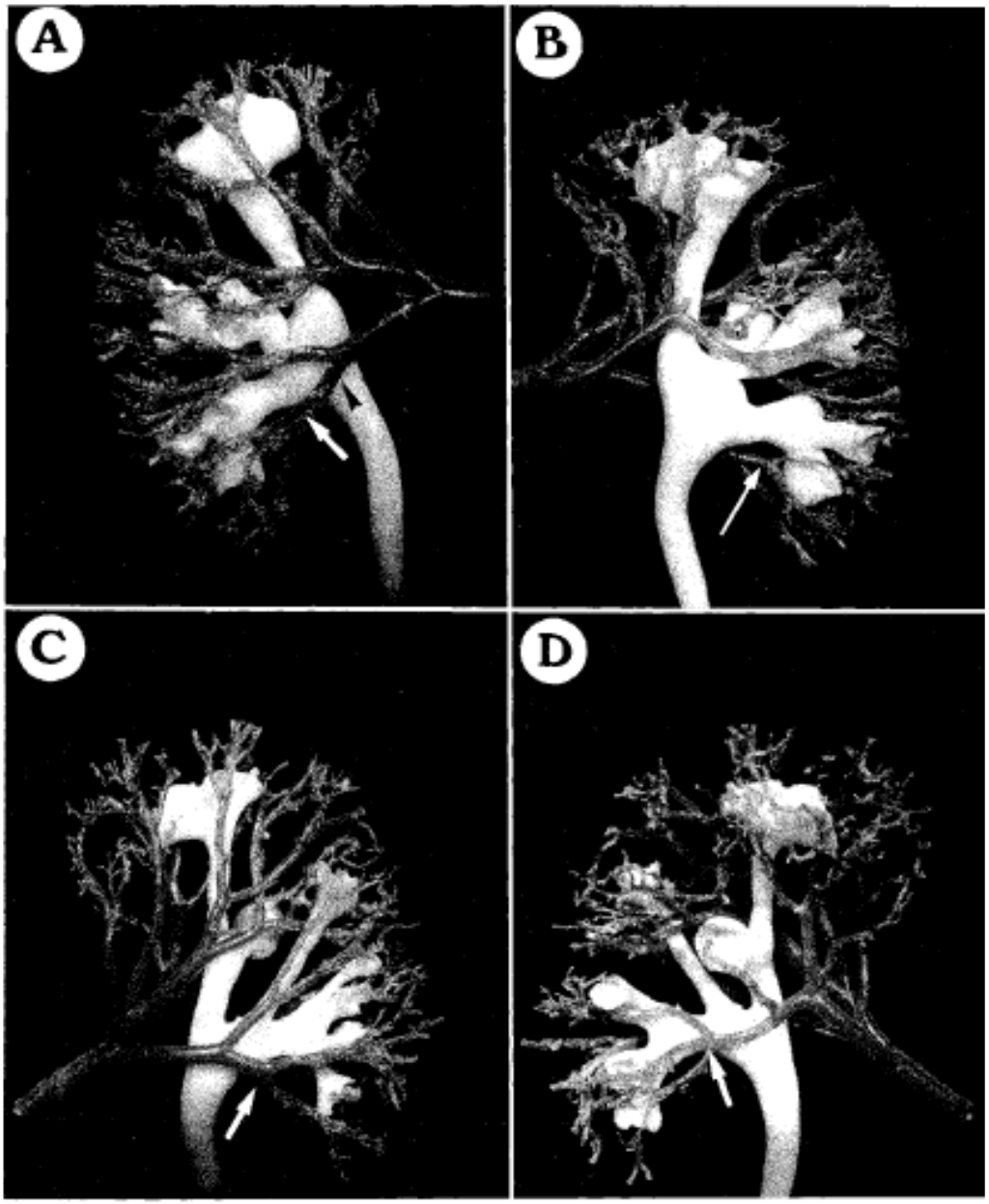


Fonte: Figura extraída e adaptada de Brödel M. The intrinsic blood-vessels of the kidney and their significance in nephrotomy. *Johns Hopkins Hosp Bull*. 1901;10:251-60.

Figura 3 - Anatomia renal e plano avascular de Brödel. **A**: Visão lateral do rim esquerdo, demonstrando a localização mais vantajosa para a incisão no parênquima renal. Linha aa': borda lateral convexa do rim. Linha bb': posição da coluna lateral contendo os vasos. Linha cc': melhor local para a incisão. **B**: Linha de: direção incorreta para incisão. Linha cx: correta direção para a incisão.

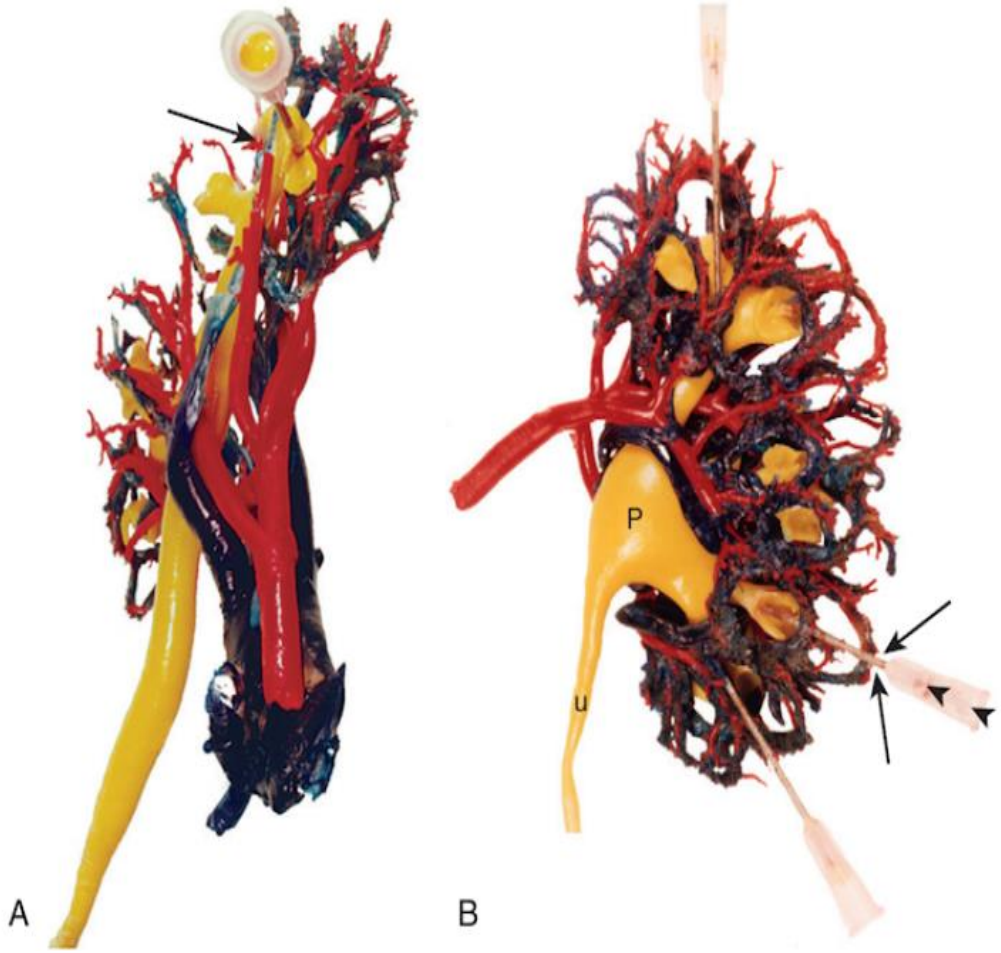
Além de ser considerado fator determinante para a remoção efetiva dos cálculos renais e sucesso na NLPC, o estabelecimento do acesso renal é o principal fator relacionado a sangramento.[54,59] O sistema coletor renal está intimamente envolvido por uma rede arteriovenosa de alto fluxo sanguíneo (20-25% do débito cardíaco - 1,2 L/min). Portanto, lesão das artérias segmentares e interlobares renais pode ocasionar sangramento significativo.[59,60] Com o intuito de minimizar essa complicação, estudos da anatomia vascular renal demonstraram a íntima relação entre o sistema arteriovenoso, e o sistema coletor renal e suas variações (Figura 4). Tendo como base esses estudos anatômicos, definiu-se que, para minimizar a lesão dos vasos intrarrenais durante o acesso percutâneo renal, este deva orientar-se posterolateral, transparenquimatoso, e, sempre que possível, direcionado ao fórnix de um cálice posterior (Figura 5).[54,61] Esse trajeto, mais provavelmente, estará dentro dos limites do plano avascular descrito por Brödel (Figura 3).[53,54]

Caso a punção seja muito medial ou muito cranial, pode ocorrer lesão do ramo segmentar posterior, visto que ela cruza posteriormente a pelve renal. Contudo, o sangramento decorrente de lesão do ramo posterior, geralmente, pode ser controlado com tamponamento (dilatador mais calibroso ou balão).[54] Lesões dos ramos segmentares anteriores resultam de falha técnica quando ocorre a punção no sistema coletor em dois tempos ("*through-and-through puncture*"). Nesse caso, a presença dos 4-5 ramos segmentares anteriores implicam em hemorragia mais grave que, dificilmente, é controlada apenas com o tamponamento, visto que a artéria se situa na extremidade mais distal do trato percutâneo[54]. Arteriografia com angioembolização pode ser necessária em até 0,8% dos pacientes para controle do sangramento.[59,60]



Fonte: Fotos gentilmente cedidas pelo Prof. Francisco Sampaio. Sampaio FJ, Aragão AH. Anatomical relationship between the intrarenal arteries and the kidney collecting system. *J Urol.* 1990 Apr;143(4):679-81.

Figura 4 - Anatomia arterial intrarrenal. **A**: visão anterior do modelo do rim direito demonstrando irrigação do polo inferior (seta branca) proveniente de ramo segmentar inferior originado da divisão anterior (cabeça de seta preta); **B**: visão posterior do mesmo modelo demonstrando artérias do polo inferior (seta branca); **C**: visão anterior do modelo do rim esquerdo demonstrando ramo segmentar anterior para o polo inferior originado da divisão anterior da artéria renal (seta branca); **D**: visão posterior do mesmo modelo demonstrando ramo posterior para o polo inferior derivado da divisão posterior da artéria renal (seta branca).



Fonte: Fotos gentilmente cedidas pelo Prof. Francisco Sampaio. Smith MD, Joseph A, Howards MD, Stuart S, Preminger MD, Dmochowski RR. *Hinman's Atlas of Urological Surgery*. 4th ed. Philadelphia, PA: Elsevier, Inc, 2018.

Figura 5 - Acesso renal seguro através do fórnice do cálix .**A**: Visão superior do modelo de rim esquerdo demonstrando que, mesmo no polo superior, a punção através do fórnice do cálix (seta preta) é segura. **B**: visão posterior do modelo de um rim direito e punção inferior realizada através do fórnice do cálice. A seta preta indica lesão de pequenos vasos periféricos (arcadas). As cabeças de seta indicam a agulha de punção. P, pelve renal; u, ureter.

O uso de nefrostomia em urologia tornou-se rotina após NLPC.[55] Desde sua descrição por Goodwin *et al*., em 1955, vários modelos de tubos de nefrostomia foram propostos, incluindo Foley, Malecot, Council, Coop, Kaye, etc.[55,62] Em 1984, Clayman *et al*. descrevem a ocorrência de lesão vascular e sangramento significativo em 4 pacientes dentre 140 consecutivos pacientes submetidos à NLPC. Além de reforçar que a punção percutânea deva ser direcionada ao fórnice do cálice posterior (pois, assim, teria maior chance de estar dentro dos limites da área avascular definida por Brödel), estabelece que a nefrostomia deveria ser usada de forma rotineira ao término da NLPC. Além disso, a nefrostomia seria opção para controle de hemorragia significativa durante NLPC, caso isso ocorresse. No caso de persistência de sangramento após tamponamento com nefrostomia, arteriografia com angioembolização seria necessária.[54]

Em 2003, revisão publicada no *British Journal Urology International,* sob coordenação do Prof. Arthur Smith, estabeleceu que seria "prudente" o uso de nefrostomia ao término da NLPC, embora alguns estudos na época já discutirem a técnica *tubeless* (sem uso de nefrostomia, apenas com uso do cateter duplo J para drenagem renal).[55,63] Segundo o Prof. Smith e colaboradores, embora o sangramento em NLPC seja, em geral, autolimitado, a nefrostomia teria papel decisivo em otimizar a drenagem do rim evitando a obstrução ureteral e o extravasamento perirrenal de sangue ou urina. Além disso, sangramento persistente seria reconhecido de forma precoce com a presença da nefrostomia, que poderia ser ocluída para tamponar a hemorragia.[55, 64] Por fim, caso houvesse grande massa de cálculo residual, o emprego da nefrostomia seria útil em nova abordagem.[55]

Contudo, nos anos seguintes, estudos prospectivos e randomizados comparando o uso rotineiro da nefrostomia *versus* a técnica *tubeless* demonstraram que a não utilização da nefrostomia seria técnica segura e implicaria em significativa redução do tempo de internação e dor no período pós-operatório, sem impacto na perda sanguínea ou queda de hemoglobina.[65-67] A presença de múltiplos acessos também não foi fator definidor da necessidade de múltiplos tubos de nefrostomia.[68]

Embora rara, lesão do feixe neurovascular intercostal pode ser fonte de sangramento importante durante NLPC.[54] Recomenda-se que o acesso percutâneo deva ser realizado distando uma polpa digital abaixo da 12ª costela para evitar esta

complicação.

O emprego de agentes hemostáticos (matriz de colágeno) no trajeto percutâneo ao término da NLPC tem sido investigado sob hipótese de melhor controle de extravasamentos de urina ou hemostasia. Há diversos produtos no mercado, tais como matriz de gelatina hemostática (FloSeal, Baxter®, Deerfield, IL), cola de fibrina (Tisseel, Baxter®, Deerfield, IL), celulose oxidada regenerada (Surgicel, Ethicon®, Somerville, NJ), e polietileno glicol.[69-71] Entretanto, os estudos não demonstraram melhora significativa dos resultados com o emprego desses agentes hemostáticos, além dos custos adicionais envolvidos na utilização deste produto e risco de obstrução urinária com a injeção inadvertida no sistema coletor.[56,70,72]

Embora com resultados promissores na redução de sangramento, pelo menor trauma tecidual, a miniaturização da NLPC limita seu emprego como tratamento exclusivo de pacientes com grande massa calculosa e cálculos complexos.[73] Portanto, a despeito de todos esses esforços, o sangramento ainda permanece como a complicação mais imprevisível e ameaçadora à vida nos pacientes submetidos à NLPC, principalmente nos pacientes com grande volume de cálculos renais (cálculos complexos).

Na última década, cresceu o interesse no uso do ácido tranexâmico para diminuir o sangramento perioperatório.[74] O ácido tranexâmico é um análogo sintético do aminoácido lisina que se liga reversivelmente aos locais do receptor da lisina no plasminogênio, postergando, assim, a degradação da fibrina.[75] Estudos clínicos e randomizados têm demonstrado que o uso de ácido tranexâmico reduziu o sangramento cirúrgico e, consequentemente, a necessidade de transfusão sanguínea em cirurgias eletivas e mortalidade em trauma e hemorragia pós-parto.[76-78] Desde a década de 60, sabe-se que o ácido tranexâmico é conhecido por bloquear o sítio ativo da uroquinase, o ativador de plasminogênio da urina, reduzindo, assim, a quebra do coágulo no trato urinário.[79] No entanto, até o presente momento, poucos estudos investigaram o papel da administração intravenosa de ácido tranexâmico em NLPC, reportando resultados conflitantes.[50,80,81] Recente revisão sistemática enfatiza que ensaios bem desenhados e controlados seriam necessários para se determinar a dose ideal e as indicações para o uso do ácido tranexâmico em NLPC.[82]

2 OBJETIVOS

2 OBJETIVOS

2.1 Objetivo primário

Avaliar o efeito da administração intravenosa de 1g de ácido tranexâmico *versus* placebo na taxa de transfusão de hemácias dos pacientes com cálculos renais complexos (Guy's III e IV) submetidos à NLPC.

2.2 Objetivos secundários

- Avaliar o efeito da administração intravenosa de 1g de ácido tranexâmico *versus* placebo na perda sanguínea estimada dos pacientes com cálculos renais complexos (Guy's III e IV) submetidos à NLPC;
- Avaliar o efeito da administração intravenosa de 1g de ácido tranexâmico *versus* placebo no tempo cirúrgico dos pacientes com cálculos renais complexos (Guy's III e IV) submetidos à NLPC;
- Avaliar o efeito da administração intravenosa de 1g de ácido tranexâmico *versus* placebo na efetividade da remoção dos cálculos renais (taxa livre de cálculos) dos pacientes com cálculos renais complexos (Guy's III e IV) submetidos à NLPC;
- Avaliar o efeito da administração intravenosa de 1g de ácido tranexâmico *versus* placebo nas complicações dos pacientes com cálculos renais complexos (Guy's III e IV) submetidos à NLPC.

3 REVISÃO DE LITERATURA

3 REVISÃO DE LITERATURA

3.1 Hemostasia normal

A hemostasia pode ser definida como uma série de fenômenos biológicos que ocorrem em imediata resposta à lesão vascular. Tem como objetivo conter a hemorragia local enquanto mantém fluxo sanguíneo normal no restante da circulação.[83]. É constituída por três mecanismos, que ocorrem em sequência rápida e organizada:

- **Vasoconstrição**: é considerado o primeiro mecanismo no controle da perda sanguínea. Logo após a ocorrência da lesão, o endotélio vascular promove a contração da musculatura lisa dos vasos sanguíneos na região afetada com o intuito de diminuir o fluxo sanguíneo local e diminuir o sangramento. Além disso, ocorre aumento da permeabilidade vascular local e vasodilatação dos ramos venosos colaterais, com consequente formação de edema.[84] A formação do edema intersticial diminui o gradiente de pressão entre o interior do vaso lesado e a região adjacente, produzindo, assim, um tamponamento natural e auxiliando na hemostasia;[84]

- **Tampão plaquetário (Hemostasia 1ª)**: inicia-se logo após a ocorrência da lesão endotelial, em um processo didaticamente dividido em 3 etapas:

  1. Adesão: com a lesão endotelial, moléculas de adesão do subendotélio são expostas e estimulam o recrutamento de plaquetas da circulação. Colágeno subendotelial liga-se à integrina $\alpha 2\beta 1$ e glicoproteína (GP) VI plaquetária, enquanto o fator de von Willebrand (vWF) endotelial liga-se à glicoproteína GPIb-IX-V, promovendo a ativação da plaqueta;
  2. Ativação: uma vez ativadas, as plaquetas produzem substâncias funcionais por meio de dois tipos principais de grânulos secretórios:

grânulos α e β. Os grânulos α são os mais abundantes e liberam P-selectina, fator ativador plaquetário 4, *clotting factor* (F) V, proteínas antifibrinolíticas (inibidor do ativador de plasminogênio tipo 1 – PAI-1) e moduladores celulares (interleucinas). Os grânulos β liberam moléculas inorgânicas e orgânicas (cálcio, serotonina, ADP, fosfato);

3. Agregação: uma vez ativadas, ocorrem modificações no citoesqueleto das plaquetas com alteração morfológica (de discoide muda sua conformação para esférica, com emissão de pseudópodes) para maximizar a superfície de cobertura subendotelial. O contato entre as plaquetas ocorre por meio do fibrinogênio e da integrina αIIbβ3, receptor expresso na superfície da plaqueta ativada.[85]

- **Coagulação (Hemostasia 2ª)**: consiste na conversão de uma proteína solúvel do plasma, o fibrinogênio, em um polímero insolúvel, a fibrina, por ação de uma enzima denominada trombina. A fibrina forma uma rede de fibras elásticas que consolida o tampão plaquetário e o transforma em tampão hemostático. Aproximadamente após 6 segundos da lesão tecidual, pode ser identificada a presença das primeiras redes de fibrina[84]. Essa fase é dividida, classicamente, em duas vias: via intrínseca, ou via do fator de contato, e via extrínseca, ou via do fator tecidual (FT), a denominada Teoria Clássica da "Cascata da Coagulação" (Figura 6).[86,87] Neste modelo, a ativação de cada fator leva à ativação de outro fator até a formação de trombina. Esses fatores são numerados de I a XIII, com seus respectivos sinônimos. O número correspondente para cada fator foi designado considerando a ordem de sua descoberta e não do ponto de interação com a cascata. Os eventos comuns (via final comum), quer sejam iniciados pela via extrínseca quer sejam, pela intrínseca, compreendem a ativação do fator X (Xa), a conversão de trombina a partir da protrombina pela ação do fator Xa, formação de fibrina estimulada pela trombina e estabilização da fibrina pelo fator XIIIa.

A utilização dos termos “intrínseco” e “extrínseco” pode ser ainda útil na interpretação de dois exames laboratoriais utilizados na rotina da avaliação da hemostasia, respectivamente, o TTPa (Tempo de Tromboplastina Parcial Ativada), e o TP/INR (Tempo de Protrombina/*International Normalized Ratio*), que são de particular importância no diagnóstico de anormalidades hemostáticas e na monitorização de terapêutica anticoagulante. Na execução desses testes *in vitro*, criam-se no tubo de reação as condições para ativação preferencial da via denominada extrínseca (avaliada pelo TP) ou intrínseca (avaliada pelo TTPa).

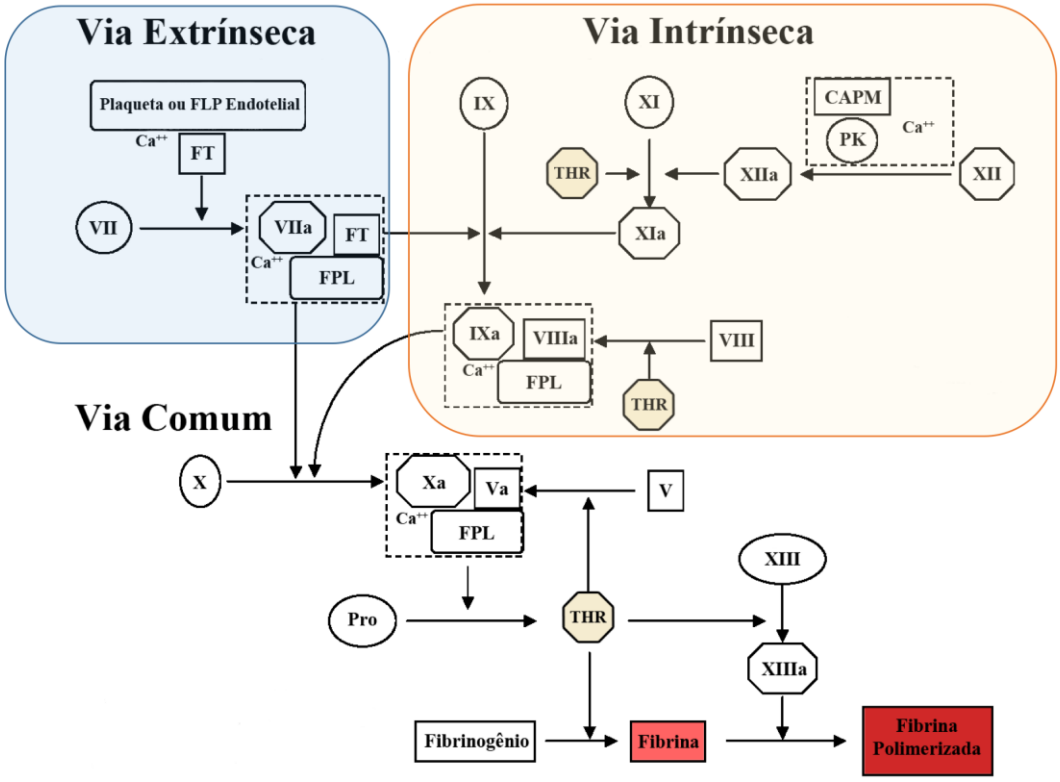
O TTPa é utilizado para monitorar o uso de heparina, apresentando resultado prolongado quando um dos fatores abaixo se apresenta abaixo do valor normal ou quando há presença de seus inibidores:

* Fatores da Via Intrínseca:
  - Fator XII;
  - Fator XI;
  - Fator IX;
  - Fator VIII.
* Fator da Via Comum:
  - Fator X;
  - Fator V;
  - Fator II (Protrombina);
  - Fator I (Fibrinogênio).

O TP/INR é utilizado para avaliar a via extrínseca da coagulação. Quanto maior for o TP, menor será a concentração de protombina no sangue. O TP mede quase que exclusivamente o Fator VII. Como quatro fatores da via extrínseca são vitamina K dependentes (Fatores II, VII, IX e X), o teste TP/INR é utilizado para monitoramento do uso dos anticoagulantes orais. O TP encontra-se alargado em casos de deficiência de alguns fatores:

* Fator da Via Extrínseca:
  - Fator VII.
* Fatores da Via Comum:
  - Fator X;
  - Fator V;
  - Fator II (Protrombina);
  - Fator I (Fibrinogênio).

À parte da utilidade mencionada, de caráter puramente didático e de interpretação laboratorial, a divisão do sistema de coagulação em duas vias é inadequada para a compreensão da sua fisiologia.

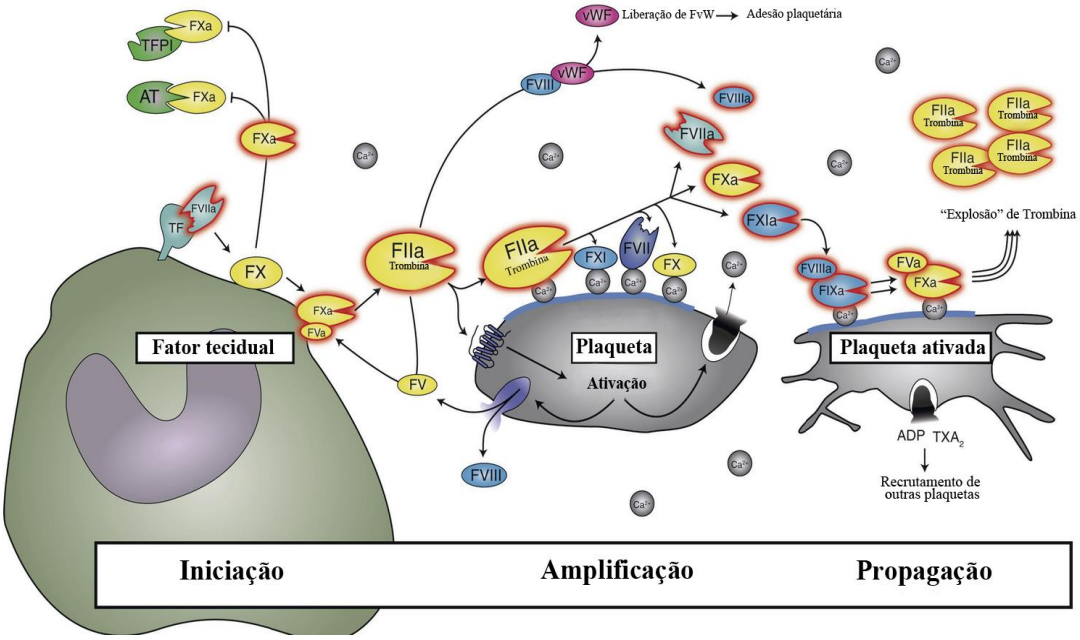


Fonte: Figura extraída e adaptada de https://www.uab.edu/medicine/coag/images/PDFs/coagulation e Davie EW, Ratnoff OD. Waterfall sequence for intrinsic blood clotting. *Science*. 1964;145:1310. Macfarlane RG. An enzyme cascade in the blood clotting mechanism, and its function as a biochemical amplifier. *Nature*. 1964;202:498.

Figura 6 – Teoria clássica da cascata da coagulação . **Via Extrínseca**: após a lesão vascular, o fator tecidual (FT ou fator III) é lançado e ativa o fator VII (fator estável), formando o completo FT-FVIIa que irá ativar os fatores IX e X. **Via Intrínseca**: o fator XII (Hageman) combina-se com cinogênio de alto peso molecular (CAPM) e precalicreína (PK) e cálcio para ativar o fator XI. O fator XIa ativa o fator IX (Christmas). O fator IXa combina-se com fator VIII, fosfolipídeo (FLP) e cálcio para ativar o fator X (Stuart-Prower). **Via Comum**: O fator Xa combina-se com o fator Va (fator lábil), FLP e cálcio formando o complexo (Complexo protrombinase), que irá ativar a protrombina (Fator II) em trombina (THR). A trombina cliva o fibrinogênio (Fator I) em *monômeros de fibrina* e ativa o fator XIII. Por sua vez, o fator XIIIa liga de forma cruzada a fibrina à fibronectina e essa ao colágeno, formando a *fibrina polimerizada*. A trombina, portanto, ativa os fatores V, VIII (anti-hemofílico), XI e XIII.

O sistema de coagulação, por muito tempo, foi considerado constituído apenas por fatores de coagulação e plaquetas. Atualmente, considera-se que seja um sistema multifacetado, extremamente balanceado, no qual participam componentes celulares e moleculares. O modelo da cascata da coagulação foi um grande avanço para compreender a formação do coágulo *in vitro* e para monitorização laboratorial, porém várias falhas ocorreram em observações clínicas *in vivo*. Embora deficiências de cininogênio de alto peso molecular, pré-calicreína e fator XII prolonguem o tempo de tromboplastina parcial (TTPa), eles não causam alterações significativas no sangramento. Por outro lado, indivíduos com deficiência do fator IX ou VII têm sangramento severo a despeito da via extrínseca e comum teoricamente funcionante. Deficiência do fator VII também se associa a sangramento a despeito da via intrínseca intacta. Portanto, as vias intrínseca e extrínseca, isoladamente, não são capazes de promover hemostasia. Há necessidade de interação entre elas, teoria proposta pelo modelo celular da hemostasia.[88]

A análise do papel das células no processo hemostático permitiu a construção de um modelo da coagulação que permitiu o melhor entendimento das hemorragias e tromboses *in vivo*. O modelo da coagulação baseado em superfícies celulares substituiu a tradicional hipótese da "cascata" e propôs a ativação do processo de coagulação sobre diferentes superfícies celulares em quatro fases: iniciação, amplificação, propagação e finalização (Figura 7).[88] Destaca-se o papel central da trombina na coagulação.



Fonte: Figura extraída e adaptada de Mussbacher M, Kral-Pointner JB, Salzmann M, Schrottmaier WC, Assinger A. *Mechanisms of hemostasis: contributions of platelets, coagulation factors, and the vessel wall*. In: Geiger M (eds). *Fundamentals of vascular biology. learning materials in biosciences*. Springer, Cham. 2019.

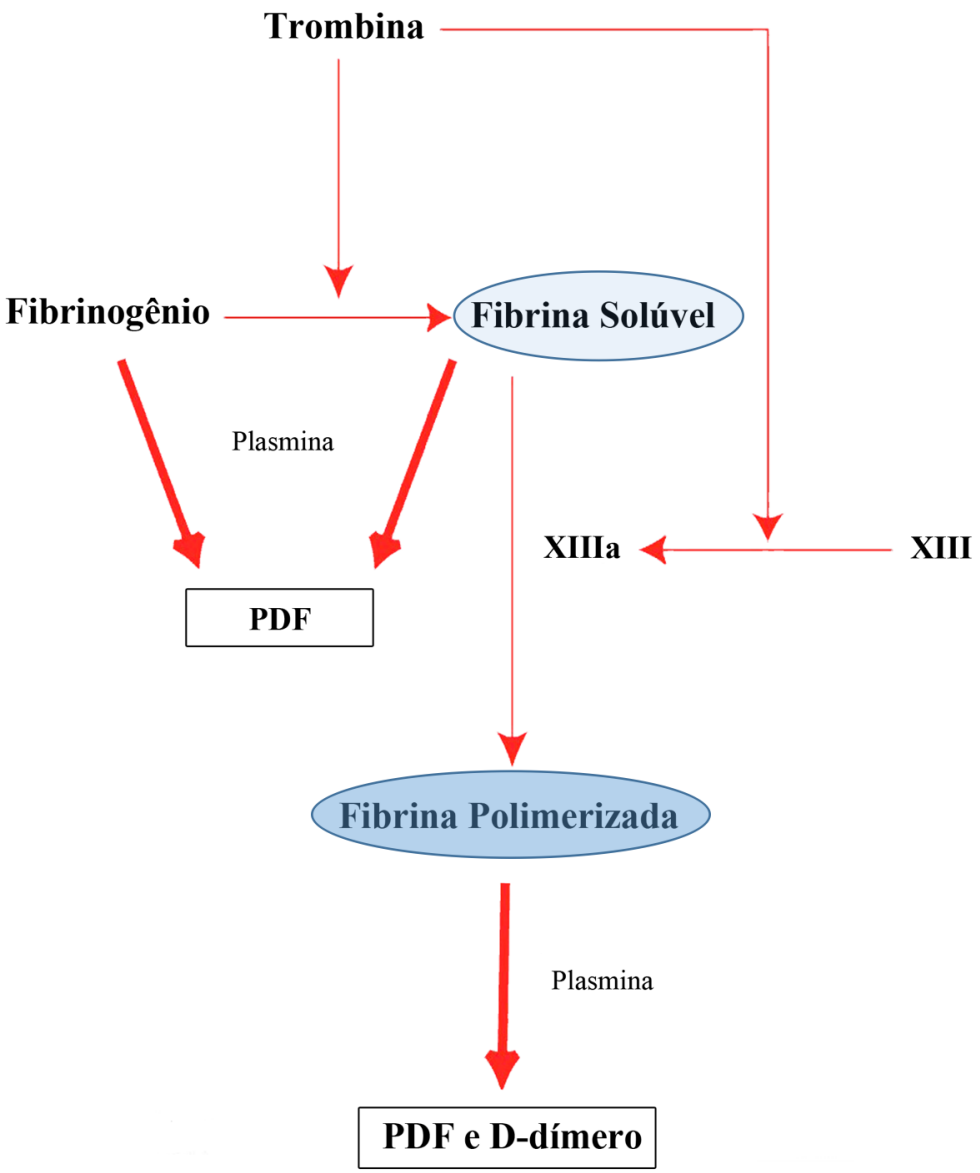
Figura 7 - Teoria celular da coagulação .**Iniciação**: inicia-se quando células que expressam o Fator Tecidual (FT) em sua superfície são expostas aos componentes do sangue. O FT liga-se ao fator VII presente no sangue e o ativa (VIIa). O fator VIIa ativa pequenas quantidades de fator IX e X. O fator Xa com seu cofator (fator Va) transforma pequenas quantidades de protrombina (fator II) em trombina (insuficientes para completar o processo de formação de coágulo de fibrina). O processo ocorre continuamente no espaço extravascular. **Amplificação**: inicia-se quando ocorre a lesão vascular, permitindo que plaquetas e fator VIII (ligado ao fator de von Willebrand) entrem em contato com o tecido extravascular. Pequenas quantidades de trombina produzidas pelas células que expressam o FT interagem com plaquetas e o complexo fator VIII/FvW, culminando com a formação de fibrina estável (tampão plaquetário inicial). **Propagação**: caracterizada pelo recrutamento de grande quantidade de plaquetas estimuladas pela trombina. **Finalização**: uma vez formado o coágulo de fibrina sobre a área lesada, o processo de coagulação deve ser limitado ao sítio da lesão para evitar oclusão trombótica do vaso. Para controlar a disseminação da ativação da coagulação, intervêm quatro anticoagulantes naturais: o inibidor da via do fator tecidual (t-PA), proteína C, proteína S e antitrombina.

3.2 Fibrinólise

Uma vez que a lesão vascular tenha sido controlada e o reparo tecidual iniciado, o complexo insolúvel de fibrina que constitui o coágulo é dissolvido para interromper a formação do trombo e restaurar o fluxo sanguíneo local.[83,85] Portanto, em condições normais, a coagulação e a fibrinólise encontram-se em equilíbrio dinâmico de tal forma que, ocorrendo simultaneamente, interrompe-se a perda sanguínea e, ao mesmo tempo, previne a trombose disseminada dos vasos sanguíneos[89].

A plasmina, principal proteína que lisa a rede de fibrina, deriva-se do plasminogênio por meio da ação de duas proteases: ativador tecidual do plasminogênio (t-PA) e uroquinase (u-PA).[89] Enquanto o t-PA é sintetizado e liberado pelas células endoteliais, a u-PA é produzida pelos monócitos, macrófagos e pelo epitélio urotelial. Ambos os ativadores do plasminogênio têm meia-vida bem curta na circulação (4-8 minutos) devido, principalmente, à presença de altas concentrações de proteases inibidoras denominadas serpinas. As três serpinas mais importantes na fibrinólise são o inibidor da ativação do plasminogênio-1 (PAI-1), inibidor da ativação do plasminogênio-2 (PAI-2) e α2-antiplasmina (A2AP).[89] A ligação da A2AP à plasmina inativa esta última, enquanto que a ligação da plasmina à fibrina impede atuação da A2AP, permitindo o processo de fibrinólise.[90] Da mesma forma, t-PA e u-PA são, rapidamente, inibidos por PAI-1, liberado na circulação pelas células endoteliais, plaquetas e outras células.[91] Durante a gravidez, PAI-2 é o principal inibidor do t-PA e u-PA, e sua deficiência tem sido associada com evolução desfavorável[92]. Comparada com o t-PA, a u-PA tem baixa afinidade pelo plasminogênio, não requer a fibrina como cofator e, sob condições normais, atua, principalmente, no extravascular.[89]

Produtos de degradação de fibrina (PDF) começam a surgir na circulação quando o plasminogênio é ativado e a plasmina inicia a degradação do trombo. Múltiplos PDFs são liberados. Estes são removidos da circulação, principalmente pelo fígado e pelo sistema retículo endotelial (SER). A fibrina é estabilizada com formação de ligações cruzadas pela ação do fator XIIIa. Quando a lise do coágulo ocorre antes dessa estabilização, ocorre a liberação de PDFs e fibrinogênio. No entanto, a lise do coágulo após a estabilização pelo fator XIIIa produz os D-dímeros, refletindo o grau de trombose e a atividade da plasmina (Figura 8).



Fonte: . Figura extraída e adaptada de http://www.eclinpath.com/hemostasis/tests/fibrinolysis.

Figura 8 - Fibrinólise, produtos de degradação da fibrina (PDF) e D-dímero. A elevação dos níveis de D-dímero significa que a trombina catalisou a transformação de fibrinogênio em fibrina, e esta foi polimerizada sob ação do fator XIIIa. Identifica-se a presença de D-dímero exclusivamente quando ocorre lise da fibrina polimerizada.

A despeito do conhecimento dos produtos de degradação da fibrina, a fibrinólise é um processo de difícil mensuração clínica.[85,89] Os ensaios clínicos usados para detectar os produtos de degradação da fibrina permanecem com baixo valor preditivo para trombose ou sangramento.[89] Além da complexa relação entre proteínas hemostáticas e trombóticas, os níveis séricos de t-PA, PAI-1 e antiplasmina são maus preditores de trombose.[93]

3.3 Antifibrinolíticos e o ácido tranexâmico

Os antifibrinolíticos inibem a fibrinólise e, consequentemente, impedem ou diminuem a formação dos PDFs, que têm ação deletéria sobre a função plaquetária.[85,94]. Além dessa função, diminuem a conversão do plasminogênio em plasmina, que tem atividade proteolítica nos receptores plaquetários. Três agentes antifibrinolíticos são os mais empregados: Aprotinina (inibidor de proteases séricas de amplo espectro) e dois análogos da lisina (Ácido Epsilon-Aminocaproico e Ácido Tranexâmico).

Aprotinina é um polipeptídio inibidor de proteases séricas de amplo espectro, isolada do pulmão bovino. A eficácia da aprotinina está relacionada com seu amplo espectro, posto que inibe inúmeras proteases plasmáticas: plasmina, calicreína sérica e tecidual, tripsina e uroquinase.[95] O efeito inibidor nas proteases é dose-dependente.[96] Estudos *in vitro* demonstraram que a concentração sérica de 125 UIK/ml (unidades calicreína-inibidora) inibe mais de 90% da atividade da plasmina enquanto que, para a inibição da calicreína, faz-se necessária uma concentração sérica de 300-500 UIK/ml.[97] A eliminação é exclusivamente renal, sendo que, em 4 horas, 80% do fármaco já foi eliminado.

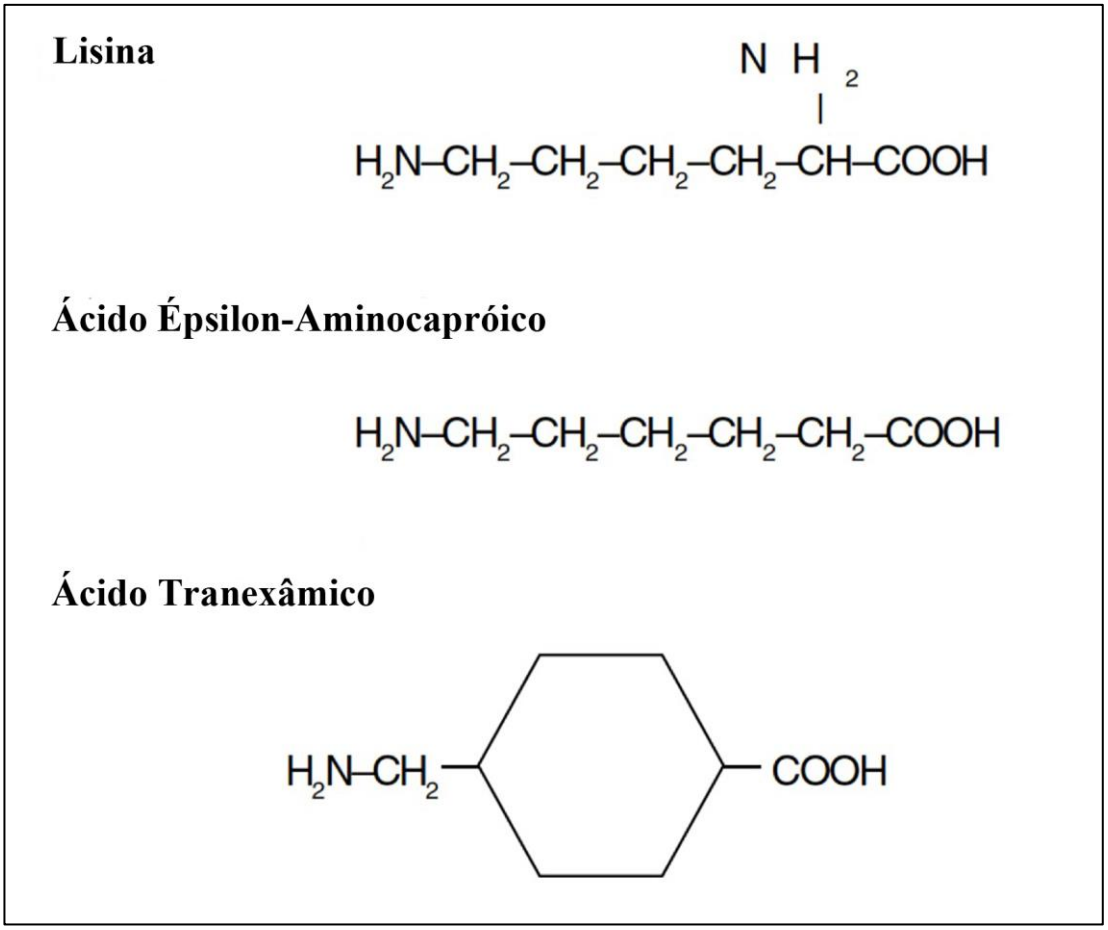
A aprotinina teve seu emprego comprovado como fármaco poupador de sangue em vários ensaios clínicos. Durante cirurgia cardíaca com circulação extracorpórea, foi demonstrada redução de perda sanguínea em até 50% e diminuição da necessidade de transfusão de 40% a 80%.[98] Contudo, merecem destaque as desvantagens desta droga, dentre as quais: o seu alto custo, a maior incidência de reações alérgicas e complicações tromboembólicas.[99]. Reação anafilática pode ocorrer após exposições

repetidas em 5-6% dos pacientes. Estudo de Mangano *et al*. demonstrou que o uso da aprotinina está associado à lesão renal, IAM (infarto agudo do miocárdio), insuficiência cardíaca e acidente vascular cerebral (AVC), em contraste com emprego de ácido tranexâmico e AEAC (Ácido Epsilon-Aminocaproico), recomendados como alternativas mais baratas e seguras, além da menor sensibilização alérgica.[100] Após 2007, com o estudo BART (*Blood Conservation Using Antifibrinolytics in a Randomized Trial*), a aprotinina foi, rapidamente, substituída pelo ácido tranexâmico, que demonstrou eficácia semelhante na redução de sangramento sem o risco de IAM, AVC e morte.[101,102]

O ácido épsilon-aminocaproico é um inibidor competitivo da ativação do plasminogênio. Tem sido empregado em várias doses e regimes. O nível sérico de 70 a 75ug/ml inibe a fibrinólise em 50% e níveis sanguíneos de 130ug/ml apresentam efeito máximo.[103] A meia-vida é de uma a três horas. A maior metabolização ocorre nos rins enquanto 35% ocorrem no fígado. Visto ser uma molécula pequena e sintética, tem risco muito pequeno de reação alérgica. Contudo, o efeito colateral mais frequente é a hipotensão, que, em geral, está associada à administração rápida.[104]

A comparação entre ácido épsilon-aminocaproico e ácido tranexâmico tem sido motivo de debate na literatura. Embora o ácido tranexâmico tenha sido usado amplamente nos últimos 20 anos em cirurgias ortopédicas com bons resultados, há limitados estudos comparando o impacto do ácido tranexâmico e ácido épsilon-aminocaproico nas taxas transfusão.[105] Em cirurgia cardíaca, ambos os antifibrinolíticos têm apresentado eficácia semelhante na redução do sangramento, sem aumento do risco de eventos tromboembólicos, embora reação anafilática ao ácido tranexâmico endovenoso tenha sido reportada.[106] Em artroplastia de quadril, revisão da literatura realizada por Liu e colaboradores, em 2018, demonstrou que o uso de ácido tranexâmico se associou à redução significativamente maior de perda sanguínea e queda de hemoglobina quando comparado ao ácido épsilon-aminocaproico, sem diferenças, contudo, nas taxas de transfusão e risco de eventos tromboembólicos.[107]

Assim como o ácido épsilon-aminocaproico, o ácido tranexâmico é um inibidor sintético competitivo reversível da ativação do plasminogênio derivado da lisina, apresentando fórmulas estruturais semelhantes[108] (Figura 9).



Fonte: Figura extraída e adaptada de Santos AT, *et al*. Antifibrinolytics and cardiac surgery with cardiopulmonary bypass. *Rev Bras Anestesiol*. 2007;57(5):549-64.

Figura 9 – Análogos da lisina

Contudo, *in vitro*, o ácido tranexâmico é 8x mais potente do que o AEAC como inibidor da uroquinase e 10x mais potente do que o AEAC como inibidor do t-PA.[79] *In vivo*, o ácido tranexâmico demonstrou-se mais efetivo na redução de sangramento no período pós-operatório do que o AEAC.[109]

Por apresentar maior afinidade pelo plasminogênio, a atividade antifibrinolítica do ácido tranexâmico é mais sustentada e seu tempo de ação é mais prolongado. A farmacocinética do ácido tranexâmico demonstra que, após administração de 10 mg/kg, ocorre pico de concentração sérica em 60 minutos, meia-vida de 2 horas, e excreção de > 90% em 24 horas. A dose antifibrinolítica permanece nos tecidos por até 17 horas e, no sangue, por até 8 horas.[110,111] Mais de 95% do fármaco é eliminado pela urina, sendo que sua dose deve ser reduzida em pacientes com insuficiência renal.[112]

A dose empregada de forma profilática para prevenir sangramento excessivo em cirurgias eletivas é variada na literatura, com esquemas desde 150 mg/kg em dose única, até 10mg/kg de ataque seguida de infusão contínua de 1mg/kg/h. O maior estudo prospectivo que comparou cinco doses diferentes demonstrou que a dose inicial de 10 mg/kg seguida de infusão contínua de 1 mg/kg/h é a mais adequada.[113] Esta dose proporciona níveis séricos superiores a 10uμ/ml, suficiente para suprimir a atividade fibrinolítica.[79,113] Em 1998, Karski *et al*. compararam três grupos com doses de 50 mg/kg, 100 mg/kg e 150 mg/kg, respectivamente, em cirurgia cardíaca. O sangramento foi significativamente maior no grupo que recebeu 50 mg/kg, comparativamente.[114]

Além da dose, o início da administração influencia os resultados. Em dois trabalhos publicados que mostraram que o ácido tranexâmico não reduz sangramento em cirurgia cardíaca, essa questão metodológica teve papel importante visto que o ácido tranexâmico foi administrado após iniciado o procedimento cirúrgico.[115, 116] Em 1991, Soslau *et al.* compararam dois grupos, em que o primeiro começou a receber o ácido tranexâmico antes da incisão da pele e outro, após. O sangramento foi maior no segundo grupo, assim como maiores níveis de PDF.[117]

Por fim, o tempo de administração é outra variável que pode influenciar na eficácia do ácido tranexâmico. Em 2001, Casati *et al.* demonstraram que o prolongamento da infusão de ácido tranexâmico além do momento cirúrgico não oferece vantagens na redução do sangramento ou número de transfusões de

hemocomponentes, visto que a meia-vida de eliminação do ácido tranexâmico é de 80 minutos.[118] Cerca de 30% do fármaco aparece na urina em uma hora, 45% nas duas horas seguintes e 90% são eliminados em 24 horas.[118] Logo, a quantidade administrada durante a intervenção cirúrgica é suficiente para o pós-operatório imediato, quando acaba o estímulo que provoca alteração da hemostasia.

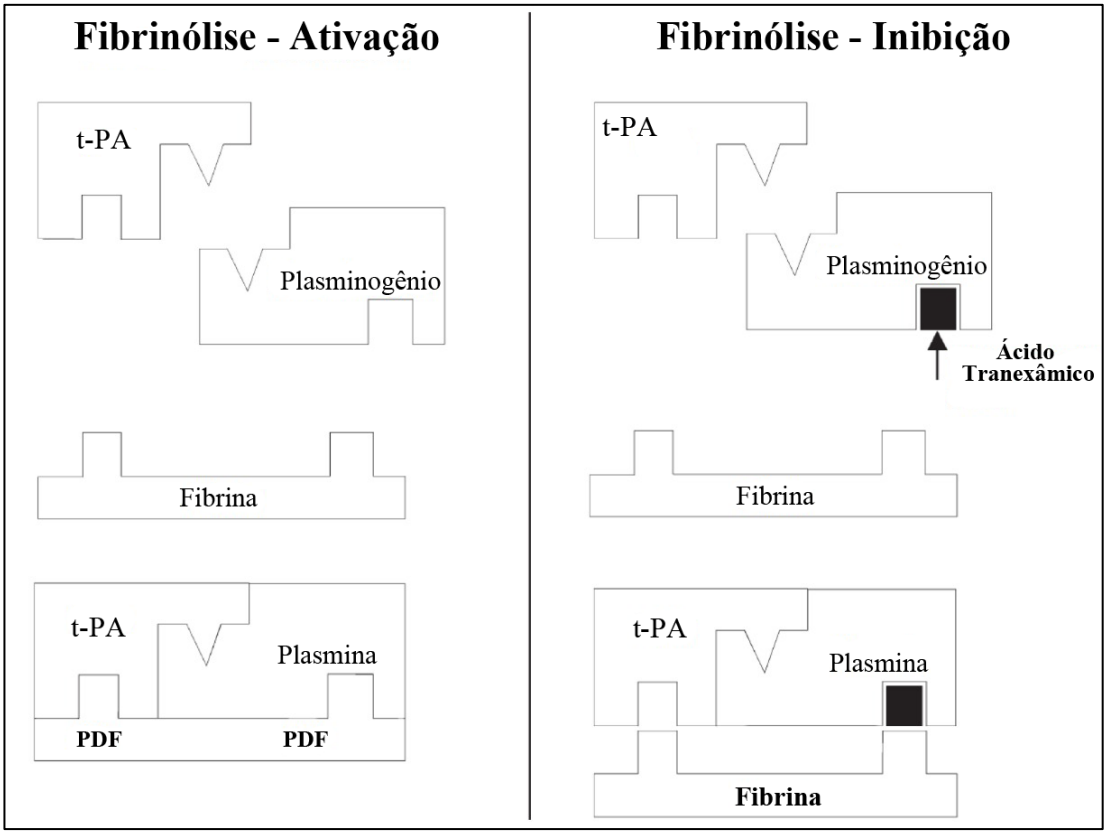
Algumas precauções e alguns cuidados no uso do ácido tranexâmico merecem discussão. Em pacientes com doença glomerular, o uso do ácido tranexâmico aumenta a deposição de fibrina, e pode ocasionar trombose e diminuição da função renal. O emprego desse tipo de fármaco é potencialmente perigoso para pacientes com glomerulonefrite ou síndrome nefrótica, podendo precipitar insuficiência renal por deposição de fibrina intratubular. O ácido tranexâmico também pode potencializar o problema de pacientes com hematúria do trato urinário superior ou procedimentos cirúrgicos urológicos, visto que previne a dissolução dos coágulos realizada pela enzima uroquinase e pode ocorrer obstrução urinária.[119]

Eventos tromboembólicos são complicações potenciais, visto que a supressão da fibrinólise sem redução da formação de trombina pode, teoricamente, levar a um estado de hipercoagulabilidade. Contudo, a literatura não aponta maior ocorrência nem tendência de maiores complicações tromboembólicas nos pacientes que receberam ácido tranexâmico comparados ao placebo.[119]

3.4 Potencial papel do ácido tranexâmico em NLPC

O ácido tranexâmico foi desenvolvido no início dos anos 60 por Shosuke Okamoto e colaboradores.[120] Em 1986, a agência americana FDA (*Food and Drug Administration*) aprovou o uso intravenoso do ácido tranexâmico para redução de sangramento em pacientes hemofílicos submetidos a procedimentos odontológicos. Em 2009, foi aprovada pela FDA a formulação oral para controle de sangramento menstrual intenso.[121] Os demais usos descritos na literatura são considerados "*off-label*", e incluem papel em: trauma,[76,122,123] obstetrícia e ginecologia,[124,125] ortopedia,[126,127] cirurgia de coluna,[128] cirurgia cardíaca[129] e urologia.[130,131]

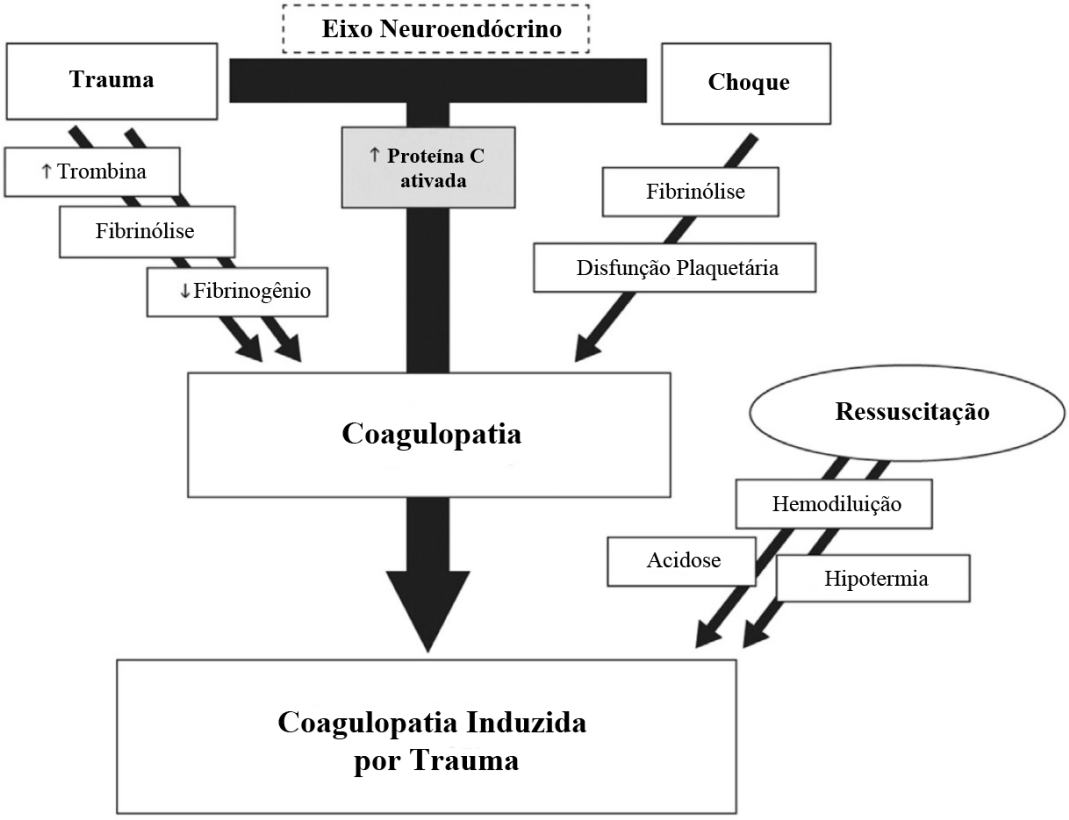
O efeito antifibrinolítico do ácido tranexâmico faz-se por meio da inibição competitiva da formação da plasmina. Isto ocorre quando o ácido tranexâmico se liga ao receptor de lisina no plasminogênio, resultando em diminuição dos níveis de plasmina e, portanto, prevenindo a lise do coágulo ou tampão hemostático (Figura 10).



Fonte: Figura extraída e adaptada de Santos AT, Splettstosser JC, Warpechowski P, *et al*.: Antifibrinolytics and cardiac surgery with cardiopulmonary bypass. *Rev Bras Anestesiol*. 2007;57(5):549-64.

Figura 10 - Mecanismo clássico de ação do ácido tranexâmico. O sítio de ligação da fibrina no plasminogênio é ocupado competitivamente pelo ácido tranexâmico, impedindo a quebra da fibrina e, portanto, a fibrinólise.

Contudo, alguns pesquisadores têm apontado que esse mecanismo não seja o único responsável pela redução do sangramento e aumento da sobrevida em pacientes com sangramento grave.[132] Diferente do proposto em 1964 com a teoria da "cascata da coagulação", a coagulação e a fibrinólise são influenciadas por mecanismos complexos que envolvem complemento, citocinas inflamatórias, endotélio e células do sistema imune.[133] No começo dos anos 2000, as propriedades anti-inflamatórias dos antifibrinolíticos foram definidas e seu papel na coagulação passou a ser investigado.[134] Em 2007, Brohi *et al.* descrevem a via da proteína C e seu papel na coagulopatia e estado hiperfibrinolítico após trauma. Este importante trabalho foi um marco para o estabelecimento do crescente interesse pelos mecanismos anti-inflamatórios e imunomoduladores do ácido tranexâmico[133-135] (Figura 11).



Fonte: Figura extraída e adaptada de Davenport RA, Brohi K. Cause of trauma-induced coagulopathy. *Curr Opin Anaesthesiol.* 2016;29(2):212-9.

Figura 11 – Mecanismo duplo de ação do ácido tranexâmico. 1. Inibidor da fibrinólise por meio da competição pelo sítio da lisina no plasminogênio; 2. Disfunção plaquetária induzida por mediadores inflamatórios.

O estudo CRASH-2 (*Clinical Randomization of an Antifibrinolytic in Significant Hemorrage*) e o MATTERS (*Military Application of Tranexamic Acid in Trauma Emergency Resuscitation*) são considerados marcos para justificar o uso do ácido tranexâmico no contexto do trauma.[122,123] Baseado nos resultados do CRASH-2, em março de 2011, o ácido tranexâmico foi incluído na lista de medicações essenciais da WHO (*Word Health Organization*).[75]

O uso intravenoso do ácido tranexâmico também demonstrou redução de mortalidade em pacientes com hemorragia pós-parto.[77] Denominado de *WOMAN trial*, consistiu em um estudo envolvendo grande número de pacientes, pragmático, randomizado, duplo-cego, placebo controlado, desenhado para avaliar o efeito da administração precoce de 1g de ácido tranexâmico *versus* placebo em mortalidade relacionada a sangramento, à taxa de histerectomia e a demais causas de mortalidade em mulheres com diagnóstico clínico de sangramento pós-parto. Observou-se redução significativa da mortalidade devido ao sangramento nas pacientes randomizadas para ácido tranexâmico (RR 0,81, 95% IC 0,75-1,00; p=0,045).[77]

O papel do ácido tranexâmico na redução do sangramento em cirurgias urológicas tem sido investigado. Como mencionado anteriormente, o trato urinário tem altas concentrações de uroquinase, um ativador da fibrinólise produzido localmente pelo urotélio.[79] Demonstrou-se marcada ativação do sistema fibrinolítico durante a ressecção transuretral de próstata (RTUp), expressada por elevação da atividade de t-PA e t-PA antígeno concomitante à significativa redução da atividade de PAI.[136] Da mesma forma, alterações semelhantes do t-PA e PAI-1 foram reportadas em outros tipos de cirurgia, representando a resposta aguda causada pelo ato cirúrgico.[137,138]

Em 2004, em estudo prospectivo e randomizado, não placebo controlado, Ranniko *et al.* avaliaram o papel do ácido tranexâmico em pacientes submetidos à RTUp.[131] O grupo experimental recebeu dose de ataque de 2 g seguida de administração de 3 doses orais, enquanto o grupo-controle não recebeu medicação. A análise dos grupos demonstrou redução estatisticamente significativa de sangramento (p=0,018), volume de irrigação (p=0,004) e tempo cirúrgico (p=0,001) no grupo que recebeu ácido tranexâmico, sem aumento nas taxas de complicações.[131] Em 2011, Crescenti *et al*. avaliaram impacto do ácido tranexâmico em prostatectomia radical retropúbica[139] em um estudo prospectivo, randomizado, duplo-cego e placebo

controlado. O esquema de administração do ácido tranexâmico foi baseado em dose de ataque de 500 mg 20 min antes do início do procedimento, seguido de manutenção de 250 mg/h durante o procedimento cirúrgico. Como resultado, o grupo ácido tranexâmico apresentou redução absoluta na taxa de transfusão de 21% e diminuição significativa da redução de hemoglobina (p=0,009), sem aumento das taxas de complicações.[139] Em 2012, metanálise incluindo 129 ensaios clínicos (de 1972 até 2011) avaliou o papel do ácido tranexâmico em 10.488 pacientes submetidos a cirurgias eletivas, principalmente cirurgia cardíaca. Uso do ácido tranexâmico reduziu o risco de transfusão de hemoderivados no período perioperatório em 38% (RR=0,62, IC95% 0,58-0,65, p=0001) e também o risco de morte (RR=0,61, IC95% 0,38-0,98, p=0,04).[119]

Em 2013, Kumar *et al*. publicaram o primeiro estudo analisando o papel do ácido tranexâmico em NLPC.[50] Trata-se de estudo clínico, prospectivo, porém não placebo controlado.[50] O grupo ácido tranexâmico recebeu 1g da droga no início do procedimento (não fica claro se ocorreu na indução anestésica ou no início da incisão cirúrgica), seguida de 3 doses orais de 500mg com intervalos de 8 horas no período pós-operatório. O grupo-placebo não recebeu nenhuma medicação. Nos métodos, não fica claro também se o princípio da intenção de tratar foi respeitado. Na análise dos grupos, notamos que 80% dos cálculos foram considerados não coraliformes, embora nenhuma classificação para avaliar a complexidade dos cálculos tenha sido empregada. Resultados demonstram que o grupo ácido tranexâmico apresentou menor perda sanguínea total, menor tempo cirúrgico, menor tempo de internação e menor necessidade de transfusão de hemoderivados.[50]

Em 2018, Mohammadi *et al*. publicaram resultados de nova investigação do papel do ácido tranexâmico em NLPC, recomendando reavaliação do uso deste antifibrinolítico em NLPC, pois não foi observada diferença estatística em relação à queda de hemoglobina, a sangramento e à transfusão de hemácias entre os grupos ácido tranexâmico e placebo.[80] Na discussão do artigo, Mohammadi *et al*. mencionam que uma população maior poderia demonstrar diferenças estatísticas.[80] No entanto, o mesmo grupo publicou novo estudo em 2019 demonstrando resultados favoráveis ao ácido tranexâmico na redução de sangramento e em taxas de transfusão em NLPC, independentemente do tamanho do cálculo.[81]

Desde a década de 1960, sabe-se que a uroquinase, um ativador de plasminogênio presente na urina, contribui para sangramento sustentado durante intervenções cirúrgicas no trato urinário devido a sua capacidade de dissolver coágulos sanguíneos que selam vasos sanguíneos recém-abertos pelo trauma cirúrgico.[79] O uso do ácido tranexâmico, teoricamente, poderia postergar a dissolução desse coágulo sanguíneo e corroborar com melhora da hemostasia local. Contudo, como descrito, poucos estudos têm investigado o papel do uso intravenoso do ácido tranexâmico durante NLPC, apresentando resultados conflitantes.[50,80,81]

3.5 Ácido tranexâmico e o *Patient Blood Management* (PBM)

A transfusão de hemácias pode salvar vidas, mas tem custo elevado e também se associa a potenciais graves complicações.[51,140] Por esta razão, a Organização Mundial da Saúde suporta o programa conhecido como *Patient Blood Management* (PBM). Trata-se de uma estratégia sistemática, baseada em evidências, para otimizar o manejo dos pacientes e transfusão de hemocomponentes (Figura 12).[74,141,142]

O PBM muda o foco do produto (hemocomponentes) para o paciente, além de considerar que a própria reserva sanguínea do paciente deva ser preservada e otimizada da melhor forma possível. A estratégia do PBM é baseada em três pilares:

1) otimização do volume de glóbulos vermelhos;
2) redução da perda sanguínea e sangramento;
3) otimização da tolerância do paciente à anemia.

O ácido tranexâmico é integrante fundamental do pilar “2”, visto seu benefício comprovado na redução de sangramento e mortalidade em pacientes traumatizados e com hemorragia pós-parto em estudos randomizados e controlados.[76,77] Revisão sistemática de estudos randomizados sobre o uso do ácido tranexâmico em cirurgias eletivas revelou redução do sangramento e necessidade de transfusão em 1/3 em pacientes em uso deste antifibrinolítico sem aumento na taxa de complicações.[78]

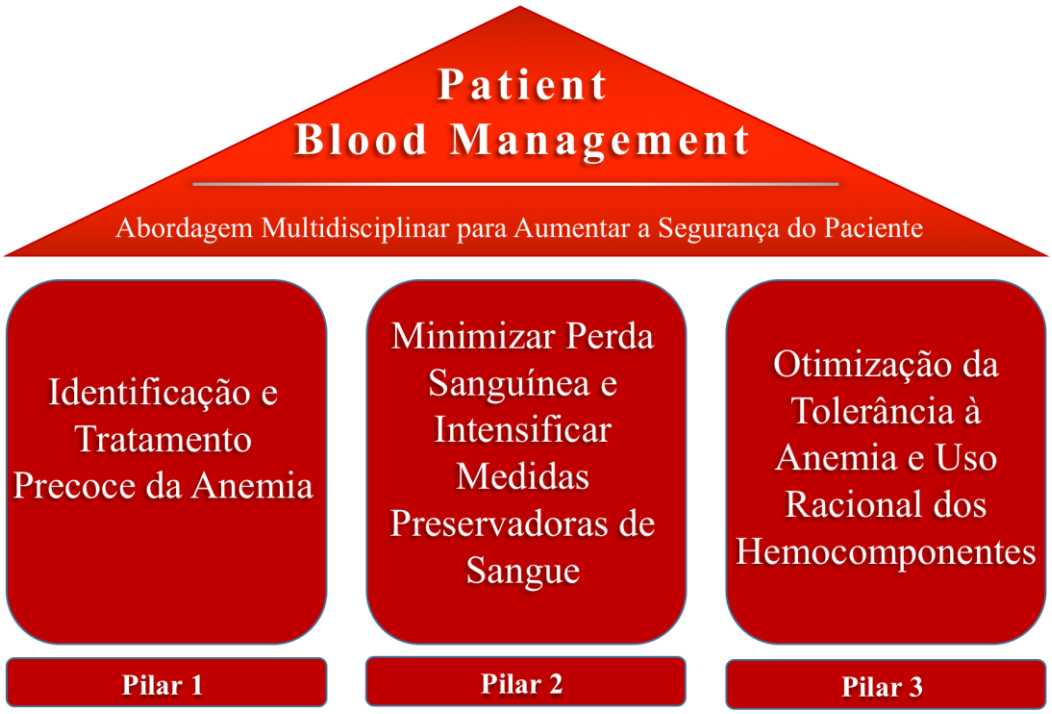


Figura 12 – Estratégia *Patient Blood Management*. **Pilar 1:** rastreamento e identificação pré-operatória da anemia; referenciar para avaliação hematológica caso necessário; reposição com ferro; estimular eritropiese (eritropoietina). **Pilar 2:** identificação de situações de risco para sangramento; manejo adequado de pacientes anticoagulados; emprego da hemodiluição normovolêmica; técnicas de recuperação de sangue intraoperatório; ácido tranexâmico; agentes hemostáticos tópicos; meticulosa hemostasia cirúrgica; minimizar flebotomia; evitar hemorragia secundária. **Pilar 3:** otimização hemodinâmica; otimização da ventilação e oxigenação; nível limite baixo para transfusão; minimizar consumo de oxigênio; prevenção e tratamento precoce de infeção.

4 MATERIAL E MÉTODOS

4 MATERIAL E MÉTODOS

4.1 Plano de investigação

4.1.1 Desenho e visão geral do estudo

O presente estudo, denominado **TrAc** (***Tr****anexamic* ***Ac****id*), consistiu-se de um estudo clínico fase 3, prospectivo, randomizado, duplo-cego e placebo-controlado. O objetivo principal do estudo TrAc foi investigar o efeito de uma dose única de 1g de ácido tranexâmico na taxa de transfusão de hemácias de pacientes com cálculos renais complexos submetidos à NLPC. Secundariamente, o estudo TrAc objetivou avaliar o efeito do ácido tranexâmico na perda sanguínea estimada, no tempo cirúrgico, na taxa livre de cálculos e nas complicações de pacientes maiores ou iguais a 18 anos com diagnóstico de cálculo renal complexo submetidos à NLPC.

A classificação de *Guy's* (*Guy's Stone Score* [GSS], Figura 2) foi utilizada neste estudo para estratificar os pacientes de acordo com a complexidade dos seus respectivos cálculos renais. Além de ser uma classificação reprodutível e de uso fácil na prática clínica, a classificação de *Guy's* permitiu identificar o grupo de pacientes em maior risco de apresentar sangramento significativo com necessidade de transfusão de hemácias durante a NLPC (GSS III e GSS IV).[31,32] Os pacientes foram classificados de acordo com a classificação de *Guy's* pelo investigador principal, urologista previamente treinado e com experiência no uso da classificação. A classificação foi baseada em imagens axiais de tomografia computadorizada de abdome e pelve sem contraste (TC) realizada na primeira consulta. Todos os pacientes incluídos no estudo e suas respectivas classificações de *Guy's* foram revisados no período pré-operatório pelo Grupo de Endourologia da Divisão de Urologia do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (HCFMUSP). No caso de alguma divergência em relação à classificação de um determinado paciente, a decisão final foi realizada pelo membro do grupo de Endourologia do HCFMUSP com maior experiência.

O estudo TrAc foi realizado no HCFMUSP, centro de excelência e referência no campo de ensino, pesquisa e assistência. Além disso, o HCFMUSP é considerado centro de alto volume e referência no tratamento de cálculos renais complexos. O Comitê de Ética do HCFMUSP aprovou o projeto de estudo em 20 de maio de 2015, sob registro 1.076.701. O estudo TrAc também foi registrado no *Clinical Trials* sob número NCT02966236. O princípio de intenção de tratar foi respeitado em todas as análises.[143] O estudo foi conduzido sob as recomendações do *Good Clinical Practice* (GCP) e do *Consolidated Standards of Reporting Trials* (CONSORT).[144,145] Os dados foram armazenados de forma segura na plataforma eletrônica REDCap.[146] O estudo recebeu apoio financeiro da Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de São Paulo (FAPESP) na categoria "Auxílio à Pesquisa Regular" (2016/04644-8) e na categoria "Bolsa de Doutorado Direto" (2016/24508-1).

4.1.2 Hipóteses do estudo

O Estudo TrAc acessou, primariamente, o efeito de uma dose única de 1g de ácido tranexâmico administrado no início da indução anestésica na taxa de transfusão de hemácias de pacientes com cálculos renais complexos submetidos à NLPC. A hipótese principal foi de que os pacientes sob ação do ácido tranexâmico apresentariam menor taxa de transfusão de hemácias decorrente de menor sangramento durante a NLPC, em comparação com o grupo-placebo.

Além disso, secundário ao menor sangramento durante a NLPC ocorreria melhor visualização intraoperatória do sistema coletor renal durante o procedimento, tornando a identificação de cálculos residuais mais fácil e também mais rápida, culminando com aumento da taxa de pacientes livres de cálculos e redução do tempo cirúrgico. O desenho prospectivo, randomizado, duplo-cego e placebo-controlado deste estudo contribuiria para a robustez dos dados, e permitiria análises e interpretações acuradas, minimizando os potenciais vieses.

4.1.3 Duração e período do estudo

A duração do estudo para cada paciente randomizado foi de 16 semanas, divididas em sete períodos distintos: duas visitas ambulatoriais antes da cirurgia, o período de internação hospitalar para a cirurgia, e quatro visitas de seguimento no período pós-operatório (1ª semana, 1º mês, 2º mês e 3º mês após a NLPC).

4.1.4 Término do estudo

O estudo TrAc foi considerado encerrado quando o último paciente randomizado completou o seguimento de três meses. A duração global do estudo, incluindo o período de seguimento de todos os pacientes randomizados, foi de 36 meses.

4.1.5 Número de pacientes

O total de 192 pacientes adultos com diagnóstico de cálculo renal complexo com indicação de NLPC foi considerado necessário para este estudo. Detalhes do cálculo do número amostral encontram-se na secção “Análise Estatística, Determinação do Tamanho da Amostra”.

4.1.6 Identificação dos pacientes

Um único número de identificação foi atribuído a cada paciente randomizado neste estudo, utilizado para o acesso às suas informações e à documentação. O número de identificação de cada paciente foi atribuído sequencialmente de acordo com sua inclusão no estudo no momento da assinatura do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido durante a avaliação pré-operatória.

4.1.7 Randomização

Após confirmada a elegibilidade de cada paciente e obtido o consentimento livre e esclarecido, as informações e os dados demográficos foram coletados e armazenados em formulários e na plataforma eletrônica REDCap.[146]

Os pacientes foram randomizados em dois grupos na proporção de 1:1 para receber ácido tranexâmico ou placebo. Optou-se pela técnica de randomização completa ou sem restrição, por ser a mais simples e de fácil aplicação.[147] Além disso, frente a um grande número de pacientes investigados, a randomização simples permite com segurança a geração de número similar de amostras em cada grupo investigado.[147]

O processo de randomização foi realizado pela Divisão de Pesquisa da Farmácia do HCFMUSP por meio do uso de programa de computador baseado na Internet (http://www.graphpad.com). A sequência de randomização ficou sob a cautela da Dra. Lúcia M. Marin, farmacêutica chefe da Divisão de Farmácia do HCFMUSP, em envelope selado, até o término do estudo.

4.2 Seleção dos pacientes

4.2.1 Critérios de inclusão

Os pacientes incluídos respeitaram todos os critérios abaixo:

- Concordância e assinatura do TCLE;
- Idade ≥ 18 anos;
- Mulheres não gestantes e homens;
- Portador de cálculo renal complexo GSS III ou GSS IV;
- Indicação de NLPC.[39,40]

4.2.2 Critérios de exclusão

Os pacientes que apresentaram qualquer um dos critérios abaixo foram excluídos do estudo:

- Alergia conhecida ao ácido tranexâmico;
- Uso de antiplaquetários ou anticoagulantes;
- História de TVP, TEP ou doença coronária em uso de *stent*;
- Nível de hemoglobina pré-operatória < 11mg/dL;
- Doença renal crônica – *clearance* (MDRD) < 30 mL/min/1·73 m^2;
- Coagulopatia conhecida;
- Recusa em participar do estudo.

4.2.3 Suspensão ou término do recrutamento

Possíveis razões para suspensão ou término do recrutamento foram:

- Número insuficiente de pacientes recrutados;
- Coleta dos dados epidemiológicos insatisfatória ou incompleta;
- Não aderência aos protocolos do estudo;
- Descrição de complicações ou eventos adversos (EAs) severos repetidos.

4.3 Tratamento

4.3.1 Produto medicinal sob investigação (PMI)

4.3.1.1 Descrição do PMI

Na Tabela 1 estão descritos os produtos medicinais sob investigação com suas respectivas formas farmacêuticas, via de administração dosagem, embalagem, e momento da realização da administração para os pacientes randomizados para ácido tranexâmico e placebo.

Tabela 1 - Descrição dos produtos medicinais sob investigação (PMI)

	Produto Medicinal sob Investigação	
Nome do Produto	**Ácido Tranexâmico**	**Placebo**
Forma Farmacêutica	Ampolas	Ampolas
Dosagem	1g	Não aplicável
Embalagem	20ml (4 ampolas de 250mg/ 5ml)	20ml (4 ampolas de 5ml)
Via de Administração	Intravenosa	Intravenosa
Momento da Administração	No início da indução anestésica	No início da indução anestésica

4.3.1.2 Suprimento do PMI

O ácido tranexâmico utilizado neste estudo foi produzido e embalado pela empresa Hipolabor Ltda. (http://hipolabor.com.br), sediada em Belo Horizonte, MG, Brasil. O placebo (cloreto de sódio 0,9%) utilizado foi produzido e embalado pelo Centro Paulista de Desenvolvimento Farmacotécnico Ltda. (http://cpdf.com.br), sediado em São Paulo, SP, Brasil. Ambos os laboratórios foram referenciados tecnicamente pela Divisão de Farmácia do HCFMUSP.

4.3.1.3 Protocolo de administração e dosagem do PMI

A dose de ácido tranexâmico utilizada no estudo TrAc baseou-se nos resultados do maior estudo prospectivo que comparou o efeito de cinco doses diferentes de ácido tranexâmico na ocorrência de sangramento.[113] Horrow *et al*. demonstraram que a dose ataque de 10 mg/kg seguida da infusão contínua de 1 mg/kg/h foi a dose mínima mais adequada para suprimir a atividade fibrinolítica.[79,113] No estudo *WOMAN Trial*, que envolveu grande número de pacientes, pragmático, randomizado, duplo-cego e placebo controlado, a administração precoce de 1g de ácido tranexâmico reduziu significativamente a mortalidade devido a sangramento em hemorragia pós-parto (RR 0,81, 95% IC 0,75-1,00; p=0,045).[77] Portanto, para padronizar a comparação entre os grupos e facilitar a administração do PMI, padronizamos a dose única de 1g de ácido tranexâmico.

Além da dose, o momento da administração do ácido tranexâmico demonstrou influenciar a redução de sangramento. Em duas publicações em que o ácido tranexâmico não reduziu sangramento em cirurgia cardíaca, essa questão metodológica teve papel importante, visto que o ácido tranexâmico foi administrado após iniciado o procedimento cirúrgico.[115,116] Portanto, no estudo TrAc, padronizamos o início da administração do PMI no início da anestesia, para que o paciente já tivesse toda a droga administrada quando do início da incisão cirúrgica.

O tempo de administração é outra variável que pode influenciar na eficácia do ácido tranexâmico. Em 2001, Casati *et al*. demonstraram que o uso prolongado do ácido tranexâmico, além do momento cirúrgico, não ofereceu vantagens na redução do sangramento ou no número de transfusões de hemácias, visto que a meia-vida de eliminação do ácido tranexâmico é de 80 minutos.[118] Cerca de 30% do fármaco aparece na urina em uma hora, 45% nas duas horas seguintes e 90% são eliminados em 24 horas.[118] Logo, a quantidade administrada durante a intervenção cirúrgica é suficiente para o pós-operatório imediato da NLPC, quando acaba o estímulo que provoca alteração da hemostasia. Portanto, não foram administradas doses adicionais no intraoperatório e também no período pós-operatório no estudo TrAc.[110]

O PMI foi administrado lento, na velocidade máxima de 50mg/min, pois a administração rápida do ácido tranexâmico pode ocasionar bradicardia, hipotensão,

náuseas e vômitos.[148] Portanto, definimos o tempo de infusão do PMI em 20 minutos que, na prática, compreenderia o período da chegada do paciente à sala operatória até o início da cirurgia (monitorização, indução anestésica e posicionamento do paciente). Para simplificar essa administração, sem a necessidade de bomba de infusão, foi estabelecida a velocidade de infusão por meio da velocidade de gotejamento do PMI em equipo de macrogotas, definido pela equação: *Gotas (gts) = volume (mL)/tempo (h) x 3.*[149] *Portanto, para a solução de 250ml do PMI,* foram administradas 250 macrogotas por minuto durante os 20 minutos.

A cada paciente foi atribuída uma embalagem do PMI contendo um número único de tratamento (número de randomização) com 4 ampolas de 5ml de ácido tranexâmico (5ml/250mg) ou 4 ampolas de 5ml de cloreto de sódio 0,9%. O rótulo das embalagens continha o nome do estudo, aprovação da comissão de ética, e número de randomização. As ampolas e embalagens eram indistinguíveis quanto à natureza do PMI (placebo ou ácido tranexâmico) (Figura 13). Portanto, o protocolo de administração do PMI no estudo TrAc resumiu-se em:

1. dosagem: 20ml do PMI diluído em 230ml de soro fisiológico 0,9%;
2. início da administração: início da indução anestésica;
3. duração da administração: 20 minutos;
4. administração concomitante de outras drogas no mesmo equipo: não;
5. dose adicional no intraoperatório: não realizada;
6. dose adicional no intraoperatório caso sangramento: não realizada;
7. dose adicional no pós-operatório: não realizada.

4.3.1.4 Controle, manuseio e descarte do PMI

As ampolas de ácido tranexâmico e cloreto de sódio 0,9% foram recebidas e acondicionadas pela Divisão de Farmácia do HCFMUSP. Ampolas quebradas durante o processo de mascaramento foram contabilizadas e descartadas. Os PMIs que não foram utilizados foram devolvidos à Divisão de Farmácia para adequado descarte, contabilização e documentação.

4.3.2 Medicações concomitantes

Os pacientes randomizados foram questionados quanto ao uso de medicações prévias durante a visita pré-operatória. Todas as medicações de uso crônico ou intermitente foram registradas na base de dados.

4.3.3 Adesão

Como a administração do PMI foi realizada em dose única durante a indução anestésica, sem a necessidade de doses adicionais durante o seguimento, não se fez necessário neste estudo considerar a adesão do paciente em relação ao tratamento realizado, mas apenas ao consentimento de participar desse e ao seguimento no período pós-operatório.

4.3.4 Mascaramento e cegamento

Todos os participantes do estudo, profissionais de saúde envolvidos no cuidado dos pacientes, equipe cirúrgica e anestésica foram cegados em relação à intervenção placebo ou ácido tranexâmico durante o período pré-operatório e durante o seguimento pós-operatório. O estudo permaneceu cego durante todo seu período. As ampolas e embalagens contendo ácido tranexâmico e cloreto de sódio 0,9% eram indistinguíveis, contendo apenas uma etiqueta com o nome do estudo, número de aprovação do estudo e número de randomização (Figura 13).

Figura 13 - Embalagem do PMI administrado para cada paciente randomizado

4.4 Procedimentos e investigação

4.4.1 Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE)

Os pacientes foram adequadamente informados sobre a natureza e os riscos do estudo, e compreenderam o TCLE. Nenhum procedimento foi realizado antes que o paciente tivesse sido informado e livremente consentido em participar do estudo.

4.4.2 Procedimentos e cronograma de avaliações

Os pacientes que assinaram e dataram o TCLE, previamente aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa do HCFMUSP, foram considerados elegíveis para iniciar a investigação no estudo.

O estudo compreendeu três períodos distintos de investigação: seleção/pré-operatório (Visita-SP), período de hospitalização (PH), e seguimento pós-operatório (Visita-PO). O cronograma de eventos do estudo segue abaixo. Contudo, o paciente poderia ser atendido em qualquer momento, dependendo de sua necessidade.

4.4.2.1 Seleção/pré-operatória 1 (Visita SP1; ±4 semanas antes NLPC)

A visita SP1 foi a primeira consulta dos pacientes ao Ambulatório de Urologia da Divisão de Urologia do HCFMUSP. Aconteceu, aproximadamente, 4 semanas antes da realização da NLPC. Permitiu ao investigador avaliar a elegibilidade dos pacientes ao estudo. Após obtido consentimento, os pacientes foram submetidos às seguintes avaliações:

- Dados demográficos;
- Anamnese e Antecedentes;
- Medicações em uso;
- Exame físico, cálculo da altura (m), peso (kg) e IMC;

- Exames laboratoriais:
  - Hematologia, coagulação, D-dímero, fibrinogênio;
  - Eletrólitos (U, Cr, Na, K);
  - Exame de Urina 1 e Urocultura;
  - Teste de gravidez (para mulheres em idade fértil).
- Eletrocardiograma;
- Radiografia de tórax;
- Tomografia computadorizada de abdome e pelve sem contraste (TC);
- Revisão dos critérios de inclusão e exclusão;
- Registro na base de dados.

4.4.2.2 Seleção/pré-operatória 2 (Visita SP2; ± 2 semanas antes NLPC)

A visita SP2 ocorreu, aproximadamente, 2 semanas antes da realização da NLPC. Os pacientes foram submetidos às seguintes avaliações:

- Revisão das medicações em uso;
- Revisão dos exames laboratoriais e urocultura;
- Revisão das imagens da TC e Classificação de Guy's;
- Revisão dos critérios de inclusão e exclusão;
- Agendamento da NLPC e orientações;
- Registro na base de dados.

4.4.2.3 Semana tratamento 1 (Visita PO1; 7±3 dias após NLPC)

A visita PO1 ocorreu na primeira semana de pós-operatório. Os pacientes foram orientados a manter o seguimento clínico e foram avaliados os seguintes parâmetros de segurança:

- História clínica e presença de sintomas desde a alta;
- Exame físico – pesquisa de sinais clínicos de TVP;

- Exames laboratoriais:
  - Hematologia (HMG, Coagulograma);
  - Eletrólitos (U, Cr, Na, K).
- Revisão da TC realizada no 1º dia após NLPC;
- Avaliação imediata da taxa de pacientes livres de cálculos;
- Avaliação imediata do sucesso (cálculos residuais < 4mm);
- Avaliação de eventos adversos (EAs) e adversos sérios (EASs);
- Avaliação de resultados primários e secundários do estudo;
- Registro na base de dados;
- Agendamento da próxima consulta.

4.4.2.4 Semana tratamento 4 (Visita PO4; 29±3 dias após NLPC)

A visita PO4 ocorreu na 4ª semana de pós-operatório. Os pacientes foram orientados a manter o seguimento clínico e foram avaliados os seguintes parâmetros de segurança:

- História clínica e presença de sintomas desde a alta;
- Exame físico – pesquisa de sinais clínicos de TVP;
- Exames laboratoriais:
  - Hematologia (HMG, coagulograma);
  - Eletrólitos (U, Cr, Na, K).
- Avaliação de eventos adversos (EAs) e adversos sérios (EASs);
- Registro na base de dados;
- Lista de exames para seguimento de 60 dias;
- Agendamento da próxima consulta.

4.4.2.5 Semana tratamento 8 (Visita PO8; 60±3 dias após NLPC)

A visita PO4 ocorreu na 8ª semana de pós-operatório. Os pacientes foram orientados a manter o seguimento clínico e foram avaliados os seguintes parâmetros de segurança:

- História clínica e presença de sintomas desde a alta;
- Exame físico – pesquisa de sinais clínicos de TVP;
- Exames laboratoriais:
  - Hematologia (HMG, coagulograma);
  - Eletrólitos (U, Cr, Na, K).
- Avaliação dos eventos adversos (EAs) e adversos sérios (EASs);
- Registro na base de dados;
- Lista de exames para seguimento de 90 dias;
- Agendamento da próxima consulta.

4.4.2.6 Semana tratamento 12 (Visita PO12; 85±3 dias após NLPC)

A visita PO12 ocorreu com 3 meses de pós-operatório. Os pacientes foram orientados a manter o seguimento clínico e foram avaliados os seguintes parâmetros de segurança:

- História clínica e presença de sintomas desde a alta;
- Exame físico – pesquisa de sinais clínicos de TVP;
- Exames laboratoriais:
  - Hematologia (HMG, coagulograma);
  - Eletrólitos (U, Cr, Na, K).
- Revisão da TC realizada com 3 meses após NLPC;
- Avaliação 3 meses da taxa de pacientes livre de cálculos;
- Avaliação 3 meses do sucesso (cálculos residuais < 4mm);
- Avaliação de eventos adversos (EAs) e adversos sérios (EASs);
- Avaliação de resultados 1os e 2os do estudo;
- Registro na base de dados.

4.4.3 Nefrolitotripsia percutânea (NLPC) - técnica cirúrgica

A NLPC foi realizada com o paciente em posição ventral ou dorsal conforme a opção do cirurgião. As particularidades de cada técnica seguem abaixo:

4.4.3.1 NLPC em decúbito ventral[150]

1. Paciente em posição de litotomia;
2. Uretrocistoscopia com cistoscópio 22Fr;
3. Colocação de catéter ureteral 6Fr sob fluoroscopia até pelve renal;
4. Mudança do paciente para posição ventral sob coxins (cabeça, axilas e bacia);
5. Nova antissepsia e assepsia;
6. Colocação de campos estéreis e uso de adesivo acrílico (Ioban® 3M St. Paul, MN USA) para evitar molhar o paciente e consequente hipotermia;
7. Injeção de contraste iodado diluído com soro fisiológico 1:1 pelo cateter ureteral, até dilatação do sistema coletor sob baixa pressão;
8. Punção de fórnice do cálice mais posterior e superior com agulha de 18 Gauge com a técnica de ponto único, guiada por radioscopia;
9. Injeção de SF pelo cateter ureteral e identificação de saída de urina diluída pela agulha; caso isso não ocorresse, seria conectada seringa de 5ml na agulha, aspirada e retirada lentamente a agulha, até saída de urina; na falha, seriam repetidos os itens 8 e 9 até obtenção da punção perfeita;
10. Coleta de urina da pelve renal para cultura;
11. Introdução de um fio guia hidrofílico pela agulha 18 Gauge até ele descer pelo ureter ou ficar enrolado no sistema coletor;
12. Se fosse prevista a necessidade de acesso adicional para completa remoção do cálculo, a punção e a colocação de fio guia seriam realizadas neste momento e não após a dilatação do primeiro acesso (risco de extravasamento de contraste e dificuldade de identificação do cálice por radioscopia);
13. Remoção da agulha mantendo o fio guia no lugar;
14. Incisão 1,5cm com bisturi 11fr;
15. Dilatação do trajeto com conjunto de dilatadores plásticos fasciais de Amplatz, guiada por radioscopia (dilatadores metálicos ou balão só foram usados em caso de insucesso com os dilatadores plásticos);
16. Colocação da bainha de Amplatz 30 Fr até o cálice;

17. Nefroscopia rígida: irrigação com soro fisiológico, remoção dos coágulos com pinça e identificação dos cálculos;
18. Fragmentação dos cálculos com litotridor ultrassônico Litoclast Master;
19. Retirada de fragmentos de cálculos menores com pinças permanentes;
20. Verificação de sucesso e possíveis cálculos residuais com nefroscopia flexível: localização e remoção de cálculos não acessíveis com o nefroscópio rígido;
21. Nefrostomia 16Fr com balão preenchido com 3ml de água destilada nos casos de múltiplas punções, cálculos residuais, sangramento e suspeita de infecção;
22. Pielografia pela nefrostomia (posição);
23. Colocação anterógrada de 2J (nos casos de manipulação JUP, fragmentos residuais);
24. Cateter ureteral junto da sonda vesical de demora;
25. Bloqueio anestésico com Ropivacaína 20ml na incisão cirúrgica e trajeto;
26. Curativo local e fixação da sonda vesical e nefrostomia quando presente;
27. Radiografia de tórax na sala cirúrgica (todos os pacientes submetidos à punção supracostal – acima 12ª costela); caso haja sinais de pneumotórax ou hidrotórax, é realizada drenagem de tórax com dreno pigtail no 5º espaço intercostal linha axilar média imediatamente.

4.4.3.2 NLPC em decúbito dorsal - particularidades[151]

- **Posicionamento:**

- Paciente permanece durante todo procedimento em DDH;
- Paciente é trazido para a lateral da mesa;
- Posicionamento de SF 1000ml sob nádegas e região dorsal ipsilateral;
- Braço contralateral é colocado ao longo do paciente;
- Braço ipsilateral sobre o peito e fixado sem tracionar o plexo braquial;
- Membros inferiores em perneiras.

- **Punção renal:**

∗ Punção sob controle fluoroscópico:

- Agulha introduzida no nível da linha axilar posterior;
- No sentido horizontal até a deformação do cálice;
- Coleta de urina da pelve renal para cultura;
- Introdução de um fio guia hidrofílico pela agulha 18 Gauge.

∗ Punção sob controle ultrassonográfico:

- Identificação do eixo longitudinal maior do rim;
- Rotação horária do transdutor até ângulo de 90 graus com o plano longitudinal maior do rim;
- Punção "in fase" no cálice posterior;
- Coleta de urina da pelve renal para cultura;
- Introdução de um fio guia hidrofílico pela agulha 18 Gauge;
- Dilatação sob controle fluoroscópico.

4.5 Avaliação de segurança

4.5.1 Parâmetros de segurança

Durante todas as visitas clínicas, foram avaliados parâmetros de segurança incluindo sinais vitais, história clínica, presença de eventos adversos (EAs), exame físico, uso concomitante de medicações e potenciais complicações. Além disso, exames laboratoriais foram realizados em todas as visitas de seguimento.

4.5.1.1 Anamnese e exame físico

História clínica e exame físico foram realizados em todas as visitas clínicas. Investigação de trombose venosa profunda foi especificamente investigada (Evento Adverso de Especial Interesse) em todos os pacientes incluídos no estudo, por meio de avaliação de queixas e de exame físico dedicado.

4.5.1.2 Exames laboratoriais

Os exames laboratoriais realizados pelos pacientes estão descritos na Tabela 2.

Tabela 2 - Exames laboratoriais de rotina

Hematologia	**Bioquímica**
• Hemoglobina (Hb) • Hematócrito (Ht) • Leucograma • Plaquetas	• Ureia • Creatinina • Sódio • Potássio • Glicemia
Coagulação	**Urina**
• Tempo de Protrombina (TP) • *International Normalized Ratio* (INR)	• Urina tipo 1 • Urocultura
Fibrinólise	**Exames adicionais**
• Fibrinogênio • D-dímero	• HbA1c (p/ diabéticos) • PCR

4.5.1.3 Exame de imagem

No 1º dia após a NLPC, foi realizada tomografia de abdome e pelve sem contraste (TC) em todos os pacientes para avaliação do sucesso na remoção dos cálculos renais (taxa de pacientes livre de cálculo) e também para avaliação da presença de complicações cirúrgicas.

4.5.2 Monitorização e manejo

4.5.2.1 Nível de hemoglobina

Com o objetivo de padronizar a transfusão de hemácias neste estudo, um protocolo mandatório de transfusão foi empregado, baseado em diretrizes

internacionais e recomendações do banco de sangue do HCFMUSP.[140] Os cristaloides foram utilizados como fluido de escolha para reposição volêmica e ressuscitação hemodinâmica nos pacientes submetidos à NLPC.[152] O uso de cristaloides demonstrou-se seguro, sem efeito deletério sobre a coagulação (exceto pelo efeito atribuído à hemodiluição, calculada neste estudo por meio de Fórmula de Ross *et al.*[153], e sem efeito adverso sobre a função renal).[154] Os coloides, no entanto, são mais caros do que os cristaloides e têm comprovados efeitos adversos sobre a função renal, plaquetas e coagulação,[155] sendo preteridos então.

Para pacientes sem alteração hemodinâmica, no período pós-operatório, a transfusão de hemácias foi indicada para níveis de hemoglobina abaixo de 7g/dL.[156,157] No intraoperatório, no entanto, o uso exclusivo do nível da hemoglobina como parâmetro para indicar a transfusão de hemácias mostrou-se de valor limitado.[157,158] Com a perda aguda de sangue, a concentração de hemoglobina pode ter variação imprevisível e, muitas vezes, valor superestimado. Faz-se necessária, então, uma análise conjunta de parâmetros de micro e macro-hemodinâmica para ponderar a necessidade da transfusão de hemácias.[156,158] Portanto, no estudo TrAc, padronizou-se que pacientes com níveis de hemoglobina abaixo de 10g/dL, associados a sangramento visível no intraoperatório e à hipotensão não responsiva à reposição volêmica com cristaloides e/ou drogas ionotrópicas, receberiam a transfusão de uma ou mais unidades de concentrado de hemácias para restaurar os parâmetros da micro e macro-hemodinâmica.[139,156,159] Neste cenário, a NLPC foi abreviada e foi realizado tamponamento do trajeto percutâneo com o uso de uma sonda de nefrostomia (Foley 16Fr). Caso houvesse persistência de sangramento, instabilidade hemodinâmica ou queda progressiva dos níveis de hemoglobina, seria necessária arteriografia com angioembolização. Cada unidade de concentrado de hemácia transfundida foi seguida da dosagem de hemoglobina de controle.

Para todos os pacientes que receberam transfusão de hemácias, foram registrados o número de unidades recebidas, assim como, o momento da administração (intraoperatória ou no período pós-operatório). A decisão de realizar a transfusão de hemácias foi realizada cega em relação ao grupo em investigação (ácido tranexâmico ou placebo). Em toda visita de seguimento durante o período de pós-operatório, foram coletados exames controle (descritos acima). Os níveis de hemoglobina nos grupos

ácido tranexâmico e placebo foram registrados e permitiram a realização de uma análise *post-hoc* da cinética de recuperação da hemoglobina após a NLPC nos dois grupos sob investigação.

4.5.2.2 Perda sanguínea

Frente à dificuldade técnica em mensurar precisamente a perda sanguínea durante a NLPC, principalmente devido ao líquido de irrigação e às perdas que ocorrem no campo cirúrgico, utilizou-se a fórmula proposta por Ward *et al*. para estimar o volume de sangue perdido ao final da NLPC (Figura 14).[160]

A fórmula de Ward foi empregada neste estudo, pois foi considerada a fórmula que representa com maior precisão o volume de sangue perdido baseado em parâmetros indiretos.[160,161] Por meio de uma função logarítmica, a fórmula de Ward estima o volume de perda sanguínea baseada nos valores de hemoglobina pré-operatórios e pós-operatórios com o volume sanguíneo estimado do paciente (EBV). O valor do EBV pode ser obtido com a fórmula de Nadler (Figura 15).

$$\mathbf{EBL = EBV \times \ln (H0/Hf)}$$

Figura 14 - Estimativa do volume de perda sanguínea (EBL, Fórmula de Ward): EBV = volume sanguíneo do paciente
Fórmula de Nadler: H0 = hemoglobina pré-operatória; Hf = hemoglobina ao final da NLPC.

$$\mathbf{EBV - mulheres\ (L)}: \text{altura (m)}^3 \times 0{,}356 + \text{peso (kg)} \times 0{,}0033 + 0{,}183$$

$$\mathbf{EBV - homens\ (L)}: \text{altura (m)}^3 \times 0{,}356 + \text{peso (kg)} \times 0{,}0032 + 0{,}604$$

Figura 15 - Estimativa do volume sanguíneo (EBV, Fórmula de Nadler)

4.5.2.3 Hemoglobina diluída

Considera-se que a hemodiluição possa ser fonte de viés durante avaliação da queda de hemoglobina após um procedimento cirúrgico. A hemodiluição é definida como diferença entre a hemoglobina de base e a perda sanguínea associada ao volume de cristaloides ou coloides administrados durante a cirurgia.[162] Em estudo clínico, prospectivo e randomizado, Ross *et al*. estudaram detalhes da hemodiluição por meio de um modelo de choque classe I com doadores de sangue.[153] Demonstrou-se que a hemodiluição realmente ocorre após doação de sangue e reposição de cristaloides. Além disso, demonstrou-se que a hemoglobina continua a cair mesmo após cessada a doação de sangue e a administração de cristaloides.[161]

Baseado nos dados da sua pesquisa, Ross *et al*. foram capazes de construir uma fórmula para estimar a hemoglobina diluída baseada em características do paciente (volume sanguíneo estimado – Fórmula de Nadler), no volume de sangue perdido (estimado pela fórmula de Ward), e no volume de cristaloides administrados (VR). A fórmula de Ross foi capaz de predizer a hemoglobina diluída com acurácia significativa (Figura 16).[153]

$$\textbf{Hemoglobina Diluída} = \mathrm{Hb0} - [(\mathrm{EBL}/\mathrm{EBV}) \times i] - [(\mathrm{EBL}/\mathrm{EBV} \times h] - [(\mathrm{VR}/\mathrm{EBV}) \times r]$$

Figura 16 - Hemoglobina diluída (Fórmula de Ross)
Hb = hemoglobina pré-operatória; EBL = volume estimado de sangramento; EBV = volume sanguíneo estimado; coeficiente de perda sanguínea, i = 5,111 g/dL; coeficiente de equilíbrio, h = 6,722 g/dL; coeficiente de ressuscitação, r = 2,617 g/dL; VR = volume de cristaloides administrados durante a cirurgia.

4.5.2.4 Elevação da creatinina sérica

Neste estudo, o diagnóstico e a classificação de insuficiência renal aguda foram baseados no critério KDIGO (*Kidney Disease: Improving Global Outcomes*).[163] Pacientes com elevação da creatinina sérica ≥ 0,3 mg/dL dentro de 48h ou ≥ 50% dentro de 7 dias ou com redução do volume urinário < 0,5 mL/kg/h por 6 horas foram considerados em insuficiência renal aguda estádio 1. Pacientes com elevação da creatinina sérica 2,0 a 2,9 vezes da creatinina basal ou débito urinário < 0,5 mL/kg/h por 12 horas foram considerados em insuficiência renal aguda estádio 2. Pacientes com aumento da creatinina sérica ≥ 3,0 vezes a creatinina basal ou aumento da creatinina sérica ≥ 4,0 mg/dL ou débito urinário < 0,3 mL/kg/h por > 24 horas ou anúria por ≥ 12h ou início de terapia de substituição renal foram considerados em insuficiência renal aguda estádio 3.

Na presença de insuficiência renal aguda, os pacientes foram investigados frente às possíveis causas e receberam suporte clínico otimizado. Uma equipe multidisciplinar foi constituída pela urologia, pela nefrologia e por outras especialidades caso necessário. Dentre as medidas adotadas, destacam-se: 1. Revisão da prescrição com suspensão de drogas potencialmente nefrotóxicas; 2. Adequação da hidratação e reposição volêmica para otimização da perfusão tecidual, com monitorização hemodinâmica caso necessário; 3. Controle e vigilância da creatinina sérica, eletrólitos e débito urinário; 4. Controle da glicemia; 5. Correção da acidose metabólica e de distúrbios hidroeletrolíticos; 6. Ajuste da dose de medicações conforme a taxa de filtração glomerular, principalmente antibióticos; 7. Terapia de substituição renal em casos de uremia, hipervolemia refratária a diuréticos, hiperpotassemia refratária a medidas clínicas e acidose metabólica refratária à reposição de bicarbonato ou contraindicações para o seu uso.

4.5.2.5 Sepse

Neste estudo, foi empregado um rigoroso protocolo para a prevenção de infecção durante NLPC, em acordo com as recomendações das Sociedades Americana e Europeia de Urologia, e a Comissão de Controle de Infecção Hospitalar do

HCFMUSP.[39,40] O diagnóstico de sepse foi baseado nos critérios adotados pelo *Sepsis-3* e SOFA.[164] Exames séricos (leucograma e PCR), cultura de urina (jato médio durante a avaliação inicial e cultura da urina durante o acesso renal), e cultura do cálculo renal foram realizados de rotina para todos os pacientes.

Uma vez demonstrada cultura de urina positiva durante a avaliação inicial pré-operatória, foi instituído tratamento antimicrobiano de acordo com o respectivo antibiograma e solicitado exame de cultura de urina de controle. Caso evidenciada persistência de cultura positiva, optou-se por internação do paciente 72h antes da NLPC para início de antibioticoterapia direcionada pela última cultura. Caso a cultura de controle viesse negativa, realizar-se-ia antibioticoterapia na indução anestésica baseada no perfil de sensibilidade da última cultura positiva. Para pacientes com cultura de urina negativa, porém considerados de alto risco para infecção ou sepse no pós-operatório (imunodeprimidos, em uso de cateter duplo J, nefrostomia, derivação urinária, ou múltiplas abordagens), foi administrada cefalosporina de 3ª geração na indução anestésica e mantida durante o período de internação hospitalar.

4.5.2.6 Coagulação

O tempo de protrombina (TP) e seu derivado índice internacional normalizado (razão normalizada internacional – INR) foram utilizados para avaliar a tendência de coagulação do sangue. Os níveis séricos de fibrinogênio e plaquetas, substratos para formação do coágulo, foram também investigados.

4.5.2.7 Fibrinólise

A atividade fibrinolítica foi avaliada por meio da mensuração dos níveis séricos de D-dímero.

4.5.2.8 Eventos tromboembólicos

A presença de eventos tromboembólicos foi investigada ativamente por meio de anamnese e exame físico realizados em todas as consultas durante o período de

seguimento. Não foi empregado o exame de ultrassom Doppler de membros inferiores em pacientes sem evidência clínica de trombose venosa profunda, pois tem se questionado o valor e benefício do ultrassom como exame de investigação de trombose venosa profunda em pacientes assintomáticos, além dos custos implicados.[57]

4.5.2.9 Outras complicações perioperatórias

Todos os pacientes foram monitorados quanto a potenciais complicações relacionadas à NLPC durante o pós-operatório imediato e durante o período de seguimento.[54,165]

4.5.3 Evento adverso (EA)

4.5.3.1 Definição de EAs

De acordo com as diretrizes de Boas Práticas Clínicas ("*Good Clinical Practice [GCP])*" estabelecidas pelo Conselho Internacional de Harmonização ("*International Council for Harmonization of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use* – ICH), define-se um evento adverso (EA) como qualquer ocorrência médica em um paciente ou indivíduo sob investigação clínica no qual foi administrado um produto farmacêutico, incluindo o controle, mas que não, necessariamente, tenha relação causal com o tratamento.[144,166]

No contexto do estudo TrAc, um EA foi considerado:

- Qualquer sinal ou sintoma clínico não intencional e desfavorável após NLPC;
- Qualquer nova doença ou deterioração de uma doença pré-existente;
- Qualquer deterioração clinicamente significativa em quaisquer avaliações laboratoriais ou testes clínicos;
- Reação Adversa à Droga (RAD).

No contexto do estudo TrAc, não foram considerados como EA:

- Doença ou condição pré-existente (exceto caso tenha piora significativa durante o tratamento);
- Complicações estritamente relacionadas à NLPC: pseudoaneurisma com fístula arteriovenosa, lesão de cólon, lesão de fígado, lesão de baço e derrame pleural ipsilateral à NLPC.

4.5.3.2 Reação adversa à droga (RAD)

De acordo com a terminologia adotada pela Organização Mundial de Saúde utilizada para reportar reações adversas a drogas ("*WHO Adverse Reaction Terminology – WHO-ART*"), considera-se como RAD quaisquer respostas indesejadas e não intencionais ao medicamento em investigação, em qualquer dose administrada.[167] "Resposta" a uma droga significa que uma relação de causalidade entre a droga e o EA é, pelo menos, uma possibilidade razoável.

4.5.3.3 Reação adversa à droga não esperada (RADNE)

Define-se como RADNE uma RAD cuja natureza ou severidade não é consistente com as informações e características existentes nas informações do produto.

4.5.3.4 Monitoramento e comunicação de EAs

Todos os EAs durante o período do estudo foram registrados. Os pacientes foram orientados a relatar quaisquer EAs durantes as visitas de seguimento e foram ativamente questionados pelo investigador principal, registrados em prontuário.

Cada EA foi avaliado quanto à duração, severidade, e relação causal com a intervenção realizada. Para cada EA, as seguintes informações foram registradas:

- Descrição do EA;
- Data do EA;
- Ação ou tratamento realizado;
- Gravidade do EA;
- Consequência ou resultado do AE;
- Avaliação do investigador quanto à causalidade do EA.

Um conjunto de sinais e sintomas que resultaram de uma única causa foi reportado como único AE (ex.: febre, disúria, elevação de leucócitos, cultura de urina positiva, etc. foram reportados como “infecção do trato urinário"). O investigador avaliou a severidade do EA baseado nos exames complementares e no exame físico. A relação de causalidade entre o EA e o produto sob investigação foi determinado pelo principal investigador e pela equipe médica após análise de todos os fatos ocorridos.

4.5.3.5 Severidade de EAs[168]

A severidade dos EAs foi definida como:

- Leve: eventos transitórios, sem interferir nas atividades diárias;
- Moderada: eventos com baixo nível de incômodo e que podem interferir em atividades diárias do paciente;
- Grave: eventos que interferem e limitam as atividades diárias ou afetam significativamente a condição clínica geral, necessitando de intervenção clínica imediata e suporte.

4.5.3.6 Relação

Conforme estabelecido pelas diretrizes de Boas Práticas Clínicas (*Good Clinical Practice (GCP))*, coube ao principal investigador a responsabilidade de acessar a relação entre a droga em estudo e o EA. O grau de correlação baseou-se na seguinte escala:

- Não relacionado: nenhuma relação temporal ou outras causas mais prováveis;
- Não provável: embora não seja definitivamente excluir, a relação causal é remota, e outras etiologias são mais importantes; considerando registro do evento, eventos caracterizados como não prováveis foram relatados como não relacionados para motivos regulatórios;
- Possível: existe associação temporal, mas outras etiologias são mais prováveis. Não pode ser excluída a droga como causa;
- Provável: existe associação temporal e outras etiologias são menos prováveis. O evento pode responder caso a droga seja descontinuada;
- Definida: associação temporal definida com a administração da droga em estudo, e não há outra causa provável. Tipicamente, o evento resolve quando a administração da droga é suspensa e recorre quando reintroduzida.

4.5.3.7 Evento adverso emergente do tratamento (EAET)

São considerados EA que se iniciam ou pioram após a primeira dose da droga em investigação.

4.5.4 Evento adverso grave (EAG)

4.5.4.1 Definição de EAG

São definidos como qualquer AE que ocorra com qualquer dose e possa resultar nos seguintes resultados:

- Morte;
- Situação de ameaça à vida;
- Situação que necessite hospitalização prolongada;
- Resulte em incapacidade significativa ou permanente;
- Resulte em anormalidade congênita.

4.5.4.2 Comunicação de EAG

Todos os EAG, independentemente da relação com o estudo, ocorrendo durante o período do estudo, devem ser registrados e reportados para o Comitê de Ética em pesquisa e agências de regulação em pesquisa. Dados relativos ao evento, severidade, momento das ocorrências, condições clínicas associadas e associação com o produto em investigação foram registrados pelo investigador.

4.5.5 Evento adverso de especial interesse (EAEI)

Neste estudo, considerou-se EAEI como a ocorrência de eventos tromboembólicos no período pós-operatório (trombose venosa profunda, embolia pulmonar, infarto agudo do miocárdio e acidente vascular cerebral), devido a ser questão recorrente investigada em pesquisas que envolvam antifibrinolíticos.

4.6 Análise estatística

4.6.1 Determinação do tamanho da amostra

A determinação do tamanho amostral do estudo clínico TrAc fundamentou-se em publicação prévia que correlacionou os resultados e as complicações da NLPC com a complexidade dos cálculos renais (de acordo com a classificação de *Guy's* [GSS]).[26,31]. Baseou-se, também, no primeiro estudo que investigou os efeitos do ácido tranexâmico nos pacientes submetidos à NLPC.[50]

De acordo com o *CROES PCNL Global Study* (estudo que incluiu o maior número de pacientes submetidos à NLPC), 5,7% dos pacientes submetidos à NLPC apresentam sangramento significativo com necessidade de transfusão de hemácias.[30] Contudo, Vicentini *et al*. demonstraram que a taxa de transfusão de hemácias aumentou significativamente com o aumento da complexidade do cálculo renal[31]. Pacientes classificados como GSS I, GSS II, GSS III e GSS IV apresentaram taxa de transfusão de hemácias de, respectivamente, 0%, 2,3%, 4,8% e 22,2%.[31] Portanto, os

pacientes portadores de cálculos complexos (GSS III e GSS IV) foram considerados como a população de interesse no estudo TrAc, visto apresentarem as maiores taxas de transfusão de hemácias quando submetidos à NLPC.

Em 2013, Kumar *et al*. publicaram o primeiro estudo clínico investigando o papel do ácido tranexâmico em NLPC. Embora com limitações metodológicas (estudo não cegado, ausência do placebo no grupo-controle, ausência de classificação de complexidade dos cálculos renais, seguimento limitado), demonstraram que o uso do ácido tranexâmico reduziu o sangramento e a taxa de transfusão em 5,5 vezes (11% *vs*. 2%, p=0,018).[50] Para superar essas limitações metodológicas, o estudo TrAc foi desenhado, conduzido sob as recomendações do *Good Clinical Practice* (GCP) e do *Consolidated Standards of Reporting Trials* (CONSORT).[145,166] Portanto, com o objetivo de demonstrar uma redução de, pelo menos, cinco vezes na taxa de transfusão no grupo ácido tranexâmico em relação ao grupo-placebo, considerando uma taxa de perda de 5 pacientes por grupo, foi estimado que seriam necessários 96 pacientes portadores de cálculos complexos (GSS III e GSS IV) por grupo, com poder de 80% e erro tipo 1 estimado em 5% (α=0,05).

4.6.2 Análise das populações do estudo

A análise primária dos pacientes foi baseada no princípio da intenção de tratar.[143] Uma vez randomizados, os pacientes foram analisados e seguidos dentro do grupo para o qual foram alocados durante todo tempo de seguimento do estudo, observando-se questões de segurança e potenciais complicações relacionadas ao PMI.

4.6.3 Características demográficas e parâmetros operatórios

As informações demográficas dos pacientes incluíram:

- Idade (anos);
- Sexo (masculino e feminino);

- Sintomas (assintomático, dor, infecção urinária e hematúria);
- Tempo do início dos sintomas até o tratamento (meses);
- Comorbidades (hipertensão – HAS; diabetes – DM; Obesidade; insuficiência renal crônica – IRC – *clearance* de creatinina MDRD entre 30 e 60; dislipidemia);
- Presença de lesão medular ou espinha bífida;
- Presença de cirurgias prévias relacionadas a cálculos renais (ipsilaterais ou contralaterais);
- Classificação de risco (ASA, Índice de *Charlson*);
- Cultura de urina pré-operatória – jato médio;
- Idade (anos), peso (kg) e IMC;
- Características dos cálculos:

  - Tamanho (diâmetro do maior cálculo);
  - Dureza (unidades Hounsfield);
  - Composição;
  - Classificação de *Guy's*.

Os parâmetros operatórios analisados incluíram:

- Posicionamento do paciente (ventral, dorsal);
- Tempo cirúrgico (min):
  - Tempo 1: início da cistoscopia até o início da punção renal.
  - Tempo 2: início da punção renal até a sondagem vesical.
- Tempo de anestesia (min);
- Tempo de sala cirúrgica (min);
- Número de acessos percutâneos;
- Cálice de acesso (superior, médio, inferior);
- Acesso em cálice anterior;
- Acesso supracostal;
- Uso de nefroscópio flexível;
- Drenagem renal (nefrostomia, cateter JJ, cateter ureteral);

- Radiação (tempo – s, intensidade – mGy);
- Volume de cristaloides durante a cirurgia (mL);
- Tempo de internação hospitalar (h).

O padrão de distribuição das variáveis contínuas foi considerado não gaussiano de acordo com o teste de *Kolmogorov-Smirnov*. Portanto, as variáveis contínuas foram apresentadas por meio da mediana e de seus respectivos valores mínimo e máximo. As variáveis categóricas foram apresentadas por porcentagens ou frequências. Comparações entre os grupos foi realizada com uso do teste não paramétrico de *Wilcoxon rank-sum* para variáveis contínuas. Para as variáveis categóricas, as comparações entre os grupos de tratamento foram realizadas pelo teste de chi-quadrado ou com o teste exato de *Fisher* (caso o número de apresentação fosse menor do que 5). Consideraram-se como diferenças estatisticamente significativas valores de $p<0,05$.

4.6.4 Análise do objetivo primário

O objetivo primário do estudo, a diferença de taxa de transfusão entre pacientes randomizados para ácido tranexâmico e placebo, foi calculada por meio do teste de Fisher. A análise do risco relativo e risco absoluto de receber transfusão de hemácias, com seu respectivo intervalo de confiança de 95% e valor de p, foi obtida com a aproximação normal da distribuição binomial. A análise do número de unidades de hemácia transfundidas nos grupos placebo e ácido tranexâmico e a média (desvio-padrão – DP) de unidades de hemácia transfundidas por paciente foram realizadas por meio de modelo de regressão log-linear (Regressão de Poisson).

4.6.5 Análise dos objetivos secundários

- **Perda sanguínea**: o volume de perda sanguínea foi estimado por meio da fórmula de Ward;[160] o teste de *Kolmogorov-Smirnov* demonstrou padrão de

distribuição normal; portanto, a comparação entre os grupos foi realizada por meio do teste t de *Student*;

- **Tempo de cirurgia**: o teste de *Kolmogorov-Smirnov* demonstrou padrão de distribuição assimétrica; portanto, a comparação entre os grupos foi realizada com o teste *Wilcoxon rank-sum;*

- **Taxa livre de cálculo**: a comparação da porcentagem de pacientes livres de cálculo entre os grupos ácido tranexâmico e placebo, e seus respectivos valores de p e intervalo de confiança de 95% foram calculados por meio de regressão logística;

- **Complicações**: as diferenças entre os grupos ácido tranexâmico e placebo frente às complicações investigadas com seus respectivos valores de p e intervalo de confiança de 95% foram calculadas por meio de regressão logística.

4.6.6 Análise dos parâmetros de segurança

O modelo de regressão linear misto foi utilizado para analisar os valores de hemoglobina, D-dímero, Fibrinogênio, Plaquetas e Tempo de Protrombina entre os grupos ácido tranexâmico e placebo em 3 momentos distintos (pré-operatório, 12h após NLPC e 24h após NLPC).

4.6.7 Análise *post-hoc* da recuperação de hemoglobina após NLPC

A cinética de recuperação da hemoglobina nos grupos ácido tranexâmico e placebo foi investigada por meio da análise de valores de hemoglobina coletados durante as visitas de seguimento pós-operatório com 1 semana, 1 mês, 2 meses e 3 meses após NLPC. Estimativas do modelo de regressão linear misto com *splines* cúbicas no tempo e grupo foram utilizadas para comparar a cinética da hemoglobina

no período de pós-operatório. O tempo médio de recuperação de 95% da hemoglobina inicial foi estimado por meio de modelo de regressão não linear da hemoglobina como função do tempo desde a NLPC.

4.7 Ética

4.7.1 Comitê de Ética Institucional

O protocolo de pesquisa deste estudo foi analisado e aprovado pela Comissão para Análise de Projetos de Pesquisa do Hospital das Clínicas da FMUSP (CAPPesq) em 20 de maio de 2015 sob registro 1.076.701. Após obtida a provação pelo Comitê de Ética, iniciaram-se os trabalhos e a logística para iniciar o projeto de pesquisa, principalmente a produção, a randomização e o mascaramento do PMI.

O primeiro paciente foi incluído no estudo em 30 de maio de 2016 e o último paciente em 21 de maio de 2019, perfazendo um total de 192 pacientes randomizados e analisados pelo princípio da intenção de tratar. Este estudo também se encontra registrado no *Clinical Trials* (http://www.clinicaltrials.gov) sob número NCT02966236.

4.7.2 Conduta ética do estudo

Os autores declaram que conduziram este estudo de acordo com os princípios éticos definidos pela Declaração de Helsinki, consistentes com o Comitê de Ética em pesquisa institucional (CAPPesq) e agência regulatória nacional (Agência Nacional de Vigilância Sanitária – ANVISA).

Auditorias, relatórios científicos e relatórios financeiros regulares foram submetidos para análise da agência de suporte científico e financeiro (Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de São Paulo – FAPESP). Todos os relatórios foram auditados e aprovados pela FAPESP. Encontram-se disponíveis para consulta pública sob registros 2016/04644-8 e 2016/24508-1.

4.7.3 Consentimento informado

Todos os pacientes foram informados sobre a natureza do estudo, dos exames pré e pós-operatórios necessários, e dos possíveis tratamentos que receberiam de acordo com a randomização (ácido tranexâmico ou placebo). Todos os pacientes foram adequadamente informados sobre os possíveis riscos e benefícios envolvidos, além do fato de que poderiam descontinuar o tratamento a qualquer momento, sem prejuízo para o seu tratamento na instituição. Após adequada orientação quanto ao TCLE, os pacientes consentiram em participar do estudo, dataram e assinaram o TCLE.

4.7.4 Confidencialidade

Os nomes e as identificações de todos os pacientes sob investigação deste estudo clínico foram e estão mantidos em sigilo absoluto. Caso necessária a exportação da base de dados, para análise adicional ou auditoria, a identificação dos pacientes será ocultada e os registros serão criptografados, em respeito à confidencialidade dos dados e às normas legais de proteção de dados. Os pacientes serão identificados pelo código de randomização. Todos os pacientes foram adequadamente orientados quanto à confidencialidade dos seus registros.

5 RESULTADOS

5 RESULTADOS

5.1 Populações do estudo e fluxograma CONSORT

A Figura 17 demonstra o fluxograma dos pacientes avaliados neste estudo de acordo com as recomendações do *Consolidated Standards of Reporting Trials* (CONSORT).[145] Entre 30 de maio de 2016 a 21 de maio de 2019, 217 pacientes consecutivos e portadores de cálculos renais complexos (GSS III e IV) candidatos à NLPC, atendidos no Ambulatório de Urologia do HCFMUSP, foram avaliados quanto aos critérios de elegibilidade para este estudo. Destes, 192 pacientes preencheram os critérios e foram randomicamente alocados para os grupos ácido tranexâmico e placebo, após consentimento e concordância com o TCLE. Foram excluídos 15 pacientes com diagnóstico de insuficiência renal severa com *clearance* de creatinina estimado pelo MDRD < 30, 5 pacientes com diagnóstico de infarto agudo do miocárdio submetidos à angioplastia e colocação de *stent* coronário, 2 pacientes com embolia pulmonar prévia, 1 paciente com histórico de trombose venosa profunda, 1 paciente com doença cerebrovascular e 1 paciente com trombofilia conhecida.

O grupo ácido tranexâmico constituiu-se por 95 pacientes enquanto o grupo-placebo por 97 pacientes. Dentre todos os 192 pacientes randomizados, a obtenção de dados referentes aos objetivos primário e secundário não foi possível em dois pacientes alocados para o grupo ácido tranexâmico e em um paciente para o grupo-placebo. Dois pacientes randomizados para ácido tranexâmico não foram submetidos à NLPC devido a intercorrências anestésicas (paciente nº 02, broncoaspiração durante intubação orotraqueal; paciente n° 33, bradicardia sinusal no início da indução anestésica). No grupo-controle, houve a quebra acidental de uma ampola do PMI (paciente n° 177). Portanto, 189 (98,43%) pacientes foram analisados de acordo com o princípio de intenção de tratar, sendo 93 pacientes randomizados para ácido tranexâmico e 96 pacientes randomizados para o grupo-placebo. A taxa de recrutamento foi de 100% (192/192). Não houve perdas de seguimento no período pós-operatório. Os pacientes

randomizados, mas não submetidos à NLPC, foram seguidos quanto a potenciais ocorrências de complicações relacionadas ao PMI.

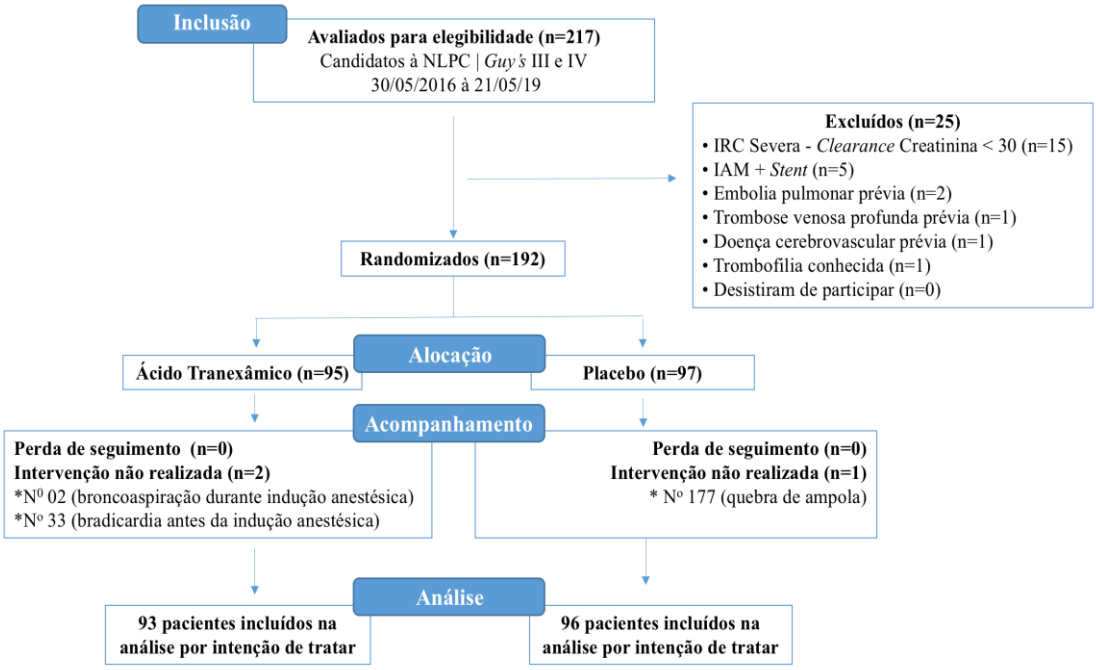


Figura 17 - Fluxograma CONSORT

IRC = insuficiência renal crônica; IAM = infarto agudo do miocárdio.

5.2 Características demográficas

As características demográficas dos pacientes randomizados para o grupo ácido tranexâmico e para o grupo-placebo encontram-se resumidas na Tabela 3. O grupo ácido tranexâmico constituiu-se por 93 pacientes e o grupo-placebo por 96 pacientes.

A idade dos pacientes alocados para o grupo ácido tranexâmico variou de 19 a 72 anos, mediana de 44 anos, enquanto que, para o grupo-placebo, a idade variou de 18 a 74 anos, mediana de 45 anos, sem diferença estatisticamente significativa (p=0,427). Em ambos os grupos sob investigação, houve prevalência do sexo feminino, respectivamente, 61 (65,6%) pacientes randomizadas para ácido tranexâmico e 65 (67,7%) randomizadas para placebo, sem diferença estatística (p=0,877). Quanto à raça, não houve diferença estatística entre os grupos, sendo que a raça branca foi a mais prevalente, representando 50,5% dos pacientes alocados para o grupo intervenção e 40,6% para o grupo-controle (p=0,509).

Em relação aos sinais e sintomas que motivaram o diagnóstico do cálculo renal, dor foi o sintoma mais comum, presente em 80 (86%) pacientes randomizados para o grupo ácido tranexâmico e em 79 (82,3%) pacientes randomizados para o grupo-placebo (p=0,308). A presença infecção urinária no momento do diagnóstico do cálculo renal foi reportada por 53 (57,0%) pacientes no grupo ácido tranexâmico e por 56 (58,3%) pacientes no grupo-placebo (p=0,884). Na avaliação inicial realizada no HCFMUSP, exame de cultura de urina de jato médio demonstrou positividade em 42 (45,2%) dos pacientes no grupo ácido tranexâmico e 49 (51,0%) dos pacientes no grupo-placebo (p=0,468). O diagnóstico de cálculo renal por meio da presença de hematúria foi reportado por 2 (2,2%) pacientes no grupo ácido tranexâmico e por 3 (3,1%) pacientes no grupo-controle (p=0,515). O diagnóstico incidental de cálculos renais ocorreu em 6 (6,5%) pacientes randomizados para intervenção e 3 (3,1%) pacientes no grupo-controle (p=0,325). Em resumo, não foram encontradas diferenças estatisticamente significativas entre os grupos intervenção e controle quanto à presença de sintomas no momento do diagnóstico. O tempo entre o início dos sintomas até o tratamento também não foi estatisticamente diferente entre os grupos intervenção e controle, respectivamente, 24 meses para ambos os grupos (p=0,909).

Quanto à presença de comorbidades, não houve diferença estatística entre os grupos ácido tranexâmico e placebo. Hipertensão arterial sistêmica e obesidade foram as doenças associadas mais frequentes no grupo ácido tranexâmico e placebo, respectivamente, 27 (29,0%) *vs*. 35 (36,5%); p=0,284 e 30 (32,2%) *vs*. 33 (33,3); p=0,875. Não foi evidenciada diferença estatística entre os grupos intervenção e controle quanto à classificação de risco cirúrgico e anestésico pelas classificações de ASA (p=0,849) e de *Charlson* (p=0,338). Em relação aos procedimentos prévios realizados para o tratamento de cálculos renais (ipsilaterais e contralaterais), não foi demonstrada diferença estatística entre os grupos. Destaca-se que 52 (55,9%) pacientes no grupo intervenção e 48 (50,0%) pacientes no grupo-controle já haviam realizado tratamentos prévios ipsilaterais para cálculos renais. Dentre estes, o principal procedimento realizado foi a NLPC, respectivamente, em 23 (24,7%) pacientes do grupo ácido tranexâmico e 29 (30,2%) pacientes do grupo-controle. Não houve diferença estatística em relação ao IMC entre os grupos intervenção e placebo (p=0,786).

Não foram realizadas NLPC bilaterais neste estudo, apenas unilaterais. Não houve diferença estatisticamente significativa em relação à lateralidade entre os grupos ácido tranexâmico e placebo (p=0,382). O tamanho dos cálculos renais presentes no diagnóstico (definido como a soma do maior diâmetro transverso dos cálculos renais em imagens axiais de TC sem contraste) variou de 20 cm até 121 cm no grupo ácido tranexâmico, mediana de 46,8 cm, enquanto no grupo-placebo variou de 20 cm até 180 cm, mediana de 49,3 cm, sem diferença estatística (p=0,801). A mediana da densidade dos cálculos, medida em Unidades Hounsfield (UH), foi de 910 UH para ambos os grupos (p=0,665). Quanto à complexidade dos cálculos renais, definida pela classificação de Guy’s, não foi demonstrada diferença estatística entre os pacientes randomizados para ácido tranexâmico e placebo (p=0,742). Por fim, não foi demonstrada diferença estatística entre os grupos intervenção e controle quanto à composição dos cálculos renais (0,733). Destaca-se que os cálculos de estruvita representaram o principal tipo de cálculo identificado em ambos os grupos, seguidos pelos cálculos de oxalato de cálcio. Os cálculos de estruvita foram identificados em 39 (43,8%) pacientes alocados para o grupo intervenção e em 48 (50,5%) pacientes alocados para o grupo-controle. Os cálculos de oxalato de cálcio foram identificados

em 34 (38,2%) pacientes randomizados para o grupo ácido tranexâmico e 36 (37,9%) pacientes randomizados grupo-controle.

Tabela 3 - Características demográficas e características dos cálculos renais

	Ácido Tranexâmico (n=93)	Placebo (n=96)	p
Idade (anos; mediana [min-max])	44 (19-72)	45 (18-74)	0,472[1]
Feminino (n [%])	61 (65,6)	65 (67,7)	0,877[2]
Raça (n [%])			0,509[3]
Branca	47 (50,5)	39 (40,6)	
Parda	32 (34,4)	40 (41,7)	
Preta	12 (12,9)	16 (16,7)	
Amarela	02 (02,2)	01 (01,0)	
Sintomas (n [%])			
Dor	80 (86,0)	79 (82,3)	0,308[2]
Infecção Urinária	53 (57,0)	56 (58,3)	0,884[2]
Hematúria	02 (02,2)	03 (03,1)	0,515[3]
Assintomático	06 (06,5)	03 (03,1)	0,325[3]
Sintomas - tempo (meses; mediana [min-max])	24 (2-86)	24 (1-76)	0,909[2]
Comorbidades (n [%])			
Hipertensão Arterial Sistêmica	27 (29,0)	35 (36,5)	0,284[2]
Obesidade (IMC>30)	30 (32,3)	33 (33,3)	0,875[2]
IRC (30<CrCl<60)	14 (15,1)	17 (17,7)	0,696[2]
Diabetes Mellitus	12 (12,9)	17 (17,7)	0,422[2]
Dislipidemia	12 (12,9)	13 (13,5)	0,999[2]
Lesão Medula Espinhal	5 (5,4)	4 (4,2)	0,745[3]
ASA (n [%])			0,849[2]
I	30 (32,3)	29 (30,2)	
II	54 (58,1)	55 (57,3)	
III	09 (09,7)	12 (12,5)	
Índice de Charlson (mediana [min-max])	0 (0-6)	1 (0-8)	0,338[1]
Tratamento Prévio Ipsilateral (n [%])	52 (55,9)	48 (50,0)	0,467[2]
NLPC	23 (24,7)	29 (30,2)	0,420[2]
LECO	21 (22,6)	16 (16,7)	0,361[2]
JJ/nefrostomia	10 (10,8)	11 (11,5)	0,999[3]
Uretero Semirrígida	09 (09,7)	11 (11,5)	0,814[2]
Uretero Flexivel	02 (02,2)	03 (03,1)	0,999[3]
Pielolitotomia	01 (01,1)	02 (02,1)	0,999[3]
Nefrolitotomia Anatrófica	00 (00,0)	01 (01,0)	0,999[3]
Tratamento Prévio Contralateral (n [%])	27 (29,0)	32 (33,3)	0,535[2]
NLPC	16 (17,2)	22 (22,9)	0,367[2]
LECO	09 (09,7)	12 (12,5)	0,645[2]
JJ/nefrostomia	08 (08,6)	06 (06,3)	0,588[2]
Uretero Semirrígida	11 (11,8)	10 (10,4)	0,820[2]
Uretero Flexivel	01 (01,1)	01 (01,0)	0,999[3]
Pielolitotomia	02 (02,2)	02 (02,1)	0,999[3]
Nefrolitotomia Anatrófica	01 (01,1)	02 (02,1)	0,999[3]
Nefrectomia	02 (02,2)	02 (02,1)	0,999[3]
IMC (mediana [min-max])	26,4 (16,8-47,5)	27,4 (17,0-47,5)	0,786[1]
Cultura de Urina Positiva - Jato Médio (n [%])	42 (45,2)	49 (51,0)	0,468[2]
Cálculos - características			
Lado Direito (n [%])	48 (51,6)	56 (58,3)	0,382[2]
Tamanho (mm; mediana [min-max])	46,8 (20-121)	49,3 (20-180)	0,801[1]
Densidade (HU; mediana [min-max])	910 (350-1597)	910 (262-1600)	0,665[1]
Classificação de Guy's (n [%])			0,742[2]
III	67 (72,0)	72 (75,0)	
IV	26 (28,0)	24 (25,0)	
Composição (n [%])			0,733[3]
Estruvita	39 (43,8)	48 (50,5)	
Oxalato de Cálcio	34 (38,2)	36 (37,9)	
Ácido Úrico	07 (07,9)	04 (04,2)	
Fosfato de Cálcio	06 (06,7)	04 (04,2)	
Cistina	03 (03,4)	03 (03,2)	

(1) Teste de Wilcoxon Rank-Sum
(2) Teste de Qui-Quadrado
(3) Teste de Fisher

5.3 Parâmetros operatórios

Os parâmetros operatórios dos pacientes randomizados para o grupo ácido tranexâmico e para o grupo-placebo encontram-se resumidos na Tabela 4. Em relação ao posicionamento dos pacientes para a NLPC (ventral ou dorsal), não foi demonstrada diferença estatisticamente significativa entre os grupos intervenção e controle (p=0,828). Para ambos os grupos, o decúbito dorsal foi o mais utilizado, respectivamente, em 82 (88,2%) pacientes randomizados para ácido tranexâmico e em 83 (86,5%) pacientes randomizados para placebo.

O tempo cirúrgico foi dividido em dois períodos para controlar o tempo adicional relacionado à mudança de decúbito quando a cirurgia foi realizada em posição ventral. A mediana do período 1 (início da cistoscopia até o início punção renal) e a mediana do período 2 (início da punção renal até a sondagem vesical) foram, respectivamente, de 20 minutos e de 90 minutos para ambos os grupos (p=0,771; p=0,821). A mediana do tempo de anestesia foi de 190 minutos para ambos os grupos (p=0,556). A mediana do tempo total de permanência em sala operatória foi de 240 minutos para os pacientes randomizados para ácido tranexâmico e de 235 minutos para o grupo-controle (p=0,842).

Em relação ao número de acessos percutâneos (único, dois ou três) e ao cálice renal de escolha durante o acesso percutâneo (superior, médio e inferior), demonstrou-se ausência de diferença estatística entre os grupos ácido tranexâmico e placebo. Destaca-se que as NLPC foram realizadas, principalmente, através de um único acesso, respectivamente, 72 (77,4) pacientes no grupo ácido tranexâmico e 67 (69,8) pacientes no grupo-placebo (p=0,433). Quanto ao cálice renal optado durante a realização do acesso percutâneo, demonstrou-se que o primeiro acesso foi realizado no cálice inferior na maioria dos pacientes, respectivamente, 55 (59,1) pacientes alocados para ácido tranexâmico e 63 (65,5%) pacientes alocados para placebo (p=0,374). Quando um segundo acesso percutâneo foi realizado, o cálice médio representou o principal cálice de acesso, respectivamente, 9 (42,9%) pacientes randomizados para o grupo ácido tranexâmico e 14 (48,3%) pacientes randomizados para o controle (p=0,871). O terceiro acesso percutâneo foi realizado apenas em dois pacientes randomizados para ácido tranexâmico e dois pacientes randomizados para placebo (p=0,999). O acesso

percutâneo em cálice anterior foi realizado em 19 (21,8%) pacientes randomizados para ácido tranexâmico e 16 (18,2%) pacientes randomizados para placebo (p=0,575). O acesso supracostal (acima da 12ª costela) foi realizado em 24 (25,8%) pacientes randomizados para ácido tranexâmico e 18 (18,8%) pacientes randomizados para placebo (p=0,295).

A nefroscopia flexível, ao final da NLPC, foi realizada em 39 (41,9%) pacientes alocados para ácido tranexâmico e 47 (49,0%) pacientes alocados para placebo (p=0,381). As principais causas para a não realização da nefroscopia flexível, respectivamente, para os grupos intervenção e controle, foram a ocorrência de sangramento ao final da NLPC (17 [31,5%] *vs*. 16 [32,7%]) e o julgamento do cirurgião da não necessidade de realizar a nefroscopia flexível pela aparente ausência de cálculos residuais avaliados através da radioscopia intraoperatória (18 [33,3%] *vs*. 14 [8,6%]). A não disponibilidade do nefroscópio flexível no intraoperatório justificou a não realização da nefroscopia flexível em 10 (18,5%) pacientes randomizados para o grupo ácido tranexâmico e 6 (12,2%) pacientes randomizados para o grupo-controle.

Não foi demonstrada diferença estatisticamente significativa em relação à drenagem renal ao final da NLPC (p=0,747). O uso exclusivo da nefrostomia ocorreu na maioria dos pacientes, respectivamente, em 47 (50,5%) pacientes randomizados para ácido tranexâmico e 42 (43,8%) pacientes randomizados para placebo. A técnica *tubeless* (apenas uso de cateter JJ) foi empregada em 19 (20,4%) pacientes randomizados para ácido tranexâmico e 22 (22,9%) pacientes randomizados para placebo.

Não foi observada diferença estatística em relação ao tempo e à intensidade de radiação utilizada para ambos os grupos. A mediana do tempo para o grupo ácido tranexâmico foi de 594 segundos, enquanto que, para o grupo-placebo, 576 segundos (p=0,714). A mediana da intensidade da radiação utilizada no grupo intervenção foi de 53,2 mGy, enquanto que, para o grupo-controle, a mediana foi de 59,5 mGy (p=0,687). Não foi observada diferença estatística entre os grupos em relação ao volume de cristaloides administrado durante a NLPC, mediana de 2000ml para o grupo ácido tranexâmico e mediana de 1750ml para o grupo-controle (p=0,150).

A mediana do tempo de internação hospitalar não foi estatisticamente diferente entre os grupos, respectivamente, 52 horas para o grupo intervenção e 51 horas para o grupo-controle (p=0,675).

Tabela 4 - Parâmetros operatórios

	Ácido Tranexâmico (n=93)	Placebo (n=96)	p
Posicionamento (n [%])			0,828²
Ventral	11 (11,8)	13 (13,5)	
Dorsal	82 (88,2)	83 (86,5)	
Tempo de Cirurgia (min; mediana [min-max])			
1 (cistoscopia->punção)	20 (5-80)	20 (5-60)	0,771¹
2 (punção->sondagem vesical)	90 (14-240)	90 (25-255)	0,821¹
Tempo de Anestesia (min; mediana [min-max])	190 (98-325)	190 (98-340)	0,556¹
Tempo de Sala Cirúrgica (min; mediana [min-max])	235 (138-391)	240 (145-375)	0,842¹
Número de Acessos Percutâneos (n [%])			0,433³
Único	72 (77,4)	67 (69,8)	
Dois	19 (20,4)	27 (28,1)	
Três	2 (2,2)	2 (2,1)	
1º Acesso - cálice (n [%])			0,374³
Inferior	55 (59,1)	63 (65,6)	
Médio	30 (32,3)	29 (30,2)	
Superior	8 (8,6)	4 (4,2)	
2º Acesso - cálice (n [%])			0,871³
Inferior	6 (28,6)	9 (31,0)	
Médio	9 (42,9)	14 (48,3)	
Superior	6 (28,6)	6 (20,7)	
3º Acesso - cálice (n [%])			0,999³
Médio	1 (50)	1 (50)	
Superior	1 (50)	1 (50)	
Acesso em Cálice Anterior (n[%])	19 (21,8)	16 (18,2)	0,575²
Acesso Supra-costal (n [%])	24 (25,8)	18 (18,8)	0,295²
Nefroscopia Flexível (n [%])	39 (41,9)	47 (49,0)	0,381²
Nefroscopia flexível - Não Realização (n [%])			0,632³
sangramento	17 (31,5)	16 (32,7)	
ausência de cálculos residuais	18 (33,3)	14 (28,6)	
aparelho não disponível	10 (18,5)	6 (12,2)	
muitos cálculos residuais	7 (13,0)	8 (16,7)	
tempo cirúrgico prolongado	2 (3,7)	5 (10,2)	
Drenagem renal (n [%])			0.747²
nefrostomia	47 (50,5)	42 (43,8)	
nefrostomia + JJ	14 (15,1)	19 (19,8)	
apenas JJ	19 (20,4)	22 (22,9)	
apenas catéter ureteral	13 (14,0)	13 (13,5)	
Radiação			
Tempo (s; mediana [min-max])	594 (118-2100)	576 (63-2700)	0,714¹
Intensidade (mGy; mediana [min-max])	53,2 (6.8-278)	59,5 (11,5-370)	0,687¹
Volume de cristalóides durante a cirurgia (mL; mediana [min-max])	2000 (600-4000)	1750 (700-4000)	0,150¹
Tempo de internação hospitalar (h; median [min-max])	52 (24-220)	51 (26-264)	0,675¹

(1) Teste de Wilcoxon Rank-Sum
(2) Teste de Qui-Quadrado
(3) Teste de Fisher

5.4 Transfusão de hemácias, sangramento e parâmetros de hemostasia

A Tabela 5 resume a taxa de transfusão de hemácias, os parâmetros de sangramento estimado e os parâmetros de hemostasia nos pacientes randomizados para ácido tranexâmico e placebo.

A taxa geral de transfusão de hemácias foi significativamente menor no grupo de pacientes randomizados para ácido tranexâmico em relação ao grupo-placebo. Dentre os 93 pacientes randomizados para ácido tranexâmico, 2 (2,2%) pacientes necessitaram transfusão de hemácias, enquanto, dos 96 pacientes randomizados para placebo, 10 (10,4%) necessitaram transfusão de hemácias (p=0,033). O grupo de pacientes randomizados para ácido tranexâmico apresentou um risco de necessitar de transfusão de hemácias de magnitude equivalente a 20% do risco encontrado no grupo de pacientes randomizados para o placebo (Risco Relativo [RR] = 0,20, IC 95% 0,03 – 0,76). A eficácia do ácido tranexâmico na redução da transfusão de hemácias, avaliada por meio da mensuração da Redução do Risco Relativo (RRR), foi de 80%. Portanto, o uso do ácido tranexâmico reduziu em 80% o risco de transfusão de hemácias nos pacientes com cálculos complexos (GSS III e GSS IV) submetidos a NLPC. A avaliação da Redução Absoluta do Risco (RAR), representada pela diferença entre o risco de transfusão no grupo-placebo e o risco de transfusão no grupo ácido tranexâmico, demonstrou que o uso do ácido tranexâmico reduziu, em termos absolutos, o risco de transfusão em 8,3% em relação ao grupo-placebo (RAR = 8,3, IC 95% 0,4 – 16,1). A avaliação da magnitude do benefício comprovado com o uso do ácido tranexâmico, por meio do emprego do Número Necessário para Tratar (NNT), demonstrou que se preveniu 1 caso de transfusão em cada 12 pacientes tratados com ácido tranexâmico (NNT=12, IC 95% 6-236). Considerando o momento em que foi administrado o concentrado de hemácias, demonstrou-se que nenhum dos pacientes randomizados para ácido tranexâmico necessitou receber transfusão durante a cirurgia, enquanto que, em 6 (6,25%) pacientes randomizados para placebo, foi necessária a transfusão (RAR = 6,3, IC 95% 0,3 – 12,2, p=0,029) (Figura 18).

Na análise do número total de unidades de concentrado de hemácias recebidos durante o período de internação hospitalar para a realização de NLPC, demonstrou-se que pacientes randomizados para ácido tranexâmico receberam estatisticamente um

menor número de unidades de hemácias (quando comparadas transfusões de uma, duas ou três unidades) do que os pacientes randomizados para placebo. Por meio do uso da Regressão Log-linear (Regressão de Poisson), demonstrou-se que o grupo ácido tranexâmico recebeu menor média (DP) de unidades de hemácias em relação ao placebo, respectivamente; 0,03 (0,23) *vs*. 0,18 (0,56); p=0,006.

Não houve nenhum desvio do protocolo de transfusão de hemácias instituído (4. Materiais e Métodos; Seção 4.5.2 Monitorização e Manejo; 4.5.2.1 Nível de Hemoglobina). Nenhum paciente recebeu ácido tranexâmico como intervenção concomitante ou de resgate durante a NLPC, durante o período de pós-operatório ou durante o seguimento.

	Ácido Tranexâmico (n=93)	Placebo (n=96)	Tipo do efeito estimado	Efeito estimado (IC 95%)	p
Transfusão de hemácias, n (%)					
total	2 (2,2)	10 (10,4)	RR[1] | RAR[2]	0,20 (0,003 - 0,76) | 8,3 (0,4; 16,1)	**0,033**
intraoperatória	0 (0,0)	6 (6,25)	RR[1] | RAR[2]	- | 6,3 (0,3; 12,2)	**0,029**
Unidades de hemácias, n (%)					
1	1 (1,1)	4 (4,2)	-	-	
2	1 (1,1)	5 (5,2)	-	-	
3	0 (0,0)	1 (1,0)	-	-	
média (DP) por paciente	0,03 (0,23)	0,18 (0,56)	MR[3]	0,18 (0,04; 0,54)	**0,006**
Hemoglobina (mg/dL), média (DP)					
pré-operatória	13,3 (1,4)	13,1 (1,6)	DM[4]	0,2 (-0,3; 0,7)	0,386
logo após término da NLPC	11,9 (2,1)	10,9 (1,8)	DM[4]	1,1 (0,6; 1,5)	**<0,001**
12h	11,5 (2,0)	10,5 (2,0)	DM[4]	1,0 (0,6; 1,4)	**<0,001**
24h	11,0 (1,7)	10,3 (2,1)	DM[4]	0,7 (0,3; 1,2)	**<0,001**
7 dias	11,8 (1,7)	10,8 (1,3)	DM[4]	1,0 (0,6; 1,5)	**<0,001**
30 dias	12,8 (1,5)	11,9 (1,3)	DM[4]	0,8 (0,3; 1,3)	**0,001**
60 dias	13,2 (1,0)	12,5 (1,4)	DM[4]	0,7 (0,0; 1,3)	0,059
90 dias	13,8 (1,3)	13,5 (1,5)	DM[4]	0,4 (-0,2; 0,9)	0,622
D-dímero (μg/mL), média (DP)					
pré-operatório	356,7 (177,7)	393,8 (291,3)	DM[5]	0,3 (-88,1; 87,5)	0,997
12h	788,7 (706,0)	1723,6 (1705,8)	DM[5]	530,9 (298,7; 763,1)	**<0,001**
24h	806,0 (710,1)	1176 (1102,3)	DM[5]	233,7 (40,7; 426,7)	**0,039**
Fibrinogênio (mg/dL), média (DP)					
pré-operatório	313 (84,3)	302,2 (80,8)	DM[6]	15,6 (-18,5; 49,7)	0,632
12h	320,4 (84,1)	287,5 (64,8)	DM[6]	31,6 (-2,2; 65,5)	0,142
24h	349,8 (90,2)	322,1 (83,3)	DM[6]	22,1 (-11,8; 56,1)	0,379
Plaquetas (x10³/dL), média (DP)					
pré-operatória	256,1 (66,1)	266,3 (88,5)	DM[6]	11,6 (-32,1; 8,8)	0,483
12h	220,1 (64,4)	227,9 (68,9)	DM[6]	5,6 (-26,4; 15,2)	0,883
24h	210,0 (71,4)	210,5 (65,9)	DM[6]	0,10 (-21,0; 20,8)	0,999
Tempo de protrombina, média (DP)					
pré-operatório	1,01 (0,07)	1,02 (0,06)	DM[6]	0,01 (-0,04; 0,02)	0,734
12h	1,09 (0,10)	1,08 (0,11)	DM[6]	0,00 (-0,02; 0,03)	0,982
24h	1,09 (0,11)	1,10 (0,13)	DM[6]	0,01 (-0,03; 0,02)	0,962
Perda sanguínea calculada logo após o término da NLPC (mL), média (DP)	523,3 (549,3)	819,9 (828,6)	DM[7]	296,6 (89,7; 504,5)	**0,006**
Hemoglobina diluída calculada logo após o término da NLPC (mg/dL), média (DP)	10,6 (2,17)	10,1 (2,14)	DM[7]	0,51 (-1,19; 0,17)	0,142

RR: risco relativo; RAR: reduçao absoluta do risco; IC: intervalo de confiânça; DM: diferença média; MR: razão da média; DP: desvio padrão
(2) Diferença entre duas proporções utilizando aproximação normal da distribuição binomial
(3) Proporção média estimada pelo modelo log-linear (Regressão de Poisson)
(4) Estimativa através de modelo de regressão linear mista com interaçao tempo e grupo
(5) Estimativa através de modelo de regressao linear misto com distribuição gaussiana inversa e função logarítimica
(6) Estimativa através de modelo de regressão linear mista com interação do tempo e grupo
(7) Diferença média pelo Teste T de Student

Tabela 5 - Transfusão de hemácias, sangramento e parâmetros de hemostasia

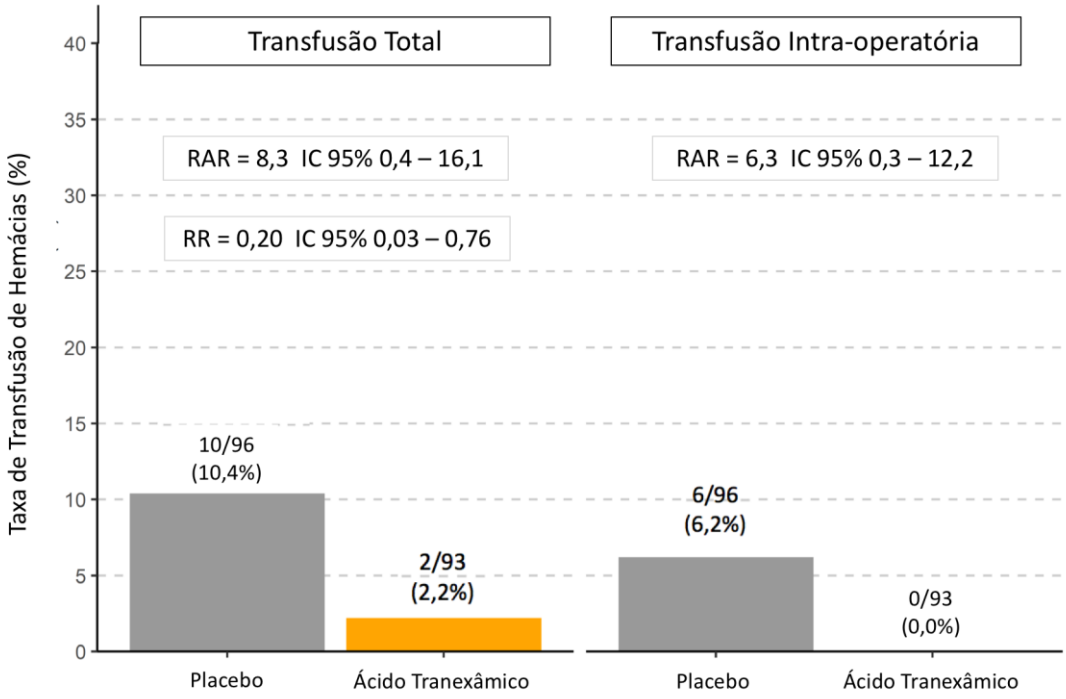


Figura 18 - Taxa de transfusão de hemácias total e intraoperatória

RAR = Redução Absoluta do Risco; RR = Risco Relativo; IC = Intervalo de Confiança.

A análise da curva de hemoglobina em três momentos após NLPC (POi, 12h e 24h) demonstrou queda progressiva dos níveis de hemoglobina para ambos os grupos intervenção e controle em relação aos níveis pré-operatórios. Contudo, os pacientes randomizados para o placebo demonstraram queda estatisticamente maior dos valores de hemoglobina do que os pacientes randomizados para ácido tranexâmico. Partindo de níveis pré-operatórios de hemoglobina estatisticamente semelhantes (p=0,386), os níveis de hemoglobina decaíram de um valor médio (DP) de 13,3 (1,4) para 11,9 (2,1) ao final da cirurgia no grupo ácido tranexâmico, enquanto que, no grupo-controle, houve variação de 13,1 (1,6) para 10,9 (1,8) (p<0,001). Após 12h e 24h da NLPC, os valores médios de hemoglobina caíram para ambos os grupos, porém os valores do grupo ácido tranexâmico mantiveram-se estaticamente maiores, respectivamente, 11,5 (2,0) *vs*. 10,5 (2,0), p<0,001 e 11,0 (1,7) *vs*. 10,3 (2,1), p<0,001.

Para avaliar o viés da queda de hemoglobina devido à hemodiluição, calculamos a hemoglobina diluída média para os grupos ácido tranexâmico e controle por meio da Fórmula de Ross (4. Materiais e Métodos; Seção 4.5.2 Monitorização e Manejo; 4.5.2.3 Hemoglobina Diluída). Análise da hemoglobina diluída ao final da cirurgia demonstrou que não houve diferença estatisticamente significativa entre os pacientes randomizados para ácido tranexâmico e placebo (p=0,142). Portanto, a hemodiluição ocorreu com a mesma intensidade entre os grupos, não sendo fator de confusão na análise da curva de hemoglobina (Tabela 5).

A fibrinólise foi avaliada por meio dos níveis de D-dímero. Os níveis pré-operatórios médios (DP) de D-dímero foram semelhantes entre os grupos placebo e ácido tranexâmico. Contudo, observamos aumento acentuado dos níveis de D-dímero nas primeiras 12 horas após NLPC no grupo-placebo em comparação ao grupo intervenção (1723,6 [1705,8] *vs*. 788,7 [706,0]; 95%IC 298,7-763,1; p<0,001). Após 24 horas da NLPC, os níveis médios de D-dímero apresentaram redução, embora permaneceram maiores no grupo-placebo quando comparado ao grupo ácido tranexâmico (1176 [1102,3] *vs*. 806,0 [710,1]; 95% IC 40,7-426,7; p=0,039) (Figura 19).

Quanto aos parâmetros de coagulação, o tempo de protrombina (TP) foi utilizado para avaliar a tendência de coagulação do sangue. Não foi demonstrada diferença estatisticamente significativa entre os grupos intervenção e controle nos três

momentos investigados (pré-operatório, 12h e 24h após NLPC). A análise dos níveis séricos de fibrinogênio e plaquetas, substratos para formação do coágulo, também não demonstrou diferença estatística. (Tabela 5).

A análise da perda sanguínea, calculada por meio da Fórmula de Ward (4. Materiais e Métodos; Seção 4.5.2 Monitorização e Manejo; 4.5.2.2 Perda Sanguínea), demonstrou perda sanguínea estatisticamente menor no grupo de pacientes randomizados para ácido tranexâmico do que no grupo-controle. Estimou-se perda sanguínea média (DP) de 523,3 (549,3) mL durante NLPC para grupo ácido tranexâmico e média (DP) de 819,9 (828,6) mL (p=0,006) para o grupo (p=0,006) (Tabela 5).

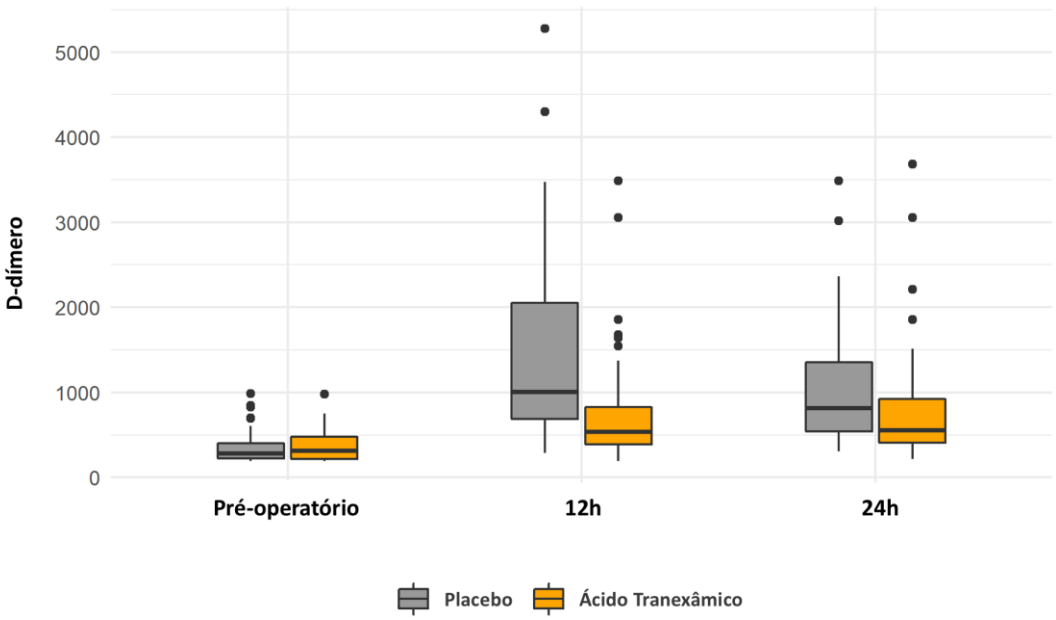


Figura 19 - Níveis de D-dímero entre os grupos placebo e ácido tranexâmico em três momentos: pré-operatório, 12h e 24h após a NLPC

5.5 Análise *post-hoc* da recuperação da hemoglobina

5.5.1 Padronização dos valores de hemoglobina

Como passo preparatório para a análise de recuperação da hemoglobina, foi realizada a padronização dos valores de hemoglobina para cada paciente. Essa padronização objetivou retirar o "ruído" de variabilidade existente entre os pacientes (alguns pacientes apresentam valores de hemoglobina naturalmente mais altos e outros mais baixos). O valor pré-operatório de hemoglobina foi considerado o valor basal nesta padronização, sendo representado por 100% para cada paciente. A fórmula de padronização é realizada para todos os pacientes individualmente.

O valor padronizado para cada momento de interesse foi obtido dividindo-se o valor específico de hemoglobina de cada momento pelo valor de base e multiplicado por 100. Por exemplo, para um paciente com valor de hemoglobina pré-operatória de 13 g/dl que tenha apresentado queda para o valor de 10,2 g/dl no final da cirurgia, este valor de 10,2 g/dl equivaleria a 78,5% do valor de base (pré-operatório). Ao final de 90 dias, caso este mesmo paciente apresentasse nível de hemoglobina de 14,2 g/dl, este valor representaria 109,2% do valor de base. Para esta análise, foram considerados somente os pacientes que apresentaram valores de hemoglobina, pelo menos, nos momentos pré-operatório, 24h após a NLPC e 90 dias após NLPC. Com a padronização de cada paciente, foi realizada análise descritiva do comportamento da hemoglobina ao longo do tempo, apresentando as médias e os desvios-padrão respectivos.

5.5.2 Tempo de recuperação da hemoglobina

Para avaliar se o tempo de recuperação da hemoglobina foi diferente nos grupos ácido tranexâmico e placebo, foi utilizado um modelo de regressão considerando o crescimento exponencial da hemoglobina a partir do momento 24h após a NLPC (menor valor de hemoglobina, "vale"). Um modelo de regressão nada mais é do que uma equação matemática que descreve o comportamento da variável em estudo.

Quanto melhor for o modelo, mais próxima a equação estará dos dados reais. Os três passos na construção de um modelo são:

- Escolha do modelo genérico baseado no comportamento observado nos resultados: neste estudo, um modelo de crescimento exponencial com 3 parâmetros;
- Estimar os valores dos parâmetros para criar a equação. A estimativa é feita pelos *softwares* da análise com base nos dados coletados;
- Avaliação da adequação do modelo. Verifica-se se o modelo escolhido realmente é adequado aos dados, por meio da avaliação de indicadores de ajuste do modelo.

O modelo de crescimento exponencial de três parâmetros, tipicamente utilizado para modelar comportamentos como observados para a hemoglobina, descreve a curva representada pela Figura 20. A equação desse modelo é dada pela seguinte fórmula:

$$Hb = \theta_1 + \theta_2 e^{\theta_3 tempo}$$

Onde:

- θ_1 = Assíntota, a qual determina o limite superior do crescimento;
- θ_2 = Escala, a qual determina o “deslocamento lateral” da curva;
- θ_3 = Taxa de crescimento, a qual determina a “velocidade” de crescimento.

Com o modelo ajustado aos dados de cada grupo, foi possível compará-los como apresentado nas equações abaixo e na Figura 21.

$$Hb_{Placebo} = 1{,}160 - 0{,}379e^{-0{,}013\ tempo}$$

$$Hb_{Txa} = 1{,}030 - 0{,}203e^{-0{,}044\ tempo}$$

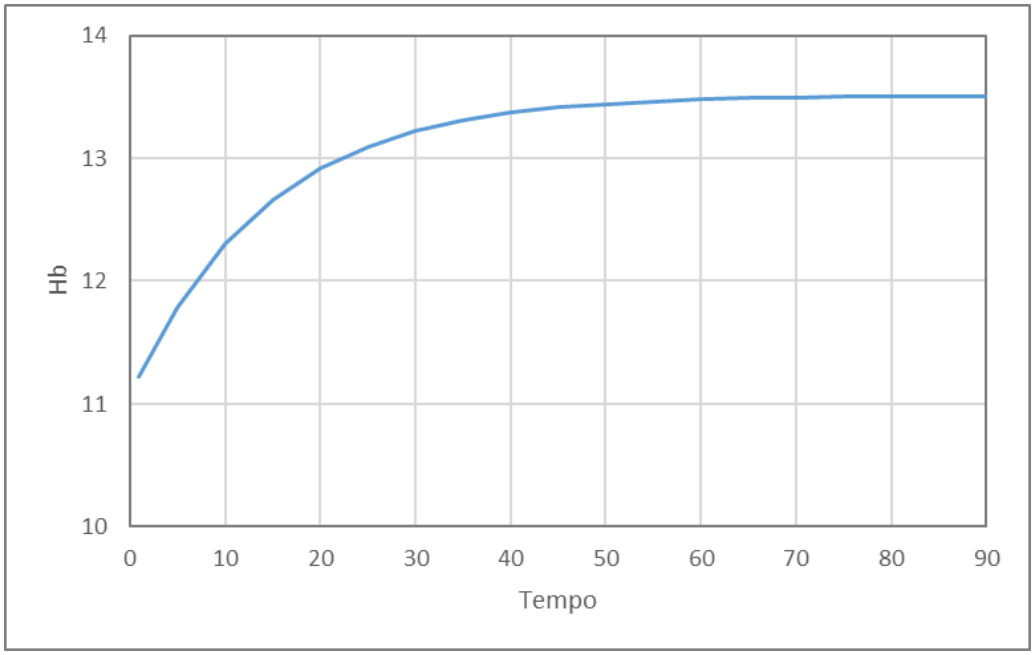


Figura 20 - Curva teórica do Modelo de regressão não linear de três fatores. Nesta equação, θ_1 representa a assíntota, θ_2 representa a escala, e θ_3 representa a taxa de crescimento.

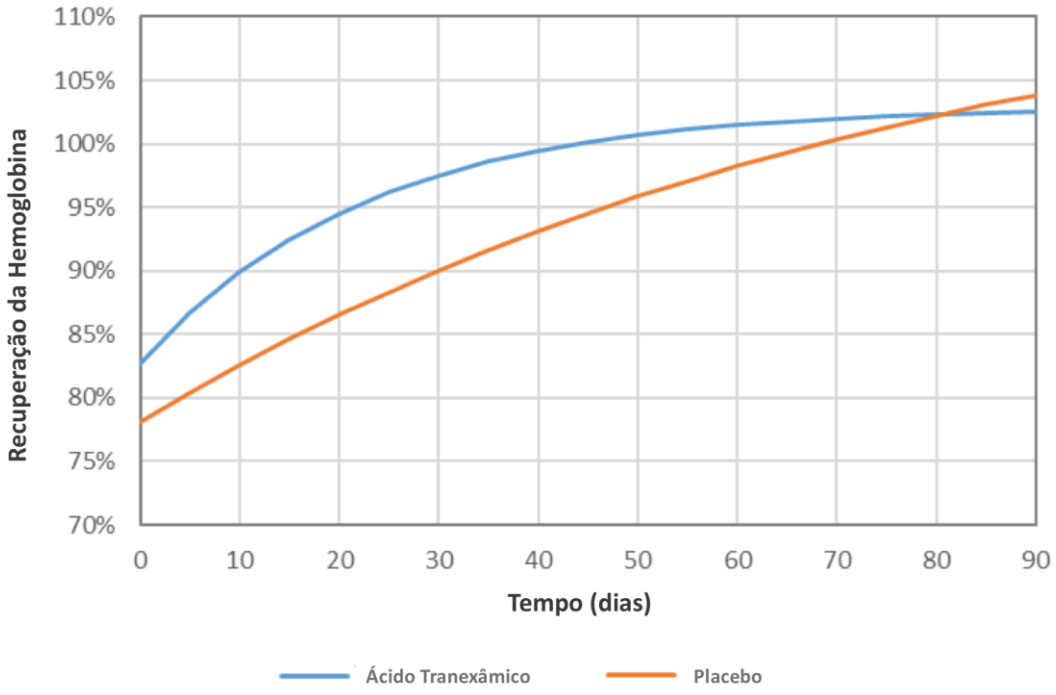


Figura 21 - Curvas de crescimento modeladas para o grupo ácido tranexâmico e placebo

Por meio da equação descrita acima para os grupos ácido tranexâmico e placebo, foi possível determinar os valores esperados de hemoglobina pelo modelo, substituindo o valor do tempo, por exemplo, para 30 dias de pós-operatório, obtendo pelo modelo que o valor esperado de hemoglobina é 97,5%, conforme as derivações a seguir:

$$Hb_{Txa} = 1{,}030 - 0{,}203e^{-0{,}044*30}$$
$$= 1{,}030 - 0{,}203e^{-1{,}32}$$
$$= 1{,}030 - 0{,}203 * 0{,}267$$
$$Hb_{Txa} = 0{,}975 = 97{,}5\%$$

Da mesma forma que foi calculado o valor de hemoglobina a partir do tempo, foi realizada estimativa inversa, calculando em qual tempo seria atingido um determinado valor de hemoglobina. O tempo necessário para recuperação de 95% do valor da hemoglobina pré-operatória para pacientes randomizados para ácido tranexâmico foi de 21,2 dias.

$$0{,}95 = 1{,}030 - 0{,}203e^{-0{,}044\ tempo}$$
$$0{,}95 - 1{,}030 = -0{,}203e^{-0{,}044\ tempo}$$
$$\frac{0{,}95 - 1{,}030}{-0{,}203} = e^{-0{,}044\ tempo}$$
$$\frac{-0{,}080}{-0{,}203} = e^{-0{,}044\ tempo}$$
$$0{,}3491 = e^{-0{,}044\ tempo}$$
$$\ln 0{,}349 = \ln(e^{-0{,}044\ tempo})$$
$$\ln 0{,}349 = -0{,}044\ tempo$$
$$-0.9312 = -0{,}044\ tempo$$
$$tempo = \frac{-0.9312}{-0{,}044} = 21{,}2\ dias$$

Baseado no modelo de regressão não linear de crescimento descrito, o tempo para recuperação de 90 e 95% do nível de hemoglobina pré-operatória e seus respectivos intervalos de confiança de 95% foram calculados por meio do método de predição inversa. Pacientes randomizados para o grupo ácido tranexâmico e placebo apresentaram menor tempo para recuperação de 90% e 95% da hemoglobina pré-operatória. O tempo médio estimado para recuperação de 90% da hemoglobina pré-operatória no grupo ácido tranexâmico foi de 10,2 dias (5,6 – 14,9) enquanto no grupo-placebo foi de 29,9 dias (20,7 – 39,1) (p=0,002). O tempo médio estimado para recuperação de 95% da hemoglobina pré-operatória no grupo ácido tranexâmico foi de 21,3 dias (11,5 – 31,2) enquanto no grupo-placebo foi de 46,8 dias (35,1 – 58,4) (p=0,001) (Figura 22).

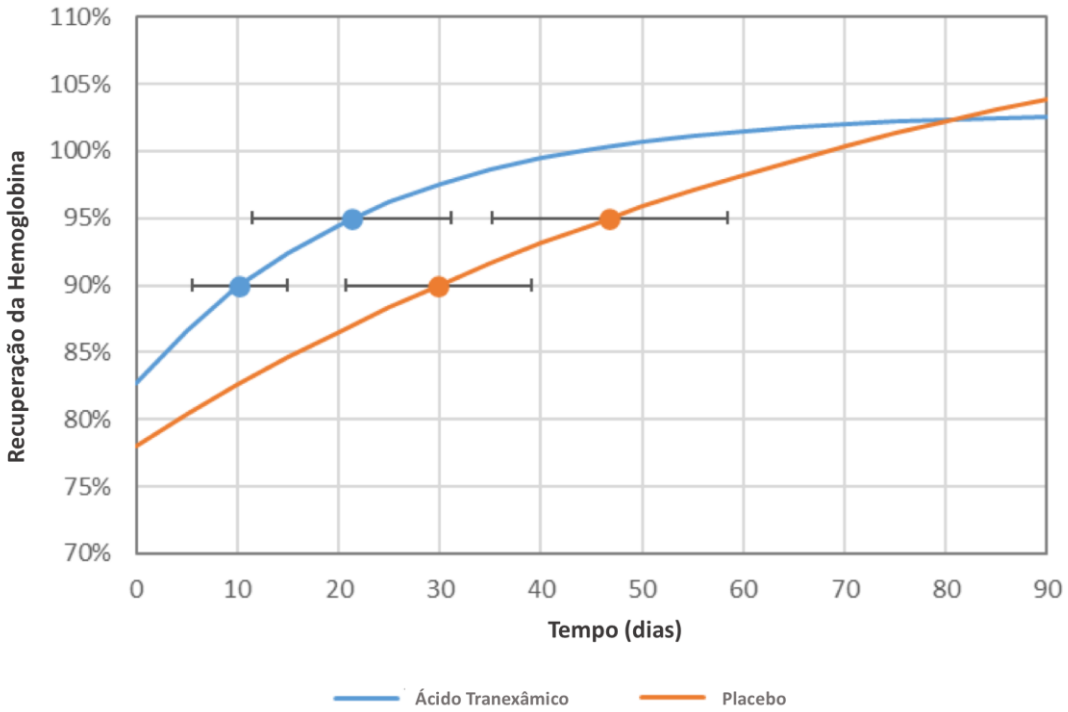


Figura 22 - Curvas de recuperação de hemoglobina para os grupos ácido tranexâmico e placebo com respectivos valores e intervalos de confiança
Tempo "0" representa valores de hemoglobina 24h após a NLPC (menor valor da hemoglobina, "vale"). Tempo "90" representa 90 dias após NLPC.

5.5.3 Evolução temporal da hemoglobina

Para estudar a evolução da hemoglobina desde o pré-operatório até 90 dias após a NLPC, foi empregado o método de Análise de Regressão *Spline* cúbica com Modelo Misto. Este modelo baseia-se na utilização de mais de uma observação ao longo do tempo de cada paciente, considerando as diferenças entre os pacientes, permitindo a criação de um modelo que melhor pondere a evolução média da hemoglobina ao longo do tempo.

O modelo de *Spline* é diferente do modelo utilizado na recuperação da hemoglobina, o modelo de crescimento exponencial. Este último foi o mais adequado e preciso para a modelagem e estimação dos tempos e dos níveis de hemoglobina, pois foi considerado o aumento progressivo dos valores de hemoglobina desde o valor do pós-operatório imediato. Para a avaliação da curva de hemoglobina de todo o período em investigação, que apresentou uma inversão de tendência ("vale" da hemoglobina = pós-operatório imediato), o modelo de *Spline* é o mais adequado. Diferentemente de uma regressão linear ou regressão polinomial, que utiliza uma única equação para modelar os dados em todo o domínio dos dados, a regressão *Spline* divide esse domínio em partes menores e cria modelos para cada uma dessas partes. Uma regressão *Spline* cúbica ajusta para cada parte do domínio um modelo/uma equação cúbica. Esse tipo de modelo faz com que os pontos de junção entre as partes sejam suavizados, apresentando o modelo geral como uma continuidade ao longo de todo o domínio.

Com os modelos criados para cada um dos grupos (ácido tranexâmico e placebo), foi possível determinar os valores esperados em cada momento de interesse. Para poder criar intervalos de confiança para essas estimativas e, consequentemente, possibilitar um teste de comparação entre as médias dos grupos em cada momento, foi necessário estimar valores de variabilidade dos estimadores (desvio-padrão) por meio da técnica de *bootstrap*. Com os valores dos desvios-padrão gerados com o *bootstrap*, calcularam-se os intervalos de confiança para as estimativas médias da hemoglobina e executaram-se os testes de comparação entre as médias dos grupos (Figura 23).

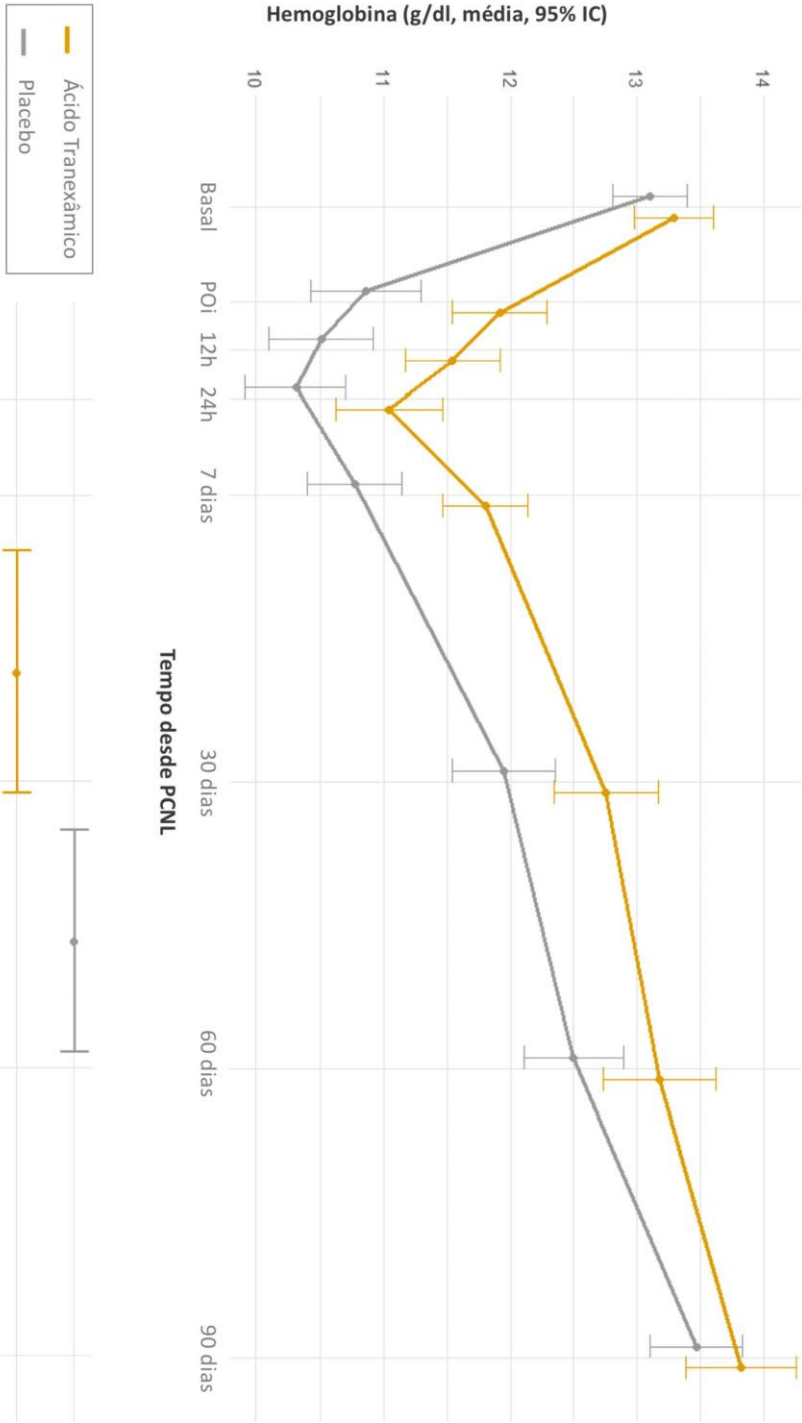


Figura 23 - Cinética de recuperação de hemoglobina média para cada grupo vs. tempo. O tempo " POi" representa o momento imediato ao término da NLPC. O eixo " x" foi construído em duas escalas (pré-operatório → 24h; 24h → 90 dias) para demonstrar claramente o período de queda de hemoglobina. Comparado ao placebo, o grupo ácido tranexâmico apresentou menor tempo para recuperação de 95% da hemoglobina pré-operatória (21.3 [11.5 - 31.2] vs. 46.8 [35.1 - 58.4], p=0.001).

5.6 Sucesso e procedimentos secundários

A Tabela 6 resume a taxa livre de cálculos (imediata e com três meses), a taxa de sucesso (imediato e com três meses) e a realização de procedimentos secundários. A taxa livre de cálculos imediata foi significativamente maior no grupo intervenção em comparação ao controle, respectivamente, 27 (29,0%) pacientes randomizados para o grupo ácido tranexâmico e 14 (14,7%) pacientes randomizados para o placebo (p=0,019). Análise por regressão logística estimou que pacientes em uso de ácido tranexâmico apresentaram chance 2,37 vezes maior de ficar livre de cálculos comparados ao grupo-controle (RC=2,37; IC 95% 1,15-4,87). Pacientes submetidos à NLPC em uso de ácido tranexâmico também apresentaram melhor taxa livre de cálculos em 3 meses, respectivamente, 40 (43,0%) pacientes randomizados para ácido tranexâmico e 25 (26,3%) pacientes randomizados para o grupo-controle (p=0,017).

Análise da taxa livre de cálculos com 3 meses demonstrou que 43 (46,2%) pacientes randomizados para ácido tranexâmico ficaram livres de cálculo em comparação a 27 (28,1%) dos pacientes randomizados para placebo (p=0,011), chance estimada 2,2 vezes maior para o grupo intervenção (RC=2,20; IC 95% 1,20-4,02). Considerando a presença de cálculos residuais até 4mm, os pacientes submetidos à NLPC em uso de ácido tranexâmico também apresentaram melhor resultado em 3 meses de seguimento, respectivamente, 58 (62,4%) pacientes alocados para ácido tranexâmico e 44 (45,8%) pacientes para o grupo-controle (p=0,023), chance estimada de sucesso 1,9 vezes maior para o grupo em uso de ácido tranexâmico (RC=1,96; IC 95% 1,09-3,50).

No período de seguimento de 3 meses, 45 (48,4%) pacientes alocados para o grupo ácido tranexâmico necessitaram de procedimento secundário para remoção de cálculos residuais em comparação a 39 (40,6) pacientes no grupo-placebo, sem diferença estatística (p=0,284). Destaca-se que não houve diferença estatística em relação ao tipo de procedimentos realizados e que a NLPC foi o principal método empregado para o tratamento dos cálculos residuais em ambos os grupos, respectivamente, 20 (44,4%) pacientes no grupo ácido tranexâmico e 20 (51,3%) pacientes no grupo-placebo (p=0,532). A ureterorrenolitotripsia flexível foi o segundo método mais utilizado, respectivamente, 18 (40,0%) no grupo intervenção e 10 (25,6%) no grupo-controle (p=0,167).

Tabela 6 - Taxa de pacientes livres de cálculos, taxa de sucesso e necessidade de procedimentos secundários

	Ácido Tranexâmico (n=93)	Placebo (n=96)	Razão de Chances (RC) (IC 95%)	p
Taxa Livre de Cálculos - Imediata, n(%)				
Ausência de CR	27 (29,0)	14 (14,7)	2,37 (1,15 - 4,87)	**0,019¹**
Sucesso (CR≤4mm)	40 (43,0)	25 (26,3)	2,11 (1,14 - 3,90)	**0,017¹**
Taxa Livre de Cálculos - 3 meses, n(%)				
Ausência de CR	43 (46,2)	27 (28,1)	2,20 (1,20 - 4,02)	**0,011¹**
Sucesso (CR≤4mm)	58 (62,4)	44 (45,8)	1,96 (1,09 - 3,50)	0,023¹
Procedimento Secundário (n [%])	45 (48,4)	39 (40,6)	1,37 (0,77 - 2,44)	0,284¹
NLPC	20 (44,4)	20 (51,3)	0,76 (0,32 - 1,80)	0,532¹
Uretero Flexível	18 (40,0)	10 (25,6)	1,93 (0,76 - 4,92)	0,167¹
LECO	05 (11,1)	07 (18,0)	0,57 (0,16 - 1,97)	0,376¹
Pielolitotomia	02 (4,4)	01 (02,6)	1,77 (0,15 - 20,27)	0,647¹
mini NLPC	00 (0,0)	01 (02,6)	-	-

CR: Cálculo Residual; RC: Razão de Chances; IC: Intervalo de Confiança
(1) Regressão Logística

5.7 Complicações e readmissões

A Tabela 7 resume a análise das complicações totais, complicações estratificadas de acordo com a Classificação de *Clavien-Dindo* adaptada para NLPC, e as complicações específicas após NLPC para os pacientes randomizados para ácido tranexâmico e placebo. A Tabela 5 também demonstra as readmissões hospitalares, incluindo o momento em que ocorreram e as suas respectivas causas.

Não foi demonstrada diferença significativamente estatística em relação à taxa de complicação total entre os pacientes randomizados para ácido tranexâmico e placebo. De todos os pacientes analisados, 77 (82,8%) pacientes randomizados para ácido tranexâmico e 73 (76%) pacientes randomizados para o grupo-controle não apresentaram nenhuma intercorrência operatória ou durante o período de seguimento pós-operatório (p=0,253).

A análise das complicações de acordo com a Classificação de *Clavien-Dindo* demonstrou que a maioria delas foi classificada como complicação menor (I-IIIa) tanto para os pacientes randomizados para ácido tranexâmico quanto para o placebo (0,385). No grupo ácido tranexâmico, 16 (17,2%) pacientes apresentaram alguma complicação. Destes, 12 (75%) pacientes apresentaram complicações menores. No grupo de pacientes randomizados para o placebo, 23 (24%) apresentaram alguma complicação. Destes, 16 (69,56%) apresentaram complicações menores.

A análise de complicações específicas revelou que, dentre as complicações investigadas, apenas a taxa de transfusão de hemácias demonstrou diferença estatisticamente significativa entre os grupos ácido tranexâmico e placebo, conforme detalhado previamente na Secção 5. Resultados 5.4 Transfusão de Hemácias, Sangramento e Parâmetros de Hemostasia (Tabela 5). Insuficiência renal aguda, baseada no critério Kdigo, foi diagnosticada em 5 (5,4%) pacientes randomizados para ácido tranexâmico e em 8 (8,3%) pacientes randomizados para placebo (p=0,414). Nenhum paciente necessitou de terapia de substituição renal. Sepse, definida pelos critérios sepsis-3 e SOFA, ocorreu em 2 (2,2) pacientes randomizados para ácido tranexâmico e 5 (5,2%) pacientes randomizados para placebo (p=0,275). A migração de fragmentos de cálculos para o ureter, diagnosticada por meio de TC realizada no 1PO, ocorreu em 3 (3,2%) pacientes randomizados para ácido tranexâmico e 4 (4,2%)

pacientes randomizados para o placebo (p=0,733). Todos esses pacientes foram submetidos à ureterolitotripsia semirrígida e colocação de cateter duplo jota. Derrame pleural com necessidade de drenagem torácica ocorreu em 2 (2,2%) pacientes randomizados para o grupo intervenção e em nenhum paciente do grupo-controle.

Embolia pulmonar foi diagnosticada em dois (2,2%) pacientes randomizados para o grupo ácido tranexâmico. Análise detalhada desses dois pacientes revelou que ambos apresentavam fatores de risco para eventos tromboembólicos: 1º paciente: número de randomização 69, sexo feminino, 44 anos, obesa (IMC=34 kg/m^2), tabagista ativa, em uso de anticoncepcional oral, e portadora de miomatose uterina severa com compressão extrínseca de veia ilíaca; no 4º dia após NLPC, apresentou dispneia súbita e dor torácica, sendo feito diagnóstico de embolia pulmonar através de angiotomografia de tórax; 2º paciente: número de randomização 184, sexo feminino, 61 anos, obesa (IMC=32 kg/m^2), tabagista ativa, sendo feito diagnóstico de embolia pulmonar periférica durante investigação de quadro de descompensação de sua doença pulmonar obstrutiva crônica no 2º dia após NLPC. Ambas as pacientes se recuperam após medidas iniciais e foram submetidas à anticoagulação plena. Investigação de trombofilias ou alterações da coagulação sem achados. Ambas as pacientes não apresentaram outras intercorrências durante o período de seguimento.

Lesão de cólon ocorreu durante a NLPC em 1 (1,1%) paciente randomizado para ácido tranexâmico e 1 (1,0%) paciente randomizado para o placebo. Ambos os pacientes foram submetidos com sucesso ao tratamento laparoscópico. Dentre todos os pacientes investigados neste estudo clínico, um paciente masculino de 62 anos, randomizado para o grupo-placebo, faleceu no 8º dia após NLPC por choque séptico refratário, agravado pela presença de múltiplas comorbidades (HAS, DLP, DM e Tabagismo). Este paciente apresentava cálculo renal coraliforme completo (Guy's IV) e histórico de múltiplas pielonefrites. A despeito de adequada investigação infecciosa e tratamento antibiótico terapêutico no período pré-operatório, foi evidenciada presença de material purulento durante a obtenção do acesso renal.

Quanto às readmissões, não foi evidenciada diferença estatística entre os grupos em investigação. Seis (6,5%) pacientes randomizados para ácido tranexâmico e 4 (4,2%) pacientes randomizados para placebo foram readmitidos (p=0,492), respectivamente, com mediana de 7,5 (2-19) dias e 4 (4-9) dias (p=0,435). As duas

principais causas, para ambos os grupos, foram sepse e cálculo ureteral. Todos os 192 pacientes randomizados tiveram seguimento completo no período pós-operatório.

Tabela 7 - Complicações e readmissões

	Ácido Tranexâmico (n=93)	Placebo (n=96)	Razão de Chances (RC) (IC 95%)	p
Complicações (pacientes [%])	14 (15,1)	21 (21,9)	0,57 (0,28 - 1,19)	0,130[1]
Complicações (pacientes [%]) - Clavien-Dindo				
menor (Clavien I-IIIa)	11 (11,8)	15 (15,6)	-	
maior (Clavien IIIb-V)	3 (3,2)	6 (6,3)	0,57 (0,16 - 2,02)	0,385[1]
Complicações - tipo (n [%])				
Sepse	2 (2,2)	5 (5,2)	0,39 (0,07 - 2,09)	0,275[1]
Insuficiência Renal Aguda	5 (5,4)	8 (8,3)	0,62 (0,19 - 1,96)	0,414[1]
Derrame Pleural (drenagem)	2 (2,2)	0 (0,0)	-	-
Cálculo Ureteral (USMR)	2 (2,2)	4 (4,2)	0,77 (0,17 - 3,52)	0,733[1]
Embolia Pulmonar	2 (2,2)	0 (0,0)	-	-
Lesão de Cólon	1 (1,1)	1 (1,0)	-	-
Morte	0 (0,0)	1 (1,0)	-	-
Readmissões				
sim (n [%])	6 (6,5)	4 (4,2)	1,57 (0,43 - 5,75)	0,492[1]
PO (dias; mediana [min-max])	7,5 (2-19)	4 (4-9)	-	0,435[2]
Readmissão - causa (n [%])				0,999[3]
Sepse	2 (2,2)	2 (2,1)	-	
Cálculo Ureteral (USMR)	1 (1,1)	2 (2,1)		
Derrame Pleural	1 (1,1)	0 (0,0)	-	
Pseudoaneurisma intrarrenal	1 (1,1)	0 (0,0)	-	
Obstrucao Ureteral por Coágulo	1 (1,1)	0 (0,0)	-	

(1) Regressão Logística
(2) Teste de Wilcoxon rank-sum
(3) Teste Exato de Fisher

6 DISCUSSÃO

6 DISCUSSÃO

O estudo clínico TrAc fornece sólida evidência de que a administração de dose única de 1g de ácido tranexâmico no início da indução anestésica de pacientes com cálculos renais complexos submetidos à nefrolitotripsia percutânea implica em diminuição da taxa de transfusão de hemácias sem aumento de complicações em comparação ao placebo. Além disso, pacientes randomizados para ácido tranexâmico apresentaram maior taxa livre de cálculos, menor queda nos níveis de hemoglobina, e recuperação mais rápida da hemoglobina em comparação ao grupo-controle.

O estudo TrAc foi desenhado sob os princípios e as recomendações determinadas pelo *Good Clinical Practice* (GCP) e *Consolidated Standards of Reporting Trials* (CONSORT), com objetivo de obter a melhor evidência científica e minimizar possíveis vieses.[145,166] Os dados e todas informações obtidas dos pacientes foram armazenados de forma segura na plataforma eletrônica REDCap®.[146] A randomização utilizada assegurou que todos os envolvidos com a coleta de dados e cuidado clínico ao paciente não tivessem conhecimento sobre a alocação dos pacientes O emprego do placebo no grupo-controle permitiu avaliação cega dos objetivos primários e secundários.. A análise das características demográficas e dos parâmetros operatórios investigados nos grupos placebo e intervenção demonstrou homogeneidade entre as duas populações estudadas. Além disso, a maioria dos pacientes randomizados (189 [98,4%]) foi seguida e estudada completamente durante todo período definido da investigação. Os 3 (1,6%) pacientes randomizados não submetidos à NLPC, por questões detalhadas na Secção 5. RESULTADOS, 5.1 Populações do Estudo e Fluxograma CONSORT, foram seguidos quanto à presença de complicações e efeitos adversos relacionados ao ácido tranexâmico, respeitando-se o princípio de intenção de tratar.[143]

A dose e o protocolo de administração do ácido tranexâmico empregados neste estudo, detalhados em 4. Materiais e Métodos, 4.3 Tratamento, 4.3.1 Produto Medicinal sob Investigação (PMI), 4.3.1.3 Protocolo de administração e dosagem do PMI, basearam-se em estudos prévios e objetivou maximizar o efeito da dose única de

1g de ácido tranexâmico sem implicar em aumento do risco de complicações.[113,117,118] A mesma dosagem de 1g de ácido tranexâmico foi efetiva em reduzir mortalidade decorrente de sangramento pós-parto no estudo clínico *WOMAN (World Maternal Antifibrinolytic*) sem aumento do número de complicações em comparação ao grupo-controle[77]. Destaca-se, também, que a adoção dessa dosagem e desse protocolo de administração objetivou simplificar a administração de ácido tranexâmico para a equipe anestésica, sem a necessidade de bombas de infusão ou outros dispositivos de infusão. A não administração de doses adicionais no período de pós-operatório encontrou respaldo na literatura, poupou a equipe de enfermagem, e reduziu os custos gerais relacionados à produção, ao mascaramento e à administração de comprimidos de placebo e ácido tranexâmico.

Embora possa salvar vidas, a transfusão de hemácias correlaciona-se a potenciais complicações. Por esse motivo, esforços têm sido direcionados para a otimização e o uso racional dos hemoderivados. A Organização Mundial da Saúde (OMS) tem apoiado o programa denominado *Patient Blood Management (PBM*), que se constitui em uma estratégia sistemática e baseada em evidências para otimizar a necessidade de transfusão de hemoderivados.[141,142] O ácido tranexâmico é considerado um dos pilares do PBM baseado no seu benefício demonstrado na redução de sangramento operatório e na redução de mortalidade.[76,77,122,170] Além disso, destaca-se que o ácido tranexâmico é uma droga de baixo custo (ácido tranexâmico, 1000mg/10mL = $3,60)[171] e que os custos da administração do ácido tranexâmico são substancialmente menores do que os custos relacionados à transfusão de hemácias.[172]

Na última década, cresceu o interesse no uso do ácido tranexâmico para diminuir o sangramento perioperatório.[74] O ácido tranexâmico é um análogo sintético do aminoácido lisina que se liga reversivelmente aos locais do receptor da lisina no plasminogênio, postergando, assim, a degradação da fibrina.[75] Estudos clínicos e randomizados têm demonstrado que o uso ácido tranexâmico reduziu o sangramento cirúrgico e, consequentemente, a necessidade de transfusão sanguínea em cirurgias eletivas, e mortalidade em trauma e hemorragia pós-parto.[76-78] Desde a década de 60, sabe-se que o ácido tranexâmico é conhecido por bloquear o sítio ativo da uroquinase, o ativador de plasminogênio da urina, reduzindo, assim, a quebra do coágulo no trato urinário.[79] No entanto, até o presente momento, poucos estudos investigaram o papel

da administração intravenosa de ácido tranexâmico em NLPC, reportando resultados conflitantes.[50,80,81] Recente revisão sistemática enfatiza que ensaios bem desenhados e controlados seriam necessários para se determinar a dose ideal e as indicações para o uso do ácido tranexâmico em NLPC.[82]

Portanto, não há evidências sólidas na literatura sobre o benefício do uso do ácido tranexâmico na redução de sangramento, resultados e complicações em NLPC. Em 2013, Kumar e colaboradores publicaram resultados do primeiro estudo que avaliou o uso intraoperatório do ácido tranexâmico em NLPC demonstrando redução da taxa de transfusão de hemácias e perda sanguínea[50]. No entanto, limitações metodológicas merecem ser destacadas, como a não utilização de um critério objetivo para estratificar complexidade dos cálculos renais avaliados, ausência do placebo no grupo-controle e, portanto, estudo não cego. Em 2018, Mohammadi *et al*. publicam resultados de um segundo estudo clínico, recomendando reavaliação do papel do ácido tranexâmico em NLPC, pois não foram encontradas evidências de redução de hemoglobina, menor sangramento ou taxa de transfusão no grupo intervenção. Contudo, os autores reiteram que uma amostra populacional maior poderia demonstrar diferenças estatísticas entre o grupo-placebo e ácido tranexâmico.[80] Todavia, em 2019, o mesmo grupo de Mohammadi publicou resultados favoráveis do ácido tranexâmico, impactando menor perda sanguínea e redução nas taxas de transfusão de hemácias durante NLPC, independentemente do tamanho dos cálculos renais investigados.[81]

Com objetivo de superar as limitações metodológicas dos estudos anteriores e melhor entender o papel do ácido tranexâmico em NLPC, nós desenhamos o estudo TrAc. Nossos resultados demonstram o claro benefício do uso do ácido tranexâmico na redução de perda sanguínea, queda de hemoglobina e taxa total de transfusão de hemácias em pacientes com cálculos complexos submetidos à NLPC. Além disso, observamos que transfusão de hemácias intraoperatória foi necessária exclusivamente no grupo-placebo, e que pacientes randomizados para ácido tranexâmico receberam número estatisticamente menor de unidades de concentrado de hemácias do que o grupo-controle. Com o intuito de controlar o potencial viés da redução da hemoglobina devido à hemodiluição, calculamos a hemoglobina diluída por meio da fórmula proposta por Ross e colaboradores.[153] Não encontramos diferença estatisticamente significativa entre a hemoglobina diluída calculada em ambos os grupos e concluímos,

portanto, que a hemodiluição ocorreu nos grupos placebo e ácido tranexâmico com mesma intensidade, não interferindo na queda de hemoglobina demonstrada. Nosso estudo também apresenta oportunidades para futuras pesquisas. Visto que nenhum dos pacientes randomizados para ácido tranexâmico recebeu transfusão no intraoperatório, mas apenas no pós-operatório, poderíamos investigar o papel de doses adicionais de ácido tranexâmico para pacientes que apresentaram sangramento severo no intraoperatório. Além disso, poderíamos refinar o modelo de avaliação de recuperação de hemoglobina com seguimento prolongado e medidas adicionais de hemoglobina.

O emprego rotineiro da tomografia computadorizada para avaliar a taxa livre de cálculos e sucesso para todos os pacientes incluídos confere mensuração precisa da efetividade na remoção dos cálculos. Os pacientes que receberam ácido tranexâmico apresentaram maiores taxas livre de cálculo e de sucesso após NLPC do que os pacientes do grupo-controle tanto na avaliação imediata após NLPC como na avaliação de 3 meses após a NLPC. Acreditamos que, com a redução do sangramento intraoperatório, foi possível melhor visualização do sistema calicinal, além de facilitar a navegação e busca por cálculos residuais, sem necessidade de abreviar a cirurgia devido a sangramento ativo. Neste estudo, consideramos “sucesso” como a ausência de fragmentos residuais maiores do que 4mm, visto que cálculos maiores do 4mm relacionaram-se a maiores taxas de crescimento do cálculo, complicações e necessidade de reintervenção.[173] Além disso, demonstrou-se que a nefroscopia flexível não foi economicamente vantajosa quando realizada em pacientes com cálculos residuais menores do que 4mm após NLPC.[174]

Contudo, merece destaque a menor taxa livre de cálculos do estudo TrAc em comparação com a literatura. O estudo *CROES PCNL Global*, a maior base de dados prospectiva de pacientes submetidos à NLPC, avaliou 5803 pacientes e descreve sucesso em 4336 (75,7%) pacientes. No entanto, no estudo *CROES*, a avaliação da taxa livre de cálculos foi mais comumente determinada por radiografia simples e apenas 14% dos pacientes considerados livres de cálculo foram confirmados por tomografia. Outro fator que pode implicar na menor taxa livre de cálculos observada no nosso estudo baseia-se no fato de que incluímos, basicamente, pacientes com cálculos renais complexos, sabidamente casos desafiadores com menores taxas de sucesso em comparação aos pacientes classificados como GSS I e GSS II.[31,32] De fato,

revisão multi-institucional recente publicada em dezembro de 2020 por Large *et al*. investigou os resultados da NLPC para o tratamento de cálculos renais complexos (GSS III e GSS IV). Baseada em imagens de tomografia computadorizada realizada no primeiro dia após NLPC, realizada em centros de referência norte-americanos, a revisão demonstrou valores de taxa livre de cálculos menores do que reportados pelo estudo *CROES.*[175]

A taxa de procedimentos secundários está em consonância com a taxa de sucesso e taxa livre de cálculos, refletindo a complexidade do tratamento dos cálculos renais. No estudo TrAc, 39 (40,6%), pacientes randomizados para o grupo-placebo e 45 (48,4%) pacientes randomizados para ácido tranexâmico foram submetidos a procedimentos secundários para a completa remoção dos cálculos renais, valores semelhantes aos reportados por Large *et al.*[175] Para cálculos coraliformes completos (GSS IV), rotineiramente, estagiamos a NLPC, ou seja, já iniciamos a NLPC com a programação de resolução de parte dos cálculos, justamente porque o tempo cirúrgico prolongado é fator decisivo no aumento da taxa de complicações.[31,32] Este motivo também pôde implicar em menores taxas de pacientes livres de cálculo do que as taxas reportadas na literatura.

O estudo TrAc foi o primeiro a avaliar a cinética da hemoglobina após NLPC. Observamos que pacientes randomizados para ácido tranexâmico apresentaram recuperação de hemoglobina mais rápida do que o grupo-controle (média, 21,3 dias, p=0,001). Este resultado implica em grande importância clínica, pois demonstra que pacientes que receberam ácido tranexâmico recuperaram níveis iniciais de hemoglobina mais rapidamente que o grupo-controle e, portanto, poderiam ser submetidos a procedimento secundário quando necessário em menor tempo. De fato, procedimentos secundários foram necessários em quase 50% dos pacientes estudados, sem diferença estatística entre os grupos.

Hemodiluição, definida como o aumento no volume do plasma em relação aos glóbulos vermelhos, é uma função entre a perda sanguínea e a reposição volêmica subtraída da hemoglobina original. Implica em potencial fonte de viés na avaliação da redução da hemoglobina após procedimentos cirúrgicos, pois a queda da hemoglobina verificada pode ser atribuída à perda sanguínea, à reposição volêmica ou a esses dois fatores em conjunto.[162] Em 2018, Ross *et al.*, em estudo prospectivo, randomizado e

controlado, utilizando doadores de sangue como modelo de hemorragia classe 1; investigaram o fenômeno da hemodiluição e estimaram, por meio da construção de uma fórmula matemática, a hemoglobina diluída[153]. Ross *et al*. demonstraram que a hemodiluição ocorre após perda sanguínea aguda e após reposição volêmica com cristaloides.[153] Demonstrou, também, que os níveis de hemoglobina continuam a diminuir com o tempo, mesmo após controlado o evento hemorrágico, sem reposição volêmica adicional. Este fenômeno é atribuído à mobilização natural dos fluidos intersticiais para o espaço intravascular.[153] De fato, no estudo TrAc, calculamos a hemoglobina diluída para o grupo ácido tranexâmico e controle, por meio da equação de Ross. Verificamos que a hemodiluição ocorreu nos dois grupos sob investigação e com a com a mesma tendência, sem diferença significativamente estatística. Além disso, a análise temporal da hemoglobina demonstrou que esta continuou a cair mesmo cessada a NLPC, sendo menor valor no período de 24h após a cirurgia, com recuperação progressiva dos valores durante o período de pós-operatório, em consonância com a teoria da redistribuição de líquidos no espaço intersticial previamente mencionado por Ross *et al*.[153]

Não encontramos diferença estatística entre os pacientes randomizados para o ácido tranexâmico e placebo em relação ao tempo operatório, tempo de anestesia, tempo total em sala operatória e o tempo de internação hospitalar. Nossa hipótese inicial foi de que menor sangramento intraoperatório implicaria no tratamento e em pesquisa por cálculos residuais de forma mais rápida nos pacientes em uso do ácido tranexâmico, corroborando com redução do tempo cirúrgico. O tempo cirúrgico foi dividido em duas etapas, justamente para controlar o viés da mudança de posição quando a NLPC fosse realizada em posição ventral. Contudo, não foi demonstrada diferença estatisticamente significativa nesses dois tempos individualmente. Merece destaque, sim, a magnitude da diferença entre o tempo operatório, o tempo de anestesia e o tempo de permanência em sala. Para ambos os grupos sob investigação, o tempo médio de anestesia excedeu o tempo operatório em 80 minutos, enquanto o tempo total de permanência em sala cirúrgica excedeu o tempo de anestesia e o tempo operatório em, respectivamente, 50 minutos e 130 minutos.

Não encontramos diferença estatística entre o grupo intervenção e grupo-controle em relação a complicações ou reações adversas. De fato, o ácido tranexâmico não tem efeito trombogênico, mas sim prolonga o tempo de degradação do coágulo já formado. Os parâmetros da hemostasia investigados no nosso estudo consistiram nos níveis de D-dímero, fibrinogênio, tempo de protrombina e plaquetas. Pacientes do grupo ácido tranexâmico apresentaram redução significativa dos níveis médios de D-dímero em relação ao placebo, sem alteração nos valores do tempo de protrombina, reforçando que o ácido tranexâmico não altera a coagulação propriamente dita e demonstrando o efeito em suprimir a atividade fibrinolítica, representada pelo aumento exponencial dos valores de D-dímero no grupo-controle. A avaliação dos níveis de plaquetas e fibrinogênio nos permitiu investigar os substratos para formação do coágulo. Embora sem diferença estatística entre os grupos, observamos valores médios menores de fibrinogênio no grupo ácido tranexâmico, indicando que menos substrato foi utilizado na produção do coágulo na presença do antifibrinolítico. Não utilizamos a tromboelastografia para todos os pacientes incluídos no estudo TrAc por limitações econômicas no HCFMUSP. Trombose venosa profunda (TVP) assintomática não foi rotineiramente investigada por meio de ultrassonografia durante o seguimento, pois implicaria gastos adicionais ao sistema de saúde. Além disso, recentes estudos têm questionado a importância e relevância clínica do uso rotineiro do ultrassom na pesquisa de TVP assintomática[57]. A avaliação de TVP foi baseada em criteriosa anamnese e exame físico durante toda avaliação e visita durante o seguimento.

Embora sem significância estatística, os 2 (2,2%) pacientes diagnosticados com embolia pulmonar no grupo ácido tranexâmico merecem discussão. Análise detalhada desses dois pacientes revelou que ambos eram considerados como de alto risco para eventos tromboembólicos devido a suas comorbidades e condições clínicas, e deveriam ter sido excluídos do estudo com base nos critérios de inclusão e exclusão adotados neste estudo (4. Materiais e Métodos, 4.2 Seleção dos Pacientes, 4.2.1 Critérios de Inclusão, 4.2.2 Critérios de Exclusão). No entanto, observamos que a taxa geral de embolia pulmonar, reportada na literatura, é de até 3%, de acordo com os resultados para o grupo de pacientes randomizados para o ácido tranexâmico.[176]

Baseados na literatura e nos resultados do estudo TrAc, enfatizamos a importância de estratificar rigorosamente os pacientes quanto aos riscos de eventos tromboembólicos quando ponderar a administração do ácido tranexâmico. Pacientes em alto risco para eventos tromboembólicos não devem receber ácido tranexâmico[176]. Neste estudo, o risco de trombose venosa profunda e embolia pulmonar foram estimados pela análise clínica e das comorbidades dos pacientes. Recomendamos que os pacientes sejam estratificados pela classificação de Caprini, validada em mais de 70 estudos clínicos com 200 mil pacientes e endossada pelo *CHEST Consensus Guideline*.[177] Inclusive, como fruto deste estudo, foi implantado o uso rotineiro da estratificação de risco de eventos tromboembólicos para todos os pacientes em programação de NLPC no Setor de Endourologia do HCFMUSP, principalmente para os casos de cálculos complexos GSS III e IV quando o uso do ácido tranexâmico seria planejado. Um paciente jovem, com até 40 anos, sem comorbidades, submetido a uma NLPC com duração acima de 45 minutos, já é classificado como risco baixo (2 pontos) com chance estimada de 1,5% para trombose venosa profunda e, portanto, recomendado uso de compressão intermitente de membros inferiores durante a internação. Evidência atual sugere que os riscos de sangramento superam os benefícios da profilaxia farmacológica para trombose venosa profunda em pacientes de baixo risco submetidos à NLPC.[176]

Em resumo, os resultados do estudo TrAc reforçam a importância do uso intraoperatório do ácido tranexâmico para pacientes com cálculos renais complexos submetidos à NLPC: menor taxa de transfusão, menor queda de hemoglobina, recuperação mais rápida de hemoglobina, e melhor taxa livre de cálculo, sem aumento de complicações. Além disso, nossos resultados corroboram o papel fundamental do ácido tranexâmico na estratégia *Patient Blood Management* durante a NLPC. Considerando a literatura prévia e nossos resultados, nós recomendamos que o uso intraoperatório do ácido tranexâmico deva ser considerado para inclusão nas atuais diretrizes e recomendações para o tratamento de pacientes com cálculos renais submetidos à NLPC.

7 CONCLUSÕES

7 CONCLUSÕES

- O desenho randomizado, duplo-cego e placebo controlado do estudo TrAc, em consonância com os princípios estabelecidos pelo *Good Clinical Practice* e *Consolidated Standards of Reporting Trials* (CONSORT), permitiu obter sólida evidência em relação ao impacto do uso do ácido tranexâmico nos pacientes com cálculos renais complexos submetidos a NLPC;

- A administração de dose única de 1g de ácido tranexâmico no início da indução anestésica de pacientes portadores de cálculos renais complexos submetidos a NLPC, reduziu em cinco vezes a taxa de transfusão de hemácias em comparação ao grupo placebo;

- O grupo de pacientes randomizados para o ácido tranexâmico apresentou aumento significativo da taxa livre de cálculos e aumento significativo da taxa de sucesso após NLPC, tanto na avaliação imediata quanto após 3 meses;

- Análise *post-hoc* demonstrou que pacientes randomizados para o grupo ácido tranexâmico apresentaram menor queda dos níveis de hemoglobina e recuperação mais rápida dos valores pré-operatórios de hemoglobina em comparação ao grupo controle;

- O perfil de segurança e eficácia do ácido tranexâmico no tratamento dos pacientes com cálculos renais complexos submetidos a NLPC, demonstrados no estudo TrAc, corrobora o papel do ácido tranexâmico na estratégia *Patient Blood Management* (PBM) durante a NLPC;

- Considerando a literatura prévia e nossos resultados, recomendamos que o uso intraoperatório do ácido tranexâmico deva ser considerado como medida padrão para otimizar o tratamento dos pacientes com cálculos renais complexos submetidos a NLPC.

8 REFERÊNCIAS

8 REFERÊNCIAS

1. Ziemba JB, Matlaga BR. Epidemiology and economics of nephrolithiasis. *Investig Clin Urol*. 2017;58(5):299-306.

2. Song L, Maalouf NM. Nephrolithiasis. In: Endotext. Feingold KR, Anawalt B, Boyce A, Chrousos G, de Herder WW, Dungan K, et al. South Dartmouth (MA): MDText.com, Inc., 2000.

3. Stamatelou KK, Francis ME, Jones CA, Nyberg LM, Curhan GC. Time trends in reported prevalence of kidney stones in the United States: 1976-1994. *Kidney Int.* 2003;63(5):1817-23.

4. Scales Jr CD, Smith AC, Hanley JM, Saigal CS; Urologic Diseases in America Project. Prevalence of kidney stones in the United States. *Eur Urol*. 2012;62(1):160-5.

5. Johnson CM, Wilson DM, O'Fallon WM, Malek RS, Kurland LT. Renal stone epidemiology: a 25-year study in Rochester, Minnesota. *Kidney Int*. 1979;16(5):624-31.

6. Lieske JC, Pena de la Vega LS, Slezak JM, Bergstralh EJ, Leibson CL, Ho KL, Gettman MT. Renal stone epidemiology in Rochester, Minnesota: an update. *Kidney Int*. 2006;69(4):760-4.

7. Rule AD, Lieske JC, Li X, Melton LJ 3rd, Krambeck AE, Bergstralh EJ. The ROKS nomogram for predicting a second symptomatic stone episode. *J Am Soc Nephrol.* 2014;25(12):2878-86.

8. Boyce CJ, Pickhardt PJ, Lawrence EM, Kim DH, Bruce RJ. Prevalence of urolithiasis in asymptomatic adults: objective determination using low dose noncontrast computerized tomography. *J Urol*. 2010;183(3):1017-21.

9. Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE). Brazilian population ages 65 and above. Disponível em: https://www.ibge.gov.br/.

10. Ministério da Saúde. Departamento de Informática do SUS - DATASUS (2020). Disponível em: http://datasus1.saude.gov.br/.

11. Ministério da Saúde. Departamento de Informática do Sistema Único de Saúde - DATASUS (2020). Sistema de Informações Hospitalares do Sistema Único de Saúde - SIHSUS. Disponível em: http://www2.datasus.gov.br/DATASUS/index.php?area=060502.

12. Marchini GS, Mello MF, Levy, R, Vicentini FC, Torricelli FC, Eluf-Neto J, et al. Contemporary trends of inpatient surgical management of stone disease: national analysis in an economic growth scenario. *J Endourol*. 2015;29(8):956-62.

13. Batagello CA, Vicentini FC, Marchini GS, Torricelli FC, Srougi M, Nahas WC, et al. Current trends of percutaneous nephrolithotomy in a developing country. *Int Braz J Urol*. 2018;44(2):304-13.

14. Pearle MS, Calhoun EA, Curhan GC, Urologic Diseases of America Project. Urologic diseases in America project: urolithiasis. *J Urol*. 2005;173(3):848-57.

15. Antonelli JA, Maalouf NM, Pearle MS, Lotan Y. Use of the National Health and Nutrition Examination Survey to calculate the impact of obesity and diabetes on cost and prevalence of urolithiasis in 2030. *Eur Urol*. 2014;66(4):724-9.

16. Coe FL, Kavalach AG. Hypercalciuria and hyperuricosuria in patients with calcium nephrolithiasis. *N Engl J Med*. 1974;291(25):1344-50.

17. Moe OW. Kidney stones: pathophysiology and medical management. *Lancet*. 2006;367(9507):333-44.

18. Pak CY, Sakhaee K, Moe O, Preminger GM, Poindexter JR, Peterson RD, et al. Biochemical profile of stone-forming patients with diabetes mellitus. *Urology*. 2003;61(3):523-7.

19. Kartha GK, Li I, Comhair S, Erzurum SC, Monga M. Co-occurrence of Asthma and nephrolithiasis in children. *PLoS One*. 2017;12(1):e0168813.

20. Maalouf NM, Sakhaee K, Parks JH, Coe FL, Adams-Huet B, Pak CYC. Association of urinary pH with body weight in nephrolithiasis. *Kidney Int*. 2004;65:1422-5.

21. Abate N, Chandalia M, Cabo-Chan Jr AV, Moe OW, Sakhaee K. The metabolic syndrome and uric acid nephrolithiasis: novel features of renal manifestation of insulin resistance. *Kidney Int*. 2004;65(2):386-92.

22. Batagello CA, Monga M, Miller AW. Calcium Oxalate urolithiasis: a case of missing microbes? *J Endourol*. 2018;32(11):995-1005.

23. Rassweiler JJ, Renner C, Eisenberger F. The management of complex renal stones. *BJU Int.* 2000;86(8):919-28.

24. Desai M, De Lisa A, Turna B, Rioja J, Walfridsson H, D'Addessi A, et al. The clinical research office of the endourological society percutaneous nephrolithotomy global study: staghorn versus nonstaghorn stones. *J Endourol*. 2011;25(8):1263-8.

25. Preminger GM, Assimos DG, Lingeman JE, Nakada SY, Pearle MS, Wolf Jr JS; AUA Nephrolithiasis Guideline Panel). Chapter 1: AUA guideline on management of staghorn calculi: diagnosis and treatment recommendations. *J Urol*. 2005;173(6):1991-2000.

26. Thomas K, Smith NC, Hegarty N, Glass JM. The Guy's stone score-grading the complexity of percutaneous nephrolithotomy procedures. *Urology*. 2011;78(2):277-81.

27. Okhunov Z, Friedlander JI, George AK, Duty BD, Moreira DM, Srinivasan AK, et al. S.T.O.N.E. nephrolithometry: novel surgical classification system for kidney calculi. *Urology*. 2013;81(6):1154-9.

28. Smith A, Averch TD, Shahrour K, Opondo D, Daels FP, Labate G, et al. A nephrolithometric nomogram to predict treatment success of percutaneous nephrolithotomy. *J Urol.* 2013;190(1):149-56.

29. Vicentini FC, Serzedello FR, Thomas K, Marchini GS, Toricelli FCM, Srougi M, et al. What is the quickest scoring system to predict percutaneous nephrolithotomy outcomes? A comparative study among S.T.O.N.E score, guy's stone score and croes nomogram. *Int Braz J Urol*. 2017;43(6):1102-9.

30. de la Rosette J, Assimos D, Desai M, Gutierrez J, Lingeman J, Scarpa R, et al. The clinical research office of the Endourological Society Percutaneous Nephrolithotomy Global Study: indications, complications, and outcomes in 5803 patients. *J Endourol*. 2011;25(1):11-7.

31. Vicentini FC, Marchini GS, Mazzucchi E, Claro JF, Srougi M. Utility of the Guy's stone score based on computed tomographic scan findings for predicting percutaneous nephrolithotomy outcomes. *Urology.* 2014;83(6):1248-53.

32. de Souza Melo PA, Vicentini FC, Beraldi AA, Hisano M, Murta CB, de Almeida Claro JF. Outcomes of more than 1 000 percutaneous nephrolithotomies and validation of Guy's stone score. *BJU Int*. 2018;121(4):640-6.

33. Patel SR, Nakada SY. The modern history and evolution of percutaneous nephrolithotomy. *J Endourol*. 2015;29(2):153-7.

34. Brodel M. Intrinsic blood vessels of the kidney and their significance in nephrectomy. *Bull John Hopkins Hosp.* 1901;10:118.

35. Kelly HA. An address on methods of incising, searching, and suturing the kidney: delivered before the New York State Medical Society. *Br Med J*. 1902;1(2144):256-61.

36. Rupel E, Brown R. Nephroscopy with removal of stone following nephrostomy for obstructive calculous anuria. *J Urol*. 1941;46(2):177-82.

37. Fernström I, Johansson B. Percutaneous pyelolithotomy. A new extraction technique. *Scand J Urol Nephrol*. 1976;10(3):257-9.

38. Smith AD, Lange PH, Miller RP, Reinke BD. Introduction of the Gibbons ureteral stent facilitated by antecedent percutaneous nephrostomy. *J Urol*. 1978;120(5):543-4.

39. Assimos D, Krambeck A, Miller NL, Monga M, Murad MH, Nelson CP, et al. Surgical management of Stones: American Urological Association/Endourological Society Guideline, part I. *J Urol*. 2016;196(4):1153-60.

40. Turk C, Petrik A, Sarica K, Seitz C, Skolarikos A, Straub M, et al. EAU Guidelines on Interventional Treatment for Urolithiasis. *Eur Urol*. 2016;69(3):475-82.

41. Hafron J, Fogarty JD, Boczko J, Hoenig DM. Combined ureterorenoscopy and shockwave lithotripsy for large renal stone burden: an alternative to percutaneous nephrolithotomy? *J Endourol*. 2005;19(4):464-8.

42. Marguet CG, Springhart WP, Tan YH, Patel A, Undre S, Albala DM, et al. Simultaneous combined use of flexible ureteroscopy and percutaneous nephrolithotomy to reduce the number of access tracts in the management of complex renal calculi. *BJU Int.* 2005;96(7):1097-100.

43. Michel MS, Trojan L, Rassweiler JJ. Complications in percutaneous nephrolithotomy. *Eur Urol*. 2007;51(4):899-906.

44. Levy MM, Fink MP, Marshall JC, Abraham E, Angus D, Cook D, et al. 2001 SCCM/ESICM/ACCP/ATS/SIS International Sepsis Definitions Conference. *Intensive Care Med.* 2003;29(4):530-8.

45. Kreydin EI, Eisner BH. Risk factors for sepsis after percutaneous renal stone surgery. *Nat Rev Urol*. 2013;10(10):598-605.

46. Wolf Jr JS, Bennett CJ, Dmochowski RR, Hollenbeck BK, Pearle MS, Schaeffer AJ. Best practice policy statement on urologic surgery antimicrobial prophylaxis. *J Urol.* 2008;179(4):1379-90.

47. Dasgupta R, Grabe M. Preoperative antibiotics before endourologic surgery: current recommendations. *J Endourol*. 2009;23(10):1567-70.

48. Dogan HS, Sahin A, Cetinkaya Y, Akdoğan B, Ozden E, Kendi S. Antibiotic prophylaxis in percutaneous nephrolithotomy: prospective study in 81 patients. *J Endourol*. 2002;16(9):649-53.

49. Carlos EC, Youssef RF, Kaplan AG, Wollin DA, Winship BB, Eisner BH, et al. Antibiotic utilization before endourological surgery for urolithiasis: Endourological Society Survey results. *J Endourol.* 2018;32(10):978-85.

50. Kumar S, Randhawa MS, Ganesamoni R, Singh SK. Tranexamic acid reduces blood loss during percutaneous nephrolithotomy: a prospective randomized controlled study. *J Urol.* 2013;189(5):1757-61.

51. Hendrickson JE, Hillyer CD. Noninfectious serious hazards of transfusion. *Anesth Analg*. 2009;108(3):759-69.

52. Bolton-Maggs PHB. Serious hazards of transfusion - conference report: celebration of 20 years of UK haemovigilance. *Transfus Med*. 2017;27(6):393-400.

53. Sampaio FJ, Aragão AH. Anatomical relationship between the intrarenal arteries and the kidney collecting system. *J Urol*. 1990;143(4):679-81.

54. Clayman RV, Surya V, Hunter D, Castaneda-Zuniga WR, Miller RP, Coleman C, et al. Renal vascular complications associated with the percutaneous removal of renal calculi. *J Urol.* 1984;132(2):228-30.

55. Paul EM, Marcovich R, Lee BR, Smith AD. Choosing the ideal nephrostomy tube. *BJU Int*. 2003;92(7):672-7.

56. Shah HN, Hegde S, Shah JN, Mohile PD, Yuvaraja TB, Bansal MB. A prospective, randomized trial evaluating the safety and efficacy of fibrin sealant in tubeless percutaneous nephrolithotomy. *J Urol.* 2006;176(6 Pt 1):2488-92.

57. Kassai B, Boissel JP, Cucherat M, Sonie S, Shah NR, Leizorovicz A. A systematic review of the accuracy of ultrasound in the diagnosis of deep venous thrombosis in asymptomatic patients. *Thromb Haemost.* 2004;91(4):655-6.

58. Wein AJK, Louis R. *Campbell-Walsh urology.* United States: Philadelphia, PA: Elsevier/Saunders, 2012; 2496p.

59. Stoller ML, Wolf Jr J S, St Lezin MA. Estimated blood loss and transfusion rates associated with percutaneous nephrolithotomy. *J Urol.* 1994;152(6):1977-81.

60. Sakr MA, Desouki SE, Hegab SE. Direct percutaneous embolization of renal pseudoaneurysm. *J Endourol.* 2009;23(6):875-8.

61. Kaye KW, Goldberg ME. Applied anatomy of the kidney and ureter. *Urol Clin North Am.* 1982;9(3):3-13.

62. Goodwin WE, Casey WC, Woolf W. Percutaneous trocar (needle) nephrostomy in hydronephrosis. *J Am Med Assoc*. 1955;157(11):891-4.

63. Limb J, Bellman GC. Tubeless percutaneous renal surgery: review of first 112 patients. *Urology*. 2002;59(4):527-31.

64. Gallucci M, Fortunato P, Schettini M, Vincenzoni A. Management of hemorrhage after percutaneous renal surgery. *J Endourol*. 1998;12(6):509-12.

65. Agrawal MS, Agrawal M, Gupta A, Bansal S, Yadav A, Goyal J. A randomized comparison of tubeless and standard percutaneous nephrolithotomy. *J Endourol.* 2008;22(3):439-42.

66. Etemadian M, Soleimani MJ, Haghighi R, Zeighami MR, Najimi N. Does bleeding during percutaneous nephrolithotomy necessitate keeping the nephrostomy tube? A randomized controlled clinical trial. *Urol J*. 2011;8(1):21-6.

67. Zilberman DE, Lipkin ME, de la Rosette JJ, Ferrandino MN, Mamoulakis C, Laguna MP, et al. Tubeless percutaneous nephrolithotomy - the new standard of care? *J Urol*. 2010;184(4):1261-6

68. Agrawal MS, Agrawal M. Are multiple nephrostomy tubes necessary after multitract percutaneous nephrolithotomy? A randomized comparison of single versus multiple nephrostomy tubes. *J Endourol.* 2009;23(11):1831-4.

69. Nagele U, Schilling D, Anastasiadis AG, Corvin S, Seibold J, Kuczyk M, et al. Closing the tract of mini-percutaneous nephrolithotomy with gelatine matrix hemostatic sealant can replace nephrostomy tube placement. *Urology*. 2006;68(3):489-93.

70. Kim IY, Eichel L, Edwards R, Uribe C, Chou DS, Abdelshehid C, et al. Effects of commonly used hemostatic agents on the porcine collecting system. *J Endourol.* 2007;21(6):652-4.

71. Borin JF, Sala LG, Eichel L, McDougall EM, Clayman RV. Tubeless percutaneous nephrolithotomy using hemostatic gelatin matrix. *J Endourol*. 2005;19(6):614-7.

72. Cormio L. TachoSil sealed tubeless percutaneous nephrolithotomy to reduce urine leakage and bleeding: outcome of a randomized controlled study. *J Urol*. 2012;S0022-5347(12)04891-4.

73. Ganpule AP, Bhattu AS, Desai M. PCNL in the twenty-first century: role of Microperc, Miniperc, and Ultraminiperc. *World J Urol*. 2015;33(2):235-40.

74. Hunt BJ. The current place of tranexamic acid in the management of bleeding. *Anaesthesia*. 2015;70(Suppl 1):50-3.

75. Tengborn L, Blomback M, Berntorp E. Tranexamic acid - an old drug still going strong and making a revival. *Thromb Res*. 2015;135(2):231-42.

76. CRASH-2 collaborators, Roberts I, Shakur H, Afolabi A, Brohi K, Coats T, Dewan Y, 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):1096-101.

77. WOMAN Trial Collaborators. Effect of early tranexamic acid administration on mortality, hysterectomy, and other morbidities in women with post-partum haemorrhage (WOMAN): an international, randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet*. 2017;389(10084):2105-16.

78. Ker K, Prieto-Merino D, Roberts I. Systematic review, meta-analysis and meta-regression of the effect of tranexamic acid on surgical blood loss. *Br J Surg*. 2013;100(10):1271-9.

79. Andersson L, Nilsoon IM, Colleen S, Granstrand B, Melander B. Role of urokinase and tissue activator in sustaining bleeding and the management thereof with EACA and AMCA. *Ann N Y Acad Sci*. 1968;146(2):642-58.

80. Mohammadi Sichani M, Kazemi R, Nouri-Mahdavi K, Gholipour F. Re-evaluation of the efficacy of tranexamic acid in reducing blood loss in percutaneous nephrolithotomy: a randomized clinical trial. *Minerva Urol Nefrol*. 2019;71(1):55-62.

81. Mohammadi M, Nouri-Mahdavi K, Barzegar A. Effects of tranexamic acid on bleeding and hemoglobin levels in patients with staghorn calculi undergoing percutaneous nephrolithotomy: randomized controlled trial. *Iran J Med Sci*. 2019;44(6):457-64.

82. Feng D, Zhang F, Liu S, Han P, Wei W. Efficacy and safety of the tranexamic acid in reducing blood loss and transfusion requirements during percutaneous nephrolithotomy: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Minerva Urol Nefrol*. 2020;72(5):579-85.

83. Gale AJ. Continuing education course #2: current understanding of hemostasis. *Toxicol Pathol*. 2011;39(1):273-80.

84. Boon GD. An overview of hemostasis. *Toxicol Pathol.* 1993;21(2):170-9.

85. Pryzdial ELG, Lee FMH, Lin BH, Carter RLR, Tegegn TZ, Belletrutti MJ. Blood coagulation dissected. *Transfus Apher Sci*. 2018;57(4):449-57.

86. Davie EW, Ratnoff OD. Waterfall sequence for intrinsic blood clotting. science. 1964;145(3638):1310-2.

87. Macfarlane RG. An enzyme cascade in the blood clotting mechanism, and its function as a biochemical amplifier. *Nature*. 1964;202:498-9.

88. Hoffman M, Monroe DM 3rd. A cell-based model of hemostasis. *Thromb Haemost.* 2001;85(6):958-65.

89. Chapin JC, Hajjar KA. Fibrinolysis and the control of blood coagulation. *Blood Rev*. 2015;29(1):17-24.

90. Schneider M, Nesheim M. A study of the protection of plasmin from antiplasmin inhibition within an intact fibrin clot during the course of clot lysis. *J Biol Chem*. 2004;279(14):13333-9.

91. Sprengers ED, Kluft C. Plasminogen activator inhibitors. *Blood*. 1987;69(2):381-7.

92. Coolman M, de Groot CJ, Steegers EA, Geurts-Moespot A, Thomas CM, Steegers-Theunissen RP, et al. Concentrations of plasminogen activators and their inhibitors in blood preconceptionally, during and after pregnancy. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2006;128(1-2):22-8.

93. Folsom AR, Cushman M, Heckbert SR, Rosamond WD, Aleksic N. Prospective study of fibrinolytic markers and venous thromboembolism. *J Clin Epidemiol*. 2003;56(6):598-603.

94. Wilson PA, McNicol GP, Douglas AS. Effect of fibrinogen degradation products on platelet aggregation. *J Clin Pathol*. 1968;21:147-53.

95. Royston D. High-dose aprotinin therapy: a review of the first five years' experience. *J Cardiothorac Vasc Anesth*. 1992;6(1):76-100.

96. Royston D. Aprotinin versus lysine analogues: the debate continues. *Ann Thorac Surg*. 1998;65(4 Supl):S9-19.

97. Hoffmann H, Siebeck M, Thetter O, Jochum M, Fritz H. Aprotinin concentrations effective for the inhibition of tissue kallikrein and plasma kallikrein in vitro and in vivo. *Adv Exp Med Biol*. 1989;247B:35-42.

98. Marx G, Pokar H, Reuter H, Tilsner V. The effects of aprotinin on hemostatic function during cardiac surgery. *J Cardiothorac Vasc Anesth*. 1991;5(5):467-74.

99. Mannucci PM. Hemostatic drugs. *N Engl J Med*. 1998;339(4):245-53.

100. Mangano DT, Tudor IC, Dietzel C, Multicenter Study of Perioperative Ischemia Research Group; Ischemia Research and Education Foundation. The risk associated with aprotinin in cardiac surgery. *N Engl J Med*. 2006;354(4):353-65.

101. Ray WA, Stein CM. The aprotinin story--is BART the final chapter? *N Engl J Med*. 2008;358(22):2398-400.

102. Wong BI, McLean RF, Fremes SE, Deemar KA, Harrington EM, Christakis GT, et al. Aprotinin and tranexamic acid for high transfusion risk cardiac surgery. *Ann Thorac Surg*. 2000;69(3):808-16.

103. Bennett-Guerrero E, Sorohan JG, Canada AT, Ayuso L, Newman MF, Reves JG, et al. Epsilon-aminocaproic acid plasma levels during cardiopulmonary bypass. *Anesth Analg*. 1997;85(2):248-51.

104. Maslow A, Schwartz C. Cardiopulmonary bypass-associated coagulopathies and prophylactic therapy. *Int Anesthesiol Clin*. 2004;42(3):103-33.

105. Liu Q, Geng P, Shi L, Wang Q, Wang P. Tranexamic acid versus aminocaproic acid for blood management after total knee and total hip arthroplasty: A systematic review and meta-analysis. *Int J Surg*. 2018;54(Pt A):105-12.

106. Li PH, Trigg C, Rutkowski R, Rutkowski K. Anaphylaxis to tranexamic acid-a rare reaction to a common drug. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2017;5(3):839-41.

107. Sidhu H, Schmidt ME, Cornelius JG, Thamilselvan S, Khan SR, Hesse A, et al. Direct correlation between hyperoxaluria/oxalate stone disease and the absence of the gastrointestinal tract-dwelling bacterium Oxalobacter formigenes: possible prevention by gut recolonization or enzyme replacement therapy. *J Am Soc Nephrol*. 1999;10(Suppl 14):S334-40.

108. Santos AT, Splettstosser JC, Warpechowski P, Gaidzinski MMP. [Antifibrinolytics and cardiac surgery with cardiopulmonary bypass]. *Rev Bras Anestesiol*. 2007;57(5):549-64.

109. Pinosky ML, Kennedy DJ, Fishman RL, Reeves ST, Alpert CC, Ecklund J, et al. Tranexamic acid reduces bleeding after cardiopulmonary bypass when compared to epsilon aminocaproic acid and placebo. *J Card Surg*. 1997;12(5):330-8.

110. *Cyklokapron: tranexamic acid injection, solution*. Pharmacia and Upjohn Company. 2016.

111. Ramirez RJ, Spinella PC, Bochicchio GV. Tranexamic acid update in trauma. *Crit Care Clin*. 2017;33(1):85-99.

112. Horrow JC, Hlavacek J, Strong MD, Collier W, Brodsky I, Goldman SM, et al. Prophylactic tranexamic acid decreases bleeding after cardiac operations. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 1990;99(1):70-4

113. Horrow JC, Van Riper DF, Strong MD, Grunewald KE, Parmet JL. The dose-response relationship of tranexamic acid. *Anesthesiology*. 1995;82(2):383-92.

114. Karski JM, Dowd NP, Joiner R, Carroll J, Peniston C, Bailey K, et al. The effect of three different doses of tranexamic acid on blood loss after cardiac surgery with mild systemic hypothermia (32 degrees C). *J Cardiothorac Vasc Anesth*. 1998;12(6):642-6.

115. Ovrum E, Am Holen E, Abdelnoor M, Oystese R, Ringdal ML. Tranexamic acid (Cyklokapron) is not necessary to reduce blood loss after coronary artery bypass operations. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 1993;105(1):78-83.

116. Filipescu D, Giurgiman L, Bubenek S. No benefit of tranexamic acid on blood transfusion requirements in primary cardiac surgery. *Br J Anaesth.* 1999;82:31.

117. Soslau G, Horrow J, Brodsky I. Effect of tranexamic acid on platelet ADP during extracorporeal circulation. *Am J Hematol*. 1991;38(2):113-9.

118. Casati V, Bellotti F, Gerli C, Franco A, Oppizzi M, Cossolini M, et al. Tranexamic acid administration after cardiac surgery: a prospective, randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Anesthesiology*. 2001;94(1):8-14.

119. Ker K, Edwards P, Perel P, Shakur H, Roberts I. Effect of tranexamic acid on surgical bleeding: systematic review and cumulative meta-analysis. *BMJ*. 2012;344:e3054.

120. Okamoto SOU. Amino-methyl-cyclohexane-carboxylic acid: AMCH. A new potent inhibitor of fibrinolysis. *Keio J Med*. 1962;11(3):105-15.

121. Srinil S, Jaisamrarn U. Treatment of idiopathic menorrhagia with tranexamic acid. *J Med Assoc Thai*. 2005;88(Suppl 2):S1-6.

122. CRASH-2 trial collaborators, Shakur H, Roberts I, Bautista R, Caballero J, Coats T, Dewan Y, 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*, 376(9734):23-32.

123. Morrison JJ, Dubose JJ, Rasmussen TE, Midwinter MJ. Military Application of Tranexamic Acid in Trauma Emergency Resuscitation (MATTERs) Study. *Arch Surg*. 2012;147(2):113-9.

124. Gungorduk K, Yildirim G, Asicioglu O, Gungorduk OC, Sudolmus S, Ark C. Efficacy of intravenous tranexamic acid in reducing blood loss after elective cesarean section: a prospective, randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Am J Perinatol*. 2011;28(3):233-40.

125. Brenner, A., Shakur-Still, H., Chaudhri, R, Fawole B, Arulkumaran S. The impact of early outcome events on the effect of tranexamic acid in post-partum haemorrhage: an exploratory subgroup analysis of the WOMAN trial. *BMC Pregnancy Childbirth*. 2018;18:215.

126. Alvarez JC, Santiveri FX, Ramos I, Vela E, Puig L, Escolano F. Tranexamic acid reduces blood transfusion in total knee arthroplasty even when a blood conservation program is applied. *Transfusion*. 2008;48(3):519-25.

127. Gomez-Barrena E, Ortega-Andreu M, Padilla-Eguiluz NG, Pérez-Chrzanowska H, Figueredo-Zalve R. Topical intra-articular compared with intravenous tranexamic acid to reduce blood loss in primary total knee replacement: a double-blind, randomized, controlled, noninferiority clinical trial. *J Bone Joint Surg Am*. 2014;96(23):1937-44.

128. Choi HY, Hyun SJ, Kim KJ, Jahng TA, Kim HJ. Effectiveness and Safety of tranexamic acid in spinal deformity surgery. *J Korean Neurosurg Soc*. 2017;60(1):75-81.

129. Myles PS, Smith JA, Forbes A, Silbert B, Jayarajah M, Painter T, et al. Tranexamic acid in patients undergoing coronary-artery surgery. *N Engl J Med*. 2017;376(2):136-48.

130. Kumsar, S., Dirim, A., Toksoz, S, Saglam HS, Adsan O. Tranexamic acid decreases blood loss during transurethral resection of the prostate (TUR -P). *Cent European J Urol*. 2011;64(3):156-8.

131. Rannikko A, Petas A, Taari K. Tranexamic acid in control of primary hemorrhage during transurethral prostatectomy. *Urology*. 2004;64(5):955-8.

132. Pusateri AE, Weiskopf RB, Bebarta V, Butler F, Cestero RF, Chaudry IH, et al. Tranexamic acid and trauma: current status and knowledge gaps with recommended research priorities. *Shock*. 2013;39(2):121-6.

133. van der Poll T, Herwald H. The coagulation system and its function in early immune defense. *Thromb Haemost*. 2014;112(4):640-8.

134. Jimenez JJ, Iribarren JL, Lorente L, Rodriguez JM, Hernandez D, Nassar I, et al. Tranexamic acid attenuates inflammatory response in cardiopulmonary bypass surgery through blockade of fibrinolysis: a case control study followed by a randomized double-blind controlled trial. *Crit Care*. 2007;11(6):R117.

135. Davenport RA, Brohi K. Cause of trauma-induced coagulopathy. *Curr Opin Anaesthesiol*. 2016;29(2):212-9.

136. Nielsen JD, Gram J, Fabrin K, Holm-Nielsen A, Jespersen J. Lack of correlation between blood fibrinolysis and the immediate or post-operative blood loss in transurethral resection of the prostate. *Br J Urol*. 1997;80(1):105-10.

137. Kluft C, Verheijen JH, Jie AF, Rijken DC, Preston FE, Sue-Ling HM, et al. The postoperative fibrinolytic shutdown: a rapidly reverting acute phase pattern for the fast-acting inhibitor of tissue-type plasminogen activator after trauma. *Scand J Clin Lab Invest*. 1985;45(7):605-10.

138. Risberg B. Fibrinolysis and its relation to surgical pathophysiology. In: Nilsson TK, Boman K, Jansson JH. *Clinical aspects of fibrinolysis*. Stockholm: Almquist & Wiksell International, 1991; pp. 159-79.

139. Crescenti A, Borghi G, Bignami E, Bertarelli G, Landoni G, Casiraghi GM, 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.

140. Goodnough LT, Levy JH, Murphy MF. Concepts of blood transfusion in adults. *Lancet*.2013;381(9880):1845-54.

141. Desai N, Schofield N, Richards T. Perioperative patient blood management to improve outcomes. *Anesth Analg*. 2018;127(5):1211-20.

142. Mueller MM, Van Remoortel H, Meybohm P, Aranko K, Aubron C, Burger R, et al. Patient blood management: recommendations from the 2018 Frankfurt Consensus Conference. *JAMA*. 2019;321(1):983-97.

143. Montori VM, Guyatt GH. Intention-to-treat principle. *CMAJ*. 2001;165(10):1339-41.

144. Singh J. International conference on harmonization of technical requirements for registration of pharmaceuticals for human use. *J Pharmacol Pharmacother*. 2015;6(3):185-7.

145. Hopewell S, Clarke M, Moher D, Wager E, Middleton P, Altman DG, et al. CONSORT for reporting randomised trials in journal and conference abstracts. *Lancet.* 2008;371(9609):281-3.

146. Harris PA, Taylor R, Thielke R, Payne J, Gonzalez N, Conde JG. Research electronic data capture (REDCap) - a metadata-driven methodology and workflow process for providing translational research informatics support. *J Biomed Inform*. 2009;42(2):377-81.

147. Lachin JM, Matts JP, Wei LJ. Randomization in clinical trials: conclusions and recommendations. *Control Clin Trials*. 1988;9(4):365-74.

148. Astedt B. Clinical pharmacology of tranexamic acid. *Scand J Gastroenterol Suppl.* 1987;137:22-5.

149. Gatford JD, Phillips N. *Nursing calculations*. 8th ed. UK: Churchill Livingstone, 2011; 176p.

150. Mazzucchi E, Vicentini FC, Srougi M. Técnicas avançadas em endourologia. 2ª Ed. São Paulo: Autor, 2014; 208p.

151. Bach C, Goyal A, Kumar P, Kachrilas S, Papatsoris AG, Buchholz N, et al. The Barts 'flank-free' modified supine position for percutaneous nephrolithotomy. *Urol Int*. 2012;89(3):365-8.

152. Spahn DR., Bouillon B, Cerny V, Duranteau J, Filipescu D, Hunt BJ, et al. The European guideline on management of major bleeding and coagulopathy following trauma: fifth edition. *Crit Care*. 2019;23(1):98.

153. Ross SW, Christmas AB, Fischer PE, Holway H, Seymour R, Huntington CR, et al. Defining dogma: quantifying crystalloid hemodilution in a prospective randomized control trial with blood donation as a model for hemorrhage. *J Am Coll Surg*. 2018;227(3):321-31.

154. Bougle A, Harrois A, Duranteau J. Resuscitative strategies in traumatic hemorrhagic shock. *Ann Intensive Care*. 2013;3:1.

155. Boldt J. Volume replacement in the surgical patient--does the type of solution make a difference? *Br J Anaesth*. 2000;84(6):783-93.

156. Carson JL, Guyatt G, Heddle NM, Grossman BJ, Cohn CS, Fung MK, et al. Clinical Practice Guidelines From the AABB: red blood cell transfusion thresholds and storage. *JAMA*. 2016;316(19):2025-35.

157. Hebert PC, Wells G, Tweeddale M, Martin C, Marshall J, Pham B, et al. Does transfusion practice affect mortality in critically ill patients? Transfusion requirements in critical care (TRICC) investigators and the Canadian Critical Care Trials Group. *Am J Respir Crit Care Med*. 1997;155(5):1618-23.

158. Baker L, Park L, Gilbert R, Martel A, Ahn H, Davies A, et al. Guidelines on the intraoperative transfusion of red blood cells: a protocol for systematic review. *BMJ Open*. 2019;9(6):e029684.

159. Klein HG, Spahn DR, Carson JL. Red blood cell transfusion in clinical practice. *Lancet*. 2007;370(9585):415-26.

160. Ward C, Meathe E, Benumof J, Trousdale F. A computer nomogram for blood loss replacement. *Anesthesiology*. 1980;53(3):S126.

161. Gross JB. Estimating allowable blood loss: corrected for dilution. *Anesthesiology*. 1983;58(3):277-80.

162. Cervera, A. L., Moss, G.: Crystalloid distribution following hemorrhage and hemodilution: mathematical model and prediction of optimum volumes for equilibration at normovolemia. J Trauma, 14: 506, 1974

163. Kellum JA, Lameire N, Group KAGW. Diagnosis, evaluation, and management of acute kidney injury: a KDIGO summary (Part 1). *Crit Care*. 2013;17(1):204.

164. Singer M, Deutschman CS, Seymour CW, Shankar-Hari M, Annane D, Bauer M, et al. The Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3). *JAMA*. 2016;315(8):801-10.

165. Vorrakitpokatorn P, Permtongchuchai K, Raksamani EO, Phettongkam A. Perioperative complications and risk factors of percutaneous nephrolithotomy. *J Med Assoc Thai*. 2006;89(6):826-33.

166. Vijayananthan A, Nawawi O. The importance of good clinical practice guidelines and its role in clinical trials. *Biomed Imaging Interv J*. 2008;4(1):e5.

167. World Health Organization (WHO) - Adverse reaction terminology (WHO-ART). Vienna: Springer, 2009.

168. U.S. Department of Health and Human Services. Common terminology criteria for adverse events (CTCAE) v5.0; 2020.

169. Li G, Sun TW, Luo G, Zhang C. Efficacy of antifibrinolytic agents on surgical bleeding and transfusion requirements in spine surgery: a meta-analysis. *Eur Spine J*. 2017;26(1):140-54.

170. Ker K, Kiriya J, Perel P, Edwards P, Shakur H, Roberts I. Avoidable mortality from giving tranexamic acid to bleeding trauma patients: an estimation based on WHO mortality data, a systematic literature review and data from the CRASH-2 trial. *BMC Emerg Med*. 2012;12:3.

171. UpToDate: Tranexamic acid price in USA. Available from: https://www.uptodate.com/content-not-available; 2020.

172. Cap AP, Baer DG, Orman JA, Aden J, Ryan K, Blackbourne LH. Tranexamic acid for trauma patients: a critical review of the literature. *J Trauma*. 2011;71(1 Suppl):S9-14.

173. Chew BH, Brotherhood HL, Sur RL, Wang AQ, Knudsen BE, Yong C, et al. Natural history, complications and re-intervention rates of asymptomatic residual stone fragments after ureteroscopy: a report from the EDGE Research Consortium. *J Urol*. 2016;195(4 Pt 1):982-6.

174. Raman JD, Bagrodia A, Bensalah K, Pearle MS, Lotan Y. Residual fragments after percutaneous nephrolithotomy: cost comparison of immediate second look flexible nephroscopy versus expectant management. *J Urol*. 2010;183(1):188-93.

175. Large T, Assmus MA, Valadon C, Emmott A, Forbes CM, Agarwal D, et al. A multi-institutional review of single-access percutaneous nephrolithotomy for complex staghorn stones. *Eur Urol Focus*. 2020;S2405-4569(20)30302-3.

176. Tikkinen KAO, Craigie S, Agarwal A, Violette PD, Novara G, Cartwright R, et al. Procedure-specific risks of thrombosis and bleeding in urological non-cancer surgery: systematic review and meta-analysis. *Eur Urol*. 2018;73(2):242-51.

177. Gould MK, Garcia DA, Wren SM, Karanicolas PJ, Arcelus JI, Heit JA, et al. Prevention of VTE in nonorthopedic surgical patients: antithrombotic therapy and prevention of thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. *Chest*. 2012;141(2 Suppl):e227S.