



Ácido tranexâmico no atendimento pré-hospitalar ao trauma

Tranexamic acid in prehospital trauma care

Ácido tranexâmico en la atención prehospitalaria del trauma

Gleison Carlos Arantes Filho¹, Thiago Resende Figueiredo², Larissa Afonso Paiva³, Thaize Prates Ferreira², Lucas Barros Xavier Augusto², Luiz Henrique Nacife Gomes², Ana Carolina de Castro Bahia Daré².

RESUMO

Objetivo: Analisar as evidências científicas sobre a segurança e eficácia na administração do ácido tranexâmico (TXA) no ambiente pré-hospitalar e o impacto de sua utilização na mortalidade das vítimas. **Métodos:** Trata-se de uma revisão integrativa de literatura utilizando a base de dados PubMed Central (PMC), realizada entre Agosto e Dezembro de 2023. Foram considerados artigos publicados entre 2013 e 2022 nos idiomas espanhol, francês, inglês e português. **Resultados:** Ao todo, 5.561 artigos foram encontrados, sendo selecionados 18 para compor a amostra final. Apesar de restritos a pacientes selecionados, a maioria dos artigos evidenciam uma redução na mortalidade e no tempo de permanência hospitalar das vítimas de trauma grave com risco de sangramento e traumatismo cranioencefálico moderado, uma menor taxa de transfusão de hemoderivados durante a internação, mesmo benefício não observado nas vítimas de trauma craniano graves com pontuação na escala de coma de Glasgow menor que 8. **Considerações finais:** O uso do TXA se mostrou efetivo na redução da mortalidade dos pacientes politraumatizados graves com risco de sangramento. O seu uso ainda está restrito a indivíduos com idade superior a 12 anos, tendo seu uso indicado em até 3 horas do trauma, idealmente na primeira hora da injúria, evidenciam alguns estudos.

Palavras-chave: Ácido tranexâmico, Assistência pré-hospitalar, Trauma, Choque hemorrágico.

ABSTRACT

Objective: Analyze the scientific evidence on the safety and efficacy of administering tranexamic acid (TXA) in the pre-hospital environment and the impact of its use on the mortality of victims. **Methods:** This is an integrative literature review using the PubMed Central (PMC) database, carried out between August and December 2023. Articles published between 2013 and 2022 in Spanish, French, English and Portuguese were considered. **Results:** A total of 5,561 articles were found and 18 were selected to make up the final sample. Despite being restricted to selected patients, most of the articles show a reduction in mortality and length of hospital stay for victims of severe trauma with a risk of bleeding and moderate traumatic brain injury, a lower rate of blood product transfusions during hospitalization, the same benefit not observed in victims of severe head trauma with a Glasgow Coma Scale score of less than 8. **Final considerations:** The use of TXA has been shown to be effective in reducing mortality in severe polytraumatized patients at risk of bleeding. Its use is still restricted to individuals over the age of 12, with its use indicated within 3 hours of the trauma, ideally within the first hour of the injury, according to some studies.

Keywords: Tranexamic acid, Prehospital care, Trauma, Hemorrhagic shock.

RESUMEN

Objetivo: Analizar la evidencia científica sobre la seguridad y eficacia de la administración de ácido tranexâmico (TXA) en el entorno prehospitalario y el impacto de su uso en la mortalidad de las víctimas. **Métodos:** Se trata de una revisión bibliográfica integradora utilizando la base de datos PubMed Central (PMC), realizada entre agosto y diciembre de 2023. Se consideraron los artículos publicados entre 2013 y 2022 en español, francés, inglés y portugués. **Resultados:** Se encontraron 5.561 artículos y se seleccionaron

¹ Universidade Federal de Ouro Preto (UFOP), Ouro Preto - MG.

² Faculdade Ciências Médicas de Minas Gerais (FCMMG), Belo Horizonte - MG.

³ Centro Universitário de Belo Horizonte (UniBH), Belo Horizonte - MG.

18 para constituir la muestra final. A pesar de estar restringidos a pacientes seleccionados, la mayoría de los artículos muestran una reducción de la mortalidad y de la duración de la estancia hospitalaria en las víctimas de traumatismos graves con riesgo de hemorragia y traumatismos craneoencefálicos moderados, una menor tasa de transfusión de hemoderivados durante la hospitalización, beneficio que no se observa en las víctimas de traumatismos craneoencefálicos graves con una puntuación inferior a 8 en la escala de coma de Glasgow.

Consideraciones finales: El uso de TXA ha demostrado ser eficaz para reducir la mortalidad en pacientes politraumatizados graves con riesgo de hemorragia. Su uso sigue estando restringido a individuos mayores de 12 años, estando indicado su uso en las 3 horas siguientes al traumatismo, idealmente en la primera hora de la lesión, según algunos estudios.

Palabras clave: Ácido tranexámico, Atención prehospitalaria, Trauma, Choque hemorrágico.

INTRODUÇÃO

A hemorragia exsanguinante é uma das principais causas de morte em vítimas de trauma. A hemorragia traumática pode ser acentuada pela coagulopatia induzida pelo trauma, um estado fisiológico de hiperfibrinólise mediado pela plasmina, consequência da lesão tecidual e que em algumas situações pode desencadear o choque hemorrágico, que está associado a resultados desfavoráveis (GRUEN RL, et al., 2023). Com o estado de hipoperfusão, por conseguinte, há isquemia tecidual generalizada continuada por ativação da resposta da cascata inflamatória, causando dano tecidual e morte celular (NEGAHI A, et al., 2021).

A coexistência de coagulopatia, hipotermia e acidose metabólica determinam o conceito de tríade letal no cenário de exsanguinação. Um novo modelo admite que a hiperglicemia e a hipocalcemia também são marcadores de gravidade desse processo, sumarizando uma pêntade letal. Em pacientes críticos, a perda de componentes do plasma sanguíneo e a transfusão maciça exacerbam o quadro, consumindo as reservas de cálcio ionizado, aumentando a liberação de catecolaminas e deteriorando a homeostase. Adicionalmente, essa disfunção metabólica mediada pela isquemia tecidual também é representada por hiperglicemia, que é fator preditor de mau prognóstico, principalmente, em pacientes vítimas de politrauma grave e com traumatismo cranioencefálico (TCE) (QUINTANA-DÍAZ M, et al., 2022).

A hiperfibrinólise traumática é consequência do aumento do ativador tecidual do plasminogênio (t-PA), que resulta em ativação exacerbada do plasminogênio. O plasminogênio se liga a resíduos de lisina da superfície da fibrina, produzindo a plasmina e resultando na dissolução da fibrina. O ácido tranexâmico (TXA), agente antifibrinolítico e análogo da lisina, inibe competitivamente a ligação do plasminogênio à fibrina, evitando assim a dissolução do coágulo de fibrina (YOSSOF SJM, et al., 2019). A reversão da perda sanguínea e a coagulopatia induzida pelo trauma (hiperfibrinólise) ainda são um desafio no atendimento ao paciente vítima de trauma grave, com consequente impacto na mortalidade. A morte por perda sanguínea ocorre frequentemente nas primeiras horas após a lesão inicial e um terço das mortes ocorrem na assistência pré-hospitalar (DEEB A-P, et al., 2022). Dessa maneira, há uma indubitável necessidade de estratégias de reanimação imediatas e assertivas na primeira hora do atendimento.

As intervenções atualmente fornecidas ainda estão direcionadas ao uso do cristalóide como expansor volêmico pela sua disponibilidade e durabilidade, bem como a transfusão de hemocomponentes, porém o manejo deve objetivar também o tratamento do estado de hipercoagulabilidade e redução da resposta inflamatória conjuntamente com as ações anteriores (NEGAHI A, et al., 2021; DEEB A-P, et al., 2022). Diretrizes atuais incorporaram o TXA nos algoritmos de ressuscitação pré-hospitalar, porém o impacto da combinação de múltiplas estratégias avançadas de reanimação pré-hospitalar ainda não é totalmente claro (DEEB A-P, et al., 2022).

Um método possível para avaliação do risco pré-hospitalar de coagulopatia é o uso do escore Coagulopathy of Severe Trauma (COAST), que contém as seguintes variáveis: aprisionamento em veículo, pressão arterial sistólica inferior a 100 mmHg ou menor que 90 mmHg, temperatura corporal inferior a 35°C ou inferior a 32°C, suspeita de pneumotórax e suspeita de lesão intra-abdominal ou pélvica. O escore varia de 0 a 7 e os indivíduos com COAST igual ou maior que 3 possuem elevado risco para coagulopatia (GRUEN RL, et al., 2023). Diante disso, a identificação do indivíduo predisponente e a administração do TXA no

contexto supracitado parece reduzir o sangramento ao inibir a degradação enzimática dos coágulos sanguíneos de fibrina. Recentemente foram divulgados os resultados de uma nova etapa de estudos relacionados ao uso do TXA no meio hospitalar, o CRASH-3. Este estudo avaliou os efeitos do TXA em pacientes vítimas de TCE. O estudo contou com 12.737 pacientes adultos que foram selecionados no período de 2012-2019 e que apresentassem escala de coma de Glasgow (ECG) menor que 12 ou com presença de sangramento intracraniano evidenciado em exames de imagem e sem evidência de sangramento extracraniano importante.

Os resultados mostraram redução no risco de morte relacionada ao TCE [18,5% vs 19,8%; RR 0,94 (95% IC 0,86 a 1,02)]. Os resultados do ensaio randomizado CRASH-3 demonstraram que a administração precoce (em até 3 horas após a injúria) desse fármaco reduz a mortalidade de pacientes traumatizados com risco de sangramento (THE CRASH-3 TRIAL COLLABORATORS, 2019; THE UK CRASH-4 TRIAL COLLABORATION, 2022). Dessa forma, este artigo tem por objetivo analisar as evidências científicas sobre a segurança e eficácia na administração do TXA no ambiente pré-hospitalar e o impacto de sua utilização na mortalidade das vítimas.

MÉTODOS

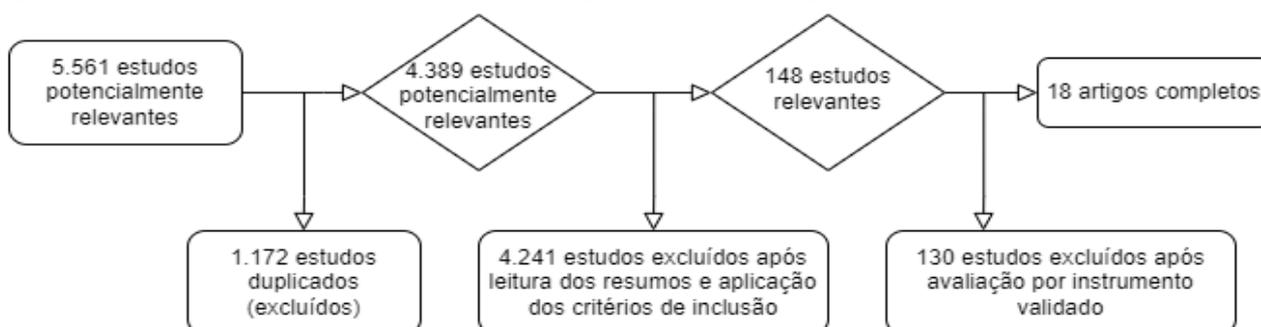
Trata-se de uma revisão integrativa das principais literaturas disponíveis, sendo que para a execução, foi utilizada a questão norteadora da pesquisa: Há evidências científicas sobre segurança e eficácia ao administrar ácido tranexâmico (TXA) ao trauma no ambiente pré-hospitalar? A pesquisa foi realizada entre agosto e dezembro de 2023, por meio de uma pesquisa de artigos científicos indexados na base de dados PubMed Central (PMC), por meio dos seguintes Descritores em Ciências da Saúde (DeCS/MeSH) em combinação com o termo booleano “AND”: “Tranexamic Acid”, “Trauma” e “Prehospital Care”.

Os critérios de inclusão estabelecidos foram: artigos nos idiomas espanhol, francês, inglês e português, publicados no período de 2013 a 2023, que abordavam as temáticas propostas para esta pesquisa e disponibilizados na íntegra. Foram excluídos os artigos duplicados, revisões bibliográficas, disponibilizados na forma de resumo, que não abordavam diretamente a proposta estudada ou que não atendiam aos demais critérios de inclusão.

RESULTADOS

Após a busca nas bases de dados, foram encontrados 5.561 artigos. Destes foram excluídos 1.172 artigos devido à duplicidade e 4.241 por não atenderem aos critérios. Foram selecionados 148 artigos para leitura na íntegra, sendo, então, designados um total de 18 estudos pertinentes à discussão para compor a coletânea, esquematizados no fluxograma da (Figura 1).

Figura 1 - Fluxograma do processo de seleção dos artigos para revisão integrativa.



Fonte: Arantes Filho GC, et al., 2024.

O **Quadro 1** apresenta de maneira resumida os artigos selecionados e os principais resultados encontrados sobre o uso do ácido tranexâmico (TXA) no contexto traumático, além dos autores e ano de publicação dos artigos.

Quadro 1 - Características dos estudos: identificação e principais resultados.

N	Autor e ano	Principais resultados encontrados
A1	Gruen RL, et al. (2023)	A utilização do ácido tranexâmico (TXA) pré-hospitalar, seguida de infusão por 8 horas, em pacientes adultos vítimas de trauma grave e com suspeita de coagulopatia induzida por trauma, não resultou em um maior número de pacientes que sobreviveram, nem favoreceu o resultado funcional em 6 meses dos pacientes que sobreviveram. Desfecho funcional favorável: foi levado em conta como desfecho funcional favorável GOS-E maior ou igual a 5. Nos pacientes que foram submetidos ao TXA, houve desfecho funcional favorável em 307 dos 572 pacientes (53,7%). Já no grupo placebo, esse desfecho foi de 299 de 559 pacientes (53,5%). Mortalidade: no grupo TXA, nas primeiras 24 horas, 64 de 657 pacientes (9,7%) morreram, enquanto no grupo placebo esse número foi de 90 de 640 pacientes (14,1%). Após 28 dias, 113 de 653 pacientes (17,3%) no grupo TXA e 139 de 637 (21,8%) do grupo placebo morreram. Em 6 meses, 123 de 648 pacientes (19,0%) do grupo TXA e 144 de 629 (22,9%) do grupo placebo morreram. O número de eventos adversos graves, incluindo eventos oclusivos vasculares, não diferiu significativamente entre os grupos.
A2	Negahi A, et al. (2021)	Mortalidade: não houve diferença estatisticamente significativa ($p = 0,33$) na taxa de mortalidade entre o grupo de intervenção (TXA) e o grupo de controle (placebo). A taxa de mortalidade no grupo TXA foi de 5,9%, enquanto no grupo placebo foi de 11,8%. Volume de Sangramento: o grupo TXA apresentou uma quantidade significativamente menor de sangramento ($p = 0,03$) em comparação com o grupo placebo. Os valores médios de sangramento foram de 1.000 cc para o grupo TXA e 1.500 cc para o grupo placebo. Consumo de Produtos Sanguíneos: o grupo TXA teve um consumo significativamente menor de produtos sanguíneos, com uma diferença estatisticamente significativa observada no consumo de plaquetas ($p = 0,008$). Tempo de Internação Hospitalar: os pacientes do grupo TXA tiveram um tempo médio de internação hospitalar significativamente mais curto ($p = 0,004$) do que aqueles do grupo Placebo. Eventos Trombóticos: o grupo de intervenção não relatou eventos trombóticos, enquanto o placebo apresentou uma incidência de 11,8%. No entanto, essa diferença não foi estatisticamente significativa ($p = 0,06$).
A3	Mitra B, et al. (2021)	Trata-se de um protocolo que se concentra no uso do TXA como uma intervenção para reduzir hemorragias e melhorar resultados em pacientes traumatizados. Seu principal objetivo é fornecer orientações definitivas para profissionais de saúde sobre a eficácia e segurança do TXA durante a ressuscitação pós-trauma. Destaca ainda a alta taxa de mortalidade em adultos jovens devido a traumas graves, ressaltando a necessidade de tratamentos eficazes. Intervenção do estudo: o grupo recebeu 2 ampolas de 10 mL de 1.000mg de TXA ou cloreto de sódio (NaCl) a 0,9%. No grupo do TXA, houve administração de 1 dose de TXA (ampola de 10 mL de 1.0000 mg de TXA) por via intravenosa em bolus no ambiente pré-hospitalar e na chegada ao pronto-socorro dos hospitais participantes, segunda ampola de 10 mL adicionada a 1 L de NaCl 0,9% e infundida durante 8 horas. O artigo faz referência a pesquisas anteriores, como o estudo CRASH-2, que sugerem o potencial benefício do TXA em casos de hemorragia grave. Ademais, também aponta revisões sistemáticas e lacunas no conhecimento existentes sobre o uso do TXA em pacientes traumatizados. Em última análise, o PATCH-Trauma busca preencher essas lacunas, oferecendo informações valiosas sobre o tratamento de traumas graves com o uso do TXA.
A4	Deeb A-P, et al. (2022)	O estudo objetiva determinar se o recebimento pré-hospitalar de concentrado de hemácias (pRBC), além do TXA, melhora a sobrevivência em pacientes feridos com risco de hemorragia. Mortalidade: ressuscitação volêmica com combinado de pRBC + TXA foi associado com uma redução de 35% do risco relativo na mortalidade em 30 dias, quando comparado com o não uso deles ($p = 0,02$). Nenhum benefício de sobrevivência foi observado na mortalidade em 24 horas para essa mesma associação, porém o concentrado de hemácias, sozinho, foi associado com uma redução de 61% no risco relativo de mortalidade em 24h quando comparado com o não uso de nenhum deles.

N	Autor e ano	Principais resultados encontrados
A5	The CRASH-3 trial collaborators (2019)	Os resultados mostram que o TXA é seguro em pacientes com traumatismo cranioencefálico (TCE) e seu uso em até 3 horas após a lesão traumática reduz a morte relacionada ao TCE. Mortalidade: pacientes tratados em menos de 3 horas da lesão, o risco relacionado à morte por lesão cerebral foi de 18,5% no grupo tratado com TXA, contra 19,8% no grupo placebo. Na análise que exclui pacientes com Escala de Coma de Glasgow (ECG) de 3 ou pupilas não reativas bilateralmente, o risco de morte por lesão cerebral foi 12,5% no grupo TXA e 14% no placebo (485 e 525 eventos; razão de risco [RR] 0,89; intervalo de confiança [CI] de 95% [95% CI 0,80–1,00]). O risco de morte relacionada à lesão encefálica reduziu com o uso do TXA em pacientes com TCE leve a moderado (RR 0,78 [95% CI 0,64–0,95]) mas não em pacientes com lesão grave ($p = 0,030$). O tratamento precoce foi mais efetivo que o tardio em pacientes com lesão leve ou moderada ($p = 0,005$), porém o tempo de início do tratamento não demonstrou efeito claro em pacientes com lesão cerebral grave ($p = 0,73$). Eventos oclusivos vasculares: o risco para eventos oclusivos vasculares foi similar tanto no grupo TXA quanto no placebo (RR 0,98 [0,74–1,28]). Risco de convulsões: se mostrou similar entre os grupos (1,09 [95% CI 0,90–1,33]). Incapacidade: a prevalência entre os sobreviventes foi semelhante entre os grupos.
A6	The UK CRASH-4 trial collaboration (2022)	O estudo piloto demonstrou que o TXA intramuscular foi bem tolerado, com resultados que sugerem que um ensaio maior para avaliar seu efeito em adultos mais velhos com trauma craniano leve é viável. Mortalidade: Dentre os pacientes acompanhados por esse estudo (493), foram acompanhados 483 pacientes, sendo que 54% (261) deles tiveram alta em menos de 24 horas. Do número total de pacientes acompanhados no estudo, 1,4% (7) deles morreram em até 28 dias, por diversas causas, como: lesão cerebral (0,2%), falência múltipla de órgãos (0,4%), infarto do miocárdio (0,2%), pneumonia (0,2%) e outras causas (0,4%). Efeitos adversos: Foram avaliados também os efeitos adversos nos pacientes submetidos ao estudo, tendo sido observada a ocorrência de trombose venosa profunda em 1 paciente (0,2%), infarto do miocárdio em 3 pacientes (0,6%), acidente vascular encefálico em 1 paciente (0,2%), convulsões em 1 paciente (0,2%) e pneumonia em 4 pacientes (0,8%). Grau de dependência para realização de atividades diárias (Índice de Barthel): Dentre os pacientes analisados, 9 deles (1,9%) ficaram totalmente dependentes de terceiros ou morreram, 33 (6,8%) ficaram severamente dependentes, 32 (6,6%) ficaram moderadamente dependentes e 408 (84,5%) ficaram levemente dependentes.
A7	Yussof SJM, et al. (2019)	O estudo destaca critérios pré-hospitalares selecionados e métodos de administração de medicamentos no tratamento de pessoas gravemente feridas determinadas a partir de análise de estudos multicêntricos. Além disso, o estudo enfatiza a importância do uso precoce do TXA no tratamento de pacientes com trauma grave, com base em evidências de sua eficácia em reduzir a mortalidade. Essas diretrizes são propostas com a intenção de melhorar os resultados e reduzir as mortes evitáveis devido ao contexto de trauma na população da Malásia. Mortalidade: CRASH-2: a mortalidade por todas as causas foi reduzida de 16,0% para 14,5%, com um risco relativo (RR) de 0,91 (95% CI 0,85–0,97). O risco de morte causada por sangramento foi reduzido de 5,7% para 4,9% (redução de 0,8%). Ademais, a administração precoce é prudente na redução do risco de morte por hemorragia, já que em até 1 hora após a lesão há redução de risco de 2,4% (RR = 0,68; 95% CI 0,57–0,82). Crianças: dose semelhante a adultos em crianças com 12 anos ou mais. Para menores de 12 anos de idade, a dose de ataque é de 15 mg/kg (máximo 1g) diluída em NaCl 0,9% ou glicose 5% durante 10 minutos. Posteriormente, infusão de manutenção de 2mg/kg/h por 6 horas ou até cessação do sangramento. Apesar das fortes evidências de apoio e recomendações para uso em trauma pediátrico, os autores reconhecem as dificuldades ainda presentes.
A8	Rowell SE, et al. (2020)	Função neurológica favorável em 6 meses: presente em 65% dos pacientes do grupo TXA contra 62% do grupo placebo. Não houve significância estatística para mortalidade em 28 dias entre o grupo TXA e placebo (14% contra 17%; [95% CI -7,9% a 2,1%]; $p = 0,26$). Progressão para hemorragia intracraniana: 16% (grupo TXA) e 20% (placebo), representando um valor $p = 0,16$ (CI 95%: 12,8 a 2,1%).

N	Autor e ano	Principais resultados encontrados
A9	Imach S, et al. (2021)	O uso de TXA pré-hospitalar em pacientes gravemente feridos na Alemanha esteve associado a uma redução no uso de hemoderivados, menos transfusões maciças e uma menor taxa de mortalidade nas primeiras 6 e 12 horas após a admissão. É importante notar que o estudo também destaca a necessidade de considerar a dosagem do TXA e a adequação da administração. Transfusão: pacientes com TXA foram significativamente mais transfundidos ($p = 0,022$), mas necessitam significativamente de menos concentrado de hemácias ($p = 0,001$) e plasma fresco congelado ($p = 0,023$), quando transfundidos. Transfusão maciça: menor no grupo TXA (5,5% contra 7,2%, $p = 0,015$). Mortalidade: semelhante (mortalidade em 30 dias), exceto pela mortalidade precoce nos pacientes com TXA, que apresentaram menor taxa de mortalidade após 6 horas ($p = 0,004$) e 12 horas ($p = 0,045$) após admissão. Eventos tromboembólicos: não foram significativamente diferentes entre os grupos (TXA 6,1% e controle 4,9%, $p = 0,08$).
A10	Kunze-Szikszay N, et al. (2016)	Estudo que investigou por tromboelastometria rotacional (ROTEM) os efeitos do TXA precoce na hiperfibrinólise (HF) durante o atendimento pré-hospitalar. Resultados: 15% dos pacientes apresentaram HF no local do acidente e 7,5% na admissão ao hospital. A administração precoce de TXA ocorreu em média 37 minutos antes da chegada ao hospital, resultando em um melhor funcionamento do sistema de coagulação. No entanto, o TXA não reverteu completamente a HF. A superestimação da gravidade da lesão foi observada no local do acidente. Portanto, o estudo sugere que a administração precoce de TXA é benéfica para pacientes gravemente feridos, prevenindo a hiperfibrinólise e reduzindo o consumo de fibrinogênio, embora não reverta completamente a condição.
A11	Guyette FX, et al. (2020)	A conclusão do estudo foi que o TXA administrado antes da hospitalização não reduziu significativamente a mortalidade de 30 dias em pacientes traumatizados em risco de hemorragia. No entanto, a administração pré-hospitalar de TXA foi considerada segura e associada a benefícios de sobrevivência em grupos específicos de pacientes. Mortalidade: em 30 dias, o grupo que recebeu TXA antes da hospitalização foi de 8,1% e 9,9% no grupo que recebeu o placebo, não sendo estatisticamente significativa (diferença de -1,8%; 95% CI -5,6% a 1,9% [$p = 0,17$]). A análise de regressão de riscos proporcionais de Cox, levando em consideração o local, confirmou que a administração de TXA não resultou em uma redução significativa na mortalidade de 30 dias (razão de risco 0,81; intervalo de confiança de 95%, 0,59–1,11; $p = 0,18$).
A12	Nutbeam T, et al. (2022)	O uso de TXA em pacientes com trauma hemorrágico reduz a mortalidade de forma semelhante em mulheres e homens. Mortalidade: TXA reduziu o risco de morte em mulheres (RR = 0,69 [0,52–0,91]) e em homens (RR = 0,80 [0,71–0,90]), sem heterogeneidade significativa por sexo ($p = 0,34$). A diferença entre os sexos no recebimento de TXA aumentou com a progressão da idade. Tempo: o tempo médio pré-hospitalar foi maior para o sexo feminino (126 minutos) do que para os homens (106 minutos).
A13	Roberts I, et al. (2017)	Não houve variação substancial no enchimento capilar de acordo com o tempo de tratamento. No entanto, a proporção dos pacientes com trauma contuso, TCE e a pressão arterial sistólica média aumentaram à medida que o tempo de início do tratamento aumentou. A média da Escala de Coma de Glasgow diminuiu à medida que o tempo até o tratamento aumentou. Análises restritas a pacientes com trauma contuso, aqueles sem TCE e aqueles com pressão arterial sistólica <100 mmHg mostraram que estas características não explicaram o efeito do tratamento dependente do tempo. Em uma análise multivariável, a interação com o tempo até o tratamento permaneceu altamente significativo ($p < 0,0001$). Análises de subgrupos separados que examinam como os benefícios do tratamento precoce com TXA e os danos do tratamento tardio com TXA variam de acordo com a pressão arterial sistólica (≤ 75 , 76–89, >89 mmHg); ECG (grave 3–8, moderado 9–12, leve 13–15); e o tipo de lesão (penetrante versus contundente) não mostraram diferença significativa. Sangramento: entre os pacientes com trauma contuso, o tratamento iniciado dentro de uma hora após a lesão reduziu o risco de morte por sangramento (RR = 0,68; IC 95% 0,53 a 0,87), assim como o tratamento iniciado entre 1 e 3 horas (RR = 0,76; CI 95% 0,59 a 0,99), enquanto o tratamento além de 3 horas aumentou o risco de morte por sangramento (RR = 1,48; CI 95% 1,12 a 1,96).

N	Autor e ano	Principais resultados encontrados
A14	Dixon AL, et al. (2020)	Análise do D-dímero: análises Post-hoc revelaram que os níveis de D-dímero foram significativamente menores em 6 horas nos pacientes que receberam TXA do que aqueles que receberam placebo ($p < 0,001$). Entretanto, não houve diferença significativa nos níveis de D-dímero entre os que receberam TXA em um único bolus ou que receberam dose de manutenção ($p = 0,85$) em 6 horas. Análise da plasmina antiplasmina (PAP): as concentrações de PAP foram significativamente menores em que foi aplicado TXA em comparação com os que receberam placebo ($p < 0,001$). Não houve diferença na concentração de PAP na admissão ou 6 horas após entre os pacientes tratados com TXA, seja com bolus ou manutenção ($p = 0,03$ na admissão; $p = 0,40$ em 6 horas). Não houve diferença na concentração de PAP em 6 horas em pacientes que receberam TXA em bolus em comparação com os que receberam placebo ($p = 0,05$). Houve diferença significativa na concentração de PAP em pacientes que receberam TXA em manutenção em relação aos que receberam placebo ($p < 0,01$).
A15	Stein P, et al. (2017)	Administração de TXA: a administração precoce de TXA no ambiente pré-hospitalar levou à estabilização do coágulo, disponibilidade de fibrinogênio funcional e redução da atividade fibrinolítica, como evidenciado por uma menor elevação nos níveis de D-dímero de pacientes tratados com TXA em comparação com um grupo de controle. Benefício em pacientes de baixa gravidade: o estudo sugeriu que mesmo pacientes com baixo escore de gravidade de lesão (ISS) apresentaram redução nos níveis de fibrinogênio funcional após o trauma, e essa redução foi atenuada pela administração de TXA. Isso pode ser benéfico para pacientes mesmo com lesões aparentemente menos graves. Dúvidas sobre o uso direcionado de TXA: o estudo questionou a noção de que o TXA deve ser administrado somente após a confirmação de hiperfibrinólise por meio de dispositivos de ponto de atendimento (POC). Algumas publicações sugerem que o TXA pode não beneficiar pacientes com um fenótipo de parada de fibrinólise, e o estudo discorda dessa ideia, indicando que a administração "cega" de TXA no ambiente pré-hospitalar pode ser razoável.
A16	Neeki MM, et al. (2018)	Os resultados deste estudo sugerem que a administração de TXA não aumenta a incidência de eventos tromboembólicos, eventos de infarto do miocárdio ou eventos neurológicos em pacientes com sinais de choque hemorrágico traumático. O estudo também destacou a importância do uso do TXA em pacientes gravemente feridos, especialmente aqueles com alto ISS. Mortalidade: a redução foi observada aos 28 dias no grupo TXA em comparação ao grupo controle (3,6% contra 8,3%, respectivamente). Transfusão: o grupo que recebeu TXA necessitou de menos unidades de hemoderivados transfundidos. Internação hospitalar: o grupo TXA teve menor tempo de permanência hospitalar (mediana de 4 contra 8 dias com CI 95% [2,28 a 5,73]) e menor tempo de permanência na UTI (mediana de 3 dias).
A17	Williams J, et al. (2022)	Nessa análise de caso base, o TXA foi associado com um aumento da relação custo-efetividade de £4885 por QALY ganho. Entretanto, o aumento dessa custo-efetividade dependeu de inúmeros fatores durante o tratamento. A razão de risco de mortalidade por todas as causas dos pacientes TXA e os desfechos funcionais de pacientes pós TCE tiveram o maior impacto no desfecho de custo-efetividade. Existe um alto grau de incerteza na custo-efetividade do uso de TXA para pacientes adultos vítimas de TCE, o que significa que há necessidade de mais estudos que analisem essa relação econômica tanto na Inglaterra, quanto no mundo.
A18	Roberts I, et al. (2021)	Mortalidade: reduzida em pacientes com lesão encefálica leve ou moderada e o mesmo não se confirmou em lesões graves. Tratamento precoce: é mais assertivo em pacientes com lesão leve ou moderada e não demonstra efeitos claros em pacientes com lesão cerebral grave. Custo-efetividade: TXA possui alto custo-efetividade em pacientes com lesão cerebral leve ou moderada (£4288 por ano de vida ganho, ajustado pela qualidade).

Fonte: Arantes Filho GC, et al., 2024.

DISCUSSÃO

O uso do ácido tranexâmico (TXA) no atendimento ao paciente vítima do trauma se mostrou efetivo na redução na mortalidade dos pacientes traumatizados. Entretanto, é necessário se atentar para algumas questões, como o tempo de administração, que deve ser menor que 3 horas após o trauma, idade maior que 12 anos (ainda não há estudos que comprovem benefício em menores de 1 anos de idade) e história de hipersensibilidade ao TXA (YUSSOF SJM, et al., 2019). Para avançar na compreensão dessa questão, são necessários estudos adicionais.

Ensaio clínico randomizado com amostras maiores e grupos de pacientes estratificados podem fornecer evidências mais robustas. Além disso, a análise de subgrupos de pacientes com características específicas, como idade, sexo e mecanismo do trauma, pode ajudar a identificar situações em que a administração de TXA pode ser mais benéfica.

Entre os 18 artigos selecionados para abordagem neste estudo, 10 apontaram para uma tendência positiva e viável na aplicação durante o atendimento inicial com TXA, 4 estudos demonstraram não efetividade e contraposições e 2 artigos não definiram claramente se houve mudança no desfecho primário e mortalidade. Os demais artigos abordam temáticas como a análise do custo-efetividade por QALY ganho ao administrar essa droga e observação da aplicação do TXA precoce na hiperfibrinólise vista por tromboelastometria rotacional (ROTEM).

A descrição da dose, quando referido, aponta para 1g intravenoso em bolus pré-hospitalar (aplicada dentro de 2 a 3 horas após a lesão) seguida por infusão de 1g durante um período de 8 horas. Apesar disso, é importante salientarmos que algumas abordagens foram realizadas em grupos de pacientes específicos como os que sofreram TCE e possuíam pressão arterial sistólica maior ou igual a 90 mmHg ou traumatismo grave.

Apenas 3 artigos incluíram os casos de TCE leve ou reatividade pupilar bilateral como amostra. Além do supracitado, Williams J, et al. (2022) relata que a posologia para crianças com 12 anos ou mais é semelhante a adultos e para menores de 12 anos, deve-se realizar diluição em NaCl 0,9% ou glicose 5% com dose de ataque de 15 mg/kg por 10 minutos. Apenas esse estudo citou abordagem pediátrica e, apesar de fortes evidências favoráveis, ainda permanecem as dificuldades de manejo nas crianças vítimas de trauma.

Em situações de choque hemorrágico, o estudo CRASH-3 demonstrou que a administração do TXA em até 1 hora da injúria, reduz em 30 dias a mortalidade relacionada ao evento hemorrágico em comparação aos grupos que receberam placebo. Nos eventos de TCE leves e moderados, houve redução da mortalidade, quando da administração em até 3 horas do evento traumático, porém não foi observado efeito positivo em pacientes que sofreram TCE grave.

Foi observada uma relação direta entre o tempo de início do tratamento (máximo de 3 horas após a lesão) e a taxa de sucesso da terapia com o TXA, o que corrobora com a hipótese de que o TXA parece reduzir a hemorragia intracraniana, sendo que o tratamento realizado com mais de 3 horas após o trauma faz aumentar o risco de morte por sangramento (ROBERTS I, et al., 2017).

Além disso, não foram observados efeitos adversos como trombose venosa profunda, tromboembolismo pulmonar ou acidente vascular encefálico em pacientes sobreviventes com relevância estatística (THE CRASH-3 TRIAL COLLABORATORS, 2019).

Consoante a isso, um estudo prospectivo e multicêntrico investigou os efeitos da administração precoce TXA em pacientes vítimas de trauma grave, comparando tempo de administração no local do acidente e no centro de tratamento definitivo, em comparação com um estudo anterior sem o uso de TXA.

Com a administração precoce de 1g de TXA intravenoso no local do acidente, observou-se uma estabilização do coágulo e uma redução da atividade fibrinolítica, resultando na redução da acumulação de produtos de degradação da fibrina, especialmente dímeros D. Esses achados destacam a importância do TXA na estabilização do coágulo e sugerem benefícios na redução da fibrinólise em pacientes vítimas de trauma grave com risco de sangramento, apontando para possíveis implicações de sua administração no atendimento pré-hospitalar de emergência (STEINP, et al., 2018).

Adicionalmente, em um outro estudo, considerou-se a utilização pré-hospitalar de TXA em pacientes com choque hemorrágico traumático, visando avaliar o impacto do TXA nas taxas de sobrevivência. O estudo foi baseado em uma coorte prospectiva e observacional com comparação retrospectiva e apontou uma redução na mortalidade dos pacientes em 28 dias, associada ao uso do TXA no ambiente pré-hospitalar.

Além disso, não foram observados aumentos significativos no tempo de internação hospitalar ou em unidades de terapia intensiva (UTI), nem um aumento na incidência de eventos tromboembólicos após a administração de TXA.

Desse modo, foi evidenciado que até 15% dos pacientes traumáticos podem estar em estado de hiperfibrinólise no local do trauma, podendo chegar a mais da metade na chegada ao hospital. Essas coagulopatias geralmente começam minutos após a lesão e podem piorar durante o transporte até o centro de tratamento definitivo. Esse processo pode comprometer a integridade do coágulo e resultar em aumento da hemorragia e conseqüente elevação da mortalidade. O estudo mostrou ainda uma média menor na necessidade de transfusão de bolsas de sangue no grupo que recebeu TXA (3 unidades vs 8 unidades, $p = 0,01$).

No entanto, o TXA parece exercer um efeito além de 24 horas, período em que o risco de sangramento está sensivelmente menor. Isso pode ser resultado dos efeitos anti-inflamatórios do TXA, que atuam na redução do plasminogênio, diminuindo o efeito pró-inflamatório da plasmina. Pacientes politraumatizados em comparação com grupos de trauma isolados parecem se beneficiar mais do TXA devido à maior incidência de coagulopatias agudas (NEEKI MM, et al., 2018).

Em outro estudo, demonstrou-se que a administração precoce de TXA fora do hospital pode melhorar os desfechos em pacientes com lesão cerebral traumática moderada a grave (Rowell SE, et al., 2020). Em contraposição, é crucial notar os achados do estudo CRASH-3, no qual esse benefício não foi observado em pacientes com TCE grave (THE CRASH-3 TRIAL COLLABORATORS, 2019).

Essa discrepância nos resultados sugere que os efeitos do TXA podem ser dependentes da gravidade da lesão e a administração indiscriminada em pacientes com TCE grave pode não ser benéfica e parece estar relacionada com maior taxa de mortalidade em pacientes com pontuação menor ou igual a 8 na Escala de Coma de Glasgow. Tal fato implica na necessidade de um uso cauteloso do TXA no contexto pré-hospitalar, além de investigações adicionais para determinar a generalização desses resultados, a segurança a longo prazo e a otimização das diretrizes clínicas (BOSSERS SM, et al., 2020).

Apesar das dificuldades de reposição de hemoderivados no atendimento pré-hospitalar, de acordo com Deeb A-P, et al. (2022), a combinação de hemácias e TXA na ressuscitação pré-hospitalar de pacientes vítimas de trauma e com risco de choque hemorrágico diminuiu notavelmente a mortalidade em 30 dias nesses pacientes. Além disso, a administração do TXA também foi relacionada com a diminuição da necessidade de transfusões e, quando necessárias, foi relatado também a redução das unidades de hemácias. Além disso, foi notado que a taxa de mortalidade precoce (após 6 e 12 horas do trauma) foi significativamente menor nos pacientes em que o TXA foi utilizado, além do número de mortes por hemorragia também ter diminuído relevantemente nesse mesmo grupo, quando comparado ao grupo controle (IMACH S, et al., 2021). Apesar das dificuldades encontradas para a utilização de hemoderivados concomitantemente ao TXA no atendimento pré-hospitalar, o seu uso é seguro e recomendado, com diminuição da taxa de mortalidade imediata dos pacientes.

É válido ressaltar que deve ser considerada a administração de TXA a qualquer paciente que atenda aos critérios para infusão de hemácias no atendimento pré-hospitalar, visto que a associação dessas duas terapêuticas demonstrou benefícios em relação à mortalidade a curto prazo. Entretanto, são necessários mais estudos capazes de elucidar os mecanismos dessa terapia, para que seja indicada com mais precisão, otimizando cada vez mais a sua utilização no contexto pré-hospitalar (DEEB A-P, et al., 2022). Em contrapartida, segundo Kunze-Szikszay N, et al. (2016), seu uso ainda no contexto pré-internação é seguro para pacientes com múltiplas lesões traumáticas, com redução significativa na hiperfibrinólise após a administração de TXA. É importante observar que, embora a administração de TXA tenha reduzido a

hiperfibrinólise, não foram observadas diferenças significativas nos parâmetros de coagulação antes e depois do tratamento. Isso pode indicar que a ação do TXA se concentra na redução da hiperfibrinólise sem afetar outros aspectos da coagulação. Para melhor esclarecimento, essa é uma questão que pode necessitar de investigações adicionais em estudos mais robustos e potentes.

Em um estudo autorado por Guyette FX, et al. (2020), o uso do TXA não diminui a mortalidade em 30 dias dos pacientes, apesar de também não existirem efeitos colaterais ou desfechos negativos associados ao uso do medicamento. Não obstante, análises pós-hoc encontraram que a administração de TXA na fase pré-hospitalar estava associada a uma redução significativa na mortalidade em 30 dias em determinados subgrupos de pacientes, especialmente quando administrada dentro de uma hora após a lesão. Ademais, um achado importante foi que pacientes em estado de choque hemorrágico grave, definido por uma pressão arterial sistólica abaixo de 70 mm Hg, que receberam TXA apresentaram uma redução significativa na mortalidade em 30 dias em comparação àqueles que receberam placebo.

Testes viscoelásticos do sangue, como tromboelastograma (TEG) e ROTEM, são utilizados na identificação de pacientes traumatizados que apresentam desregulação do sistema fibrinolítico e têm sido úteis para orientação e condução da ressuscitação de hemocomponentes, bem como a administração de terapia antifibrinolítica, o que inclui o ácido tranexâmico. Estudos experimentais recentes mostram que o ácido tranexâmico é capaz de estimular a ativação do plasminogênio, através do ativador do plasminogênio uroquinase (uPA), caso seja administrado em até 8 horas depois da lesão. Isso nos ajuda a compreender o porquê da perda de eficiência da administração do TXA, quando administrado após um grande intervalo de tempo da lesão (DIXON AL, et al., 2020).

Ademais, pacientes com TCE moderado a grave não demonstraram discrepância nos valores de TEG, o que inclui o LY30, na entrada ao pronto-socorro após administração pré-hospitalar de ácido tranexâmico ou placebo. Todavia, segundo Dixon AL, et al. (2020), a população supracitada de pacientes exibe inibição da fibrinólise após o tratamento com TXA, o que pode ser notado pela redução dos níveis do produto de divisão da fibrina, do dímero D e do complexo plasmina-antiplasmina (um bom marcador em substituição aos níveis de plasmina circulante).

Tal cenário pode ser explicado, tendo em vista que o dímero D e o complexo plasmina-antiplasmina podem ter circulado na falta de fibrinólise em curso, haja vista os seus relativamente prolongados tempos de meia-vida. De forma alternativa, é plausível inferir que o TEG não tenha sido sensível o suficiente na detecção de discrepâncias na fibrinólise. Tal teoria é fundada na literatura recente, a qual demonstrou que as referências de lise dos testes hemostáticos viscoelásticos não são suficientemente sensíveis para identificar fibrinólise, que seja clinicamente significativa, em pacientes traumatizados (DIXON AL, et al., 2020).

Outro ponto a ser destacado é o papel da plasmina, para além da coagulação, como relevante mediador da inflamação. Dessa forma, um mecanismo pelo qual o TXA pode impactar a sobrevida, pode estar relacionada à redução nos níveis de plasmina. É possível hipotetizar também que não existem alterações significativas em outros marcadores de coagulação, como tempo de tromboplastina parcial ativada, tempo de protrombina, razão normalizada internacional, trombina-antitrombina, ativador de plasminogênio tecidual e inibidor do ativador do plasminogênio 1. Além disso, conforme a literatura, é notável os benefícios do TXA em relação à inflamação após isquemia e reperfusão (DIXON AL, et al., 2020).

Também, é possível inferir que um método alternativo de ação do TXA estaria associado ao seu efeito no glicocálix endotelial. O glicocálix endotelial compreende uma rede intraluminal de proteoglicanos e glicoproteínas ligados à membrana, ou seja, uma camada gelatinosa rica em carboidratos que reveste os vasos internamente, sendo, portanto, uma porção relevante da barreira vascular. Ademais, já houve descrições de eliminação e ruptura do glicocálice endotelial após o trauma grave. In vitro, as análises inferem que, ao administrar precocemente TXA, há estabilização do glicocálice endotelial, por conseguinte, prevenção da migração transendotelial de fluidos e, logo, a associação desse fármaco na redução potencial do edema cerebral. Tal descoberta fortalece a afirmação de que a administração precoce de ácido tranexâmico sucede na preservação da integridade endotelial da vasculatura (DIXON AL, et al., 2020).

Em termos de mortalidade, a administração de TXA em pacientes com trauma grave e risco de sangramento não demonstrou diferenças significativas entre homens e mulheres. Tal fato sugere que, quando administrado apropriadamente, o TXA beneficia ambos os sexos de maneira semelhante em termos de sobrevivência. No entanto, uma descoberta que chama atenção é que as mulheres eram menos propensas a receber TXA em comparação com os homens, essa disparidade no tratamento entre mulheres e homens foi observada em todas as faixas etárias, sendo maior em mulheres idosas e com menor risco. (NUTBEAM T, et al., 2022). Essa disparidade na administração do TXA pode ser atribuída a vários fatores, como o subdiagnóstico de sangramento grave em mulheres e a preocupação com os potenciais efeitos colaterais em grávidas.

Essas preocupações devem ser abordadas por meio de orientações claras e educação para os profissionais de saúde, a fim de garantir que a administração do TXA seja baseada em critérios clínicos e não em suposições de gênero, exigindo trabalhos mais robustos para consolidação desses resultados (ROBERTS I, et al., 2021).

CONSIDERAÇÕES FINAIS

O uso do TXA no ambiente pré-hospitalar é uma droga segura e demonstrou ser eficaz na redução da mortalidade dos pacientes traumatizados, mesmo esse benefício não sendo observado em pacientes com TCE grave. Somado a isso, os trabalhos evidenciaram uma redução da necessidade de uso de hemoderivados transfundidos e menor tempo de internação hospitalar na UTI, sem aumento nos eventos tromboembólicos. Por fim, ensaios futuros com potência adequada podem ser necessários em grupos especiais, como menores que 12 anos de idade ou população pediátrica, bem como fatores relacionados à associação de tratamentos para ressuscitação, como o uso concomitante de hemoderivados e seus benefícios em relação à mortalidade e desfechos em vítimas traumatizadas com choque hemorrágico.

REFERÊNCIAS

1. BOSSERS SM, et al. Association Between Prehospital Tranexamic Acid Administration and Outcomes of Severe Traumatic Brain Injury. *JAMA Neurology* 2020; 78(3): 338–345.
2. DEEB A-P, et al. Prehospital synergy: Tranexamic acid and blood transfusion in patients at risk for hemorrhage. *J Trauma Acute Care Surg* 2022; 93(1): 52–58.
3. DIXON AL, et al. TXA Administration in the Field Does Not Affect Admission TEG after Traumatic Brain Injury. *J Trauma Acute Care Surg* 2020; 89(5): 900–907.
4. GRUEN RL, et al. Prehospital Tranexamic Acid for Severe Trauma. *N Engl J Med* 2023; 389(2): 127–136.
5. GUYETTE FX, et al. Tranexamic Acid During Prehospital Transport in Patients at Risk for Hemorrhage After Injury: A Double-blind, Placebo-Controlled, Randomized Clinical Trial. *JAMA Surgery* 2020; 156(1): 11–20.
6. IMACH S, et al. The impact of prehospital tranexamic acid on mortality and transfusion requirements: match-pair analysis from the nationwide German TraumaRegister DGU®. *Crit Care* 2021; 25(1): 277.
7. KUNZE-SZIKSZAY N, et al. The pre-hospital administration of tranexamic acid to patients with multiple injuries and its effects on rotational thrombelastometry: a prospective observational study in pre-hospital emergency medicine. *Scandinavian Journal of Trauma, Resuscitation and Emergency Medicine* 2016; 24(1): 122.
8. MITRA B, et al. Protocol for a multicentre prehospital randomised controlled trial investigating tranexamic acid in severe trauma: the PATCH-Trauma trial. *BMJ Open* 2021; 11(3): e046522.
9. NEGAHI A, et al. The effect of early tranexamic acid on bleeding, blood product consumption, mortality and length of hospital stay in trauma cases with hemorrhagic shock: a randomized clinical trial. *J Prev Med Hyg* 2021; 62 (4): E958–E965.
10. NEEKI MM, et al. Tranexamic Acid in Civilian Trauma Care in the California Prehospital Antifibrinolytic Therapy Study. *Western Journal of Emergency Medicine* 2018; 19(6): 977–986.

11. NUTBEAM T, et al. Use of tranexamic acid in major trauma: a sex-disaggregated analysis of the Clinical Randomisation of an Antifibrinolytic in Significant Haemorrhage (CRASH-2 and CRASH-3) trials and UK trauma registry (Trauma and Audit Research Network) data. *British Journal of Anaesthesia* 2022; 129: 191–199.
12. QUINTANA-DÍAZ M, et al. Advancing in the understanding of coagulopathy during hemorrhagic shock: From the triad to the deadly pentad 2022; 50(4): 1–8.
13. ROBERTS I, et al. Tranexamic acid in bleeding trauma patients: an exploration of benefits and harms. *Trials* 2017; 18(1): 48.
14. ROBERTS I, et al. Tranexamic acid to reduce head injury death in people with traumatic brain injury: the CRASH-3 international RCT. *Health Technology Assessment* 2021; 25(26):1–76.
15. ROWELL SE, et al. Effect of Out-of-Hospital Tranexamic Acid vs Placebo on 6-Month Functional Neurologic Outcomes in Patients With Moderate or Severe Traumatic Brain Injury. *JAMA* 2020; 324(10): 961–974.
16. STEIN P, et al. The Impact of Prehospital Tranexamic Acid on Blood Coagulation in Trauma Patients. *Anesthesia and Analgesia* 2018; 126(2): 522–529.
17. THE CRASH-3 TRIAL COLLABORATORS. Effects of tranexamic acid on death, disability, vascular occlusive events and other morbidities in patients with acute traumatic brain injury (CRASH-3): a randomised, placebo-controlled trial. *Lancet* 2019; 394(10210): 1713–1723.
18. THE UK CRASH-4 TRIAL COLLABORATION. Intramuscular tranexamic acid for symptomatic mild traumatic brain injury in older adults: a pilot randomised, placebo-controlled trial (The CRASH-4 trial pilot phase). 2022.
19. WILLIAMS J, et al. A cost-effectiveness and value of information analysis to inform future research of tranexamic acid for older adults experiencing mild traumatic brain injury. *Trials* 2022; 23(1): 370.
20. YUSSOF SJM, et al. Administration of tranexamic acid for victims of severe trauma within pre-hospital care ambulance services (PHCAS) in Malaysia. *Med J Malaysia* 2019; 74(4): 300–306.