

Efeitos do ácido tranexâmico na morte, incapacidade, eventos oclusivos vasculares e outras morbidades em pacientes com lesão cerebral traumática aguda (CRASH-3): um ensaio randomizado e controlado por placebo

*O CRASH-3 colaboradores do teste**

Resumo

Fundo O ácido tranexâmico reduz o sangramento cirúrgico e diminui a mortalidade em pacientes com sangramento extracraniano traumático. O sangramento intracraniano é comum após traumatismo cranioencefálico (TCE) e pode causar hérnia cerebral e morte. Nosso objetivo foi avaliar os efeitos do ácido tranexâmico em pacientes com TCE.

Métodos Este ensaio randomizado e controlado por placebo foi realizado em 175 hospitais em 29 países. Adultos com TCE que estavam dentro de 3 horas após a lesão, tinham uma pontuação na Escala de Coma de Glasgow (ECG) de 12 ou menos ou qualquer sangramento intracraniano na tomografia computadorizada e nenhum sangramento extracraniano importante eram elegíveis. A janela de tempo para elegibilidade era originalmente de 8 horas, mas em 2016 o protocolo foi alterado para limitar o recrutamento de pacientes dentro de 3 horas após a lesão. Esta alteração foi ocultada dos dados do ensaio, em resposta a evidências externas que sugerem que é improvável que o tratamento tardio seja eficaz. Distribuímos aleatoriamente (1:1) pacientes para receber ácido tranexâmico (dose de ataque de 1 g durante 10 minutos e depois infusão de 1 g durante 8 horas) ou placebo correspondente. Os pacientes foram designados selecionando um pacote de tratamento numerado de uma caixa contendo oito pacotes idênticos, exceto pelo número do pacote. Pacientes, cuidadores, e aqueles que avaliaram os resultados foram mascarados para a alocação. O desfecho primário foi morte relacionada a traumatismo cranioencefálico no hospital dentro de 28 dias após a lesão em pacientes tratados dentro de 3 horas após a lesão. Pré-especificamos uma análise de sensibilidade que excluiu pacientes com pontuação ECG de 3 e aqueles com pupilas bilaterais não reativas no início do estudo. Todas as análises foram feitas por intenção de tratar. Este ensaio foi registrado no ISRCTN (ISRCTN15088122), ClinicalTrials.gov (NCT01402882), EudraCT (2011-003669-14) e no Pan African Clinical Trial Registry (PACTR20121000441277). Pré-especificamos uma análise de sensibilidade que excluiu pacientes com pontuação ECG de 3 e aqueles com pupilas bilaterais não reativas no início do estudo. Todas as análises foram feitas por intenção de tratar. Este ensaio foi registrado no ISRCTN (ISRCTN15088122), ClinicalTrials.gov (NCT01402882), EudraCT (2011-003669-14) e no Pan African Clinical Trial Registry (PACTR20121000441277).

Resultados Entre 20 de julho de 2012 e 31 de janeiro de 2019, alocamos aleatoriamente 12.737 pacientes com TCE para receber ácido tranexâmico (6.406 [50,3%] ou placebo [6.331 [49,7%], dos quais 9.202 (72,2 %) pacientes foram tratados dentro de 3 horas após a lesão. Entre os pacientes tratados dentro de 3 horas após a lesão, o risco de morte relacionada a traumatismo cranioencefálico foi de 18,5% no grupo de ácido tranexâmico versus 19,8% no grupo de placebo (855 *contra* 892 eventos; razão de risco [RR] 0,94 [IC 95% 0,86–1,02]). Na análise de sensibilidade pré-especificada que excluiu pacientes com pontuação ECG de 3 ou pupilas não reativas bilaterais no início do estudo, o risco de morte relacionada a traumatismo cranioencefálico foi de 12,5% no grupo do ácido tranexâmico versus 14,0% no grupo do placebo (485 *contra* 525 eventos; RR 0,89 [IC 95% 0,80–1,00]). O risco de morte relacionada com traumatismo cranioencefálico foi reduzido com ácido tranexâmico em pacientes com traumatismo cranioencefálico leve a moderado (RR 0,78 [IC 95% 0,64–0,95]), mas não em pacientes com traumatismo cranioencefálico grave (0,99 [IC 95% 0,91–1,07]; valor de p para heterogeneidade 0,030). O tratamento precoce foi mais eficaz do que o tratamento posterior em pacientes com traumatismo cranioencefálico leve e moderado (p = 0,005), mas o tempo de tratamento não teve efeito óbvio em pacientes com traumatismo cranioencefálico grave (p = 0,73). O risco de eventos oclusivos vasculares foi semelhante nos grupos de ácido tranexâmico e placebo (RR 0,98 (0,74–1,28). O risco de convulsões também foi semelhante entre os grupos (1,09 [IC 95% 0,90–1,33]).

Interpretação Nossos resultados mostram que o ácido tranexâmico é seguro em pacientes com TCE e que o tratamento dentro de 3 horas após a lesão reduz a morte relacionada ao traumatismo cranioencefálico. Os pacientes devem ser tratados o mais rápido possível após a lesão.

Financiamento Instituto Nacional de Pesquisa em Saúde, Avaliação de Tecnologia em Saúde, JP Moulton Charitable Trust, Departamento de Saúde e Assistência Social, Departamento de Desenvolvimento Internacional, Fundo de Pesquisa de Desafios Globais, Conselho de Pesquisa Médica e Wellcome Trust (esquema conjunto de ensaios globais de saúde).

direito autoral © 2019 O(s) Autor(es). Publicado pela Elsevier Ltd. Este é um artigo de acesso aberto sob a licença CC BY 4.0.

Introdução

Todos os anos, em todo o mundo, ocorrem mais de 60 milhões de novos casos de traumatismo cranioencefálico (TCE).¹ Os acidentes de trânsito e as quedas são as principais causas e a incidência está aumentando.² Sangramento intracraniano é comum

complicação do TCE e aumenta o risco de morte e incapacidade.² Embora o sangramento possa começar no momento do impacto, muitas vezes continua por várias horas após a lesão.^{3,4} O sangramento intracraniano contínuo pode causar aumento da pressão intracraniana, hérnia cerebral e morte.



Lanceta 2019; 394: 1713–23

Publicados On-line
14 de outubro de 2019
[https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(19\)32233-0](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(19)32233-0)

Ver Comentepágina 1687

*Membros listados no final do artigo
Para a tradução árabe do resumo, consulte On-line para o apêndice 1

Para a tradução chinesa do resumo, consulte On-line para o apêndice 2

Para a tradução francesa do resumo, ver On-line para o apêndice 3

Para a tradução do resumo para o hindi, consulte On-line para o apêndice 4

Para a tradução japonesa do resumo, consulte On-line para o apêndice 5

Para a tradução espanhola do resumo, ver On-line para o apêndice 6

Para a tradução do resumo em urdu, consulte On-line para o apêndice 7

Correspondência para:
Unidade de Ensaios Clínicos, Escola de Higiene e Medicina Tropical de Londres, Londres WC1E 7HT, Reino Unido
crash@lshtm.ac.uk

Pesquisa em contexto

Evidências antes deste estudo

As evidências do estudo CRASH-2 de que a administração de ácido tranexâmico dentro de 3 horas após a lesão reduz a morte em pacientes com sangramento extracraniano traumático levantaram a possibilidade de que o ácido tranexâmico possa reduzir a morte por sangramento intracraniano traumático. O sangramento intracraniano é comum após traumatismo craniocéfálico (TCE) e aumenta a morte e a incapacidade relacionadas ao traumatismo craniocéfálico. Antes do ensaio CRASH-3, fizemos uma busca sistemática de todos os ensaios randomizados de ácido tranexâmico em lesões traumáticas agudas. Pesquisamos PubMed, Science Citation Index, National Research Register, Zetoc, SIGLE, Global Health, LILACS, Current Controlled Trials, Cochrane Injuries Group Specialized Register, CENTRAL, MEDLINE e Embase para todas as publicações até 15 de julho de 2010. Detalhes de nossa pesquisa foram publicadas anteriormente. Encontramos dois pequenos ensaios randomizados de ácido tranexâmico em traumatismo craniocéfálico com um total de 510 pacientes. A meta-análise dos dois ensaios mostrou uma redução estatisticamente significativa na morte com ácido tranexâmico. No entanto, dado o pequeno tamanho dos ensaios, consideramos esta evidência geradora de hipóteses, necessitando de confirmação em ensaios randomizados maiores.

Valor acrescentado deste estudo

Nosso estudo descobriu que o risco de morte por traumatismo craniocéfálico foi reduzido em pacientes tratados com ácido tranexâmico, particularmente

quando foram excluídos pacientes com pontuação 3 na Escala de Coma de Glasgow e aqueles com pupilas bilaterais não reativas no início do estudo. Não encontramos nenhuma evidência de qualquer aumento na incapacidade entre os sobreviventes. O risco de eventos oclusivos vasculares foi semelhante nos grupos de ácido tranexâmico e placebo.

Implicações de todas as evidências disponíveis

Em 30 de agosto de 2019, uma pesquisa atualizada de ensaios randomizados sobre a administração precoce de ácido tranexâmico em pacientes com lesão cerebral traumática identificou um ensaio randomizado além do ensaio CRASH-3. Este estudo foi um ensaio randomizado de ácido tranexâmico pré-hospitalar em 967 pacientes com lesão cerebral traumática. A dose de ácido tranexâmico foi a mesma do ensaio CRASH-3 e os pacientes com pontuação 3 na ECG e aqueles com pupilas não reativas no início do estudo também foram excluídos. Quando os dois ensaios foram agrupados, encontramos uma redução na morte relacionada com traumatismo craniocéfálico com ácido tranexâmico e nenhuma evidência de um risco aumentado de eventos oclusivos vasculares ou convulsões. A combinação dos resultados de todos os ensaios randomizados disponíveis mostra uma redução na morte relacionada com traumatismo craniocéfálico em pacientes tratados com ácido tranexâmico.

O ácido tranexâmico reduz o sangramento ao inibir a degradação enzimática dos coágulos sanguíneos de fibrina (fibrinólise). O ensaio CRASH-2^{5,6} mostraram que em pacientes com trauma com sangramento extracraniano importante, a administração precoce (dentro de 3 horas após a lesão) de ácido tranexâmico reduz as mortes por sangramento em um terço. Análises subsequentes mostraram que mesmo um pequeno atraso no tratamento reduz o benefício da administração de ácido tranexâmico. Com base nesses resultados, o ácido tranexâmico foi incluído nas diretrizes para o atendimento pré-hospitalar de pacientes com trauma, embora pacientes com TCE isolado tenham sido especificamente excluídos. No entanto, o aumento da fibrinólise, indicado pelo aumento das concentrações de produtos de degradação do fibrinogênio, é frequentemente observado em pacientes com TCE e prediz a expansão da hemorragia intracraniana.⁷ Portanto, a administração precoce de ácido tranexâmico em pacientes com TCE pode prevenir ou reduzir a expansão da hemorragia intracraniana e, assim, evitar a hérnia cerebral e a morte.

Antes do ensaio CRASH-3, apenas dois pequenos ensaios com ácido tranexâmico em pacientes com TCE haviam sido realizados. A meta-análise^{9,10} destes ensaios mostrou uma redução na mortalidade com ácido tranexâmico (taxa de risco [RR] 0,63 [IC 95% 0,40–0,99]), mas não forneceu nenhuma evidência sobre o efeito do ácido tranexâmico na incapacidade ou eventos adversos. O estudo CRASH-3 teve como objetivo quantificar os efeitos do ácido tranexâmico na morte, incapacidade e eventos adversos relacionados a traumatismo craniocéfálico em pacientes com TCE.

Métodos

Desenho do estudo e participantes

O ensaio CRASH-3 foi um ensaio internacional, multicêntrico, randomizado e controlado por placebo sobre os efeitos do ácido tranexâmico na morte e incapacidade em pacientes com TCE. Adultos com TCE que estavam dentro de 3 horas após a lesão, tiveram um Glasgow Pontuação da Escala de Coma (ECG) de 12 ou menos ou qualquer sangramento intracraniano na tomografia computadorizada e nenhum sangramento extracraniano importante eram elegíveis. O critério fundamental de elegibilidade era que o médico responsável estivesse substancialmente incerto quanto à adequação do tratamento com ácido tranexâmico. A janela de tempo para elegibilidade foi originalmente dentro de 8 horas após a lesão. No entanto, em 6 de setembro de 2016, em resposta a evidências externas ao estudo indicando que é improvável que o ácido tranexâmico seja eficaz quando iniciado além de 3 horas após a lesão, o comitê diretor do estudo alterou o protocolo para limitar o recrutamento até 3 horas após a lesão e o desfecho primário foi alterado para morte por traumatismo craniocéfálico no hospital dentro de 28 dias após a lesão para pacientes tratados dentro de 3 horas após a lesão. Esta alteração foi feita sem referência aos dados do ensaio não cego. O comitê de monitoramento de dados não foi consultado sobre a mudança. O ensaio foi realizado de acordo com as diretrizes de boas práticas clínicas.

Devido à natureza da lesão, a maioria dos pacientes com TCE não consegue fornecer consentimento informado para participar de um ensaio clínico. Tal como reconhecido na Declaração de Helsínquia, os pacientes que são incapazes de dar consentimento são

uma exceção à regra geral do consentimento informado em ensaios clínicos.¹⁴ Neste ensaio, o consentimento foi geralmente solicitado ao familiar do paciente ou a um representante legal. Se tal representante não estivesse disponível, o estudo prosseguia com o acordo de dois médicos. Se o paciente recuperasse a capacidade, ele ou ela era informado sobre o estudo e era solicitado consentimento por escrito para continuar a participação. Se o paciente ou seu representante recusasse o consentimento, a participação seria interrompida. Se os pacientes foram incluídos no estudo, mas não recuperaram a capacidade, foi solicitado o consentimento de um parente ou representante legal. Aderimos aos requisitos dos comitês de ética locais e nacionais.

Randomização e mascaramento

Um estatístico independente da Sealed Envelope (Londres, Reino Unido) preparou os códigos de randomização e os entregou aos embaladores de medicamentos para que os pacotes de tratamento pudessem ser preparados. Alocamos aleatoriamente pacientes elegíveis para receber ácido tranexâmico ou placebo correspondente (0,9% de cloreto de sódio) por infusão intravenosa. Após a coleta das informações iniciais no formulário de inscrição, o pacote de tratamento restante com o número mais baixo foi retirado de uma caixa de oito pacotes de tratamento. Neste ponto, desde que as ampolas dentro da embalagem de tratamento estivessem intactas, o paciente foi considerado randomizado. Os dados do formulário de inscrição foram inseridos em um banco de dados on-line seguro pelos investigadores do estudo. Os participantes e a equipe do estudo (investigadores do local e equipe do centro de coordenação do ensaio) foram mascarados para alocação. Um serviço de revelação de emergência estava disponível para uso se o médico acreditasse que o manejo clínico dependia de maneira importante do conhecimento se o paciente recebeu ácido tranexâmico ou placebo. O ácido tranexâmico foi fabricado pela Pfizer (Sandwich, Reino Unido). O Torbay e South Devon Healthcare NHS Trust (Reino Unido) prepararam o placebo de cloreto de sódio a 0,9%. Ampolas e embalagens eram idênticas em aparência. A preparação das embalagens de tratamento foi feita pela Bिलcare (Crickhowell, Reino Unido), através da remoção do rótulo do fabricante e substituição pelo rótulo do ensaio e número da embalagem de tratamento. Os textos dos rótulos das embalagens eram idênticos para o ácido tranexâmico e o placebo. Verificamos a codificação das ampolas cegas testando aleatoriamente cada lote de tratamentos e fazendo cromatografia líquida de alta eficiência para identificar o conteúdo.

Procedimentos

Os pacientes foram alocados aleatoriamente para receber uma dose de ataque de 1 g de ácido tranexâmico infundido durante 10 minutos, iniciada imediatamente após a randomização, seguida por uma infusão intravenosa de 1 g durante 8 horas, ou placebo correspondente. Cada paciente recebeu um pacote de tratamento numerado exclusivamente, que continha quatro ampolas de ácido tranexâmico (500 mg) ou placebo, um saco de 100 mL de cloreto de sódio a 0,9% (para usar com a dose de ataque), uma seringa e agulha, adesivos com os detalhes do estudo e o número de randomização (para serem colados em bolsas de infusão, formulários e registros médicos) e instruções.

Fornecemos separadamente informações para pacientes e representantes, formulários de consentimento e formulários de coleta de dados. Os adesivos, instruções, folhetos e formulários estavam nos idiomas locais. Uma vez randomizados, coletamos dados de resultados mesmo que o tratamento não tenha sido administrado. Os dados dos resultados foram coletados 28 dias após a randomização, na alta do hospital randomizado ou no óbito (o que ocorrer primeiro). Como o estudo foi avaliado como de baixo risco (o ácido tranexâmico é amplamente utilizado e o estudo foi considerado de baixo risco de viés), utilizamos o monitoramento central do estudo e o monitoramento estatístico central em conjunto com o treinamento dos investigadores, reuniões e orientações escritas. Os investigadores dos ensaios e as suas instituições forneceram acesso direto aos dados de origem para monitorização, auditorias e inspeções regulamentares relacionadas com os ensaios. Planejamos monitorar aproximadamente 10% dos registros dos pacientes no local. No entanto, após alterar o desfecho primário, expandimos nosso plano de monitoramento para incluir pacientes inscritos dentro de 3 horas após a lesão e que posteriormente morreram. Monitoramos 2.436 (19%) de 12.737 prontuários de pacientes no local ou remotamente (usando videochamada ou telefone), incluindo 1.161 (67%) dos pacientes que morreram de traumatismo cranioencefálico (o desfecho primário). A equipe de monitores trabalhou junto com as equipes locais de testes para verificar os dados de origem, incluindo cartões de ambulância pré-hospitalar, registros de admissão, notas do departamento de emergência, tomografias computadorizadas, notas de cirurgia, registros de óbito e certidões de óbito. Monitoramos 2.436 (19%) de 12.737 prontuários de pacientes no local ou remotamente (usando videochamada ou telefone), incluindo 1.161 (67%) dos pacientes que morreram de traumatismo cranioencefálico (o desfecho primário). A equipe de monitores trabalhou junto com as equipes locais de testes para verificar os dados de origem, incluindo cartões de ambulância pré-hospitalar, registros de admissão, notas do departamento de emergência, tomografias computadorizadas, notas de cirurgia, registros de óbito e certidões de óbito. Monitoramos 2.436 (19%) de 12.737 prontuários de pacientes no local ou remotamente (usando videochamada ou telefone), incluindo 1.161 (67%) dos pacientes que morreram de traumatismo cranioencefálico (o desfecho primário). A equipe de monitores trabalhou junto com as equipes locais de testes para verificar os dados de origem, incluindo cartões de ambulância pré-hospitalar, registros de admissão, notas do departamento de emergência, tomografias computadorizadas, notas de cirurgia, registros de óbito e certidões de óbito.

Resultados

O desfecho primário foi morte relacionada a traumatismo cranioencefálico no hospital dentro de 28 dias após a lesão em pacientes distribuídos aleatoriamente dentro de 3 horas após a lesão. Como a maioria dos pacientes com TCE com pontuação 3 na ECG e aqueles com pupilas não reativas bilaterais têm um prognóstico muito ruim, independentemente do tratamento, sua inclusão no estudo pode enviesar qualquer efeito do tratamento para nulo. esses pacientes.¹¹ A causa da morte foi avaliada pelo médico responsável. Os desfechos secundários foram morte precoce relacionada a traumatismo cranioencefálico (dentro de 24 horas após a lesão), mortalidade por todas as causas e por causa específica, incapacidade, eventos vasculares oclusivos (infarto do miocárdio, acidente vascular cerebral, trombose venosa profunda e embolia pulmonar), convulsões, complicações, neurocirurgia, dias na unidade de terapia intensiva e eventos adversos dentro de 28 dias após a randomização. Um diagnóstico de trombose venosa profunda ou embolia pulmonar foi registrado apenas se um resultado positivo fosse encontrado em exames de imagem (por exemplo, ultrassonografia) ou em um exame post-mortem.

Estimamos originalmente que um estudo com aproximadamente 10.000 pacientes teria 90% de poder (bilateral $\alpha = 1\%$) para detectar uma redução relativa de 15% (20-17%) na mortalidade. No entanto, alteramos o desfecho¹⁵ primário para morte relacionada a traumatismo cranioencefálico no hospital dentro de 28 dias após a lesão em pacientes designados aleatoriamente dentro de 3 horas após a lesão e limitamos o recrutamento dentro de 3 horas após a lesão. Em seguida, aumentamos o tamanho da amostra para 13.000 para ter aproximadamente 10.000 pacientes tratados dentro de 3 horas após a lesão.

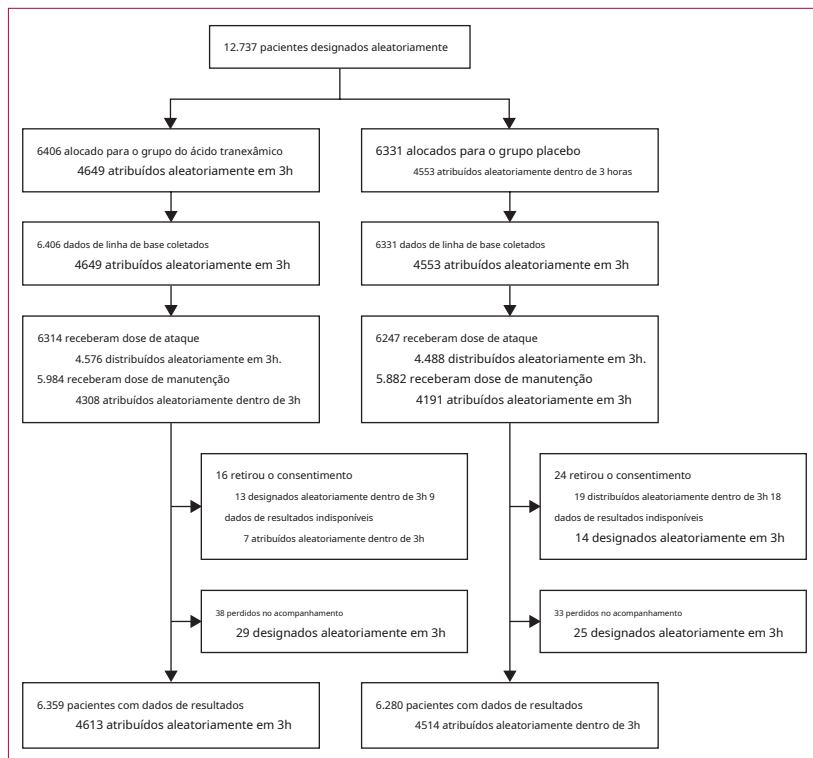


Figura 1: Perfil de teste

Análise estatística

Publicamos um plano de análise estatística antes de revelar.¹¹ O plano forneceu nossas razões para limitar o recrutamento dentro de 3 horas após a lesão e declarou que os resultados dos pacientes tratados após 3 horas da lesão seriam apresentados separadamente. Todas as análises foram baseadas na intenção de tratar. Para cada resultado binário, calculamos RRs e IC95%. Fizemos uma análise completa do caso sem imputação de dados faltantes. A segurança dos participantes foi supervisionada por um comitê independente de monitoramento de dados, que revisou quatro análises provisórias não cegas.

Planejamos relatar os efeitos do ácido tranexâmico no desfecho primário estratificado por três características basais: gravidade do traumatismo cranioencefálico, tempo de tratamento e idade. A gravidade do traumatismo cranioencefálico foi avaliada usando o escore basal da GCS - leve a moderado (GCS 9–15) e grave (ECG 3–8) – e pela reatividade da pupila. Também avaliamos o efeito da gravidade em uma análise de regressão que incluiu termos contínuos para a ECG e seu quadrado. Esperávamos que qualquer efeito benéfico do ácido tranexâmico variasse de acordo com o tempo de tratamento, sendo o tratamento anterior o mais eficaz. Examinamos essa hipótese em uma análise de subgrupo do efeito do ácido tranexâmico de acordo com o intervalo de tempo estimado entre a lesão e o tratamento (\$1, >1 a \$3, >3 h). Nós pré-especificamos que esta análise incluiria pacientes tratados dentro e além de 3 horas após a lesão. Como a gravidade do TCE, a pressão arterial sistólica e a idade podem confundir o efeito do tempo para

tratamento sobre a eficácia do tratamento, planejamos controlar essas variáveis em um modelo multivariável. Como a ativação fibrinolítica após TCE pode aumentar com a idade, examinamos o efeito do ácido tranexâmico na morte relacionada a traumatismo cranioencefálico estratificado por idade: 30 anos ou menos, 31–60 anos, mais de 60 anos. Para análises de subgrupos, relatamos valores de p para o teste de heterogeneidade.

Papel da fonte de financiamento

O financiador do estudo não teve qualquer papel na concepção do estudo, recolha de dados, análise de dados, interpretação de dados ou redação do relatório. Os autores correspondentes tiveram acesso total a todos os dados do estudo e foram os responsáveis finais pela decisão de submissão para publicação.

Resultados

Entre 20 de julho de 2012 e 31 de janeiro de 2019, recrutamos pacientes com TCE em 175 hospitais em 29 países. Paramos de recrutar quando o tratamento experimental expirou. Alocamos aleatoriamente 12.737 pacientes para receber ácido tranexâmico (6.406 [50,3%]) ou placebo correspondente (6.331 [49,7%]), dos quais 12.561 (98,6%) receberam a primeira dose do tratamento alocado (figura 1). Inscrevemos 9.202 (72,2%) pacientes dentro de 3 horas após a lesão. 40 pacientes retiraram o consentimento após a randomização, mas 13 deles concordaram com a coleta de dados de resultados ou tiveram dados de resultados coletados como parte da notificação de eventos adversos. Não obtivemos dados de resultados primários para 75 (0,8%) pacientes. Houve 98 (0,8%) violações do protocolo. 66 (0,5%) pacientes não preencheram os critérios de inclusão (32 tiveram escores de ECG >12 e nenhum sangramento na tomografia computadorizada, 11 tiveram sangramento extracraniano importante, oito tiveram tempo de lesão >8 horas, seis tinham menos de 16 anos, três tiveram sangramento não traumático, cinco tiveram uma combinação dos motivos acima e um paciente recebeu ácido tranexâmico antes da randomização). 32 (0,3%) pacientes foram recrutados durante um lapso na renovação anual da aprovação do comitê de ética nos Emirados Árabes Unidos. Esses pacientes foram recrutados de acordo com o procedimento aprovado e a aprovação foi reemitida após o lapso. 13 pacientes foram desmascarados para tratamento. As características basais foram semelhantes entre os grupos de tratamento para pacientes tratados dentro de 3 horas após a lesão (tabela 1) e para aqueles tratados após 3 horas (apêndice 8 p 1). A Figura 2 mostra o número de mortes devido a traumatismo cranioencefálico e todas as outras causas por dias desde a lesão em todos os pacientes. Ocorreram 2.560 mortes e o tempo médio até a morte foi de 59 horas após a lesão (IQR 20–151), seis tinham menos de 16 anos, três tiveram hemorragia não traumática, cinco tiveram uma combinação das razões acima referidas e um doente recebeu ácido tranexâmico antes da aleatorização). 32 (0,3%) pacientes foram recrutados durante um lapso na renovação anual da aprovação do comitê de ética nos Emirados Árabes Unidos. Esses pacientes foram recrutados de acordo com o procedimento aprovado e a aprovação foi reemitida após o lapso. 13 pacientes foram desmascarados para tratamento. As características basais foram semelhantes entre os grupos de tratamento para pacientes tratados dentro de 3 horas após a lesão (tabela 1) e para aqueles tratados após 3 horas (apêndice 8 p 1). A Figura 2 mostra o número de mortes devido a traumatismo cranioencefálico e todas as outras causas por dias desde a lesão em todos os pacientes. Ocorreram 2.560 mortes e o tempo médio até a morte foi de 59 horas após a lesão (IQR 20–151), seis tinham menos de 16 anos, três tiveram hemorragia não traumática, cinco tiveram uma combinação das razões acima referidas e um doente recebeu ácido tranexâmico antes da aleatorização). 32 (0,3%) pacientes foram recrutados durante um lapso na renovação anual da aprovação do comitê de ética nos Emirados Árabes Unidos. Esses pacientes foram recrutados de acordo com o procedimento aprovado e a aprovação foi reemitida após o lapso. 13 pacientes foram desmascarados para tratamento. As características basais foram semelhantes entre os grupos de tratamento para pacientes tratados dentro de 3 horas após a lesão (tabela 1) e para aqueles tratados após 3 horas (apêndice 8 p 1). A Figura 2 mostra o número de mortes devido a traumatismo cranioencefálico e todas as outras causas por dias desde a lesão em todos os pacientes. Ocorreram 2.560 mortes e o tempo médio até a morte foi de 59

A Tabela 2 mostra o efeito do ácido tranexâmico na morte relacionada a traumatismo cranioencefálico nos 9.127 pacientes randomizados dentro de 3 horas após a lesão com dados de desfecho. Entre esses pacientes, o risco de morte relacionada a traumatismo cranioencefálico foi de 18,5% no grupo ácido tranexâmico versus 19,8% no grupo placebo (855 contra 892 eventos, RR 0,94 [IC 95% 0,86–1,02]). Na análise de sensibilidade pré-especificada que excluiu pacientes com pontuação ECG de 3 ou pupilas não reativas bilaterais no início do estudo, os resultados foram de 12,5% no grupo do ácido tranexâmico versus 14,0% no grupo do placebo (485 contra 525 eventos, 0,89 [0,80–1,00]).

Ver On-line para o apêndice 8

	Tranexâmico ácido (n=4649)	Placebo (n=4553)
Sexo*		
Homens	3742 (80%)	3660 (80)
Mulheres	906 (19%)	893 (20)
Anos de idade		
Média (DP)	41,7 (19,0)	41,9 (19,0)
<25	1042 (22%)	996 (22%)
25–44	1716 (37%)	1672 (37%)
45–64	1169 (25%)	1184 (26%)
!65	722 (16%)	701 (15%)
Tempo desde a lesão, h		
Média (DP)	1.9 (0.7)	1.9 (0.7)
"1	877 (19%)	869 (19%)
> 1–2	2003 (43%)	1889 (41%)
> 2–3	1769 (38%)	1795 (39%)
Pressão arterial sistólica, mm Hg		
<90	89 (2%)	85 (2%)
90–119	1508 (32%)	1490 (33%)
120–139	1461 (31%)	1504 (33%)
!140	1576 (34%)	1466 (32%)
Desconhecido	15 (<1%)	8 (<1%)
Pontuação da Escala de Coma de Glasgow		
3	495 (11%)	506 (11%)
4	213 (5%)	213 (5%)
5	163 (4%)	172 (4%)
6	221 (5%)	232 (5%)
7	311 (7%)	294 (6%)
8	354 (8%)	315 (7%)
9	335 (7%)	292 (6%)
10	371 (8%)	364 (8%)
11	375 (8%)	390 (9%)
12	476 (10%)	478 (10%)
13	297 (6%)	312 (7%)
14	526 (11%)	458 (10%)
15	484 (10%)	492 (11%)
Desconhecido	28 (1%)	35 (1%)
Reação da pupila		
Nenhum reagiu	425 (9%)	440 (10%)
Um reagiu	374 (8%)	353 (8%)
Ambos reagiram	3706 (80%)	3636 (80%)
Incapaz de avaliar ou desconhecido	144 (3%)	124 (3%)

Os dados são n (%), salvo indicação em contrário. *No grupo do ácido tranexâmico, o sexo de um paciente era desconhecido.

Mesa !Características basais dos pacientes antes da randomização daqueles randomizados dentro de 3 horas após a lesão

Examinamos o efeito do ácido tranexâmico na morte relacionada a traumatismo cranioencefálico estratificado pela GCS basal e reações pupilares (figura 3). Encontramos uma redução no risco de morte relacionada a traumatismo cranioencefálico com ácido tranexâmico em pacientes com doença leve a traumatismo cranioencefálico moderado (RR 0,78 [IC 95% 0,64–0,95]), mas em pacientes com traumatismo cranioencefálico grave (0,99 [0,91–1,07]) não encontramos nenhuma evidência clara de redução (valor de p para heterogeneidade 0.030). Quando

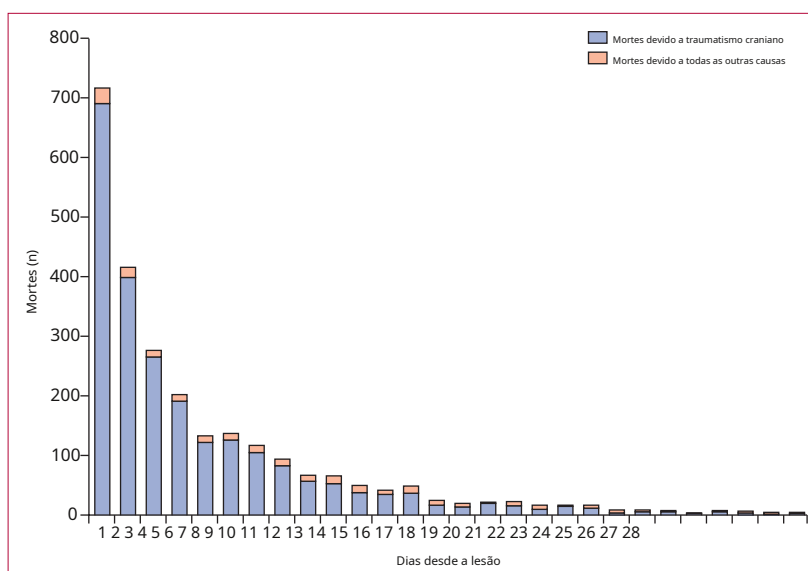


Figura 4 Mortalidade por dias desde a lesão entre todos os pacientes

	Ácido tranexâmico	Placebo	Razão de risco (IC 95%)
Todos	855/4613 (18,5%)	892/4514 (19,8%)	0,94 (0,86–1,02)
Excluindo pacientes com pontuação ECG de 3 ou pupilas não reativas bilaterais*	485/3880 (12,5%)	525/3757 (14,0%)	0,89 (0,80–1,00)

ECG=Escala de Coma de Glasgow. *Análise de sensibilidade pré-especificada.

Mesa 4 Efeito do ácido tranexâmico na morte relacionada a traumatismo cranioencefálico em pacientes randomizados dentro de 3 horas após a lesão

examinamos o efeito da ECG basal em uma análise de regressão e encontramos evidências de que o ácido tranexâmico é mais eficaz em pacientes com lesões menos graves ($p = 0,007$). Entre os pacientes com pupilas reativas, as mortes relacionadas com traumatismo cranioencefálico foram reduzidas com ácido tranexâmico (0,87, [0,77–0,98]).

A Figura 4 mostra o efeito do tempo até o tratamento sobre o efeito do ácido tranexâmico em pacientes com traumatismo cranioencefálico leve e moderado e naqueles com traumatismo cranioencefálico grave após ajuste para GCS, pressão arterial sistólica e idade em um modelo multivariável incluindo todos os participantes. O tratamento precoce foi mais eficaz do que o tratamento tardio em pacientes com traumatismo cranioencefálico leve e moderado ($p = 0,005$), mas não encontramos nenhum efeito óbvio do tempo de tratamento

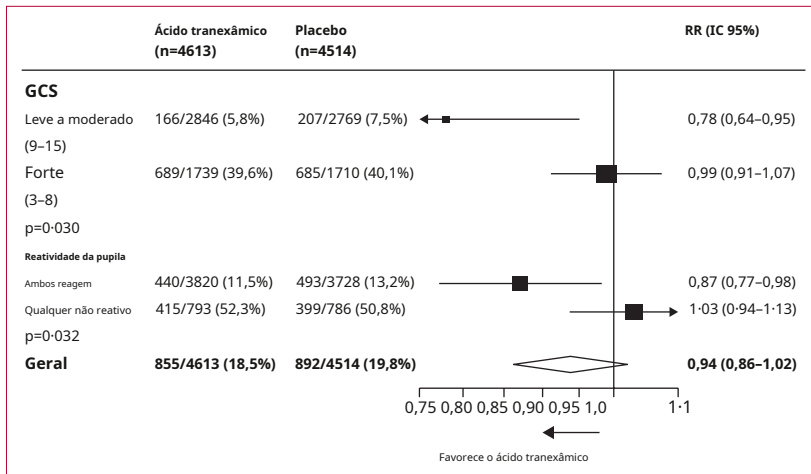


Figura 4 Efeito do ácido tranexâmico na morte relacionada a traumatismo cranioencefálico estratificado pela gravidade basal em pacientes randomizados dentro de 3 horas após a lesão

RR=razão de risco. ECG=Escala de Coma de Glasgow.

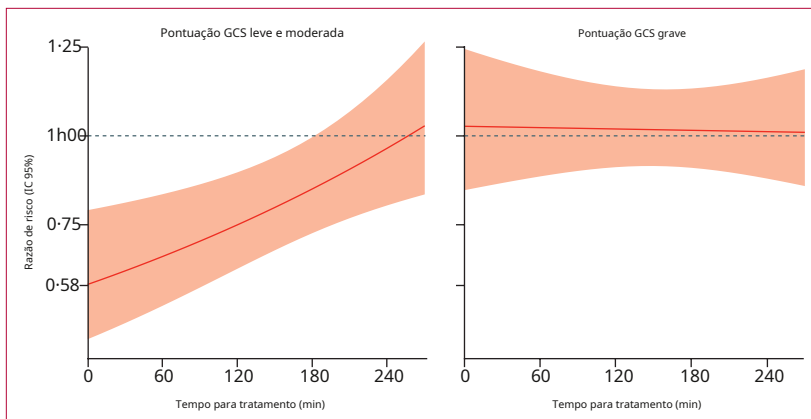


Figura 5 Efeito do ácido tranexâmico na morte relacionada a traumatismo cranioencefálico por gravidade e tempo de tratamento em todos os pacientes. Os modelos foram ajustados para escore da ECGI, idade e pressão arterial sistólica. 537 pacientes com pontuações leves e moderadas na ECG (9–15) e 918 pacientes com pontuações graves na ECG (4–8), excluindo aqueles com pontuação 3 na ECG e aqueles sem pupilas reativas, morreram devido a traumatismo cranioencefálico. ECG=Escala de Coma de Glasgow.

em pacientes com traumatismo cranioencefálico grave ($p=0,73$). A eficácia do ácido tranexâmico por tempo de tratamento estratificada por gravidade é mostrada posteriormente no apêndice 8 (p 3). Não encontramos nenhuma evidência de heterogeneidade no efeito do ácido tranexâmico por idade do paciente ($p = 0,45$).

Examinamos o efeito do ácido tranexâmico na morte relacionada a traumatismo cranioencefálico estratificado por grupo de renda do Banco Mundial (alta renda *contra* países de baixa e média renda). Esta análise não foi pré-especificada. Embora a redução no risco de morte relacionada com traumatismo craniano com ácido tranexâmico tenha sido maior em países de rendimento elevado (RR 0,76 [IC 95% 0,55–1,04]), do que em países de rendimento baixo e médio (0,92 [0,81–1,04]), não encontramos evidências estatísticas de heterogeneidade por grupo de renda do país ($p=0,26$).

Como as mortes precoces relacionadas a traumatismos cranianos têm maior probabilidade de resultar de hemorragia intracraniana do que as mortes tardias relacionadas a traumatismos cranianos, examinamos o efeito da administração tranexâmica.

ácido na morte relacionada a traumatismo cranioencefálico dentro de 24 horas após o ferimento. O RR de morte relacionada a traumatismo cranioencefálico foi de 0,81 (IC 95% 0,69–0,95) em 24 horas. Quando os pacientes com pontuação 3 na ECG e aqueles com pupilas bilaterais não reativas no início do estudo foram excluídos, o RR foi de 0,72 (0,56–0,92) em 24 horas.

O RR para mortes não relacionadas a traumatismo cranioencefálico foi de 1,31 (IC 95% 0,93–1,85) e 0,96 (0,89–1,04) para mortalidade por todas as causas. Os resultados das mortes não relacionadas a traumatismos cranianos, discriminados por causa, são apresentados no apêndice 8 (p 2).

Aválamos o efeito do ácido tranexâmico na incapacidade em sobreviventes comparando a pontuação média da Escala de Avaliação de Incapacidade (pontuação mais baixa significa menos incapacidade) entre os grupos de ácido tranexâmico e placebo. As pontuações médias foram semelhantes entre os grupos para pacientes tratados dentro de 3 horas após lesão (4,99 [DP 7,6] no grupo ácido tranexâmico *contra* 5,03 [7,6] no grupo placebo) e para aqueles tratados após 3 h (4,52 [7,0] no grupo ácido tranexâmico *contra* 5,00 [7,4] no grupo placebo). Também examinamos o efeito do ácido tranexâmico na incapacidade (tabela 3) usando uma medida de resultados desenvolvida por representantes dos pacientes, estimando o RR de estar na categoria mais extrema para seis áreas de funcionamento (caminhar, lavar-se, dor e desconforto, ansiedade ou depressão, agitação ou agressão e fadiga). A prevalência de incapacidade entre os sobreviventes foi semelhante entre os grupos.

O risco de eventos oclusivos vasculares e outras complicações foi semelhante nos grupos ácido tranexâmico e placebo (tabela 3). Não encontramos evidências de que o ácido tranexâmico aumentasse o AVC fatal ou não fatal (RR 1,08 [IC 95% 0,71–1,64]). O risco de convulsões foi semelhante entre os grupos (1,09 [IC 95% 0,90–1,33]). Os números de outros eventos adversos foram semelhantes entre os grupos (apêndice 8 p 4).

Discussão

Este estudo fornece evidências de que a administração de ácido tranexâmico a pacientes com TCE dentro de 3 horas após a lesão reduz a morte relacionada a traumatismo cranioencefálico, sem evidência de efeitos adversos ou complicações. ácido em pacientes com traumatismo cranioencefálico leve e moderado, mas nenhuma redução aparente naqueles com traumatismo cranioencefálico grave. Não encontramos aumento na incapacidade entre os sobreviventes.

Nosso estudo teve vários pontos fortes, mas também algumas limitações. O método de randomização garantiu que os médicos participantes não tivessem conhecimento prévio da alocação do tratamento e o uso do controle com placebo garantiu que as avaliações dos resultados fossem cegas para a intervenção. Embora os critérios de elegibilidade exigissem que o médico recrutador não tivesse certeza quanto à adequação do tratamento com ácido tranexâmico, porque o ácido tranexâmico não é um tratamento recomendado para pacientes com TCE isolado, quase todos os pacientes com TCE que preenchiam os critérios de inclusão foram recrutados. Os fatores prognósticos basais foram bem equilibrados e porque

	<3h			≥3 horas			Todos		
	Tranexâmico ácido (n=4613)	Placebo (n=4514)	RR (IC 95%)	Tranexâmico ácido (n=1746)	Placebo (n=1766)	RR (IC 95%)	Tranexâmico ácido (n=6359)	Placebo (n=6280)	RR (IC 95%)
Medidas de incapacidade derivadas do paciente*									
Confinado na cama	579 (12,6%)	549 (12,2%)	1.03 (0.93–1.15)	190 (10,9%)	222 (12,6%)	0,87 (0,72–1,04)	769 (12,1%)	771 (12,3%)	0,99 (0,90–1,08)
Não é possível lavar ou vestir	580 (12,6%)	583 (12,9%)	0,97 (0,87–1,08)	195 (11,2%)	228 (12,9%)	0,87 (0,72–1,04)	775 (12,2%)	811 (12,9%)	0,94 (0,86–1,03)
Dor ou desconforto intenso	38 (0,8%)	29 (0,6%)	1.28 (0.79–2.08)	10 (0,6%)	10 (0,6%)	1.01 (0.42–2.42)	48 (0,8%)	39 (0,6%)	1,22 (0,80–1,85)
Ansiedade ou depressão grave	43 (0,9%)	41 (0,9%)	1.03 (0.67–1.57)	19 (1,1%)	20 (1,1%)	0,96 (0,51–1,79)	62 (1,0%)	61 (1,0%)	1.00 (0.71–1.43)
Agitação ou agressão severa	53 (1,1%)	53 (1,2%)	0,98 (0,67–1,43)	14 (0,8%)	27 (1,5%)	0,52 (0,28–1,00)	67 (1,1%)	80 (1,3%)	0,83 (0,60–1,14)
Fadiga severa	100 (2,2%)	101 (2,2%)	0,97 (0,74–1,27)	40 (2,3%)	43 (2,4%)	0,94 (0,61–1,44)	140 (2,2%)	144 (2,3%)	0,96 (0,76–1,21)
Complicações†									
Todos os eventos oclusivos vasculares	69 (1,5%)	60 (1,3%)	1.13 (0.80–1.59)	32 (1,8%)	42 (2,4%)	0,77 (0,49–1,21)	101 (1,6%)	102 (1,6%)	0,98 (0,74–1,28)
Embolia pulmonar	18 (0,4%)	18 (0,4%)	0,98 (0,51–1,88)	6 (0,3%)	14 (0,8%)	0,43 (0,17–1,13)	24 (0,4%)	32 (0,5%)	0,74 (0,44–1,26)
Trombose venosa profunda	15 (0,3%)	12 (0,3%)	1,22 (0,57–2,61)	4 (0,2%)	4 (0,2%)	1.01 (0.25–4.04)	19 (0,3%)	16 (0,3%)	1.17 (0.60–2.28)
AVC	29 (0,6%)	23 (0,5%)	1.23 (0.71–2.13)	17 (1,0%)	19 (1,1%)	0,90 (0,47–1,74)	46 (0,7%)	42 (0,7%)	1.08 (0.71–1.64)
Infarto do miocárdio	9 (0,2%)	12 (0,3%)	0,73 (0,31–1,74)	9 (0,5%)	8 (0,5%)	1.14 (0.44–2.94)	18 (0,3%)	20 (0,3%)	0,89 (0,47–1,68)
Insuficiência renal	73 (1,6%)	56 (1,2%)	1,28 (0,90–1,80)	27 (1,5%)	28 (1,6%)	0,98 (0,58–1,65)	100 (1,6%)	84 (1,3%)	1.18 (0.88–1.57)
Sepsis	297 (6,4%)	279 (6,2%)	1.04 (0.89–1.22)	114 (6,5%)	133 (7,5%)	0,87 (0,68–1,10)	411 (6,5%)	412 (6,6%)	0,99 (0,86–1,12)
Convulsão	130 (2,8%)	105 (2,3%)	1.21 (0.94–1.56)	76 (4,4%)	81 (4,6%)	0,95 (0,70–1,29)	206 (3,2%)	186 (3,0%)	1.09 (0.90–1.33)
Sangramento gastrointestinal	16 (0,3%)	22 (0,5%)	0,71 (0,37–1,35)	8 (0,5%)	13 (0,7%)	0,62 (0,26–1,50)	24 (0,4%)	35 (0,6%)	0,68 (0,40–1,14)

RR=razão de risco. *Inclui apenas sobreviventes. †Inclui eventos fatais e não fatais.

Mesa #: Efeito do ácido tranexâmico na incapacidade, eventos oclusivos vasculares e outras complicações em pacientes randomizados dentro de 3 horas, pacientes randomizados além de 3 horas e todos os pacientes

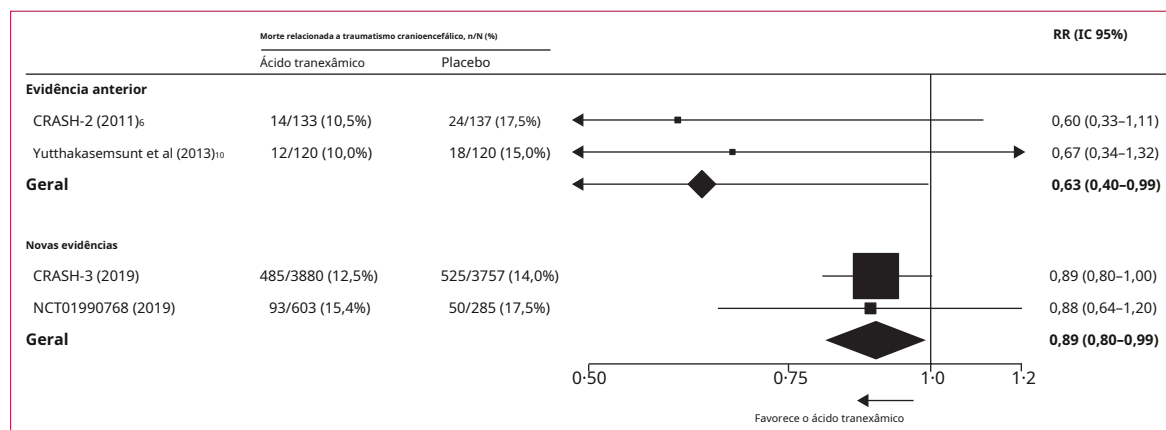


Figura 5: Evidências sobre o efeito do ácido tranexâmico na morte relacionada a traumatismo cranioencefálico. RR=razão de risco.

quase todos os pacientes randomizados foram acompanhados, havia pouco potencial para viés. A análise foi por intenção de tratar. O desfecho primário foi morte relacionada a traumatismo cranioencefálico, avaliada pelo médico responsável. Embora seja inevitável alguma classificação incorreta da causa da morte, a avaliação foi cegada para o tratamento experimental. A mortalidade por todas as causas combina causas de morte que podem ser afetadas pelo ácido tranexâmico (por exemplo, morte relacionada a traumatismo cranioencefálico devido a sangramento intracraniano) com causas que não esperamos que sejam afetadas pelo ácido tranexâmico (por exemplo, sepsis) e, portanto, seria tendencioso para o nulo. Embora o ensaio CRASH-3 seja um dos maiores ensaios em pacientes com TCE, os ICs eram amplos e compatíveis com um

redução substancial na morte relacionada com lesões na cabeça e pouco ou nenhum benefício. Por outro lado, quando definido no contexto de todos os ensaios randomizados disponíveis de ácido tranexâmico em pacientes com TCE (figura 5), a possibilidade de nenhum benefício de mortalidade parece remota (NCT01990768).^{9,10} Ao avaliar medidas de resultados em ensaios clínicos, desde que haja poucos falsos positivos (alta especificidade), as estimativas do RR são imparciais, mesmo quando a sensibilidade é imperfeita.¹⁶ Por esse motivo, o diagnóstico de trombose venosa profunda ou embolia pulmonar foi registrado apenas se encontrássemos resultado positivo nos exames de imagem (por exemplo, ultrassonografia) ou no exame post-mortem. Como resultado, embora o ensaio possa ter subestimado o risco de trombose venosa profunda ou

embolia pulmonar, as estimativas de RR para esse desfecho devem ser imparciais.

Previmos que os pacientes com TCE com uma pontuação ECG de 3 e aqueles com pupilas bilaterais não reativas antes do tratamento teriam pouco potencial para se beneficiar do ácido tranexâmico e que sua inclusão na análise distorceria o efeito do tratamento para nulo. pupilas bilaterais não reativas já apresentam hemorragia intracraniana extensa e hérnia cerebral e, portanto, é improvável que o ácido tranexâmico melhore o resultado nesses pacientes. Portanto, pré-especificamos uma análise de sensibilidade que excluiu esses pacientes. No entanto, pacientes com pupilas unilaterais não reativas não foram excluídos e porque muitos dos esses pacientes têm hérnia cerebral e sua inclusão também pode ter diluído o efeito do tratamento. De fato,

O efeito do ácido tranexâmico na morte relacionada ao traumatismo crânioencefálico parece depender do intervalo de tempo entre a lesão e o início do tratamento experimental e da gravidade do TCE. Tratamento precoce de pacientes com sangramento leve (GCS 13-15 e sangramento intracraniano na tomografia computadorizada inicial) e traumatismo crânioencefálico moderado pareceram conferir o maior benefício de mortalidade. Este achado é consistente com a hipótese de que o ácido tranexâmico melhora o resultado ao reduzir o sangramento intracraniano. Como a expansão da hemorragia ocorre nas horas imediatamente após a lesão, o atraso no tratamento reduziria o potencial do ácido tranexâmico para prevenir sangramento intracraniano.^{3,4} Pacientes com traumatismo crânioencefálico grave podem ter menos a ganhar com o tratamento com ácido tranexâmico do que pacientes com traumatismo crânioencefálico leve a moderado, porque esses pacientes já apresentam hemorragia intracraniana extensa antes do tratamento ou outras patologias intracranianas potencialmente fatais que não são afetadas pelo ácido tranexâmico. Previmos em nosso plano de análise estatística que o efeito do ácido tranexâmico seria maior para mortes relacionadas a traumatismos cranianos que ocorrem nos primeiros dias após a lesão do que para mortes tardias relacionadas a traumatismos cranianos, porque as mortes precoces relacionadas a traumatismos cranianos são mais prováveis devido a sangramento. Nossos dados apoiam esta hipótese, mostrando uma redução substancial nas mortes relacionadas a traumatismos cranianos dentro de 24 horas após a lesão.¹⁷ No entanto, posteriormente, o benefício do ácido tranexâmico em pacientes com traumatismo crânioencefálico foi ligeiramente atenuado, provavelmente porque os pacientes sucumbiram a mecanismos fisiopatológicos não relacionados ao sangramento. Esta descoberta pode explicar por que o efeito do tratamento precoce com ácido tranexâmico na morte relacionada com traumatismo crânioencefálico é ligeiramente menor do que o efeito do ácido tranexâmico na morte devido a sangramento observado no ensaio CRASH-2.

Não encontramos evidências de qualquer risco aumentado de eventos adversos. Em particular, o risco de trombose venosa profunda, embolia pulmonar, acidente vascular cerebral e enfarte do miocárdio foi semelhante nos grupos de ácido tranexâmico e placebo. Este achado é consistente com os resultados do estudo CRASH-2, que também não encontrou risco aumentado de eventos oclusivos vasculares com ácido tranexâmico. Ao contrário do estudo CRASH-2, não encontramos evidências de que a administração além de 3 horas após a lesão aumentasse o risco de morte relacionada a traumatismo crânioencefálico ou quaisquer outros eventos adversos. Na verdade, dada a ausência de quaisquer efeitos adversos neste ensaio, as implicações de concluir erroneamente que o ácido tranexâmico é ineficaz são provavelmente muito mais importantes do que aquelas de concluir erroneamente que o ácido tranexâmico é eficaz.

Com base nos resultados do ensaio CRASH-2, o ácido tranexâmico foi incluído nas diretrizes para o atendimento pré-hospitalar de pacientes com trauma. No entanto, pacientes com TCE isolado foram especificamente excluídos. O ensaio CRASH-3 fornece evidências de que o ácido tranexâmico é seguro em pacientes com TCE e que o tratamento dentro de 3 horas após a lesão reduz as mortes relacionadas com traumatismo crânioencefálico.

Os colaboradores do ensaio CRASH-3

Comitê de Redação—Prof Ian Roberts e Prof Haleema Shakur-Still (copresidentes), Amy Aeron-Thomas, Prof Antonio Belli, Amy Brenner, Prof Muhammad Anwar Chaudary, Prof Rizwana Chaudhri, Sabariah Faizah Bt Jamaluddin, Lauren Frimley, Kiran Javaid, Prof Rashid Jooma, Aasia Kayani, Caroline Leech, Prof Khalid Mahmood, Raoul Mansukhani, Julina Md Noor, Jorge Mejia-Mantilla, Phil Moss, Jason Pott, Prof Peter Sandercock, Prof Temitayo Shokunbi e Liliana Vallecilla. *Comitê Diretor de Julgamento*—Peter Sandercock (Presidente), Henry Benjamin Hartzenberg, Manjul Joshipura (2011–16), Amy Aeron-Thomas (representante do paciente [comitê diretor do julgamento]); gerente de defesa e justiça, RoadPeace), Ian Roberts, Pablo Perel e Haleema Shakur-Still. *Comitê de Monitoramento de Dados e Ética*—Michael J Clarke (presidente), Samuel C Ohaegbulam, Anthony Rodgers e Tony Brady (estatístico independente). *Comitê de Protocolo*—Ian Roberts, Haleema Shakur-Still, Yashbir Dewan, Phil Edwards, Edward O. Komolafe, Jorge Mejia-Mantilla e Pablo Perel. *Unidade de Ensaios Clínicos (CTU)*—Monica Arribas (gerente de ensaio e assistente de pesquisa), Emma Austin (gerente assistente de ensaio),

Eni Balogun (gerente de ensaio), Lin Barneston (gerente de dados 2011–12), Collette Barrow (administradora de ensaio), Danielle Beaumont (gerente sênior de ensaio e pesquisadora), Myriam Benyahia (administradora da CTU), Amy Brenner (bolsista de pesquisa), Imogen Brooks (assistente de ensaio 2016–18), Madeleine Cargill (assistente de dados), Laura Carrington (administradora assistente de ensaio), Lisa Cook (gerente assistente de ensaio 2011), Beatrice Cornu-Hewitt (assistente de teste), Phil Edwards (estatístico 2011–16), Lauren Frimley (gerente de teste e assistente de pesquisa), Amber Geer (gerente assistente de dados), Daniel Gilbert (assistente de dados 2012–13), Catherine Gilliam (ensaio administrador), Julio Gil-Onandia (assistente de julgamento), Daniel Hetherington (assistente de julgamento 2012–13), Courtenay Howe (administrador CTU 2015–17), Carolyn Hughes (assistente de dados 2016–17), David I'anson (gerente assistente de julgamento 2016–17), Rob Jackson (gerente de dados 2012–14), Miland Joshi (estatístico 2016–17), Sneha Kansagra (gerente assistente de ensaio 2016–18), Taemi Kawahara (gerente sênior de ensaio 2011–15), Katharine Ker (professora), Sergey Kostrov (diretor de sistemas), Abda Mahmood (candidato a doutorado), Raoul Mansukhani (estatístico médico), Hakim Miah (gerente de sistemas de TI), Bernard Ndungu (gerente assistente de ensaio 2016–17), Kelly Needham (estatística médica), Cecilia Okusi (assistente de dados 2014), Aroudra Outtandy (assistente de teste 2013–15), Raul Pardinaz-Solis (gerente assistente de teste 2012–13), Daniel Pearson (assistente de dados), Tracey Pepple (gerente sênior de dados em exercício), Claude Pisani (gerente assistente de teste 2013), Jason Pott (enfermeiro líder de pesquisa no Reino Unido 2018), David Prieto-Merino

(estatístico 2012–15), Danielle Prowse (gerente assistente de dados), Nigel Quashi (gerente de dados 2013–16), Anna Quinn (assistente de dados 2013–15), Maria Ramos (administradora sênior de projeto 2011–15), Mia Reid (escriturária assistente 2016–18), Ian Roberts (investigador-chefe e codiretor da CTU), Chris Roukas (administrador do ensaio 2013–15), Giulia Scraper (gerente assistente do ensaio 2018), Haleema Shakur-Still (diretora do projeto e codiretor da CTU), Chelci Squires (assistente de ensaio 2014–16), Jemma Tanner (associada de ensaios clínicos 2013–16), Andrew Thayne (assistente de dados), Lesley Vidaurre (gerente assistente de ensaio 2012) e Elizabeth Woods (gerente assistente de ensaio 2012–15). *Equipe de coordenação da Nigéria*—Bukola Fawole (diretor do centro de coordenação), Olusade Adetayo (coordenador assistente do ensaio), Olujide Okunade (coordenador assistente do ensaio) e Temitayo Shokunbi (líder clínico). *Equipe de coordenação do Paquistão*—Rizwana Chaudhri (diretor do centro coordenador), Kiran Javaid (coordenador assistente de pesquisa), Rashid Jooma (líder clínico) e Aasia Kayani (coordenador de pesquisa). *Coordenadores Nacionais*—Rizwana Chaudhri (Paquistão), Rashid Jooma (Paquistão), Sabariah Faizah Bt Jamaluddin (Malásia), Julina Md Noor (assistente de coordenadores nacionais, Malásia), Tamar Gogichaishvili (Geórgia), Maria de los Angeles Munoz-Sanchez (Espanha), Bukola Fawole (Nigéria), Temitayo Shokunbi (Nigéria), Jorge Mejia-Mantilla (Colômbia), Liliana Vallecilla (Colômbia), Fotos Ollidashi (Albânia), Satish Krishnan (Emirados Árabes Unidos), Vincent Djientcheu (Camarões),

Jorge Loria Castellanos (México), Frank Rasulo (Itália), Qadamkhear Hama (Irão), Yakub Mulla (Zâmbia), Prof Ioan Stefan Florian (Romênia), Juan Tobar (El Salvador), Hussein Khamis (Egito), Conor Deasy (Irlanda), Bobby Wellsh (Papua Nova Guiné), Jean Williams-Johnson (Jamaica), Susilo Chandra (Indonésia) e Vincent Mutiso (Quênia).

Locais de ensaio CRASH e investigadores (número de pacientes designados aleatoriamente) *Paquistão (4567)*—Unidade I de Neurocirurgia do Hospital Geral de Lahore (1178): Rizwan Butt, Muhammad Hammad Nasir, Salman Ahmad, Farwah Aslam, Khurram Ishaque, Faheem Usmani, Shahrukh Rizvi, Farhad Ali, Omair Sajjad e Ali Zunair; Centro Médico de Pós-Graduação Jinnah (700): Lal Rehman, Raza Rizvi, Farrukh Javeed, Shakeel Ahmed, Asad Abbas, Ali Afzal e Ali Mikdad; Unidade III de Neurocirurgia do Hospital Geral de Lahore (648): Asif Bashir, Anwar Chaudary, Tariq Salahuddin, Bashir Ahemed, Shahrukh Rizvi, Faheem Usmani e Amir Aziz; Hospital Jinnah Lahore (619): Naveed Ashraf, Shahzad Hussain, Usman Ahmad, Muhammad Asif, Muhammad Adil e Adeel Rauf; Unidade II de Neurocirurgia do Hospital Geral de Lahore (607): Khalid Mahmood, Rizwan Khan, Bilal Ahmad, Umair Afzal, Hassan Raza e Quratul Ain; DHQ Hospital Narowal (303): Sajjad Yaqoob, Qaiser Waseem, Mu'asser Nishat, Suneel Semvel e Javed Iqbal; Services Hospital Lahore (226) Samra Majeed, Sana Zulfiqar, Madeeha Iqbal, Nazia Majeed e Manzoor Ahmed; DHQ Rawalpindi (137): Nadeem Akhtar, Mohammad Malik, Yasir Shehzad e Muhammad Yousaf; DHQ Hospital Khuzdar (65): Abdul Wahid, Abdul Samad e Saifullah Shah; Hospital Lady Reading (31): Mumtaz Ali e Jehan Zeb; Hospital Internacional Shifa (29): Abdus Salam Khan e Adeela Irfan; Hospital Nacional e Faculdade de Medicina de Liaquat (14): Salman Sharif; Hospital Universitário Liaquat (7): Riaz Memon; Hospital Universitário Aga Khan (3): Rashid Jooma. *Reino Unido (3143)*—Royal London Hospital (501): Ben Bloom, Tim Harris, Jason Pott, Imogen Skene, Geo'rey Bellhouse e Olivia Boulton; University Hospital Coventry (312): Caroline Leech, Geraldine Ward, Catherine Jarvis, Carly Swann e Sathanathanathan Ratnam; Queen Elizabeth Hospital Birmingham (302): Antonio Belli, Ronald Carrera, Kamal Yakoub, David Davies e Emma Fellows; St George's Hospital (280): Phil Moss, Heather Jarman, Sarah Rounding, Elizabeth Johnson e Catherine Loughran; Salford Royal Hospital (176): Fiona Lecky, Kate Clayton, Angy Michael e Angela Coumbarides; Southmead Hospital (156): Jason Kendall, Beverley Faulkner, Ruth Worner,

e Emma Gendall; King's College Hospital (155): Philip Hopkins, Paul Rizzo, Hannah Cotton e Raine Astin-Chamberlain; Hospital St Mary, Londres (117): Mark Wilson, Jan Bodnar, Rachel Williams e Alberto Rigoni; Hospital Universitário Aintree (108): Abdo Sattout, John Fletcher, Calum Edge e Nina Maryanji; Hospital de Addenbrooke (103): Adrian Boyle, Susie Hardwick, Ellen Nichols e Catarina Hayhurst; Queen's Medical Center (100): Frank Co'e, Chris Gough, Philip Miller e Lucy Ryan; John Radcli'e Hospital (76):

Melanie Darwent, Alexis Espinosa e Sally Beer; Royal Stoke University Hospital (71): Julie Norton, Holly Maguire e Kay Finney; Hospital Derriford (67): Anthony Kehoe, Rosalyn Squire e Alison Je'ery; Queen Alexandra Hospital (60): Christiane Vorwerk, Denise Foord e Eliot Wilkinson; Northern General Hospital (57): Avril Kuhrt, Shammi Ramlakhan e Stuart Reid; Royal Preston Hospital (41): Andy Curran e Sean McMullan; Leeds General Infirmary (39): Tajek Hassan e Stuart Nuttall; Great Western Hospital (32): Stephen Haig e Saif Al-Nahhas; Southampton General Hospital (31): Diederik Bulters e Ardan Zolnourian; Hospital do Condado de Dorset (27): Tamsin Ribbons e Ian Mew; Hospital Real de Gloucestershire (27): Tanya de Weymarn e Victoria Hughes; Hospital Real de Liverpool (21): Jane McVicar; Hospital Universitário Rainha Elizabeth (20): Cieran McKiernan; Royal Berkshire Hospital (20): Liza Keating; Hospital Poole (17): Henrik Reschreiter; Hospital Universitário James Cook (16): Judith Wright; Hospital Basingstoke e North Hampshire (13): Louisa Chan; Hospital Whiston (13): Himanshu Kataria; Enfermaria Real de Glasgow (12): Alastair Ireland; Enfermaria Real de Manchester (12): Richard Body; Hospital Real Alexandra (12): Alasdair Corfield; Hospital Universitário Milton Keynes (11): Shindo Francis; Enfermaria Real de Hull (10): William Townend; Enfermaria Real de Leicester (10): Timothy Coats; Hospital Musgrove Park (10): James Gagg; Hospital Wexham Park (10): Sarah Wilson; Royal Sussex County Hospital (8): Rowley Cottingham; Hospital Victoria de Blackpool (7): Simon Tucker; Hospital Universitário de Norfolk e Norwich (7): Frank Sutherland; Hospital Distrital de North Devon (7): Louisa Mitchell; Hospital Universitário Whipps Cross (7): Tim Harris; Hospital Whittington (7): Lucy Parker; Hospital Memorial Darlington (6): Ola Afolabi; Hospital Monklands (6): Fiona Hunter; Hospital Real da Cornualha (6): Mark Jadav; Hospital Universitário de North Tees (6): Kayode Adebeye; Hospital Worthing (5): Mandy Grocutt; Royal Oldham Hospital (4): Gabrielle May; Banho do Royal United Hospitals (4): David Watson; Hospital Arrowe Park (3): Andrea Wootten; Hospital Geral de Pinderfields (3): Sarah Robertshaw; Hospital Birmingham Heartlands (2): Susan Dorrian; Hospital Gwynedd, Bangor (2): Rob Perry; Hospital Universitário de Newham (2): Tim Harris; Hospital Universitário Lewisham (2): Hyun Choi; Enfermaria Ocidental (2): Claire McGroarty; Hospital Real de Worcestershire (1): Paul Shone; Hospital Distrital de Yeovil (1): David Maritz. *Malásia (1567)*—Hospital Sungai Buloh (410): Sabariah Jamaluddin, Julina Noor, Norizan Rosli, Leonard Leong Sang Xian e Yong De Jun; Hospital Sultanah Bahiyah (241): Fatahul Mohamed, Cheng Hee Song, Arman Hawari, Leong Yuen Chin e Hardawani Mohd Hussein; Hospital Sultanah Nur Zahirah (205): Mohd Lotfi, Hafiq Hamid, Nujaimin Udin, Peck Lian e Veja Choo; Hospital Geral de Penang (161): Kwanhathai Wong, Fathiyah Gani, Mardhiah Jusoh e Darsini Rajakumar; Hospital Geral Miri (111): Chia Boon Yang, Nur Shahidah Binti Dzulkiflee, Wong Chok Ky e Muhaimin Azwan Bin Mohd Azman; Hospital Raja Permaisuri Bainun (101): Adi Bin Osman, Azma Haryaty Ahmad, Ramzuzaman Ismail e Si Qi Lai; Hospital Sultanah Aminah (94): Mohd Amin Bin Mohidin, Norwani Binti Deraman e Salliza Binti Selamat; Hospital Tuanku Fauziah (72): Ida Abidin, Nurkhairulnizam Halim e Zuraini Bakar; Hospital Tengku Ampuan Afzan (41): Zainalabidin Mohamed Ismail, Badrul Hisham e Ruhaida Kamal; Hospital Sultan Abdul Halim (36): Zainal E'endy e Mashitah Ismail; Hospital Seberang Jaya (30): Noor Azleen e Liu Yeo Seng; Universiti Sains Malaysia (26): Kamarul Aryln Baharuddin e Regunath Kandasamy; Hospital Langkawi (13): Azlan Kamalludin; Hospital Kulim (8): Shamsul Asmee; Hospital Kemaman (7): Mohd Fadzi; Hospital Segamat (6): Ahmad Basitz; Hospital Pakar Sultanah Fátima (5): Norhaya Abdullah. *Geórgia (771)*—Centro Médico de Alta Tecnologia, Clínica Universitária (751): Tamar Gogichaishvili, Giorgi Ingorkva, Shota Ingorkva, Iamze Agdgomelashvili, Kote Mumladze, Ioseb Maisuradze e Iulia Kugusheva; Hospital Clínico Multiperfil Arcanjo São Miguel (18): Buba Shalamberidze; Hospital Municipal 1 (2): Gia Tomadze. *Espanha (425)*—Hospital Regional Universitário Carlos Haya (102): Juan Fernandez-Ortega, Raimundo Seara-Valero, Guillermo Ibañez-Botella, Victoria Garcia-Martinez; Hospital Álvaro Cunqueiro VIGO (82): Melida Garcia Martul, Santiago Freitas Ramos, Guillermo Lago Preciado; Hospital Universitário Virgen del Rocío (77): Claudio Garcia-Alfaro, Angeles Munoz-Sanchez, Rafael Bellido-Alba;

Hospital Geral Universitario de Ciudad Real (67): Carmen Corcobado, Ana Bueno, Alfonso Ambros; Complejo Hospitalario de Navarra (44): Juan Tihista Jimenez, José Roldan Ramirez; Hospital Torrecardenas (21): José Martín; Hospital de Lucus Augusti (13): Laura Inés Rodríguez; Hospital Clínico de Barcelona (9): Jaime Fontanals; Hospital Universitario Puerta del Mar de Cádiz (9): José Manuel Jiménez-Moragas; Hospital Geral Universitario De Albacete (1): Joaquín Paya Berbegal. *Nigéria (409)*—Hospital Nacional Abuja (64): Olaomi Oluwale, Raji Mahmud e Nancy Ukwu; Hospital Universitario de Lagos (55): Femi Bankole, Abidemi Oseni e Bamidele Adebayo; Hospital Universitario, Ibadan (53): Adefolarin Malomo, Liadi Tiamiyu e Adefisayo Adekanmbi; Hospital Universitario Olabisi Onabanjo (38): Lateef Thanni e Ayodeji Olubodun; Centro Médico Federal Abeokuta (36): Fidelis Ojebunu e Michael Uwaezuoke; Hospitais Universitários Obafemi Awolowo (31): Edward Komolafe e Oluwafemi Owagbemi; Centro de Acidentes e Emergências do Estado de Lagos (22): Fatai Ishola; Hospital Universitario Bowen Ogbomoso (17): Adewumi Durodola; Centro Médico Federal Lokoja (13): Ukpong Udo", Centro Médico Federal Bida (12): Adeniran James; Hospital Universitario Abubakar Tafawa Balewa (11): Azeez Tella; Hospital Universitario Especializado de Irua (9): Andrew Dongo; Centro Médico Federal Umuahia (8): Uchechi Ekpemiro; Hospital Universitario Nnamdi Azikiwe

(8): Stanley Anyanwu; Hospital Estadual, Ijaye, Abeokuta (8): Nafiu Aigoro; Hospital Universitario Enugu da Universidade da Nigéria (7): Wilfred Mezue; Hospital Universitario de Jos (6): Danaan Shilong; Hospital Universitario da Universidade de Benin (6): Abiodun Azeez; Centro Médico Federal Ido-Ekiti (2): Olakunle Babalola; Hospital Universitario Federal, Gombe (2): Mohammed Ibrahim; Hospital Universitario da Universidade de Abuja (1): Joseph Obande. *Colômbia (335)*—Hospital Pablo Tobon Uribe (127), Alfredo Constain Franco, Edwin Vasquez Salazar, Sebastian Betancur Londoño e Viviana Medina Cardona; Hospital Universitario Fundación San Vicente (112): Carlos Morales; Santiago Upegui; Santiago Naranjo; Julio Agudelo; Fundación Valle del Lili (96): Jorge Mejia-Mantilla, Sandra Carvajal e Yidhira Fajardo-Gaviria. *Nepal (255)*—Neuro Hospital (103): Yam Roka, Ushma Ghising, Narayani Roka e Manzil Shrestha; Instituto Nacional de Ciências Neurológicas e Afins (64): Upendra Devkota, Bivek Vaidya e Pankaj Nepal; Hospital Universitario da Faculdade de Medicina de Katmandu (47): Amit Thapa e Bidur KC; Hospital Universitario da Faculdade de Medicina de Chitwan (24): Ajit Shrestha; Hospital Bir (11): Rajiv Jha; Hospital B&B Ltda. (6): Prabin Shrestha. *Albânia (214)*—Hospital Universitario de Trauma (214): Fatos Oildashi, Irgen Hodaj, Erion Spaho, Asllan Selaj e Nirian Bendo. *Japão (165)*—Hospital Municipal de Matsudo (64): Tomohisa Shoko, Hideki Endo e Atsushi Senda; Centro de Trauma e Cuidados Intensivos Senshu (61): Yasushi Hagihara, Takashi Fuse e Naohisa Masunaga; Universidade Médica e Odontológica de Tóquio (28): Yasuhiro Otomo e Ryuichiro Egashira; Hospital Universitario Teikyo (12): Takahiro Ohnuki. *Emirados Árabes Unidos (126)*—Hospital Al-Qassimi

(126): Satish Krishnan, Alya AlMazmi, Subrata Saha e Alexander Suvarov. *Mianmar (121)*—Hospital Nay Pyi Taw com 1000 leitos (121): Than Latt Aung, Kaung Myat Tun, Tint Tint Khaing e Thinzar Maw. *Camarões (116)*—Hospital Central de Yaoundé (38): Vincent Djientcheu e Orlane Ndome; Hospital General Douala (31): Mireille Moumi e André Mbida; Hospital Laquintinie de Douala (28): Joseph Fondop e N'Diaye; Hospital Geral de Yaoundé (19): Mba Sébastien. *Afganistão (87)*—Hospital Universitario de Nangarhar (87): Abdul Azim, Jan Adil e Zabiullah Amiry. *México (79)*—Hospital Regional 25 IMSS (24): Jorge Loria-Castellanos; Hospital Geral José G Parres (21): Nancy Guevara Rubio; Hospital Geral de Uruapan, Pedro Daniel Martinez (11): Patricia Ortega Leon; Hospital Geral Regional nº 1 (10): Francisco Estrada; Hospital Geral da Zona 197 (8): Erandy Montes de Oca-García; Hospital Geral Regional Bernardo Sepúlveda (3): Hafid Sanchez; Hospital Geral La Perla (2): Angélica Soria. *Itália (72)*—Azienda Ospedaliera Universitaria Senese (35): Paola Bonucci e Federico Franchi; Fundação Poliambulanza (19): Alan Girardini; Spedali Civili Di Brescia (18): Frank Rasulo. *Iraque (55)*—Hospital de Emergência Rozhawa (51): Qadamkhear Hama, Himdad Hameed e Muhammad Basim; Hospital de Emergência Rojhelat (3): Qadamkhear Hama; Hospital Par (1): Qadamkhear Hama. *Camboja (45)*—Hospital de Emergência World Mate (45): Simon Stock e Eap Hout. *Zâmbia (44)*—Hospital Universitario de Lusaka (40):

Yakub Mulla e Ali Ilunga; Hospital Central de Kitwe (4): Jonathan Mulenga. *Romênia (35)*—Hospital do Condado de Timisoara (17): Horia Ples; Spitalul Sf Pantelimon Bucuresti (11): Adam Danil; Hospital Clínico de Emergência Bagdasar-Arseni (5): Mircea Gorgan; Hospital de Emergência do Condado de Cluj (2): Ioan Florian. *Salvador (28)*—Hospital Nacional Rosales (28): Juan Tobar, Fernández. *Egito (20)*—Hospital Universitario Mataria (20): Hussein Khamis. *Eslovênia (15)*—Centro Médico Universitario de Liubliana (15): Dusan Vlahovic. *Irlanda (12)*—Hospital Universitario de Cork (12): Conor Deasy. *Papua Nova Guiné (10)*—Hospital Geral de Port Moresby (10): Bobby Wellsh. *Canadá (7)*—Hospital Regional São João (7):

James Francês. *Jamaica (7)*—Hospital Regional da Cornualha (5): Je"rey East; Hospital Universitario das Índias Ocidentais (2): Jean Williams-Johnson. *Indonésia (6)*—Rumah Sakit Sekar Kamulyan (6): Antonius Kurniawan. *Quênia (1)*—Hospital Nacional Kenyatta, Universidade de Nairobi (1): Julius Kiboi.

Declaração de interesses

Declaramos não haver interesses conflitantes.

Compartilhamento de dados

Após a publicação das análises primárias e secundárias detalhadas neste plano de análise estatística, dados individuais de pacientes desidentificados, incluindo um dicionário de dados, serão disponibilizados através do nosso portal de compartilhamento de dados, o site The Free Bank of Injury and Emergency Research Data (freeBIRD). Indefinidamente, o que permitirá a utilização máxima dos dados para melhorar o atendimento ao paciente e avançar o conhecimento médico. O protocolo do ensaio, o plano de análise estatística e as publicações do ensaio estarão disponíveis gratuitamente online.

Agradecimentos

A fase inicial (os primeiros 500 pacientes) foi financiada pelo JP Moulton Charitable Trust. A fase principal foi financiada conjuntamente pelo Instituto Nacional de Pesquisa em Saúde, Avaliação de Tecnologia em Saúde (NIHR HTA; 14/190/01) e Joint Global Health Trials, Medical Research Council, Department for International Development, Fundo de Pesquisa para Desafios Globais e Wellcome Trust (MRM0092111). Paul Atkinson, do Hospital Regional Saint John, Canadá, recebeu uma doação de CAD\$ 10.000 do Programa de Trauma de New Brunswick para apoiar o estudo no Canadá. O estudo foi desenhado, conduzido, analisado e interpretado pelos investigadores, de forma totalmente independente de todas as fontes de financiamento. Os pontos de vista e opiniões nele expressos são de responsabilidade dos autores e não refletem necessariamente os da HTA, do NIHR, do Serviço Nacional de Saúde do Reino Unido ou do Departamento de Saúde do Reino Unido.

Referências

- Dewan M, Rattani A, Gupta S, et al. Estimando a incidência global de lesão cerebral traumática. *J Neurocirurgia*2018;**1**:1–18.
- Perel P, Roberts I, Bouamra O, Woodford M, Mooney J, Lecky F. Sangramento intracraniano em pacientes com lesão cerebral traumática: um estudo prognóstico. *BMC Emerg Med*2009;**9**:15.
- Oertel M, Kelly DF, McArthur D, et al. Hemorragia progressiva após traumatismo cranioencefálico: preditores e consequências da evolução da lesão. *J Neurocirurgia*2002;**96**:109–16.
- Narayan RK, Maas AI, Servadei F, Skolnick BE, Tillinger MN, Marshall LF. Progressão da hemorragia intracerebral traumática: um estudo observacional prospectivo. *J Neurotrauma*2008;**25**:629–39.
- Os colaboradores do CRASH-2. Efeitos do ácido tranexâmico na morte, eventos oclusivos vasculares e transfusão de sangue em pacientes traumatizados com hemorragia significativa (CRASH-2): um ensaio randomizado e controlado por placebo. *Lanceta*2010;**376**:23–32.
- Os colaboradores do CRASH-2. A importância do tratamento precoce com ácido tranexâmico em pacientes com trauma hemorrágico: uma análise exploratória do ensaio clínico randomizado CRASH-2. *Lanceta*2011; **377**: 1096–101.
- Gayet-Ageron A, Prieto-Merino D, Ker K, Shakur H, Ageron F, Roberts I. Efeito do atraso no tratamento na eficácia e segurança dos antifibrinolíticos na hemorragia aguda grave: uma meta-análise de pacientes individuais dados de nível de 40.138 pacientes com sangramento. *Lanceta* 2018; **391**: 125–32.
- Zhang J, He M, Song Y, Xu J. Papel prognóstico do nível de dímero D na admissão em pacientes com lesão cerebral traumática. *Medicamento*2018; **97**:e11774.

- 9 Perel P, Al-Shahi Salman R, Kawahara T, Morris Z, Prieto-Merino D. CRASH-2 (Randomização Clínica de um Antifibrinolítico em Hemorragia Significativa) estudo de sangramento intracraniano: o efeito do ácido tranexâmico em lesão cerebral traumática - um ensaio aninhado, randomizado e controlado por placebo. *Avaliação de tecnologia em saúde*2012;**16**:1–54.
- 10 Yutthakasemsunt S, Kittiwatanagul W, Piyavechvirat P, Thinkamrop B, Phuenpathom N, Lumbiganon P. Ácido tranexâmico para pacientes com lesão cerebral traumática: um ensaio randomizado, duplo-cego e controlado por placebo. *BMC Emerg Med*2013;**13**:20.
- 11 Roberts I, Belli A, Brenner A et al. Ácido tranexâmico para lesão cerebral traumática significativa (estudo CRASH-3): plano de análise estatística para um ensaio internacional, randomizado, duplo-cego e controlado por placebo. *Bem-vindo, resolução aberta*2018;**3**:86.
- 12 Hijazi N, Abu Fanne R, Abramovitch R, et al. Ativadores endógenos do plasminogênio medeiam hemorragia intracraniana progressiva após lesão cerebral traumática. *Sangue*2015;**125**:2558–67.
- 13 Medcalf RL. O lado traumático da fibrinólise. *Sangue*2015;**125**:2457–58.
- 14 Associação Médica Mundial. Declaração da WMA de Princípios éticos de Helsinque para pesquisa médica envolvendo seres humanos. 9 de julho de 2018. <https://www.wma.net/policies-post/wma-declaration-of-helsinki-ethical-principles-for-medical-research-involving-human-subjects> (acessado em 27 de julho de 2019).
- 15 Dewan Y, Komolafe EO, Mejia-Mantilla JH, Perel P, Roberts I, Shakur H. CRASH-3 - ácido tranexâmico para o tratamento de lesão cerebral traumática significativa: protocolo de estudo para um ensaio internacional randomizado, duplo-cego e controlado por placebo. *Ensaio*2012;**13**:87.
- 16 Rogers A, MacMahon S. Subestimação sistemática dos efeitos do tratamento como resultado da imprecisão dos testes diagnósticos: implicações para a interpretação e desenho de ensaios de tromboprofilaxia. *Hemost do Trombo*1995;**73**:167–71.
- 17 Roberts I, Prieto-Merino D, Manno D. Mecanismo de ação do ácido tranexâmico em pacientes com trauma hemorrágico: uma análise exploratória dos dados do ensaio CRASH-2. *Cuidado crítico*2014;**18**:685.