MINISTÉRIO DA SAÚDE
SECRETARIA DE ATENÇÃO À SAÚDE
INSTITUTO NACIONAL DE TRAUMATOLOGIA E ORTOPEDIA

Mestrado em Ciências Aplicadas ao Sistema Musculoesquelético

ESTUDO CLÍNICO CONTROLADO DO USO DO ÁCIDO TRANEXÂMICO EM ARTROPLASTIA TOTAL PRIMÁRIA NÃO-CIMENTADA DE QUADRIL

OSAMU DE SANDES KIMURA

Rio de Janeiro
2016

MINISTÉRIO DA SAÚDE
SECRETARIA DE ATENÇÃO À SAÚDE
INSTITUTO NACIONAL DE TRAUMATOLOGIA E ORTOPEDIA

Mestrado em Ciências Aplicadas ao Sistema Musculoesquelético

Estudo clínico controlado do uso do ácido tranexâmico em artroplastia total primária não-cimentada de quadril

Osamu de Sandes Kimura

Dissertação apresentada ao Instituto Nacional de Traumatologia e Ortopedia como parte dos requisitos para obtenção do título de Mestre em Ciências

Orientadores: Prof. Dr. Marco Bernardo Cury Fernandes
Prof. Dra. Amanda dos Santos Cavalcanti

Rio de Janeiro
2016

MINISTÉRIO DA SAÚDE
SECRETARIA DE ATENÇÃO À SAÚDE
INSTITUTO NACIONAL DE TRAUMATOLOGIA E ORTOPEDIA

Mestrado em Ciências Aplicadas ao Sistema Musculoesquelético

Estudo clínico controlado do uso do ácido tranexâmico em artroplastia total primária não-cimentada de quadril

OSAMU DE SANDES KIMURA

ORIENTADORES: Prof. Dr. MARCO BERNARDO CURY FERNANDES
Prof. Dra. AMANDA DOS SANTOS CAVALCANTI

EXAMINADORES:

Prof. Dr. Fernanda Azevedo Silva (INTO)
Prof. Dr. Hélio dos Santos Dutra (UFRJ)
Prof. Dr. João Maurício Barreto (INTO)
Prof. Dr. Maria Eugênia Leite Duarte (INTO) (revisora)
Prof. Dr. Jamila Alessandra Perini Machado (INTO) (suplente)

Rio de Janeiro, 24 de março de 2016

CATALOGAÇÃO NA FONTE
INTO/BIBLIOTECA SÉRGIO EDUARDO VIANNA

K049e Kimura, Osamu de Sandes.
Estudo clínico controlado do uso do ácido tranexâmico em artroplastia total primária não-cimentada de quadril. / Osamu de Sandes Kimura. — 2016.
77f.

Orientadores: Marco Bernardo Cury Fernandes e Amanda dos Santos Cavalcanti.
Dissertação (Mestrado em Ciências Aplicadas ao Sistema Musculoesquelético) — Instituto Nacional de Traumatologia e Ortopedia Jamil Haddad, Rio de Janeiro, 2016.

1. Ácido tranexâmico. 2. Artroplastia total de quadril. 3. Fêmur. 4. Hemotransfusão. 5. Sangramento intraoperatório. 6. Perda sanguínea. 7. Ortopedia. I. Fernandes, Marco Bernardo Cury; Cavalcanti, Amanda dos Santos, orient. II. Título.

NLM WE XXX

Dedicado à memória de
meu pai, Osamu Kimura

AGRADECIMENTOS

A Deus por me proporcionar saúde e iluminar meu caminho.

Ao meu orientador e amigo Marco Bernardo pelas oportunidades de aprendizado e exemplo de profissional e à minha orientadora Amanda Cavalcanti pelas lições aprendidas.

Aos amigos Emílio Freitas, Diogo Leal, Ana Carolina, Flávia Garcez e Pedro Braga pela amizade e companheirismo.

Ao Instituto Nacional de Traumatologia e Ortopedia, em especial ao Centro de Atenção Especializada do Quadril, que moldou os princípios da cirurgia ortopédica em meu cerne e aos pacientes que se dispuseram a participar como parte indispensável desse estudo.

Aos residentes de ortopedia do INTO que são estímulo para sempre buscármos atualização e que não nos deixam esqueçer de nosso papel ativo de educador.

Ao curso de Pós-Graduação em Ciências Aplicadas ao Sistema Musculoesquelético do INTO pela oportunidade de realização do mestrado.

Ao meu pai Osamu Kimura (*in memoriam)* que foi meu espelho de cientista e homem, e a minha mãe Lúcia Kimura que me proporcionou educação e amor para seguir pelo árduo caminho da vida.

Aos meus irmãos, Hiroshi Kimura que serviu de estímulo para seguir o caminho da ciência e Kenzo Kimura pela coragem de trilhar seu próprio caminho. Sem vocês mais essa conquista não seria possível.

Aos primos e tios das famílias Kimura e Veras Sandes, em especial à minha querida Vovó Dadaça, matriarca da família Veras Sandes, pela união nos momentos difíceis e alegria nos momentos de festa.

À minha noiva e futura esposa, Renata Cid, por dividir as angústias e alegrias desse caminho, pela compreensão da ausência e por me mostrar que juntos somos mais fortes.

“Ninguém se torna tolo, até
parar de fazer perguntas”

Charles Proteus Steinmetz

INSTITUTO NACIONAL DE TRAUMATOLOGIA E ORTOPEDIA

RESUMO

KIMURA, Osamu de Sandes. Estudo clínico controlado do uso do Ácido tranexâmico em artroplastia total primária não-cimentada de quadril. Rio de Janeiro, 2016. Dissertação (Mestrado em Ciências Aplicadas ao Sistema Musculoesquelético) – Instituto Nacional de Traumatologia e Ortopedia, Ministério da Saúde, 2016.

A artroplastia total do quadril (ATQ) é um dos procedimentos cirúrgicos que apresenta o maior índice de sucesso na melhora funcional e satisfação do paciente. O procedimento está associado à perda sanguínea significativa, levando à anemia aguda e necessidade de hemotransfusão em 29,8% dos casos. A transfusão sanguínea não é um procedimento livre de complicações. Transmissão de doenças, anafilaxia, reações hemolíticas, baixa disponibilidade e encargos financeiros são fatores limitantes. Agentes antifibrinolíticos, como a aprotinina e o ácido tranexâmico, se mostraram efetivos em reduzir a perda sanguínea, particularmente, em cirurgias cardíacas. O ácido tranexâmico é um aminoácido sintético derivado da lisina. Ele inibe a fibrinólise pelo bloqueio reversível do acoplamento da lisina à molécula do plasminogênio, impedindo sua ativação em plasmina. Sua ação, portanto, se faz na fase posterior à formação do coágulo ou, mais precisamente, alargando o tempo de dissolução da rede de fibrina. Considerando o papel do Instituto Nacional de Traumatologia e Ortopedia Jamil Haddad (INTO) na formulação de diretrizes da política nacional de saúde do SUS foi avaliado o efeito do ácido tranexâmico endovenoso em dose única no sangramento e hemotransfusão na artroplastia total primária não-cimentada do quadril. Trata-se de um estudo prospectivo e randomizado realizado com 256 pacientes entre dezembro de 2013 e março de 2014. A amostra foi dividida em dois grupos: pacientes que receberam o ácido tranexâmico (grupo ATX, n=128) e pacientes que não receberam (grupo controle, n=128). A administração da medicação foi realizada por infusão endovenosa em *bolus* na dose de 15 mg/Kg. O grupo ATX apresentou menor queda dos valores de Hb e Ht pós-operatórios (p<0,0001), bem como do volume de sangue perdido durante a cirurgia, sendo de 652,9 mL, e de 1163,0 mL no grupo controle (p<0,0001). A necessidade de hemotransfusão foi reduzida de 32% no grupo controle para 14,1% no grupo ATX (p=0,001). Dentre os pacientes submetidos à hemotransfusão, o uso do ácido tranexâmico proporcionou diminuição significativa do volume de sangue infundido (p<0,0001). Houve significante redução das taxas de hemotransfusão e de volume de sangue transfundido no grupo com fator de risco para hemotransfusão (Hb pré-operatória menor que 13 g/dL). O tempo de internação hospitalar foi menor no grupo que utilizou o ATX, inclusive no grupo de risco para hemotransfusão. Em nenhum dos grupos foi observada a ocorrência de eventos adversos como os tromboembólicos. O uso do ácido tranexâmico endovenoso em dose única antes da cirurgia é seguro, reduz o sangramento operatório e a necessidade de hemostransfusão em pacientes submetidos a ATQ.

Palavras-chave: Artroplastia total de quadril. Hemotransfusão. Ácido tranexâmico.

ABSTRACT

KIMURA, Osamu de Sandes. Controlled clinical trial using tranexamic acid in primary non-cemented total hip replacement. Rio de Janeiro, 2016. Master Thesis (Master's Degree in Science Applied to the Muskuloskeletal System) – National Institute of Traumatology and Orthopaedics, Ministry of Health, 2016.

Total hip replacement (THR) is one of the surgical procedures that has the highest success rate in functional improvement and patient satisfaction. The procedure is associated with significant blood loss leading to acute anemia and transfusion requirements in 29.8% of cases. Blood transfusion is not a free complications procedure. Transmitted diseases, anaphylaxis, haemolytic reactions, low availability and financial charges are limiting factors. Antifibrinolytic agents, such as aprotinin and tranexamic acid, have proven to be effective in reducing blood loss, especially in cardiac surgery. Tranexamic acid is a synthetic amino acid derivative of lysine. It inhibits fibrinolysis by reversible blockade of lysine coupling the plasminogen molecule, preventing its activation to plasmin. Its action, therefore, it is in the later stage of clot formation or, more precisely, extending the time of dissolution of the fibrin network. Considering the role of the National Institute of Traumatology and Orthopedics Jamil Haddad (INTO) in the formulation of the national health policy guidelines, the effects of intravenous single dose of tranexamic acid in bleeding and blood transfusion in cementless primary total hip arthroplasty. This is a prospective, randomized study conducted with 256 patients between December 2013 and March 2014. The sample was divided into two groups: patients who received tranexamic acid (ATX group, n =128) and patients who did not (Control group, n=128). The drug administration was carried out by intravenous infusion bolus at a dose of 15 mg/kg. The ATX group showed less decline in Hb and Ht postoperative (p<0.0001), as well as the blood loss volume during surgery, 652.9 mL in the ATX group and 1163.0 mL in the control group (p<0.0001). The need for blood transfusion was reduced from 32% in the control group to 14.1% in the ATX group (p=0.001). Among the patients who underwent blood transfusion, the use of tranexamic acid resulted in a significant decrease in the infused blood volume (p <0.0001). There was a significant reduction in rates of blood transfusion and blood volume transfused in the group with risk factor for blood transfusion (preoperative Hb less than 13 g/dL). The hospital length stay was lower in the group using the ATX, including the group with risk for blood transfusion. In neither group was observed adverse events such as thromboembolic events. The use of tranexamic acid intravenously in a single dose before surgery is safe, reduces the operative blood loss and the need for transfusion in patients undergoing THR.

Keywords: Total hip replacement. Blood transfusion. Tranexamic acid.

ÍNDICE

RESUMO VII

ABSTRACT VIII

ÍNDICE DE FIGURAS XI

LISTA DE TABELAS XII

LISTA DE SIGLAS E ABREVIATURAS XIII

1 INTRODUÇÃO 15

1.1 Artroplastia total de quadril 15

1.2 Hemostasia 16

1.3 Sangramento na ATQ 19

1.4 Estratégias para reduzir as hemotransfusões em cirurgias ortopédicas com grande perda volêmica 20

1.4.1 Hemostasia intraoperatória 21

1.4.2 Hemodiluição normovolêmica aguda 21

1.4.3 Técnica anestésica 22

1.4.4 Hemotransfusão autóloga 23

1.4.5 Uso de eritropoetina 25

1.4.6 Terapia com agentes antifibrinolíticos 26

1.5 Ácido Tranexâmico 28

1.5.1 Farmacodinâmica 28

1.5.2 Farmacocinética 28

1.5.3 Tolerância ao ácido tranexâmico 30

1.5.4 Aplicações do ácido tranexâmico em cirurgia 30

1.6 Justificativa 34

2 OBJETIVOS 35

2.1 Objetivo Geral 35

2.2 Objetivos Específicos 35

3 MATERIAL E MÉTODOS 36

3.1 Pacientes 36
3.2 Procedimento cirúrgico 38
3.3 Hemotransfusão 41
3.4 Parâmetros analisados 42
3.4.1 Parâmetros avaliados no período pré-operatório 42
3.4.2 Parâmetros avaliados no período pós-operatório 42
3.4.3 Complicações sistêmicas relacionadas ao procedimento cirúrgico 43
3.5 Análise estatística 44

4 RESULTADOS 45
4.1 Distribuição dos dados 45
4.2 Características demográficas dos pacientes 46
4.3 Parâmetros hematológicos 48
4.3.1 Avaliação dos valores de hemoglobina e do hematócrito 48
4.3.2 Avaliação da perda sanguínea e do volume de concentrados de hemácias transfundidos 52
4.4 Relação entre tempo de internação e uso de ácido tranexâmico 54
4.5 Avaliação de complicações intra e pós-operatórias 55

5 DISCUSSÃO 56

6 CONCLUSÕES 64

7 REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS 65

8 ANEXO I – PARECER DO CEP 77

9 ANEXO II – TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARESCIDO 79

ÍNDICE DE FIGURAS

Figura 1-1. Vias intrínseca e extrínseca envolvidas na cascata de coagulação 19

Figura 3-1. Anestesia e posicionamento do paciente para realização de ATQ..38

Figura 3-2. Componentes protéticos utilizados na ATQ. 39

Figura 3-3. Artroplastia total de quadril. 40

Figura 4-1. Efeito do ácido tranexâmico sobre a redução pós-operatória da hemoglobina (A) e do hematócrito (B) em pacientes submetidos a artroplastia total primária não-cimentada do quadril. 51

Figura 4-2. Efeito do ácido tranexâmico sobre a necessidade de hemotransfusão nos pacientes com fator de risco (hemoglobina pré-operatória < 13g/dL). 53

Figura 4-3. Efeito do ácido tranexâmico sobre o volume de sangue transfundido nos pacientes com fator de risco (hemoglobina pré-operatória < 13g/dL). 53

Figura 4-4. Efeito do ácido tranexâmico sobre o tempo de internação dos pacientes submetidos à artroplastia total primária não-cimentada do quadril..54

Figura 4-5. Efeito do ácido tranexâmico sobre o tempo de internação dos pacientes com fator de risco para hemotranfusão (hemoglobina pré-operatória < 13g/dL) submetidos a artroplastia total primária não-cimentada do quadril..55

LISTA DE TABELAS

Tabela 4-1. Análise de distribuição de normalidade das variáveis quantitativas 45

Tabela 4-2. Análise descritiva completa das variáveis demográficas numéricas no grupo de pacientes tratados com ácido tranexâmico. 46

Tabela 4-3. Análise descritiva completa das variáveis demográficas numéricas nos pacientes do grupo controle. 47

Tabela 4-4. Variáveis demográficas numéricas segundo o grupo de tratamento. 47

Tabela 4-5. Variáveis demográficas categóricas dos pacientes segundo o grupo de tratamento. 48

Tabela 4-6. Análise descritiva completa das variáveis hematimétricas numéricas no grupo de pacientes tratados com ácido tranexâmico. 49

Tabela 4-7. Análise descritiva completa das variáveis hematimétricas numéricas nos pacientes do grupo controle. 49

Tabela 4-8. Variáveis hematimétricas numéricas dos pacientes segundo o grupo de tratamento. 51

LISTA DE SIGLAS E ABREVIATURAS

AAOS	Academia Americana de Cirurgiões Ortopédicos
ACCP	“American College of Chest Physicians”
ADP	Adenosina difosfato
ASA	“American Society of Anesthesiologists”
ATQ	Artroplastia total de quadril
ATJ	Artroplastia total de joelho
ATX	Ácido tranexâmico
BART	“Blood conservation using antifibrinolytics in a randomized trial”
CAE	Centro de atenção especializada
CEP	Comitê de ética em pesquisa
DPOC	Doença pulmonar obstrutiva crônica
EPO	Eritropoetina
EV	Endovenoso
FT	Fator tecidual
FvWB	Fator de von Willebrand
FX	Fator X
GPIa/IIa	Glicoproteína Ia/IIa
GPIb	Glicoproteína Ib
GPIIb/IIIa	Glicoproteína IIb/IIIa
Hb	Hemoglobina sérica
Ht	Hematócrito sérico
IC	Intervalo de confiança
IM	Intramuscular
IMC	Índice de massa corpórea
INTO	Instituto Nacional de Traumatologia e Ortopedia
ISS	“Injury severity score”
Kg	Kilogramas
m	Metros
mL	Mililitros
OA	Osteoartrite
PDGF	Fator de crescimento derivado de plaquetas

RR	Risco relativo
SBOT	Sociedade Brasileira de Ortopedia e Traumatologia
SBQ	Sociedade Brasileira de Quadril
SUS	Sistema Único de Saúde
TCLE	Termo de consentimento livre e esclarescido
TEP	Tromboembolismo pulmonar
t-PA	Ativador de plaminogênio tecidual
TVP	Tromboembolismo venoso
TxA2	Tromboxano A2
USG	Ultrassonografia

1 INTRODUÇÃO

1.1 Artroplastia total de quadril

A artroplastia total de quadril (ATQ) é um dos procedimentos cirúrgicos que apresenta o maior índice de sucesso na melhora funcional e satisfação do paciente, quando comparada a todos os procedimentos existentes na medicina atual, sendo por isso considerada a “cirurgia do século” (LEARMONTH *et al.,* 2007). A cirurgia consiste na substituição total da articulação coxo-femoral, formada pela cabeça femoral e cavidade acetabular, por uma prótese. Mais de 500.000 procedimentos são realizados por ano nos Estados Unidos e no Reino Unido, com relatos de sobrevida superior a 95% em 10 anos e a 80% em 25 anos (PIVEC *et al.*, 2012). As projeções para o futuro mostram demanda crescente por essa cirurgia e pelas cirurgias de revisão de ATQ. Este aumento está relacionado a fatores como: a seleção dos pacientes, o aumento de procedimentos realizados em pacientes jovens ativos e a crescente sobrevida livre das cirurgias de revisão dos implantes (BOZIC, 2009). Estima-se que de 2005 a 2030, nos Estados Unidos, haverá crescimento de 174% na demanda por esse procedimento, chegando a 572.000 ATQ, e crescimento de 137% nas ATQ de revisão (KURTZ S *et al.*, 2007).

A prótese total de quadril é formada por dois componentes, o femoral e o acetabular, que se relacionam para dar mobilidade a articulação do quadril. Didaticamente, as ATQ podem ser divididas, quanto a forma de fixação ao osso hospedeiro, em três tipos: não-cimentadas, cimentadas e híbridas. As não-cimentadas são caracterizadas pela fixação da prótese ao osso hospedeiro, inicialmente, através de pressão e, posteriormente, por crescimento ósseo para o

interior e ao redor dos componentes protéticos. Nas cimentadas a fixação ocorre através da interdigitação de cimento ortopédico, feito de polimetilmetacrilato, ao osso hospedeiro e a prótese. Nas híbridas um dos componentes é fixado com cimento ortopédico e o outro sem cimento, podendo ser subdivididas em híbrida e híbrida reversa, quando o componente acetabular é cimentado e o femoral não cimentado (CALLAGHAN *et al.,* 2006).

A cirurgia de ATQ é considerada de grande porte e a maioria dos pacientes apresenta idade superior a 50 anos (SINGH, 2011), sendo muito comum a presença de alguma morbidade clínica, o que aumenta o risco de complicações cirúrgicas. Apesar disso, as complicações relacionadas ao procedimento ocorrem em cerca de 1% das cirurgias, sendo as causas mais comuns: instabilidade, soltura asséptica e infecção (BOZIC, 2009). Condições como artrite inflamatória, osteonecrose da cabeça femoral, fratura do colo do fêmur, displasia do desenvolvimento do quadril e tumores ósseos podem levar à necessidade dessa cirurgia (SINGH, 2011), porém, a principal indicação cirúrgica é a osteoartrite da articulação coxofemoral resistente ao tratamento incruento (NIH CONSENS STATEMENT, 1994).

1.2 Hemostasia

O processo biológico da hemostasia é dividido em duas etapas: hemostasia primária e secundária (GALE, 2011). A hemostasia primária é realizada pelas plaquetas através dos processos de adesão, ativação e agregação (BERNDT *et al.*,2014).

A adesão plaquetária é iniciada pela exposição do colágeno subendotelial às plaquetas presentes na circulação sanguínea após a lesão do endotélio. A interação

das plaquetas com o colágeno é realizada pela glicoproteína Ia/IIa (GPIa/IIa), presente na membrana das plaquetas, com as fibrilas do colágeno subendotelial. O fator de von Willebrand (FvWB), produzido pelas células endoteliais, estabiliza as ligações das plaquetas ao colágeno, mediada pela glicoproteína Ib (GP Ib), produzida também pelas células endoteliais (RUGGERI, 2009).

Através da ativação, as plaquetas adquirem a capacidade de estimular outras plaquetas. Os agonistas plaquetários, colágeno, trombina e epinefrina são os iniciadores do processo de ativação. Nesse processo, as plaquetas alteram sua estrutura emitindo pseudópodes para aderir a outras plaquetas (agregação plaquetária) e realizam a degranulação, ativando outras plaquetas. O tromboxano A2 (TxA2) é liberado pelas plaquetas ativadas, realizando a amplificação da ativação plaquetária, chamado de retroalimentação positiva. Através da degranulação ocorre liberação de moléculas contidas em dois tipos de grânulos: os densos e os alfa. Os grânulos densos liberam cálcio, serotonina e adenosina difosfato (ADP), os grânulos alfa liberam FvWB, fibronectina, fator de crescimento derivado de plaqueta (PDGF), trombomodulina e o fator 4 plaquetário, responsável pela neutralização da heparina (PASSACQUALE; FERRO, 2011).

Agregação plaquetária é o processo de ligação entre as plaquetas, mediado pelo fibrinogênio presente na circulação. Nesta etapa ocorre adesão dos receptores de membrana plaquetária glicoproteína IIb/IIIa (GPIIb/IIIa) que auxiliam na formação do trombo plaquetário (NEERGAARD-PETERSEN *et al.*, 2013).

A hemostasia secundária é realizada pelos elementos da cascata de coagulação. Ela ocorre preferenciamente na circulação venosa e resulta na formação do trombo vermelho, que é composto pela rede de fibrina, plaquetas, leucócitos e hemácias.

A cascata da coagulação foi proposta em 1964 por Macfarlane, Davie e Ratnoff (DAVIE; RATNOFF, 1964; MACFARLANE, 1964) para explicar a fisiologia da coagulação sanguínea. Essa teoria sugere que o processo ocorre por meio de ativação proteolítica sequencial de pró-enzimas por proteases do plasma, resultando na formação de trombina que, por sua vez, degrada a molécula de fibrinogênio em monômeros de fibrina. Tal proposta divide a coagulação em uma via extrínseca que envolve elementos do sangue e uma via intrínseca que é iniciada por componentes presentes no espaço intravascular. As duas vias convergem para uma via comum a partir da ativação do fator X (FX). Na via extrínseca, o fator VII, na presença do fator tecidual (FT), ativa o fator X. Na via intrínseca, a ativação do fator XII ocorre quando o sangue entra em contato com uma superfície contendo cargas elétricas negativas. Tal processo é denominado "ativação por contato" e requer ainda a presença de outros componentes do plasma: pré-calicreína, uma serinoprotease, e cininogênio de alto peso molecular, um cofator não enzimático. Sequencialmente, há ativação dos fatores XII, XI, IX, VIII e X, que desencadeia a geração de trombina e, subsequentemente, formação de fibrina (FERREIRA *et al.*, 2010). A cascata de coagulação é ilustrada na figura 1-1.

A fibrinólise é a degradação da fibrina, mediada pela plasmina. Essa enzima, que é produzida a partir da pró-enzima inativa plasminogênio, é responsável pela degradação da fibrina e ativação de metaloproteinases da matrix extracelular.

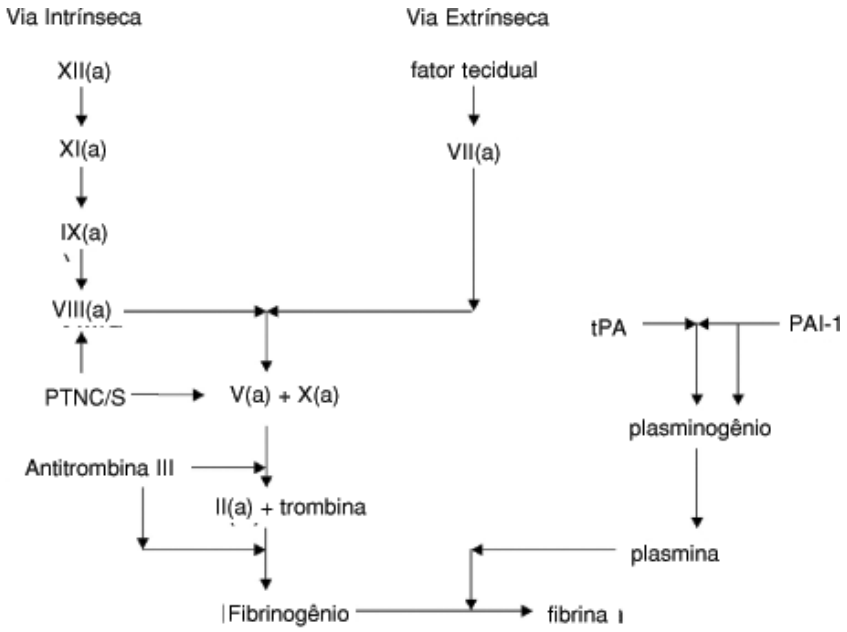

Figura 1-1. Vias intrínseca e extrínseca envolvidas na cascata de coagulação
(a): fatores ativados; PTNC/S: Proteína C e S; t-PA: Ativador de plaminogênio tecidual; PAI-1: Inibidor do ativador de plaminogênio tecidual. Fonte: FARIAS *et al.*, 2006.

1.3 Sangramento na ATQ

A ATQ está associada à perda sanguínea significativa levando a anemia aguda, necessitando de hemotransfusão em 21,2% dos casos (BROWNE et al., 2013; HART et al., 2014; CARLING et al., 2015). A perda sanguínea média em ATQ primária varia de 1500 a 2000 mL, com queda média de hemoglobina de 3,1 ± 1,6 g/dL (PARK et al., 2013). Segundo estudo inglês de 2002, 4,6% das unidades de sangue destinadas às cirurgias eletivas foram consumidas em artroplastias de quadril, seguida pela cirurgia de “by-pass” cardíaco, 4,1% (WELLS, 2002). Estudo americano também corrobora o dado acima, colocando as artroplastias de quadril e joelho, respectivamente, como segundo (4,9%) e terceiro (4,5%) procedimentos cirúrgicos com maior demanda de hemotransfusão (MORTON *et al.*, 2010).

Devido ao aumento da demanda por esse procedimento cirúrgico, a necessidade de suprimento nos bancos de sangue também sofreu incremento. Além disso, a transfusão sanguínea não é um procedimento livre de complicações. Problemas como a transmissão de doenças, anafilaxia, reações hemolíticas e encargos financeiros são fatores limitantes para transfusão de hemocomponentes (PHILLIPS, 2006).

A hemotransfusão é considerada o tratamento de escolha para anemia peri e pós-operatória resultante da perda sanguínea aguda significativa (VAGLIO *et al.*, 2015). O número de transfusões deve continuar a aumentar devido ao crescimento do número de pacientes que necessitam de cirurgias de grande porte e complexidade (CARLING et al., 2015). Visto que a população submetida a cirurgia ortopédica é composta majoritariamente por idosos, essas perdas são significativas podendo resultar em maior morbidade caso não sejam tratadas corretamente (CALLAGHAN *et al.*, 2006).

1.4 Estratégias para reduzir as hemotransfusões em cirurgias ortopédicas com grande perda volêmica

Diversas técnicas foram desenvolvidas na tentativa de reduzir a necessidade de hemotransfusão homóloga. Algumas dessas alternativas incluem novas técnicas de hemostasia intraoperatória (PLYMALE *et al.*, 2012), técnicas de hemodiluição pré-operatória (CARSON *et al.*, 1996;), anestesia com hipotensão (VAZEERY AK; LUNDE O., 1979), hemotransfusão autóloga (BIESMA *et al.*, 1994) e uso de fármacos anti-fibrinolíticos (SHORE-LESSERSON L *et al.*, 1996).

1.4.1 Hemostasia intraoperatória

A aderência a protocolos de hemostasia cirúrgica como utilização de eletrocautério e coagulação com feixe de argônio reduzem o sangramento intraoperatório (SPENCE, 1995). A hemostasia intra-operatória pode ser realizada com eletrocautério monopolar, que utiliza temperatura em torno de 300°C e causa importante necrose tecidual com implicações no processo cicatricial, ou bipolar, que utiliza energia de radiofrequência bipolar acoplado a irrigação contínua de solução fisiológica, reduzindo a hemostasia a temperaturas inferiores a 100^{o}C. A retração das fibras de colágeno da parede do vaso sanguíneo reduzem a sua luz e favorecem a hemostasia sem associação com necrose tecidual (BARSOUM *et al.*, 2011; PLYMALE *et al.,* 2012).

Estudos em ATQ relatam que a necessidade de hemotransfusão, o número de unidades transfundidas, o volume de sangramento, os níveis pós-operatórios de hemoglobina, a escala de dor pós-operatória, a necessidade de utilização de analgésicos opióides, a estadia hospitalar e os escores funcionais foram similares entre os grupos que utilizaram o eletrocautério mono ou bipolar (BARSOUM *et al*., 2011). Estudos em artroplastia total do joelho também mostraram resultados controversos e não há consenso sobre qual tipo de eletrocautério tem o resultado mais eficaz (MARULANDA *et al.*, 2005, 2009).

1.4.2 Hemodiluição normovolêmica aguda

A hemodiluição normovolêmica aguda consiste na remoção do sangue do meio intravascular e reposição do volume sanguíneo associado a fluido acelular pouco antes de algum procedimento cirúrgico com previsão de grande perda volêmica. Ao término da cirurgia ou após perda sanguínea per-operatória

significativa, o sangue armazenado é reinfundido na ordem inversa da coleta, de modo que a primeira bolsa coletada, com a maior concentração de hemácias e de fatores de coagulação, é a última a ser reposta (GOODNOUGH, 2002). Estudos mostram que essa modalidade é aplicável apenas a minoria dos pacientes. A remoção de 2 a 3 unidades de hemoderivados contendo 450mL cada, pode ser útil em pacientes com sangramento estimado de mais do que 50% do volume sanguíneo, hematócrito pré-operatório elevado e capacidade de tolerar a anemia induzida pela hemodiluição (KICK; DANIEL, 1997; GOODNOUGH *et al.*, 1998). O volume máximo de depleção depende do valor da hemoglobina pré-operatória, do menor nível de hemoglobina aceitável intraoperatoriamente e da perda estimada de sangue (COHEN; BRECHER, 1995; KICK; DANIEL, 1997; GOODNOUGH *et al.,* 1998).

Apesar dos relatos de que existe diminuição das complicações pós-cirúrgicas, em especial de infecção, em pacientes submetidos à hemodiluição normovolêmica aguda (BENNETT *et al*., 2006), o benefício dessa estratégia para reduzir a necessidade de hemotransfusão ainda é controverso e não foi totalmente comprovado (BRYSON *et al.*, 1998; MOONEN *et al.*, 2006).

1.4.3 Técnica anestésica

As técnicas anestésicas como a anestesia hipotensiva (SHARROCK *et al*., 1993), anestesia regional (CARSON *et al.*, 1996) e eutermia (SCHMIED *et al.*, 1998) reduzem o sangramento cirúrgico nas artroplastias. Em pacientes submetidos a ATQ, a redução de 10 mmHg na pressão arterial reduz a perda sanguínea intraoperatória em cerca de 84 mL (SHARROCK *et al.*, 1993).

A comparação entre a anestesia hipotensiva subdural com bupivacaína e a

anestesia hipotensiva venosa total com propofol e remifentanil mostrou que, apesar da pressão arterial média permanecer semelhante nas duas situações, a perda sanguínea intraoperatória, o percentual de pacientes submetidos a hemotransfusão e a quantidade de hemoderivados utilizados foi significativamente menor nos pacientes submetids à anestesia epidural (EROGLU *et al.*, 2005).

1.4.4 Hemotransfusão autóloga

A hemotransfusão autóloga, feita através de coletas semanais por 3 a 5 semanas antes da cirurgia, é uma técnica segura e foi amplamente utilizada em cirurgias eletivas em cerca de 50 a 75% dos hospitais dos EUA e Canadá nos anos 90 (GOODNOUGH *et al.*, 1999), porém, recentemente, essa taxa caiu para cerca de 6% (BILLOTE et al., 2000; JAKOVINA BLAZEKOVIC et al., 2014). A doação autóloga pré-operatória de sangue, além de reduzir a exposição à hemotransfusão alogênica, possui o mesmo grau de eficácia de outros métodos utilizados para reduzir a necessidade de transfusão sanguínea, porém, depende de fatores relacionados ao paciente tais como: idade e nível inicial de hemoglobina (FORGIE *et al.*, 1998). Os pacientes que têm nível de hemoglobina inicial de pelo menos 15 g/dL em qualquer idade ou entre 13 e 15 g/dL e idade inferior a 65 anos têm risco mínimo de necessitar de transfusão sanguínea durante ou após uma cirurgia de artroplastia de quadril ou joelho. Esses pacientes devem ser informados sobre seu baixo risco, para que possam tomar uma decisão informada a respeito de doação autóloga pré-operatória (HATZIDAKIS *et al.*, 2000).

A legislação brasileira, na portaria N° 2.712, de 12 de novembro de 2013, coloca como contra-indicações absolutas: insuficiência cardíaca descompensada, estenose aórtica grave, angina pectoris instável, infarto do miocárdio nos últimos 6

meses, acidente vascular cerebral insquêmico nos últimos 6 meses, alto grau de obstrução da coronária esquerda, cardiopatia cianótica e presença de infecção ativa ou tratamento antimicrobiano. A concentração de Hb pré-doação não deverá ser inferior a 11 g/dL ou de Ht inferior a 33 %. A coleta poderá ser realizada até 72 horas antes do procedimento cirúrgico, com intervalo de até 7 dias entre as coletas.

As desvantagens da doação autóloga consistem na indução de anemia pré-operatória, na necessidade de planejamento prévio à cirurgia, na necessidade de recursos adicionais para a coleta, na conservação e preparo das unidades autólogas doadas e do alto índice de não utilização de unidades doadas. Apesar do incremento de sua utilização na década passada, essa estratégia pode resultar em complicações relacionadas com eventos isquêmicos graves (KEATING EM; MEDING JB, 2002; STULBERG; ZADZILKA, 2007; LEVINE *et al.*, 2014). Essas complicações são raras em qualquer tipo de doação, porém, doadores autólogos têm 12 vezes mais chance de desenvolver esses fenômenos do que os doadores alogênicos, sendo a frequência de 0,006% e 0,0005%, respectivamente (POPOVSKY *et al.*, 1995).

A sobrecoleta de sangue é outro problema na doação autóloga. Para níveis de hemoglobina entre 11 e 14,5 g/dL a coleta autóloga é considerada desnecessária (VOAK *et al.*, 1994). Uma medida que visa diminuir esse problema é a limitação da coleta a duas unidades para artroplastias, o que geralmente é suficiente para evitar transfusões alogênicas (CHURCHILL *et al.*, 1998; BIERBAUM *et al.*, 1999). No Congresso da Academia Americana de Cirurgiões Ortopédicos (AAOS) de 2009, 85% dos cirurgiões preferiam utilizar outras estratégias em substituição à estocagem pré-operatória de sangue autólogo em pacientes submetidos a ATQ (BERRY; BOZIC, 2010; LEVINE *et al.*, 2014).

1.4.5 Uso de eritropoetina

A eritropoetina ou hemopoetina (EPO) é um hormônio glicoprotéico regulador da eritropoese, sintetizado e secretado pelas células pericapilares da cortical renal em resposta a redução de tensão tecidual de oxigênio. A EPO atua na medula óssea estimulando o recrutamento e diferenciação de progenitores eritróides e estimula a síntese de hemoglobina (KEATING EM; MEDING JB, 2002; LEVINE *et al.*, 2014).

Em um estudo multicêntrico duplo-cego controlado com 316 pacientes submetidos a cirurgia ortopédica de grande porte, que necessitariam de duas ou mais unidades de hemoderivados, foram estratificados de acordo com a hemoglobina basal e randomizados para receber EPO alfa na dose de 300 UI/Kg ou 100 UI/Kg ou placebo por quinze dias consecutivos, iniciada dez dias antes da cirurgia. Os resultados mostraram que a administração de EPO alfa na dose de 300 UI/Kg resultou em redução significativa da transfusão alogênica comparada ao placebo (16% *versus* 45%) em pacientes com hemoglobina basal entre 10-13 g/dL e também da quantidade de unidades transfundidas (DE ANDRADE *et al.*, 1996).

O custo é o principal problema do uso rotineiro da EPO. A análise de custo de estudo americano de 2015 mostra que a medicação precisa ter o custo menor que $225 por dose para se tornar viável economicamente. Visto que no estudo o valor da dose de EPO foi de $380, deveria haver uma redução de 40% no valor da medicação (BEDAIR et al., 2015). A sua utilização, contudo, é fortemente recomendada para pacientes com risco evidente de necessidade de transfusão alogênica pós-operatória, especialmente, quando a hemoglobina estiver em níveis menores do que 13 g/dL (BEZWADA *et al.*, 2003; KOURTZIS *et al.*, 2004; PIERSON *et al.*, 2004; LEVINE *et al.*, 2014).

A associação entre EPO e doação autóloga pré-operatória em 825 pacientes submetidos a cirurgias ortopédicas e cardíacas mostrou diminuição significativa na necessidade de transfusão alogênica (LAUPACIS; FERGUSSON, 1997). Essa associação permite que os pacientes doem significativamente mais unidades de hemoconcentrados (PRICE *et al.*, 1996; MERCURIALI *et al.*, 1998; RAU *et al.*, 1998) e também proporciona maiores níveis de hemoglobina no momento da cirurgia (CAZENAVE *et al.*, 1997).

1.4.6 Terapia com agentes antifibrinolíticos

A aprotinina e outros inibidores da protease serina agem de forma semelhante, inativando a plasmina livre e exercendo uma pequena ação sobre a plasmina ligada. A aprotinina vem sendo estudada em artroplastias primárias e de revisão de quadril e joelho (MURKIN *et al.*, 1995; HAYES *et al.*, 1996; KINZEL *et al.*, 2005), cirurgias de coluna (LENTSCHENER *et al.*, 1999) e cirurgias tumorais (CAPDEVILA *et al.*, 1998) com resultados que mostram reduções nas taxas de sangramento entre 25% e 60%. Contudo, existe relato de aumento do risco de morte em cirurgias cardíacas nos pacientes tratados com aprotinina comparado aos tratados com agentes antifibrinolíticos como o ácido aminocapróico e o ácido tranexâmico (ATX) (FERGUSSON et al., 2008).

A medicação foi suspensa voluntariamente do mercado pela empresa produtora da aprotinina em novembro de 2007, baseado em três estudos observacionais (MANGANO *et al.*, 2006; SCHNEEWEISS *et al.*, 2008; SHAW *et al.*, 2008) que questionaram sua segurança. Porém, o fator mais importante nessa suspensão foi baseado em dados preliminares de um estudo randomizado (FERGUSSON et al., 2008) que sugeriu o aumento da mortalidade em pacientes

tratados com aprotinina. Dados dos três estudos observacionais foram revisados pelo FDA e não encontraram evidências que mostraram risco/benefício negativo quando utilizada para as indicações propostas. As razões para essas conclusões são complexas e baseadas em métodos de análises de dados que foram coletados prospectivamente, porém analisadas retrospectivamente, chamada análise de propensão (ROYSTON, 2015). Atualmente, autoridades de saúde de vários países revisaram a suspensão da medicação e autorizaram a utilização da aprotinina. A "Health Canada" (GOVERNMENT OF CANADA, 2011) e autoridades da Europa liberaram o uso da medicação, porém duas questões de segurança foram apontadas e devem ser levadas em consideração antes de sua utilização. Primeiro, a aprotinina acarreta aumento pequeno e transitório da creatinina sérica, porém estatisticamente relevante. Não há evidência de que a aprotinina aumente o risco de insuficiência renal ou necessidade de transplante (ROYSTON, 2015). A segunda e mais preocupante questão é a reação anafilática após segunda exposição, mais provável nos seis meses após a primeira exposição, que pode variar desde pequeno *rash* até reação anafilática mortal. A recomendação é de que a medicação não deve ser utilizada antes dos seis meses após a primeira exposição (DIETRICH *et al.*, 2007; SCHEULE et al., 1997).

Os órgãos regulamentadores autorizaram a medicação apenas para revascularização miocárdica, que apresenta pequeno risco de sangramento. Entretanto, estudos mais recentes questionam essa restrição de uso *(*KARKOUTI *et al.*, 2010; SANDER *et al.*, 2010; WALKDEN *et al.*, 2013). A ANVISA não autoriza mais o uso da medicação, mesmo em meio hospitalar ("Informe SNVS/Anvisa/GFARM n^{o} 12, de 13 de novembro de 2007", [s.d.]).

O ácido épsilon aminocapróico ou ácido Ɛ-aminocapróico inibe a fibrinólise como resultado da ligação irreversível com a lisina, em seu sítio de ligação com o plasminogênio e com a plasmina. Desta forma, ele age na prevenção da dissolução precoce do coágulo de fibrina. O uso do ácido aminocapróico na prevenção da perda sanguínea em cirurgia cardíaca está bem estabelecido e também já foi comprovado em neurocirurgia e cirurgias urológicas (SUCHER et al., 2016). Estudos em cirurgia de quadril mostraram redução na perda sanguínea e da taxa de hemotransfusões sem associação com maior risco de trombose venosa profunda ou tromboembolismo pulmonar (HARLEY *et al.*, 2002).

1.5 Ácido Tranexâmico

1.5.1 Farmacodinâmica

O ATX é um aminoácido sintético derivado da lisina que inibe a fibrinólise pelo bloqueio reversível do acoplamento da lisina com a molécula do plasminogênio, inibindo sua ativação em plasmina, principal responsável pela dissolução do coágulo sanguíneo (DUNN CJ; GOA KL, 1999). Apesar do plasminogênio ainda ser convertido em plasmina na presença do ativador de plasminogênio, após ligação com o ATX, ele perde a capacidade de interação e degradação da fibrina (DUNN CJ; GOA KL, 1999). Em níveis elevados, o ATX pode ser um inibidor não competitivo da plasmina com afinidade de ligação ao plasminogênio 6 a 10 vezes maior do que outros antifibrinolíticos derivados da lisina, como o ácido Ɛ-aminocapróico. Sua ação é exercida na fase posterior à formação do coágulo, mais precisamente ampliando o tempo de dissolução da rede de fibrina (DUNN CJ; GOA KL, 1999).

1.5.2 Farmacocinética

O ATX, de acordo com a indicação, é administrado em diferentes doses e por diferentes vias. A concentração plasmática da medicação que inibe a fibrinólise varia de 5 a 10 mg/L ou 10 a 15 mg/L (GÖRAN BENONI *et al.*, 1995; FIECHTNER *et al.*, 2001). A administração endovenosa de dose única de 1 g de ATX resulta em uma concentração plasmática ≥ 10 mg/L por 5 a 6 horas. A concentração plasmática máxima é atingida em 2 a 3 horas pela via oral e em 30 minutos pela intramuscular (MCCORMACK, 2012). O volume de distribuição oral do ATX é 0,39 L/Kg e o clearance renal é 8,2 L/h. A distribuição tecidual é maior nos rins e pulmões e apenas uma pequena parte é metabolizada no fígado (DUNN CJ; GOA KL, 1999).

Após a administração endovenosa, o nível plasmático máximo de ATX é observado entre cinco e quinze minutos. Ocorre difusão rápida nos líquidos e membranas sinoviais com níveis terapêuticos se mantendo por aproximadamente três horas (AHLBERG *et al.*, 1976). A dose utilizada pode variar de 10 a 20 mg/Kg, porém o risco de complicações tromboembólicas aumenta diretamente com o incremento da dose (MACGILLIVRAY *et al.*, 2011). A dose pré-operatória utilizada de forma segura na maioria dos protocolos é de 1 g por via endovenosa (SUKEIK *et al.*, 2011). Em pacientes com insuficiência renal, a dose precisa ser ajustada de acordo com os níveis de creatinina plasmática *(*DUNN CJ; GOA KL, 1999; FIECHTNER *et al.*, 2001). Em pacientes com insuficiência hepática esse ajuste não é necessário, visto que o percentual de metabolização hepática é baixo (DUNN CJ; GOA KL, 1999). Em pacientes submetidos a cirurgia cardíaca com “by-pass” cardiopulmonar, além dos efeitos já conhecidos de diminuição do sangramento perioperatório e necessidade de hemotransfusão, houve redução da resposta inflamatória sistêmica e de choque vasoplégico (JIMENEZ *et al.*, 2007).

1.5.3 Tolerância ao ácido tranexâmico

Diversos estudos randomizados, controlados, em cirurgia cardíaca (KATSAROS *et al.*, 1996; MADDALI; RAJAKUMAR, 2007; LATER *et al.*, 2009), cirurgia ortopédica (BENONI G; FREDIN H, 1996; HIIPPALA ST *et al.*, 1997; JOHANSSON *et al.*, 2005; CAMARASA, 2006; M. SADEGHI; A. MEHR-AEIN, 2007; KAZEMI *et al.*, 2010; WONG *et al.*, 2010; CHAROENCHOLVANICH; SIRIWATTANASAKUL, 2011; ONODERA *et al.*, 2012) e cirurgia de coluna (ELWATIDY *et al.*, 2008; WONG *et al.*, 2008; FARROKHI *et al.*, 2011) não encontraram associação entre a administração de ATX e maior incidência de infarto do miocárdio, isquemia miocárdica, acidente vascular encefálico, mortalidade, insuficiência renal, trombose venosa profunda, tromboembolismo pulmonar ou outras complicações tromboembólicas.

O ATX é bem tolerado tanto quando administrado por via oral, intravenosa e tópica. Os principais efeitos colaterais relatados são alterações gastrointestinais, reações alérgicas cutâneas e alterações visuais. Os relatos de convulsões são mais raros e estão relacionados com a administração de doses elevadas e injeção intratectal acidental (MCCORMACK, 2012).

1.5.4 Aplicações do ácido tranexâmico em cirurgia

Desde a publicação dos artigos em 2006 (KARKOUTI *et al.*, 2006; MANGANO *et al.*, 2006) corroborados pelo estudo de 2008 (FERGUSSON et al., 2008) que imputaram à aprotinina aumento do risco de evento cardiovascular, encefálico e renal, o ATX e o ácido aminocapróico passaram a ser as medicações de escolha para o tratamento do sangramento em cirurgias cardíacas. O ATX acarreta redução de cerca de 300 mL no sangramento associado às cirurgias cardiovasculares (NGAAGE; BLAND, 2010; HENRY *et al.,* 2011).

Em procedimentos obstétricos com alto potencial de perda volêmica o sangramento foi menor em pacientes tratados com ATX (NOVIKOVA *et al.*, 2015). O uso de ATX na gravidez e no período pós-parto mostrou redução da perda sanguínea em 32,5 mL com uso pré-operatório (PEITSIDIS; KADIR, 2011). Em doses elevadas, 4 g, em pacientes com perda sanguínea pós-parto maior do que 800 mL, o ATX foi eficaz na redução do sangramento de 221 mL para 173 mL (DUCLOY-BOUTHORS *et al.*, 2011). Outros resultados deste estudo foram o menor tempo de hemorragia, menor progressão para hemorragia grave e menor necessidade de hemotransfusão.

Um estudo realizado em mais de 20.000 pacientes denominado CRASH-2, utilizando duas doses de 1 g de ATX endovenoso com intervalo de 8 horas iniciado até 8 horas após o trauma, mostrou redução da mortalidade por sangramento (RR 0,85) e da mortalidade por outras causas (RR 0,91) (CRASH-2 TRIAL COLLABORATORS, 2010). Uma análise subsequente mostrou que o tratamento precoce, até 1 hora após o trauma, reduziu o risco de morte por sangramento (RR 0,68), enquanto o tratamento iniciado após 3 horas do trauma, aumentou o risco de morte por sangramento (CRASH-2 COLLABORATORS, INTRACRANIAL BLEEDING STUDY, 2011; “Trauma and severe bleeding. Tranexamic acid within one hour to reduce mortality”, 2013).

A eficácia do ATX em grandes procedimentos cirúrgicos em crianças se assemelha ao observado em adultos. A comparação de aprotinina e ATX em 2000 pacientes submetidos a cirurgia de escoliose e cirurgia cardíaca não mostrou diferença na perda sanguínea. O ATX reduziu a perda sanguínea em 11 mL/Kg e a transfusão de hemácias em 4 mL/Kg. Em cirurgias de escoliose houve redução da perda sanguínea em 682 mL (SCHOUTEN *et al.*, 2009). Em cirurgia cardíaca houve redução da perda sanguínea, porém não houve redução na necessidade de volume

hemotransfundido em 24 horas (SHIMIZU *et al.*, 2011). Em outro estudo, também foi observada diminuição do número de pacientes que necessitaram de transfusão em 48 horas (GIORDANO *et al.*, 2012).

A utilização pediátrica de ATX em cirurgia da coluna para tratamento de escoliose e cirurgia de craniosinostose acarretou em redução da perda sanguínea e da necessidade de transfusão (FARAONI; GOOBIE, 2014). Apesar dos diversos estudos documentando o uso de ATX em cirurgia de escoliose na população pediátrica, o perfil de segurança da medicação nessa população ainda permanece incerto (NEILIPOVITZ et al., 2001; SETHNA et al., 2005; XU *et al*, 2012).

A utilização de ATX em 180 pacientes submetidos a tonsilectomia acarretou em redução do volume de perda sanguínea, porém não reduziu o número de eventos hemorrágicos no pós-operatório. A utilização tópica pós-operatória de ATX em adenoitectomia pediátrica levou a redução de perda sanguínea durante a cirurgia, reduzindo sangramento pós-operatório e da necessidade de transfusão sanguínea (ALBIRMAWY *et al.*, 2013).

No tratamento do sangramento gastrointestinal alto, o ATX reduziu os índices de mortalidade quando comparado com outras modalidades terapêuticas (BENNETT *et al.*, 2014).

O uso de ATX e de aprotinina em cirurgias de transplante hepático mostrou que ambas as drogas reduzem a necessidade de transfusão de plasma fresco e a perda sanguínea intraoperatória (MOLENAAR *et al.*, 2007). A eficácia das duas drogas foi semelhante quanto a perda sanguínea, a taxa de hemotransfusão intraoperatória e a taxa de hemotransfusão 24 horas após a cirurgia, sem diferença nos índices de mortalidade e de complicações (DALMAU *et al.*, 2004).

No contexto da cirurgia ortopédica, a administração endovenosa de ATX para diminuição de sangramento na ATJ vem sendo estudada desde 1995. Na primeira

publicação de Benoni *et al.* foi demonstrada redução da perda sanguínea e da necessidade de hemotransfusão. Posteriormente, outros estudos mostraram resultados semelhantes (HIIPPALA et al., 1995; BENONI G; FREDIN H, 1996; HIIPPALA ST et al., 1997; JANSEN et al., 1999; IDO et al., 2000; TANAKA et al., 2001).

Em artroplastias primárias de joelho (ATJ) o uso do ATX acarretou em redução significativa da necessidade de hemotransfusão e redução da perda sanguínea em 591 mL, sem aumentar o risco de trombose venosa profunda (TVP) ou de tromboembolismo pulmonar (ALSHRYDA et al., 2011). O uso tópico de ATX também se mostrou eficaz na redução do volume coletado no dreno, da perda sanguínea total, na redução da hemoglobina e da necessidade de hemotransfusão, sem aumentar o risco de eventos tromboembólicos (PANTELI et al., 2013).

A comparação entre a utilização tópica e endovenosa do ácido tranexâmico na ATJ não mostrou diferença estatística entre as duas formas de administração quanto ao sangramento, necessidade de hemotransfusão ou ocorrência de eventos tromboembólicos (PANTELI et al., 2013; ALSHRYDA et al., 2014; ZHAO-YU et al., 2014; YUE et al., 2015).

A eficácia da administração oral em relação à endovenosa foi avaliada em 80 pacientes submetidos a ATJ utilizando quatro grupos de tratamento: EV em *bolus* na dose de 15 mg/Kg, infusão contínua EV na dose de 10 mg/Kg/h até 12 horas após a desinsulflação do manguito pneumático, infusão continua EV na dose de 10 mg/Kg/h até 2 horas após a desinsulflação do manguito pneumático e oral, 1 g em 6 e 12 horas pós-cirúrgicas. Todas as modalidades de administração se mostraram superiores ao grupo controle quando avaliada a taxa de hemotransfusão. Não houve

diferença significativa entre os pacientes que foram tratados com a medicação (ALIPOUR et al., 2013), porém, devido à facilidade de administração, os autores sugerem que seja priorizada a administração oral (ZOHAR et al., 2004).

1.6Justificativa

O Instituto Nacional de Traumatologia e Ortopedia Jamil Haddad (INTO), localizado no Rio de Janeiro, é um órgão do Ministério da Saúde, referência no tratamento e na prevenção de doenças do sistema musculoesquelético. Sua missão como Instituto é a formulação de políticas nacionais de prevenção, diagnóstico, tratamento e reabilitação de pacientes ortopédicos no âmbito do Sistema Único de Saúde (SUS). Neste contexto, são claras as necessidades de implementação de políticas de racionalização dos recursos públicos para reduzir o custo de cirurgias ortopédicas de alta complexidade, como a ATQ, bem como reduzir os riscos inerentes à hemotransfusão. Nesse sentido, propomos um estudo clínico, longitudinal, randomizado e controlado para avaliação dos efeitos do ácido tranexâmico na redução da perda sanguínea em artroplastias de quadril. Acreditamos que ao reduzir a necessidade de hemotransfusão, além de reduzir os custos diretos e indiretos dessa cirurgia, iremos otimizar a reabilitação pós-cirúrgica e o tempo de internação hospitalar, podendo atender com qualidade um número crescente de pacientes.

2 OBJETIVOS

2.1 Objetivo Geral

O objetivo desse estudo foi avaliar o efeito do ácido tranexâmico endovenoso pré-operatório em dose única sobre a perda volêmica associada à artroplastia total primária não-cimentada do quadril.

2.2 Objetivos Específicos

- Descrever as características demográficas dos pacientes submetidos a artroplastia total primária não-cimentada do quadril (ATQ);
- Comparar os parâmetros hematológicos pré e pós-operatórios entre pacientes submetidos a ATQ, tratados e não tratados com o ácido tranexâmico;
- Analisar a perda sanguínea e o volume de hemoderivados transfundidos em pacientes submetidos a ATQ, tratados e não tratados com o ácido tranexâmico;
- Avaliar os benefícios do uso do ATX em pacientes submetidos a ATQ e com maior risco de necessidade de hemotransfusão;
- Comparar o tempo de internação entre os pacientes submetidos a ATQ, tratados e não tratados com o ácido tranexâmico;
- Descrever as complicações intra e pós-operatórias relacionadas ao uso endovenoso do ácido tranexâmico.

3 MATERIAL E MÉTODOS

3.1 Pacientes

Este estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa (CEP) institucional sob o número CAAE 06554913.0.0000.5273 (Anexo I) e foi registrado no “International Clinical Trials Registry Platform” (ICTRP) da Organização Mundial de Saúde (“WHO | Welcome to the WHO ICTRP”, [s.d.]), sob o número de UTN U1111-1172-0797 e no Registro brasileiro de ensaios clínicos (ReBec) (“Registro Brasileiro de Ensaios Clínicos”, [s.d.]). Todos os voluntários foram informados sobre o teor do protocolo e foram incluídos no estudo apenas após a assinatura do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE) (Anexo II).

Trata-se de um estudo experimental, longitudinal, prospectivo, randomizado e controlado, realizado entre dezembro de 2013 e março de 2014, quando foram realizadas 308 artroplastias totais primárias não-cimentadas de quadril. As cirurgias foram realizadas por cirurgiões do Centro de Atenção Especializada (CAE) do Quadril do Instituto Nacional de Traumatologia e Ortopedia (INTO), todos membros da Sociedade Brasileira de Ortopedia e Traumatologia (SBOT) e da Sociedade Brasileira de Quadril (SBQ).

Foram incluídos na amostra os pacientes da lista de espera para artroplastia total de quadril primária do INTO, por ordem de posição, seguindo o trâmite administrativo do hospital. Para ingresso no estudo não houve limite de idade e nem restrição quanto ao gênero.

Foram excluídos da amostra inicial os pacientes submetidos à cirurgia prévia na mesma articulação, evidências de infecção articular, portadores de coagulopatias congênitas ou adquiridas, coagulação intravascular ativa, vasculopatia oclusiva

aguda, hipersensibilidade ao ácido tranexâmico, uso crônico de anticoagulantes orais e de corticóides, antecedentes de alergia grave ou moderada à transfusão de plasma, portadores de cardiopatias crônicas, portadores de neoplasias malignas e de doenças autoimunes, pacientes que necessitaram de enxertia óssea, submetidos a cirurgias de revisão de artroplastia de quadril e pacientes que não concordaram com o termo de consentimento livre e esclarecido (TCLE). Após a aplicação dos critérios de exclusão acima, cinquenta e dois pacientes foram excluídos, permanecendo no estudo 256 voluntários. Dos excluídos, 34 possuíam cirurgia prévia no mesmo local, 13 faziam uso crônico de corticóides orais, 3 utilizavam anticoagulantes orais e 2 necessitaram de enxtertia óssea durante a cirurgia.

Esta amostra foi então dividida em dois grupos: os pacientes que receberam o ácido tranexâmico (Grupo ATX, n=128) e os pacientes que não receberam a medicação (Grupo controle, n=128). A seleção dos pacientes de cada grupo foi feita mediante randomização simples de distribuição alternada, de acordo com a adequação aos critérios de inclusão e ordem sequencial pela posição na lista de espera para a cirurgia, ou seja, o primeiro paciente foi encaixado no determinado grupo de acordo com sorteio realizado por moeda e os seguintes alocados de forma alternada em cada grupo. Por se tratar de um estudo randomizado, controlado e duplo cego, nem o paciente e nem o cirurgião tinham conhecimento do grupo ao qual o paciente estava alocado. Apenas o pesquisador principal responsável pelo estudo (OSK) estava ciente do grupo que o paciente pertencia e foi também o responsável pela disponibilização da medicação e pelo cálculo da dose recebida por cada paciente do grupo ATX.

A administração do ácido tranexâmico nos voluntários do grupo ATX foi realizada pelo médico anestesista, por infusão endovenosa em *bolus* em veia periférica, quinze minutos antes da incisão cirúrgica, a contar do término do

processo de anestesia. A dose utilizada foi de 15 mg/Kg. O grupo controle foi submetido aos mesmos procedimentos do grupo ATX, diferindo apenas a administração pré-operatória da medicação.

3.2 Procedimento cirúrgico

Todos os pacientes foram submetidos ao bloqueio periférico do nervo femoral (Figura 3-1A) seguido de anestesia raquidiana (Figura 3-1B).

Figura 3-1. Anestesia e posicionamento do paciente para realização de ATQ. (A) Bloqueio anestésico do nervo femoral. (B) Anestesia raquidiana. (C) Posicionamento do paciente em decúbito lateral na mesa cirúrgica.

Foram utilizados implantes femorais do modelo “Summit® Tapered Hip System” (Figura 3-2A) e acetabulares do modelo “Pinnacle® Hip Solutions” (Figura 3-2B), ambos fabricados pela empresa ©DePuy Synthes. O par tribológico utilizado foi a cabeça de metal nos diâmetros de 22, 28 e 32 mm (Figura 3-2C), associada a inserto de polietileno “cross-linked” do modelo “ALTRX® Altra-Linked™ Polyethylene”.

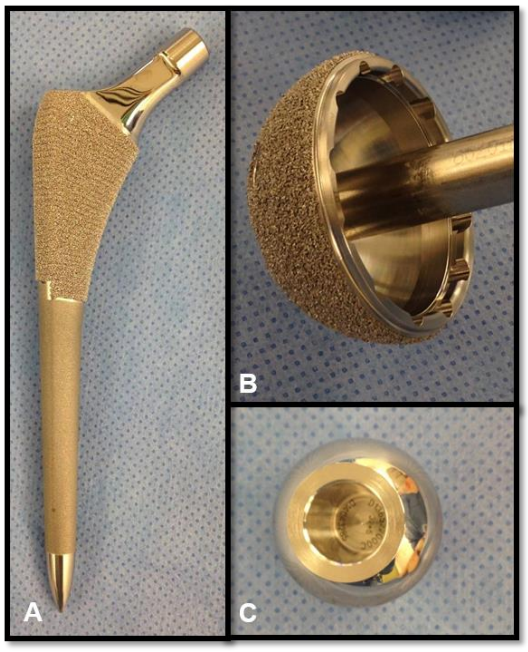

Figura 3-2. Componentes protéticos utilizados na ATQ. (A) Componente femoral não-cimentado. (B) Componente acetabular não-cimentado. (C) Cabeça femoral metálica.

O acesso cirúrgico utilizado foi o póstero-lateral de Kocher-Langenbeck modificado (GIBSON, 1950). Com o paciente em decúbito lateral (Figura 3-1C), era feita uma incisão cutânea centralizada no grande trocânter em direção ao centro da diáfise femoral (Figura 3-3A) associada a hemostasia realizada com eletrocautério monopolar e seguida da incisão da fáscia lata e divulsão romba longitudinal das fibras do músculo glúteo máximo. A seguir foi realizada bursectomia, tenotomia dos rotadores externos curtos e capsulotomia posterior. Após a luxação coxofemoral e osteotomia do colo femoral utilizando-se lâmina oscilatória, a cabeça femoral foi removida. A seguir foi feita a fresagem do osso acetabular, implantação do componente acetabular metálico da prótese (Figura 3-3B) e colocação do inserto de polietileno (Figura 3-3C). Para a colocação do componente femoral foi feita a fresagem do canal femoral e implantação da haste femoral não cimentada (Figura 3-3D), de acordo com o tamanho medido no pré-operatório, através de transparências, e confirmado no intra-operatório. O componente cefálico era então implantado

(Figura 3-3E) de acordo com o planejamento pré-operatório seguido da redução dos componentes (Figura 3-3F). Os testes de estabilidade utilizando os componentes protéticos provisórios foram realizados intraoperatoriamente para verificar a congruência do sistema e, quando estáveis, foi seguido da implantação dos componentes protéticos definitivos. Seguiu-se o fechamento por planos da cirurgia. Não foram utilizados drenos no local da intervenção cirúrgica.

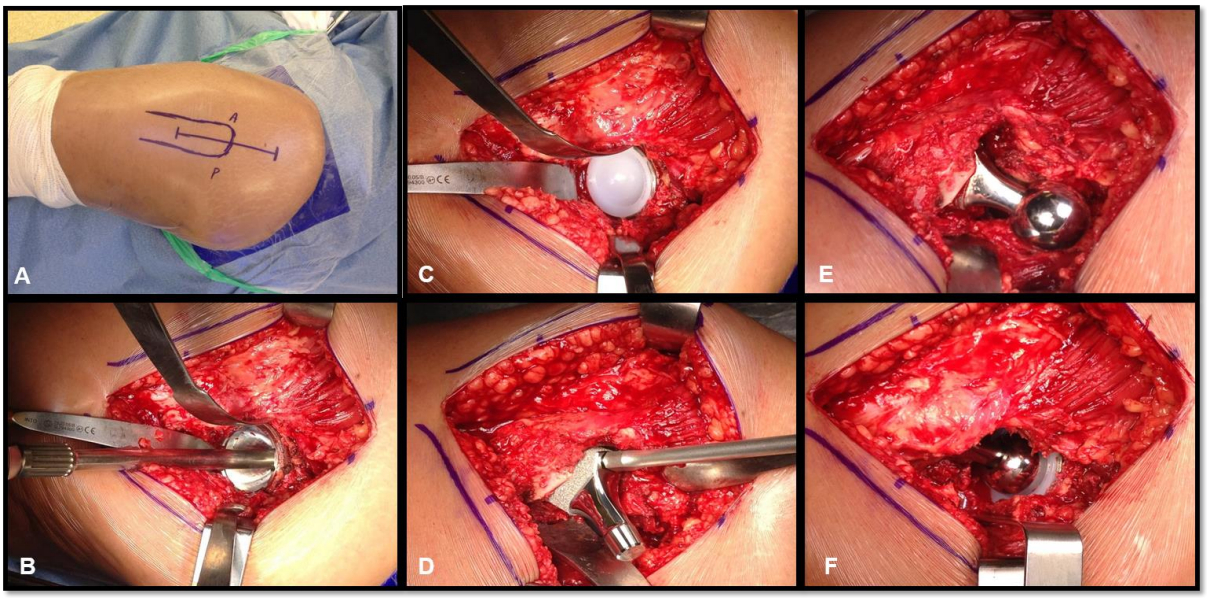

Figura 3-3. Artroplastia total de quadril. (A) Acesso cirúrgico mostrando incisão centralizada no grande trocânter do fêmur em direção à diáfise femoral. (B) Implantação do componente acetabular não-cimentado e (C) após a colocação do inserto de polietileno. (D) Implantação do componente femoral e (E) após a colocação do componente cefálico. (F) Aspecto final após implantação e redução dos componentes.

A reabilitação pós-operatória foi realizada de acordo com o protocolo desenvolvido pelo CAE do Quadril do INTO. Nas duas primeiras semanas o paciente foi orientado a realizar carga parcial de 50% do peso corpóreo, com aparelhos de auxílio a deambulação (andador ou muletas) seguido por quatro semanas de carga total com auxílio de algum dos aparelhos. Foi indicado o uso de triângulo abdutor por seis semanas para o decúbito, visando a prevenção da luxação da prótese. Após

esse período os pacientes foram considerados aptos a realizar marcha sem o auxílio de muletas.

A profilaxia antimicrobiana foi feita com cefazolina (2 g endovenosa durante a indução anestésica) e mantida por 24h (1 g endovenosa 8/8h). A profilaxia química de eventos tromboembólicos foi realizada em todos os pacientes com a utilização de heparina de baixo peso molecular na dose de 40 mg por via subcutânea em dose única diária iniciada 12 horas após o término da cirurgia até o 28° dia pós-operatório. O acompanhamento pós cirúrgico foi realizado após 3 semanas da data da cirurgia, 3 meses, 6 meses, 1 ano e a partir de então, anualmente, através de axame clínico e radiográfico.

3.3 Hemotransfusão

A necessidade de hemotransfusão foi determinada pelo médico anestesista no intra-operatório e pelo médico assitente da Unidade de Terapia Intensiva no pós-operatório. Nenhum dos profissionais desempenhou função de coinvestigador neste estudo.

O protocolo de hemotransfusão per-operatória adotado indica que a mesma deve ser realizada quando houver perda sanguínea superior a 500mL, medida através do volume coletado no sistema de aspiração intraoperatória, ou quando verificada a presença de sinais de instabilidade hemodinâmica.

A realização de hemotransfusão pós-operatória foi determinada pelo julgamento clínico da equipe assistente (médicos clínicos e ortopedistas) e foi baseada em sinais e sintomas clínicos de anemia aguda associada à avaliação da concentração de hemoglobina, conforme orientação do protocolo de hemotransfusão adotado pela Instituição. Tais orientações definem que pacientes com Hb superior a

10 g/dL raramente necessitam de transfusão sanguínea, ao contrário de pacientes com Hb entre 6 a 7 g/dL nos quais quase sempre é indicada. Entre estes dois limites a decisão foi tomada com base individual de cada caso, sendo orientada a manutenção de Hb superior a 10 g/dL em pacientes portadores de Doença Pulmonar Obstrutiva Crônica (DPOC) ou cardiopatas sintomáticos.

Os componentes hemotransfundidos foram unidades de concentrado de hemácias disponibilizados pelo Banco de Sangue do INTO, HEMOINTO. Cada unidade tinha volume médio de 300 mL com hematócrito variando de 65% a 75%.

3.4 Parâmetros analisados

3.4.1 Parâmetros avaliados no período pré-operatório

Antes do procedimento cirúrgico foram obtidas informações gerais sobre o paciente tais como gênero, idade, diagnóstico nosológico da lesão articular, peso, altura, índice de massa corporal (IMC) segundo critérios da Organização Mundial de Saúde (OMS, 2000), risco cirúrgico segundo critérios da Sociedade Americana de Anestesiologia (ASA) (SAKLAD, 1941) e valor da hemoglobina (Hb) e hematócrito (Ht) séricos 24 horas antes do procedimento cirúrgico.

3.4.2 Parâmetros avaliados no período pós-operatório

No pós-operatório imediato (24 horas após a cirurgia), foram obtidos os valores da hemoglobina e hematócrito séricos, a necessidade ou não de hemotransfusão e o volume de hemoconcentrados transfundidos. A redução da hemoglobina e do hematócrito 24 horas após a cirurgia foi medida pelo módulo da diferença entre os valores correspondentes no pré-operatório e os valores no primeiro dia pós-operatório.

A perda sanguínea total (PST) foi medida a partir dos níveis do Hb ajustado para a volemia do paciente (GROSS JB, 1983). Atualmente, não há consenso sobre a melhor equação para estimar o volume de sangue perdido durante artroplastias (GIBON *et al.,* 2013). O volume sanguíneo (VSE) foi estimado de acordo com a fórmula (LEMMENS HJ *et al.*, 2006):

$$PST = VSE \times \frac{(Hbo - Hbf)}{Hbo}$$

$$VSE = 70 \times P$$

Onde: PST = Perda sanguínea total (mL)

VSE = Volume sanguíneo estimado (mL)

Hbo = Hemoglobina sérica 24 horas antes da cirurgia

Hbf = Hemoglobina sérica 24 horas após a cirurgia

P = Peso (Kg)

Todas as avaliações laboratoriais dos níveis de Hb e Ht foram realizadas na Unidade de Patologia Clínica do INTO.

3.4.3 Complicações sistêmicas relacionadas ao procedimento cirúrgico

As complicações intra e pós-operatórias como tromboembolismo pulmonar, trombose venosa profunda, infecção e hipersensibilidade a medicação, foram avaliadas durante a internação e até 90 dias após a cirurgia.

A trombose venosa profunda foi diagnosticada a partir do modelo de predileção clínica descrita por WELLS, que utiliza como critérios para estratificação de risco: câncer em atividade; paresia, paralisia, imobilização com gesso dos membros inferiores; imobilização por mais de 3 dias ou cirurgia de grande porte há 4 semanas; aumento da sensibilidade ao longo de uma das veias do sistema venoso

profundo; edema em todo o membro; edema da panturrilha maior que 3 cm em relação à perna normal; edema depressível (cacifo) maior na perna afetada (unilateral); presença de veias colaterais superficiais (WELLS et al., 1997).

A confirmação do diagnóstico foi realizada através de ultrassom *doppler* dos membros inferiores que foi realizado nas veias profundas em toda sua extensão, observando sua morfologia, distribuição anatômica, compressibilidade e presença de fluxo venoso. Foram avaliadas as veias ilíaca externa, femoral comum, femoral superficial, poplítea, fibulares e tibiais posteriores. Como critérios diagnósticos foram utilizados: o teste de compressibilidade, a verificação do fluxo venoso e a visualização de material ecogênico sugestivo de trombo no interior das veias.

3.5 Análise estatística

Os dados numéricos (variáveis quantitativas) foram expressos sob a forma de média ± desvio padrão, mediana, amplitude interquartílica e valores mínimo e máximo. Os dados categóricos (variáveis qualitativas) foram expressos sob a forma de frequência (n) e percentual (%).

A análise de distribuição dos dados numéricos foi realizada pelo teste de Shapiro-Wilk. Para as variáveis com distribuição normal, utilizou-se um teste paramétrico, o teste t de Student. Quando a distribuição dos dados se mostrou não-normal foi utilizado um teste não paramétrico, o teste de Mann-Whitney, para comparação entre os grupos de tratamento. O critério de determinação de significância adotado foi o nível de 5%. Para as análises dos dados categóricos foi utilizado o teste exato de Fisher. A análise estatística foi realizada no programa GraphPad Prism versão 5.00 para Windows (“Home - graphpad.com”, [s.d.]).

4 RESULTADOS

4.1 Distribuição dos dados

Os dados apresentaram distribuição não normal (Tabela 4-1). Assim, a comparação entre os grupos de tratamento para as variáveis idade, peso, altura, IMC, hemoglobina pré e pós-operatória, hematócrito pré e pós-operatório, perda sanguínea, tempo de internação hospitalar e volume sanguíneo transfundido foi realizada pelo teste de Mann-Whitney.

Tabela 4-1. Análise de distribuição de normalidade das variáveis quantitativas

Variável	N	Valor P	Distribuição*
Idade	256	<0,0001	Não normal
Peso	256	0,0003	Não normal
Altura	256	<0,0001	Não normal
IMC	256	<0,0001	Não normal
Hemoglobina pré operatória	256	0,0271	Não normal
Hemoglobina pós operatória	256	0,0025	Não normal
Hematócrito pré operatório	256	0,0459	Não normal
Hematócrito pós operatório	256	0,0016	Não normal
Perda sanguínea	256	<0,0001	Não normal
Tempo de internação	256	<0,0001	Não normal
Volume sanguíneo transfundido	59	<0,0001	Não normal

*teste de Shapiro-Wilk

4.2 Características demográficas dos pacientes

Nas tabelas 4-2 e 4-3 estão resumidas as variáveis demográficas numéricas dos pacientes de acordo com o grupo em que foram alocados (Grupo ATX e Grupo controle).

A mediana das principais características demográficas foi semelhante entre os grupos, não havendo diferença estatisticamente significativa para a idade (p=0,265), peso (p=0,614), altura (p=0,804) e IMC (p=0,708) (Tabela 4-4).

O grupo ATX foi composto por 69 homens (53,9%) e 59 mulheres (46,1%), o grupo controle por 66 homens (51,6%) e 62 mulheres (48,4%), não havendo diferença entre a proporção dos gêneros entre os dois grupos (p=0,802). A escala de risco cirúrgico segundo critérios da ASA não apresentou diferença de proporção entre os dois grupos (p=0,465), sendo a classificação ASA II mais frequente. A ATQ foi indicada para o tratamento de osteoartrite primária, osteoartrite secundária e osteonecrose da cabeça femoral, não havendo diferença entre a prevalência das doenças nos dois grupos (p=0,736) (Tabela 4-5).

Tabela 4-2. Análise descritiva completa das variáveis demográficas numéricas no grupo de pacientes tratados com ácido tranexâmico.

Variável	n	média	DP	mediana	AIQ	mínimo	máximo
Idade (anos)	128	53,6	13,8	55,0	44,0 - 65,0	23,0	77,0
Peso (kg)	128	72,1	14,3	71,0	61,0 - 84,2	40,0	105,0
Altura (m)	128	1,7	0,1	1,7	1,6 - 1,8	1,5	1,9
IMC (Kg/m^2)	128	24,8	3,9	24,8	22,8 - 27,1	13,8	35,7

DP: desvio padrão. AIQ: amplitude interquartílica: Q1- Q3. IMC: índice de massa corpórea.

Tabela 4-3. Análise descritiva completa das variáveis demográficas numéricas nos pacientes do grupo controle.

Variável	n	média	DP	mediana	AIQ	mínimo	máximo
Idade (anos)	128	55,3	13,2	55,0	45,0 - 65,0	30,0	77,0
Peso (kg)	128	72,6	17,0	71,0	60,0 - 85,0	48,0	114,0
Altura (m)	128	1,7	0,1	1,7	1,6 - 1,8	1,5	1,9
IMC (Kg/m^2)	128	25,4	6,8	24,4	20,4 - 29,8	13,9	49,3

DP: desvio padrão. AIQ: amplitude interquartílica: Q1- Q3. IMC: índice de massa corpórea.

As comparações entre os grupos foram resumidas nas tabelas 4-4, que mostra as variáveis demográficas numéricas, e 4-5, que mostra as variáveis categóricas.

Tabela 4-4. Variáveis demográficas numéricas segundo o grupo de tratamento.

Variável basal	ATX (n=128)		Controle (n=128)		*Valor p* [a]
	mediana	AIQ	mediana	AIQ	
Idade (anos)	55,0	44,0 - 65,0	55,0	45,0 - 65,0	*0,265*
Peso (kg)	71,0	61,0 - 84,2	71,0	60,0 - 85,0	*0,614*
Altura (m)	1,70	1,62 - 1,77	1,70	1,62 - 1,78	*0,804*
IMC (Kg/m^2)	24,8	22,8 - 27,1	24,4	20,4 - 29,8	*0,708*

AIQ: amplitude interquartílica: Q1- Q3.

[a] teste de Mann-Whitney.

Tabela 4-5. Variáveis demográficas categóricas dos pacientes segundo o grupo de tratamento.

Variável	Categoria	ATX (n = 128)		Controle (n = 128)		*Valor p* [a]
		n	%	N	%	
Gênero	Masculino	69	53,9	66	51,6	*0,802*
	Feminino	59	46,1	62	48,4	
ASA	I	36	28,1	43	33,6	*0,465*
	II	69	53,9	68	53,1	
	III	23	18,0	17	13,3	
Diagnóstico	OA primária	49	38,3	43	33,6	*0,736*
	OA secundária	49	38,3	53	41,4	
	Osteonecrose	30	23,4	32	25,5	

[a]teste qui quadrado ou exato de Fisher. ATX: ácido tranexâmico; ASA: classificação de risco cirúrgico da "American Society of Anesthesiologists"; OA: osteoartrite

4.3 Parâmetros hematológicos

4.3.1 Avaliação dos valores de hemoglobina e do hematócrito

As análises descritivas completas das variáveis hematimétricas numéricas estão apresentadas na tabela 4-6, para o grupo ATX, e na tabela 4-7, para o grupo controle.

Com o intuito de avaliar a condição dos pacientes antes da intervenção cirúrgica, foram medidos os valores de Hb e Ht pré-operatórios. Não foi observada diferença estatisticamente significativa entre as medianas da Hb (p=0,152) e Ht (p=0,735) pré-operatórios (Tabela 4-8), mostrando equivalência dos valores basais entre os grupos.

Tabela 4-6. Análise descritiva completa das variáveis hematimétricas numéricas no grupo de pacientes tratados com ácido tranexâmico.

Variável	n	média	DP	mediana	AIQ	mínimo	máximo
Hb pré- operatória (g/dL)	128	13,0	1,5	13,10	11,9 - 14,12	9,2	17,0
Hb pós operatória (g/dL)	128	11,2	1,6	11,3	10,1 - 12,3	6,9	14,6
Redução da Hb (g/dL)	128	1,8	1,1	1,7	1,1 - 2,2	0,0	6,4
Ht pré-operatório (UA)	128	38,9	4,5	38,9	35,5 - 42,4	29,2	50,2
Ht pós-operatório (UA)	128	33,6	4,6	34,0	30,4 - 36,6	20,8	43,8
Redução do Ht (UA)	128	5,3	3,1	5,1	2,9 - 6,9	0,0	16,9
Perda sanguínea (mL)	128	686,8	396,9	652,9	435,4 - 861,3	0,0	2676,0
Volume transfundido (mL)	18	416,7	146,3	300,0	300,0 - 600,0	300,0	600,0

DP: desvio padrão. AIQ: amplitude interquartílica: Q1- Q3. ATX: ácido tranexâmico. Hb: hemoglobina. Ht: hematócrito. UA: unidade arbitrária.

Tabela 4-7. Análise descritiva completa das variáveis hematimétricas numéricas nos pacientes do grupo controle.

Variável	n	média	DP	mediana	AIQ	mínimo	máximo
Hb pré operatória (g/dL)	128	13,3	1,7	13,0	12,2 - 14,8	10,0	16,8
Hb pós operatória (g/dL)	128	10,1	1,9	10,1	8,7 - 11,8	7,0	14,0
Redução da Hb (g/dL)	128	3,2	1,3	3,0	2,3 - 3,8	0,4	5,8
Ht pré operatório (UA)	128	38,9	4,7	38,3	35,3 - 42,1	28,0	49,3
Ht pós operatório (UA)	128	30,3	5,9	29,0	25,4 - 34,8	20,7	41,3
Redução do Ht (UA)	128	8,6	4,1	8,7	5,2 - 12,0	0,2	17,6
Perda sanguínea (mL)	128	1194,3	467,1	1163,0	880,6 - 1456,0	141,2	2426,0
Volume transfundido (mL)	41	709,8	196,1	600,0	600,0 - 900,0	300,0	900,0

DP: desvio padrão. AIQ: amplitude interquartílica: Q1- Q3. ATX: ácido tranexâmico. Hb: hemoglobina. Ht: hematócrito. UA: unidade arbitrária.

Para avaliar o efeito do ácido tranexâmico nos parâmetros laboratoriais, os valores de hemoglobina e do hematócrito foram medidos 24 horas após o procedimento cirúrgico. O valor da mediana da hemoglobina pós-operatória foi de 11,3 g/dL (AIQ: 10,1 – 12,3) no grupo ATX (Tabela 4-6) e de 10,1 g/dL (AIQ: 8,7 – 11,8) no grupo controle (Tabela 4-7), diferença essa estatisticamente significativa *(p*<0,0001) (Tabela 4-8). O valor da mediana do hematócrito pós-operatório foi de 34 (AIQ: 30,4 – 29,0) no grupo ATX (Tabela 4-6) e de 29 (AIQ: 25,4 – 34,8) no grupo controle (Tabela 4-7), diferença essa estatisticamente significativa (*p*<0,0001) (Tabela 4-8).

Quando comparamos os parâmetros hematimétricos entre os grupos antes e depois da ATQ, observamos que o grupo ATX apresentou redução de 12,9% na mediana da Hb e de 13,1% na mediana do Ht, enquanto no grupo controle essa redução foi de 23,0% na mediana da Hb (*p*<0,0001) e de 22,7% na mediana do Ht (*p*<0,0001). Esses resultados mostram o efeito do ácido tranexâmico sobre a variação dos índices hematimétricos na ATQ antes e após o procedimento cirúrgico (Figura 4-1).

Tabela 4-8. Variáveis hematimétricas numéricas dos pacientes segundo o grupo de tratamento.

Variável	ATX (n=128)		Controle (n=128)		*Valor p* [a]
	mediana	AIQ	mediana	AIQ	
Hb pré operatória (g/dL)	13,10	11,9 - 14,12	13,0	12,2 - 14,8	*0,152*
Hb pós operatória (g/dL)	11,3	10,1 - 12,3	10,1	8,7 - 11,8	*<0,0001*
Redução da Hb (g/dL)	1,7	1,1 - 2,2	3,0	2,3 - 3,8	*<0,0001*
Ht pré operatório (UA)	38,9	35,5 - 42,4	38,3	35,3 - 42,1	*0,735*
Ht pós operatório (UA)	34,0	30,4 - 36,6	29,0	25,4 - 34,8	*<0,0001*
Redução do Ht (UA)	5,1	2,9 - 6,9	8,7	5,2 - 12,0	*<0,0001*
Perda sanguínea (mL)	652,9	435,4 - 861,3	1163,0	880,6 - 1456,0	*<0,0001*
Volume transfundido (mL)	300,0	300,0 - 600,0	600,0	600,0 - 900,0	*<0,0001*

AIQ: amplitude interquartílica: Q1- Q3. ATX: ácido tranexâmico. Hb: hemoglobina. Ht: hematócrito. UA: unidade arbitrária.
[a] teste de Mann-Whitney.

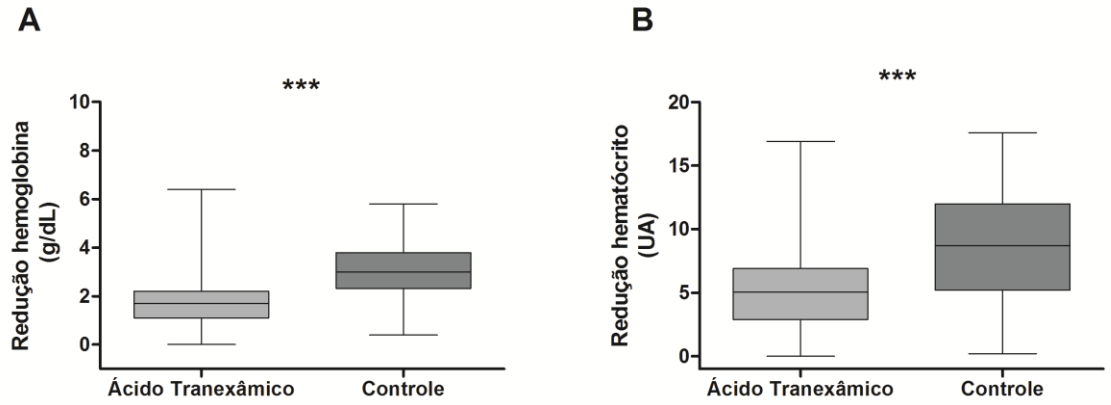

Figura 4-1. Efeito do ácido tranexâmico sobre a redução pós-operatória da hemoglobina (A) e do hematócrito (B) em pacientes submetidos a artroplastia total primária não-cimentada do quadril. A linha horizontal central representa a mediana do valor da Hb (A) e Ht (B) nos dois grupos. As linhas horizontais das extremidades dos retângulos representam os valores da amplitude interquartílica e os extremos das barras representam os valores mínimos e máximos encontrados em cada grupo. *** p<0,0001, Teste Mann-Whitney.

4.3.2 Avaliação da perda sanguínea e do volume de concentrados de hemácias transfundidos

A perda sanguínea estimada 24 horas após a cirurgia foi calculada utilizando-se a fórmula descrita anteriormente (GROSS JB, 1983). No grupo ATX a mediana do volume do sangramento foi de 652,9 mL (AIQ: 435 – 861,3) e no grupo controle de 1163,0 mL (AIQ: 880,6 – 1456,0), correspondendo a perda de 13,7% e 23,5% da volemia, respectivamente (p<0,0001) (Tabela 4-8).

A necessidade de hemotransfusão foi significativamente maior (p=0,001) nos pacientes do grupo controle (32% ou 41/128), em relação aos pacientes do grupo ATX, onde 14,1% (18/128) necessitou de transfusão de concentrados de hemácias. Além disso, o volume total transfundido foi significativamente menor no grupo ATX. A mediana do volume transfundido no grupo controle foi de 600 mL (AIQ: 600 - 900) ou 2 bolsas de concentrado de hemácias, enquanto no grupo ATX foi de 300 mL (AIQ: 300 - 600) ou 1 bolsa de concentrado de hemácias (p<0,0001) (Tabela 4-8).

Numa análise subsequente foram avaliados apenas os pacientes com fator de risco para hemotransfusão (Hb pré-operatória menor que 13,0 g/dL). Dos 256 pacientes, 116 (45,31%) tinham Hb menor do que 13,0 g/dL e destes, 57 estavam alocados no grupo ATX e 59 no grupo controle. A necessidade de hemotransfusão foi significativamente menor (p=0,0007) nos pacientes do grupo ATX (Figura 4-2), com risco relativo (RR) de 0,439 (0,264 – 0,730), e o volume de hemoderivados transfundido também foi significativamente menor (p=0,0001) neste grupo (Figura 4-3).

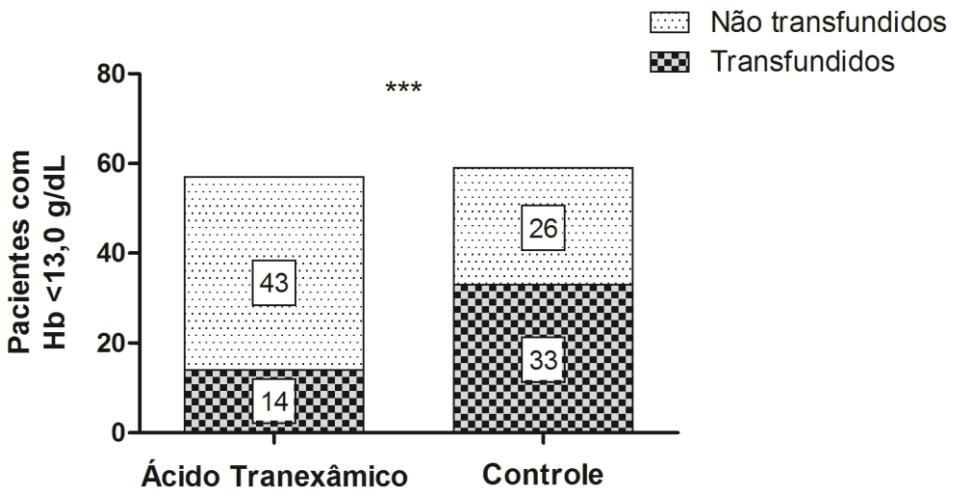

Figura 4-2. Efeito do ácido tranexâmico sobre a necessidade de hemotransfusão nos pacientes com fator de risco (hemoglobina pré-operatória < 13g/dL). *** *p*=0,0007, Teste exato de Fisher.

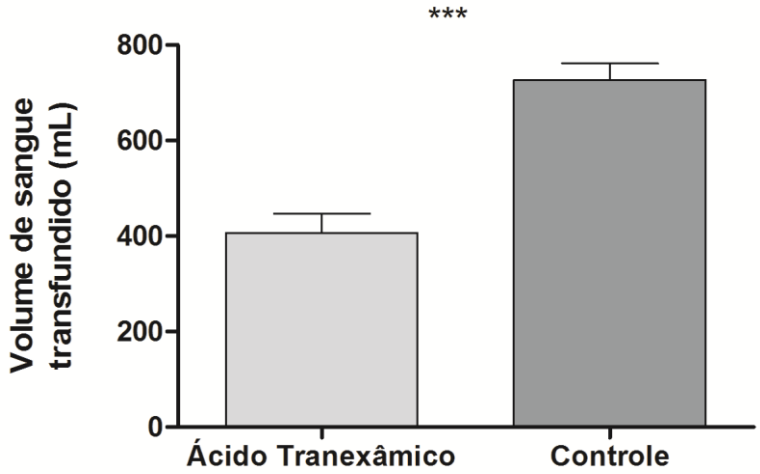

Figura 4-3. Efeito do ácido tranexâmico sobre o volume de sangue transfundido nos pacientes com fator de risco (hemoglobina pré-operatória < 13g/dL). ***p<0,0001, Teste Mann Whitney.

4.4 Relação entre tempo de internação e uso de ácido tranexâmico

O tempo de internação hospitalar dos pacientes do grupo ATX foi significativamente menor (p=0,0001) do que dos pacientes do grupo controle. A mediana foi de quatro dias para ambos os grupos, porém a variação foi de três a cinco dias com AIQ de 3 a 4,75 no grupo ATX e de 3 a 7 com AIQ de 3 a 6 no grupo controle (Figura 4-4).

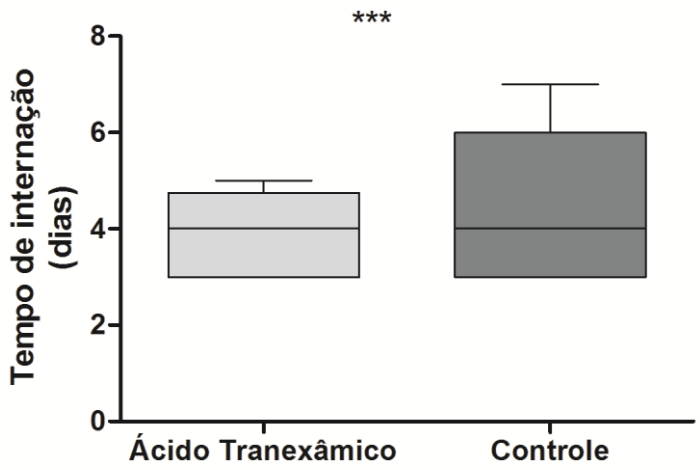

Figura 4-4. Efeito do ácido tranexâmico sobre o tempo de internação dos pacientes submetidos à artroplastia total primária não-cimentada do quadril. A linha horizontal central representa a mediana de dias de internação nos grupos. As linhas horizontais das extremidades dos retângulos representam os valores da amplitude interquartílica e os extremos das barras representam os valores mínimos e máximos encontrados em cada grupo. *** p=0,0001, Teste Mann-Whitney.

A mensuração do tempo de internação hospitalar dos pacientes com fator de risco para hemotransfusão pós-operatória, ou seja, valor de Hb pré-operatória menor que 13 g/dL, no grupo ATX foi significativamente menor do que do grupo controle (p<0,0001). A mediana foi de 4 dias no grupo ATX, com variação de 3 a 5 dias e AIQ de 4 a 5 dias, e de 6 dias no grupo controle, com variação de 4 a 7 dias e AIQ de 5,5 a 7 dias (Figura 4-5).

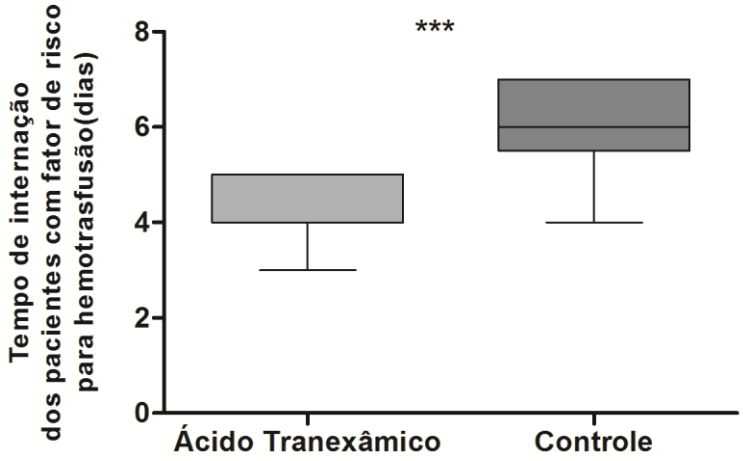

Figura 4-5. Efeito do ácido tranexâmico sobre o tempo de internação dos pacientes com fator de risco para hemotranfusão (hemoglobina pré-operatória < 13g/dL) submetidos a artroplastia total primária não-cimentada do quadril. A linha horizontal central representa a mediana de dias de internação nos grupos. As linhas horizontais das extremidades dos retângulos representam os valores da amplitude interquartílica e os extremos das barras representam os valores mínimos e máximos encontrados em cada grupo. *** *p*=0,0001, Teste Mann-Whitney.

4.5 Avaliação de complicações intra e pós-operatórias

Em nenhum dos pacientes foi observada a ocorrência de eventos adversos sistêmicos como trombose venosa profunda, tromboembolismo pulmonar, infecção ou formação de hematomas em um período que variou de 24 horas até 90 dias pós ATQ.

5 DISCUSSÃO

O presente trabalho é um estudo randomizado longitudinal envolvendo duzentos e cinquenta e seis pacientes submetidos à ATQ primária não-cimentada, tratados ou não com ácido tranexâmico em dose endovenosa única pré-operatoriamente. Os resultados mostraram que os pacientes submetidos à ATQ que receberam o ácido tranexâmico tiveram uma perda sanguínea 43,8% menor e 56% menos necessidade de hemotransfusão, quando comparados àqueles que não receberam a medicação. Nossos resultados suportam a indicação do uso rotineiro do ácido tranexâmico endovenoso pré-operatoriamente em pacientes submetidos à artroplastia total de quadril.

Atualmente, a ATQ é um dos procedimentos cirúrgicos que apresenta o maior índice de sucesso na melhora funcional e satisfação do paciente, quando comparada a todos os procedimentos existentes na medicina atual, sendo por isso considerada a “cirurgia do século” (LEARMONTH et al., 2007). No entanto, o procedimento está associado à perda sanguínea significativa (BROWNE et al., 2013; HART et al., 2014) e o uso do ácido tranexâmico já foi proposto como estratégia para reduzir o sangramento intraoperatório e a necessidade de hemotransfusão. Os estudos com o ácido tranexâmico foram propostos utilizando diferentes protocolos, entretanto, não há consenso sobre a melhor forma de utilização e ainda permanece a questão sobre a dosagem, o tempo e o método de administração.

Fatores técnicos como o tipo de procedimento anestésico (BASQUES et al., 2015), o volume anual de cirurgias realizadas em determinada instituição (GLASSOU et al., 2015), o acesso cirúrgico (PARVIZI et al., 2013) e o tipo de artroplastia (AHN et al., 2008; FIGVED et al., 2009) podem influenciar no volume de sangue perdido durante o procedimento cirúrgico, bem como na necessidade de

hemotransfusão. Nesse sentido, um dos pontos fortes do nosso estudo é o fato de que todas as cirurgias foram realizadas em um único centro de referência em cirurgia ortopédica, com a mesma técnica cirúrgica, em um curto intervalo de tempo (quatro meses), utilizando um único modelo de prótese, o mesmo acesso cirúrgico e sob o mesmo tipo de técnica anestésica, o que minimiza o possível papel dos efeitos técnicos sobre os resultados.

Outro ponto positivo é a homogeneidade na distribuição dos pacientes nos grupos, que não diferiram quanto a idade, peso, altura, IMC, gênero, risco cirúrgico, etiologia da doença articular, concentração pré-operatória de Hb e de Ht. Dentre todos esses fatores, os parâmetros hematológicos são os preditores independentes mais consistentes que influenciam a necessidade de hemotransfusão pós artroplastias de quadril ou joelho (JANS et al., 2014; CARLING et al., 2015). No presente estudo, a concentração de Hb pré-operatória não foi diferente entre os pacientes dos dois grupos (tratado e controle), mostrando que esta variável, assim como as outras citadas, não influenciou no sangramento.

Nos sangramentos agudos associados à ATQ, o valor da concentração de hemoglobina, bem como a sua queda, são parâmetros utilizados na indicação de hemotransfusão (VAGLIO et al., 2015). Da mesma forma, os valores de hematócrito e de hemoglobina pós-operatórios e, principalmente, suas variações, têm relação direta com o volume de sangue perdido (GROSS JB, 1983). Por isso, medimos a variação da hemoglobina e do hematócrito nas primeiras 24 horas após a cirurgia. A queda da hemoglobina foi em média 1,3 g/dL menor nos pacientes que receberam o ácido tranexâmico, o que equivale a uma redução de 43,3%. A variação do Ht também foi menor neste grupo, com queda de 41,3% (3,6 pontos). Outros estudos corroboram esses dados, como a metanálise de ZHOU e colaboradores (2013) que avaliaram 19 estudos randomizados incluindo 1.030 pacientes utilizando ATX

endovenoso em ATQ e mostraram redução de 6,03 g/dL no valor da Hb e queda de 2,29 pontos no Ht pós-operatório. RAJESPARAN e colaboradores (2009), avaliando 36 pacientes que receberam dose endovenosa única de 1g de ácido tranexâmico em comparação a 37 pacientes controle, mostraram queda de 16,6% na hemoglobina e de 16,7% no hematócrito. Outra revisão sistemática incluindo quatro estudos randomizados controlados e quatro não controlados mostrou redução de 0,75 g/dL na Hb além de diferenças significativas quanto a perda sanguínea total, necessidade de hemotransfusão e volume de sangue obtido no dreno cirúrgico pós-operatório (WANG et al., 2015).

A perda sanguínea durante a cirurgia pode ser medida de forma direta ou indireta. Na forma direta, o sangue perdido é quantificado pela coleta do volume nos recipientes de aspiração cirúrgica e no dreno cirúrgico e pela pesagem de compressas. Na forma indireta, a perda sanguínea é avaliada de acordo com fórmulas utilizando valores de hemoglobina e hematócrito. Uma vez que, cerca de 26% a 60% do volume sanguíneo total perdido durante a artroplastia é considerado oculto (SEHAT et al., 2004; LIU et al., 2011) e não pode ser estimado pelas medidas diretas, o parâmetro mais adequado para quantificar a perda sanguínea total pós-operatória é a medição indireta (FLORDAL, 1997). Desta forma, utilizamos a fórmula descrita por GROSS (1983) e constatamos redução de 43,86% ou 510,1 mL no sangramento de pacientes que fizeram uso do ácido tranexâmico. Da mesma forma, SUKEIK e colaboradores (2011), em metanálise incluindo sete estudos randomizados e um total de 350 pacientes, mostraram que o uso do ATX endovenoso reduz em média 289,4 mL a perda sanguínea total. ZHOU e colaboradores (2013) também avaliaram o ATX endovenoso em metanálise de 1.030 pacientes e mostraram redução de 305,27 mL no sangramento total.

Uma das formas de compensar a perda sanguínea devido ao sangramento agudo é a hemotransfusão, sendo que esta estratégia está associada a maiores custos e maior tempo de internação (MORTON *et al.*, 2010). No nosso estudo, o uso do ácido tranexâmico proporcionou redução de 55,9% no total de pacientes que necessitaram de hemotransfusão. Além disso, dentre os pacientes hemotransfundidos, houve redução de 50% no volume médio de concentrados de hemácias utilizado.

Um estudo multicêntrico de 2014, incluindo 510 centros nos Estados Unidos, analisou 872.416 artroplastias de quadril e joelho e mostrou redução de 69,0% na necessidade de hemotransfusão utilizando dose endovenosa pré-operatória de ácido tranexâmico (POERAN et al., 2014). Outros estudos mostraram redução de 20% (SUKEIK et al., 2011) e de 28% (ZHOU et al., 2013) na proporção de pacientes que necessitaram de hemotransfusão utilizando ATX endovenoso. ZHOU et al. (2013), entretanto, não mostraram redução significativa na necessidade de hemotrafusão.

Analisando apenas os pacientes com risco de hemotransfusão, ou seja, os que apresentavam valor de Hb pré-operatória menor que 13 g/dL, observamos o efeito protetor da medicação nessa população de risco em relação à hemotransfusão pós-operatória. MOZELLA (2015) encontrou risco 2,5 vezes superior quando o valor da Hb pré-operatória era inferior a 12,3 g/dL. SALIDO e colaboradores (2002) encontraram risco quatro vezes maior de hemotransfusão nos pacientes com valor de Hb pré-operatória menor que 13 g/dL quando comparados aos pacientes com valor entre 13 e 15 g/dL e 15,3 vezes maior quando comparados aos com nível de Hb maior que 15 g/dL.

Novamente, analisando apenas esse grupo de pacientes de risco, observamos redução do volume transfundido em 300 mL, ou seja, de uma unidade de concentrado de hemácias. Em um estudo comparando 84 pacientes com e sem

anemia, submetidos à ATQ, utilizando 1g de ATX endovenoso pré-operatoriamente associado a 1g no intra-operatório, não foi observada diferença na taxa de hemotransfusão (PHAN, 2015). Até a presente data, não encontramos na literatura estudo avaliando a ação do ATX em pacientes com fatores de risco para hemotransfusão, que evidenciasse seu efeito protetor na necessidade e no volume transfundido.

Devido ao potencial do ácido tranexâmico em reduzir o sangramento, existe certa preocupação em relação ao seu possível efeito pró-trombótico. As complicações tromboembólicas são eventos raros, porém seu desfecho é devastador. O diagnóstico de tromboembolismo venoso de membros inferiores foi baseado no consenso de prevenção de doença tromboembólica em pacientes submetidos à artroplastia eletiva de joelho e quadril, estabelecido em 2012 pela AAOS (JACOBS et al., 2012), que recomenda o uso de critérios clínicos em detrimento do uso isolado da ultrassonografia (USG) *doppler* de membros inferiores como rotina em todos os pacientes que realizaram ATQ ou ATJ. A recomendação é que os exames complementares sejam realizados apenas após a suspeita baseada em critérios clínicos e não seja realizado indiscriminadamente em todos os pacientes após esse tipo de cirurgia. A ACCP, “American College of Chest Physicians”, em seu consenso de 2012, também faz a mesma recomendação (KEARON et al., 2012). As recomendações foram baseadas na avaliação de estudos comparando como desfecho final a embolia pulmonar sintomática. Tais estudos não demonstraram diferenças na frequência desses eventos nos grupos que trataram a TVP detectada apenas pela USG *doppler* daqueles nos quais o tratamento foi baseado em parâmetros clínicos e corroborados com o exame complementar. Além disso, foi observado aumento de complicações como formação de hematomas e infecção, relacionadas ao uso indiscriminado de anticoagulantes (JACOBS et al., 2012).

Outros achados que corroboram as recomendações foram o custo do tratamento em pacientes assintomáticos e as possíveis complicações, principalmente as decorrentes de hemorragia (MCDOUGALL et al., 2013; LEIJTENS et al., 2014). Devido a essas recomendações, no nosso estudo não utilizamos o USG *doppler* como método diagnóstico isolado para detectar TVP. Mostramos que a ocorrência de episódios tromboembólicos, segundo critérios clínicos, não foi influenciada pela medicação. Em nenhum dos grupos houve a ocorrência de TVP ou TEP. Outros estudos confirmam esses achados como o de DUNCAN e colaboradores (2015) que incluíram 13.262 ATQs e ATJs eletivas utilizando dose de 1g pré-operatoriamente e 1g durante o fechamento da cirurgia e não mostraram aumento no risco de TVP ou das taxas de mortalidade. A dose de ATX também não influenciou o risco de complicações tromboembólicas. Com o uso de doses baixas,1g, o risco relativo foi de 1,02, com doses de 2g foi de 0,99 e com doses maiores, acima de 3g, o risco foi de 0,85 (POERAN et al., 2014). Aparentemente o ATX pode ser considerado uma medicação segura mesmo quando administrada em pacientes com risco elevado de eventos tromboembólicos. WHITING e colaboradores (2014), avaliando 402 artroplastias em pacientes com classificação ASA III e IV e com pelo menos um fator de risco para complicações tromboembólicas, não encontraram aumento de complicações tromboembólicas no grupo que fez uso de ATX, 6,7% *versus* 4,3%.

Outro ponto relevante observado no nosso estudo foi o menor tempo de internação nos pacientes que receberam o ATX e, dentre esses, o menor tempo de internação dos pacientes hemotransfundidos. BROWNE e colaboradores (2013), avaliando 129.901 pacientes, encontraram maior tempo de internação hospitalar em pacientes submetidos à hemotransfusão após ATQ durante quatro anos consecutivos, de 2004 a 2008.

Os pontos limitantes do nosso estudo foram a falta de critérios uniformes na indicação da hemotransfusão pós-operatória e a participação não cegada do médico anestesista. Apesar das transfusões em grande parte serem prescritas pelo médico anestesista, no nosso estudo esta situação não foi observada. Todas as transfusões foram realizadas pelo intensivista, quando o paciente já estava na unidade pós-operatória.

Apesar do INTO adotar um protocolo para tratamento de anemia aguda pós-operatória, o julgamento clínico dos médicos envolvidos no procedimento é um fator importante na efetivação da transfusão sanguínea nos períodos intra e pós-operatório. O protocolo utiliza parâmetros clínicos e laboratoriais objetivos, porém a singularidade de cada paciente e a visão dos profissionais envolvidos pode ter afetado a indicação da hemotransfusão.

No contexto de um hospital de alta rotatividade, onde o tempo de espera para uma cirurgia tem relação direta com a disponibilidade de leitos, a redução do tempo de internação hospitalar é extremamente relevante. Além disso, estima-se que o custo diário de um paciente internado seja de €1081 e o de uma bolsa de sangue de €201, enquanto o valor médio da dose de 1g de ATX é €0,75 (MCGOLDRICK, 2015). Nesse contexto, pode-se inferir que o uso do ATX no período pré-operatório de ATQ pode reduzir os custos hospitalares e aumentar o número de cirurgias realizadas.

Finalmente, o fato da nossa amostra ser constituída por um número expressivo de pacientes, originados de um único centro terciário de referência no tratamento de doenças ortopédicas de alta complexidade, e tratados por cirurgiões com nível de treinamento técnico semelhante, nos permite imputar ao ATX efeito na redução do sangramento intra e pós-operatório e nas taxas de transfusão, com alto grau de relevância. Nossos resultados poderão servir para direcionar e validar o uso

do ATX no tratamento de anemia aguda pós-ATQ, reduzir os índices de transfusão e garantir o uso racional de hemoderivados após ATQ.

6 CONCLUSÕES

1. A administração de ácido tranexâmico pré-operatório em pacientes submetidos à artroplastia de quadril reduz o sangramento e a necessidade de transfusão sanguínea;

2. O uso do ácido tranexâmico em pacientes submetidos à artroplastia total de quadril, inclusive naqueles com alto risco para hemotransfusão pós-operatória, isto é, com hemoglobina pré-operatória menor do que 13 g/dL, reduz a necessidade de transfusão e do volume transfundido;

3. O uso do ácido tranexâmico reduz o tempo de internação hospitalar dos pacientes submetidos à artroplastia total de quadril, sobretudo nos transfundidos;

4. O uso do ácido tranexâmico endovenoso pré-operatório na dose de 15 mg/Kg é seguro na artroplastia total primária não-cimentada do quadril, não havendo complicações relacionadas ao seu uso.

7 REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

AHLBERG A; ERIKSSON O; KJELLMAN H. Diffusion of tranexamic acid to the joint. Acta Orthop Scand, v. 47, n. 5, p. 486–8, out. 1976.

AHN, J. et al. Systematic Review of Cemented and Uncemented Hemiarthroplasty Outcomes for Femoral Neck Fractures. Clinical Orthopaedics and Related Research, v. 466, n. 10, p. 2513–2518, out. 2008.

ALBIRMAWY, O. A. et al. Topical application of tranexamic acid after adenoidectomy: a double-blind, prospective, randomized, controlled study. International Journal of Pediatric Otorhinolaryngology, v. 77, n. 7, p. 1139–1142, jul. 2013.

ALIPOUR, M. et al. Effectiveness of oral Tranexamic acid administration on blood loss after knee artroplasty: a randomized clinical trial. Transfusion and Apheresis Science: Official Journal of the World Apheresis Association: Official Journal of the European Society for Haemapheresis, v. 49, n. 3, p. 574–577, dez. 2013.

ALSHRYDA, S. et al. A systematic review and meta-analysis of the topical administration of tranexamic acid in total hip and knee replacement. The Bone & Joint Journal, v. 96–B, n. 8, p. 1005–1015, ago. 2014.

BARSOUM, W. K. et al. Prospective randomized evaluation of the need for blood transfusion during primary total hip arthroplasty with use of a bipolar sealer. The Journal of Bone and Joint Surgery. American Volume, v. 93, n. 6, p. 513–518, 16 mar. 2011.

BASQUES, B. A. et al. General Compared with Spinal Anesthesia for Total Hip Arthroplasty. The Journal of Bone & Joint Surgery, v. 97, n. 6, p. 455–461, 18 mar. 2015.

BEDAIR, H. et al. Preoperative Erythropoietin Alpha Reduces Postoperative Transfusions in THA and TKA but May Not Be Cost-effective. Clinical Orthopaedics and Related Research®, v. 473, n. 2, p. 590–596, fev. 2015.

BENNETT, C. et al. Tranexamic acid for upper gastrointestinal bleeding. The Cochrane Database of Systematic Reviews, v. 11, p. CD006640, 2014.

BENNETT, J. et al. Acute normovolemic hemodilution in moderate blood loss surgery: a randomized controlled trial. Transfusion, v. 46, n. 7, p. 1097–1103, jul. 2006.

BENONI G; FREDIN H. Fibrinolytic inhibition with tranexamic acid reduces blood loss and blood transfusion after knee arthroplasty: a prospective, randomised, double-blind study of 86 patients. J Bone Joint Surg Br, v. 78, n. 3, p. 434–40, maio 1996.

BERNDT, M. C.; METHAROM, P.; ANDREWS, R. K. Primary haemostasis:

newer insights. Haemophilia: The Official Journal of the World Federation of Hemophilia, v. 20 Suppl 4, p. 15–22, maio 2014.

BERRY, D. J.; BOZIC, K. J. Current practice patterns in primary hip and knee arthroplasty among members of the American Association of Hip and Knee Surgeons. The Journal of Arthroplasty, v. 25, n. 6 Suppl, p. 2–4, set. 2010.

BEZWADA, H. P. et al. Preoperative use of recombinant human erythropoietin before total joint arthroplasty. The Journal of Bone and Joint Surgery. American Volume, v. 85–A, n. 9, p. 1795–1800, set. 2003.

BIERBAUM, B. E. et al. An analysis of blood management in patients having a total hip or knee arthroplasty. The Journal of Bone and Joint Surgery. American Volume, v. 81, n. 1, p. 2–10, jan. 1999.

BILLOTE, D. B. et al. Efficacy of preoperative autologous blood donation: analysis of blood loss and transfusion practice in total hip replacement. Journal of Clinical Anesthesia, v. 12, n. 7, p. 537–542, nov. 2000.

BOZIC, K. J. The Epidemiology of Revision Total Hip Arthroplasty in the United States. The Journal of Bone and Joint Surgery (American), v. 91, n. 1, p. 128, 1 jan. 2009.

BROWNE, J. A. et al. Transfusion Rates Are Increasing Following Total Hip Arthroplasty: Risk Factors and Outcomes. The Journal of Arthroplasty, v. 28, n. 8, p. 34–37, set. 2013.

BRYSON, G. L.; LAUPACIS, A.; WELLS, G. A. Does acute normovolemic hemodilution reduce perioperative allogeneic transfusion? A meta-analysis. The International Study of Perioperative Transfusion. Anesthesia and Analgesia, v. 86, n. 1, p. 9–15, jan. 1998.

CAMARASA, M. A. Efficacy of aminocaproic, tranexamic acids in the control of bleeding during total knee replacement: a randomized clinical trial. British Journal of Anaesthesia, v. 96, n. 5, p. 576–582, 10 mar. 2006.

CAPDEVILA, X. et al. Aprotinin decreases blood loss and homologous transfusions in patients undergoing major orthopedic surgery. Anesthesiology, v. 88, n. 1, p. 50–57, jan. 1998.

CARLING, M. S. et al. Transfusions and blood loss in total hip and knee arthroplasty: a prospective observational study. Journal of Orthopaedic Surgery and Research, v. 10, n. 1, dez. 2015.

CARSON, J. L. et al. Effect of anaemia and cardiovascular disease on surgical mortality and morbidity. The Lancet, v. 348, n. 9034, p. 1055–1060, out. 1996.

CAZENAVE, J. P. et al. Epoetin alfa facilitates presurgical autologous blood donation in non-anaemic patients scheduled for orthopaedic or cardiovascular surgery. European Journal of Anaesthesiology, v. 14, n. 4, p. 432–442, jul. 1997.

CHAROENCHOLVANICH, K.; SIRIWATTANASAKUL, P. Tranexamic Acid Reduces Blood Loss and Blood Transfusion after TKA: A Prospective Randomized

Controlled Trial. Clinical Orthopaedics and Related Research®, v. 469, n. 10, p. 2874–2880, out. 2011.

CHURCHILL, W. H. et al. The Collaborative Hospital Transfusion Study: variations in use of autologous blood account for hospital differences in red cell use during primary hip and knee surgery. Transfusion, v. 38, n. 6, p. 530–539, jun. 1998.

COHEN, J. A.; BRECHER, M. E. Preoperative autologous blood donation: benefit or detriment? A mathematical analysis. Transfusion, v. 35, n. 8, p. 640–644, ago. 1995.

CRASH-2 COLLABORATORS, INTRACRANIAL BLEEDING STUDY. Effect of tranexamic acid in traumatic brain injury: a nested randomised, placebo controlled trial (CRASH-2 Intracranial Bleeding Study). BMJ (Clinical research ed.), v. 343, p. d3795, 2011.

CRASH-2 TRIAL COLLABORATORS. Effects of tranexamic acid on death, vascular occlusive events, and blood transfusion in trauma patients with significant haemorrhage (CRASH-2): a randomised, placebo-controlled trial. The Lancet, v. 376, n. 9734, p. 23–32, jul. 2010.

D H BIESMA; J J MARX; A VAN DE WIEL. Collection of autologous blood before elective hip replacement. A comparison of the results with the collection of two and four units. J Bone Joint Surg Am, p. 1471–1475, out. 1994.

DALMAU, A. et al. The prophylactic use of tranexamic acid and aprotinin in orthotopic liver transplantation: a comparative study. Liver Transplantation: Official Publication of the American Association for the Study of Liver Diseases and the International Liver Transplantation Society, v. 10, n. 2, p. 279–284, fev. 2004.

DAVIE, E. W.; RATNOFF, O. D. Waterfall Sequence for Intrinsic Blood Clotting. Science, v. 145, n. 3638, p. 1310–1312, 18 set. 1964.

DE ANDRADE, J. R. et al. Baseline hemoglobin as a predictor of risk of transfusion and response to Epoetin alfa in orthopedic surgery patients. American Journal of Orthopedics (Belle Mead, N.J.), v. 25, n. 8, p. 533–542, ago. 1996.

DUCLOY-BOUTHORS, A.-S. et al. High-dose tranexamic acid reduces blood loss in postpartum haemorrhage. Critical Care (London, England), v. 15, n. 2, p. R117, 2011.

DUNN CJ; GOA KL. Tranexamic acid: a review of its use in surgery and other indications. Drugs, v. 57, n. 6, p. 1005–32, 1999.

ELWATIDY, S. et al. Efficacy and Safety of Prophylactic Large Dose of Tranexamic Acid in Spine Surgery: A Prospective, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Study. Spine, v. 33, n. 24, p. 2577–2580, nov. 2008.

EROGLU, A.; UZUNLAR, H.; ERCIYES, N. Comparison of hypotensive epidural anesthesia and hypotensive total intravenous anesthesia on intraoperative blood loss during total hip replacement. Journal of Clinical Anesthesia, v. 17, n. 6, p. 420–425, set. 2005.

FARAONI, D.; GOOBIE, S. M. The efficacy of antifibrinolytic drugs in children undergoing noncardiac surgery: a systematic review of the literature. Anesthesia and Analgesia, v. 118, n. 3, p. 628–636, mar. 2014.

FARIAS, M. DE et al. Efeitos da terapia estrogênica transdérmica isolada ou associada à progesterona micronizada nos fatores de coagulação em mulheres menopausadas com e sem sobrepeso. Arquivos Brasileiros de Endocrinologia & Metabologia, v. 50, n. 3, p. 505–514, jun. 2006.

FARROKHI, M. R. et al. Efficacy of Prophylactic Low Dose of Tranexamic Acid in Spinal Fixation Surgery: A Randomized Clinical Trial. Journal of Neurosurgical Anesthesiology, v. 23, n. 4, p. 290–296, out. 2011.

FERGUSSON, D. A. et al. A Comparison of Aprotinin and Lysine Analogues in High-Risk Cardiac Surgery. New England Journal of Medicine, v. 358, n. 22, p. 2319–2331, 29 maio 2008.

FERREIRA, C. N. et al. O novo modelo da cascata de coagulação baseado nas superfícies celulares e suas implicações. Revista Brasileira de Hematologia e Hemoterapia, v. 32, n. 5, p. 416–421, 2010.

FIECHTNER, B. K. et al. Plasma Tranexamic Acid Concentrations During Cardiopulmonary Bypass: Anesthesia and Analgesia, p. 1131–1136, maio 2001.

FIGVED, W. et al. Cemented versus Uncemented Hemiarthroplasty for Displaced Femoral Neck Fractures. Clinical Orthopaedics and Related Research®, v. 467, n. 9, p. 2426–2435, set. 2009.

FLORDAL PA. Measurement of blood loss in clinical studies. Eur J Anaesthesiol Suppl, v. 14, p. 35–7, mar. 1997.

FORGIE, M. A. et al. Preoperative autologous donation decreases allogeneic transfusion but increases exposure to all red blood cell transfusion: results of a meta-analysis. International Study of Perioperative Transfusion (ISPOT) Investigators. Archives of Internal Medicine, v. 158, n. 6, p. 610–616, 23 mar. 1998.

GALE, A. J. Continuing Education Course #2: Current Understanding of Hemostasis. Toxicologic Pathology, v. 39, n. 1, p. 273–280, 1 jan. 2011.

GIBON, E.; COURPIED, J.-P.; HAMADOUCHE, M. Total joint replacement and blood loss: what is the best equation? International Orthopaedics, v. 37, n. 4, p. 735–739, abr. 2013.

GIBSON, A. Posterior exposure of the hip joint. The Journal of Bone and Joint Surgery. British Volume, v. 32–B, n. 2, p. 183–186, maio 1950.

GIORDANO, R. et al. Tranexamic acid therapy in pediatric cardiac surgery: a single-center study. The Annals of Thoracic Surgery, v. 94, n. 4, p. 1302–1306, out. 2012.

GLASSOU, E. N. et al. Association between hospital procedure volume and risk of revision after total hip arthroplasty: a population-based study within the Nordic Arthroplasty Register Association database. Osteoarthritis and Cartilage, out. 2015.

GOODNOUGH, L. T. et al. Transfusion medicine. Second of two parts--blood conservation. The New England Journal of Medicine, v. 340, n. 7, p. 525–533, 18 fev. 1999.

GOODNOUGH, L. T. Acute normovolemic hemodilution. Vox Sanguinis, v. 83 Suppl 1, p. 211–215, ago. 2002.

GOODNOUGH, L. T.; MONK, T. G.; BRECHER, M. E. Acute normovolemic hemodilution should replace the preoperative donation of autologous blood as a method of autologous-blood procurement. Transfusion, v. 38, n. 5, p. 473–476, maio 1998.

GÖRAN BENONI; SVEN BJÖRKMAN; HANS FREDIN. Application of Pharmacokinetic Data from Healthy Volunteers for the Prediction of Plasma Concentrations of Tranexamic Acid in Surgical Patients. Clinical Drug Investigation, v. 10, n. 5, p. 280–287, 2012 1995.

GROSS JB. Estimating Allowable Blood Loss: Corrected for Dilution. Anesthesiology, v. 58, n. 3, p. 277–280, mar. 1983.

HARLEY, B. J. et al. The effect of epsilon aminocaproic acid on blood loss in patients who undergo primary total hip replacement: a pilot study. Canadian Journal of Surgery. Journal Canadien De Chirurgie, v. 45, n. 3, p. 185–190, jun. 2002.

HART, A. et al. Blood Transfusion in Primary Total Hip and Knee Arthroplasty. Incidence, Risk Factors, and Thirty-Day Complication Rates. The Journal of Bone & Joint Surgery, v. 96, n. 23, p. 1945–1951, 3 dez. 2014.

HATZIDAKIS, A. M. et al. Preoperative autologous donation for total joint arthroplasty. An analysis of risk factors for allogenic transfusion. The Journal of Bone and Joint Surgery. American Volume, v. 82, n. 1, p. 89–100, jan. 2000.

HAYES, A.; MURPHY, D. B.; MCCARROLL, M. The efficacy of single-dose aprotinin 2 million KIU in reducing blood loss and its impact on the incidence of deep venous thrombosis in patients undergoing total hip replacement surgery. Journal of Clinical Anesthesia, v. 8, n. 5, p. 357–360, ago. 1996.

HENRY, D. A. et al. Anti-fibrinolytic use for minimising perioperative allogeneic blood transfusion. The Cochrane Database of Systematic Reviews, n. 3, p. CD001886, 2011.

HIIPPALA, S. et al. Tranexamic acid (Cyklokapron) reduces perioperative blood loss associated with total knee arthroplasty. British Journal of Anaesthesia, v. 74, n. 5, p. 534–537, maio 1995.

HIIPPALA ST et al. Tranexamic acid radically decreases blood loss and transfusions associated with total knee arthroplasty. Anesth Analg, v. 84, n. 4, p. 839–44, abr. 1997.

Home - graphpad.com. Disponível em: <http://www.graphpad.com/>. Acesso em: 17 out. 2015.

IDO, K. et al. Reduction of blood loss using tranexamic acid in total knee and

hip arthroplasties. Archives of Orthopaedic and Trauma Surgery, v. 120, n. 9, p. 518–520, 2000.

JACOBS, J. J. et al. American Academy of Orthopaedic Surgeons Clinical Practice Guideline on: Preventing Venous Thromboembolic Disease in Patients Undergoing Elective Hip and Knee Arthroplasty. The Journal of Bone and Joint Surgery (American), v. 94, n. 8, 18 abr. 2012.

JAKOVINA BLAZEKOVIC, S. et al. Pre-operative autologous blood donation versus no blood donation in total knee arthroplasty: a prospective randomised trial. International Orthopaedics, v. 38, n. 2, p. 341–346, fev. 2014.

JANS, Ø. et al. Role of preoperative anemia for risk of transfusion and postoperative morbidity in fast-track hip and knee arthroplasty: Anemia in Hip and Knee Arthroplasty. Transfusion, v. 54, n. 3, p. 717–726, mar. 2014.

JANSEN, A. J. et al. Use of tranexamic acid for an effective blood conservation strategy after total knee arthroplasty. British Journal of Anaesthesia, v. 83, n. 4, p. 596–601, out. 1999.

JIMENEZ, J. J. et al. Tranexamic acid attenuates inflammatory response in cardiopulmonary bypass surgery through blockade of fibrinolysis: a case control study followed by a randomized double-blind controlled trial. Critical Care, v. 11, n. 6, p. R117, 2007.

JOHANSSON T; PETTERSSON LG; LISANDER B. Tranexamic acid in total hip arthroplasty saves blood and money: a randomized, double-blind study in 100 patients. Acta Orthop, v. 76, n. 3, p. 314–9, jun. 2005.

JOHN J CALLAGHAN; HARRY E RUBASH; AARON G ROSENBERG. The Adult Hip. 2. ed. [s.l: s.n.].

KARKOUTI, K. et al. A propensity score case-control comparison of aprotinin and tranexamic acid in high-transfusion-risk cardiac surgery. Transfusion, v. 46, n. 3, p. 327–338, mar. 2006.

KATSAROS, D. et al. Tranexamic acid reduces postbypass blood use: A double-blinded, prospective, randomized study of 210 patients. The Annals of Thoracic Surgery, v. 61, n. 4, p. 1131–1135, abr. 1996.

KAZEMI, S. M. et al. The Effect of Tranexamic Acid on Reducing Blood Loss in Cementless Total Hip Arthroplasty Under Epidural Anesthesia. Orthopedics, v. 33, n. 1, p. 17–22, 1 jan. 2010.

KEARON, C. et al. Antithrombotic Therapy for VTE Disease. Chest, v. 141, n. 2, p. e419S–e496S, fev. 2012.

KEATING EM; MEDING JB. Perioperative blood management practices in elective orthopaedic surgery. J Am Acad Orthop Surg, v. 10, n. 6, p. 393–400, nov. 2002.

KICK, O.; DANIEL, E. Mathematical considerations in the practice of acute normovolemic hemodilution. Transfusion, v. 37, n. 2, p. 141–143, fev. 1997.

KINZEL, V.; SHAKESPEARE, D.; DERBYSHIRE, D. The effect of aprotinin on blood loss in bilateral total knee arthroplasty. The Knee, v. 12, n. 2, p. 107–111, abr. 2005.

KOURTZIS, N.; PAFILAS, D.; KASIMATIS, G. Blood saving protocol in elective total knee arthroplasty. American Journal of Surgery, v. 187, n. 2, p. 261–267, fev. 2004.

KURTZ S et al. Projections of primary and revision hip and knee arthroplasty in the United States from 2005 to 2030. J Bone Joint Surg Am., v. 89, n. 4, p. 780–5, abr. 2007.

LATER, A. F. L. et al. Tranexamic acid and aprotinin in low- and intermediate-risk cardiac surgery: a non-sponsored, double-blind, randomised, placebo-controlled trial☆. European Journal of Cardio-Thoracic Surgery, v. 36, n. 2, p. 322–329, ago. 2009.

LAUPACIS, A.; FERGUSSON, D. Drugs to minimize perioperative blood loss in cardiac surgery: meta-analyses using perioperative blood transfusion as the outcome. The International Study of Peri-operative Transfusion (ISPOT) Investigators. Anesthesia and Analgesia, v. 85, n. 6, p. 1258–1267, dez. 1997.

LEARMONTH, I. D.; YOUNG, C.; RORABECK, C. The operation of the century: total hip replacement. The Lancet, v. 370, n. 9597, p. 1508–1519, out. 2007.

LEIJTENS, B. et al. High complication rate after total knee and hip replacement due to perioperative bridging of anticoagulant therapy based on the 2012 ACCP guideline. Archives of Orthopaedic and Trauma Surgery, v. 134, n. 9, p. 1335–1341, set. 2014.

LEMMENS HJ; BERNSTEIN DP; BRODSKY JB. Estimating Blood Volume in Obese and Morbidly Obese Patients. Obes Surg, v. 16, n. 6, p. 773–6, jun. 2006.

LENTSCHENER, C. et al. Reduction of blood loss and transfusion requirement by aprotinin in posterior lumbar spine fusion. Anesthesia and Analgesia, v. 89, n. 3, p. 590–597, set. 1999.

LEVINE, B. R. et al. Blood management strategies for total knee arthroplasty. The Journal of the American Academy of Orthopaedic Surgeons, v. 22, n. 6, p. 361–371, jun. 2014.

LIU, X. et al. Hidden Blood Loss After Total Hip Arthroplasty. The Journal of Arthroplasty, v. 26, n. 7, p. 1100–1105.e1, out. 2011.

M. SADEGHI; A. MEHR-AEIN. Does a single bolus dose of tranexamic acid reduce blood loss and transfusion requirements during hip fracture surgery? A prospective randomized double blind study in 67 patients. Acta Medica Iranica, v. 45, n. 6, p. 437–442, 2007.

MACFARLANE, R. G. An Enzyme Cascade in the Blood Clotting Mechanism, and its Function as a Biochemical Amplifier. Nature, v. 202, n. 4931, p. 498–499, 2 maio 1964.

MACGILLIVRAY, R. G. et al. Tranexamic Acid to Reduce Blood Loss After Bilateral Total Knee Arthroplasty. The Journal of Arthroplasty, v. 26, n. 1, p. 24–28, jan. 2011.

MADDALI, M. M.; RAJAKUMAR, M. C. Tranexamic Acid and Primary Coronary Artery Bypass Surgery: A Prospective Study. Asian Cardiovascular and Thoracic Annals, v. 15, n. 4, p. 313–319, 1 ago. 2007.

MANGANO, D. T. et al. The risk associated with aprotinin in cardiac surgery. The New England Journal of Medicine, v. 354, n. 4, p. 353–365, 26 jan. 2006.

MARULANDA, G. A. et al. Reductions in blood loss with use of a bipolar sealer for hemostasis in primary total knee arthroplasty. Surgical Technology International, v. 14, p. 281–286, 2005.

MARULANDA, G. A. et al. Hemostasis using a bipolar sealer in primary unilateral total knee arthroplasty. American Journal of Orthopedics (Belle Mead, N.J.), v. 38, n. 12, p. E179-183, dez. 2009.

MCCORMACK, P. L. Tranexamic Acid: A Review of its Use in the Treatment of Hyperfibrinolysis. Drugs, v. 72, n. 5, p. 585–617, mar. 2012.

MCDOUGALL, C. J. et al. Complications Related to Therapeutic Anticoagulation in Total Hip Arthroplasty. The Journal of Arthroplasty, v. 28, n. 1, p. 187–192, jan. 2013.

MCGOLDRICK, N. P. Cost benefit analysis of the use of tranexamic acid in primary lower limb arthroplasty: A retrospective cohort study. World Journal of Orthopedics, v. 6, n. 11, p. 977, 2015.

MERCURIALI, F. et al. Epoetin alfa in low hematocrit patients to facilitate autologous blood donation in total hip replacement: a randomized, double-blind, placebo-controlled, dose-ranging study. Acta Haematologica, v. 100, n. 2, p. 69–76, 1998.

MESSMER K. Hemodilution. Surg Clin North Am, v. 55, n. 3, p. 659–78, jun. 1975.

MOLENAAR, I. Q. et al. Efficacy and safety of antifibrinolytic drugs in liver transplantation: a systematic review and meta-analysis. American Journal of Transplantation: Official Journal of the American Society of Transplantation and the American Society of Transplant Surgeons, v. 7, n. 1, p. 185–194, jan. 2007.

MOONEN, A. F. C. M.; NEAL, T. D.; PILOT, P. Peri-operative blood management in elective orthopaedic surgery. A critical review of the literature. Injury, v. 37 Suppl 5, p. S11-16, dez. 2006.

MORTON, J. et al. Frequency and Outcomes of Blood Products Transfusion Across Procedures and Clinical Conditions Warranting Inpatient Care: An Analysis of the 2004 Healthcare Cost and Utilization Project Nationwide Inpatient Sample Database. American Journal of Medical Quality, v. 25, n. 4, p. 289–296, 1 jul. 2010.

MURKIN, J. M. et al. Aprotinin decreases blood loss in patients undergoing

revision or bilateral total hip arthroplasty. Anesthesia and Analgesia, v. 80, n. 2, p. 343–348, fev. 1995.

NEERGAARD-PETERSEN, S. et al. Fibrin Clot Structure and Platelet Aggregation in Patients with Aspirin Treatment Failure. PLoS ONE, v. 8, n. 8, p. e71150, 19 ago. 2013.

NEILIPOVITZ, D. T. et al. A randomized trial of tranexamic acid to reduce blood transfusion for scoliosis surgery. Anesthesia and Analgesia, v. 93, n. 1, p. 82–87, jul. 2001.

NIH CONSENS STATEMENT. Total Hip Replacement. National Institutes of Health Consensus Development Conference Statement, v. 12, n. 5, p. 1–31, set. 1994.

NOVIKOVA, N.; HOFMEYR, G. J.; CLUVER, C. Tranexamic acid for preventing postpartum haemorrhage. The Cochrane Database of Systematic Reviews, v. 6, p. CD007872, 2015.

ONODERA, T. et al. Risk of Deep Venous Thrombosis in Drain Clamping With Tranexamic Acid and Carbazochrome Sodium Sulfonate Hydrate in Total Knee Arthroplasty. The Journal of Arthroplasty, v. 27, n. 1, p. 105–108, jan. 2012.

PANTELI, M. et al. Topical tranexamic acid in total knee replacement: a systematic review and meta-analysis. The Knee, v. 20, n. 5, p. 300–309, out. 2013.

PARK, J. H. et al. Predictors of Perioperative Blood Loss in Total Joint Arthroplasty. The Journal of Bone and Joint Surgery (American), v. 95, n. 19, p. 1777, 2 out. 2013.

PARVIZI, J. et al. Does the surgical approach in one stage bilateral total hip arthroplasty affect blood loss? International Orthopaedics, v. 37, n. 12, p. 2357–2362, dez. 2013.

PASSACQUALE, G.; FERRO, A. Current concepts of platelet activation: possibilities for therapeutic modulation of heterotypic vs. homotypic aggregation: Platelet homotypic and heterotypic aggregation. British Journal of Clinical Pharmacology, v. 72, n. 4, p. 604–618, out. 2011.

PEITSIDIS, P.; KADIR, R. A. Antifibrinolytic therapy with tranexamic acid in pregnancy and postpartum. Expert Opinion on Pharmacotherapy, v. 12, n. 4, p. 503–516, mar. 2011.

PHAN, D. L. Can tranexamic acid change preoperative anemia management during total joint arthroplasty? World Journal of Orthopedics, v. 6, n. 7, p. 521, 2015.

PHILLIPS, S. J. Does salvage and tranexamic acid reduce the need for blood transfusion in revision hip surgery? Journal of Bone and Joint Surgery - British Volume, v. 88–B, n. 9, p. 1141–1142, 1 set. 2006.

PIERSON, J. L.; HANNON, T. J.; EARLES, D. R. A blood-conservation algorithm to reduce blood transfusions after total hip and knee arthroplasty. The Journal of Bone and Joint Surgery. American Volume, v. 86–A, n. 7, p. 1512–1518,

jul. 2004.

PIVEC, R. et al. Hip arthroplasty. The Lancet, v. 380, n. 9855, p. 1768–1777, nov. 2012.

PLYMALE, M. F. et al. Unipolar vs bipolar hemostasis in total knee arthroplasty: a prospective randomized trial. The Journal of Arthroplasty, v. 27, n. 6, p. 1133–1137.e1, jun. 2012.

POERAN, J. et al. Tranexamic acid use and postoperative outcomes in patients undergoing total hip or knee arthroplasty in the United States: retrospective analysis of effectiveness and safety. BMJ, v. 349, n. aug12 8, p. g4829–g4829, 12 ago. 2014.

POPOVSKY, M. A.; WHITAKER, B.; ARNOLD, N. L. Severe outcomes of allogeneic and autologous blood donation: frequency and characterization. Transfusion, v. 35, n. 9, p. 734–737, set. 1995.

PRICE, T. H. et al. Improving the efficacy of preoperative autologous blood donation in patients with low hematocrit: a randomized, double-blind, controlled trial of recombinant human erythropoietin. The American Journal of Medicine, v. 101, n. 2A, p. 22S–27S, 26 ago. 1996.

RAU, B. et al. Increased autologous blood donation in rectal cancer by recombinant human erythropoietin (rhEPO). European Journal of Cancer (Oxford, England: 1990), v. 34, n. 7, p. 992–998, jun. 1998.

Registro Brasileiro de Ensaios Clínicos. Disponível em: <http://www.ensaiosclinicos.gov.br/>. Acesso em: 17 out. 2015.

RUGGERI, Z. M. Platelet Adhesion under Flow. Microcirculation, v. 16, n. 1, p. 58–83, jan. 2009.

SAKLAD, M. GRADING OF PATIENTS FOR SURGICAL PROCEDURES. The Journal of the American Society of Anesthesiologists, v. 2, n. 3, p. 281–284, 1 maio 1941.

SCHMIED, H. et al. The effects of red-cell scavenging, hemodilution, and active warming on allogenic blood requirements in patients undergoing hip or knee arthroplasty. Anesthesia and Analgesia, v. 86, n. 2, p. 387–391, fev. 1998.

SCHOUTEN, E. S. et al. The effect of aprotinin, tranexamic acid, and aminocaproic acid on blood loss and use of blood products in major pediatric surgery: a meta-analysis. Pediatric Critical Care Medicine: A Journal of the Society of Critical Care Medicine and the World Federation of Pediatric Intensive and Critical Care Societies, v. 10, n. 2, p. 182–190, mar. 2009.

SEHAT, K. R.; EVANS, R. L.; NEWMAN, J. H. Hidden blood loss following hip and knee arthroplasty. Correct management of blood loss should take hidden loss into account. The Journal of Bone and Joint Surgery. British Volume, v. 86, n. 4, p. 561–565, maio 2004.

SETHNA, N. F. et al. Tranexamic acid reduces intraoperative blood loss in

pediatric patients undergoing scoliosis surgery. Anesthesiology, v. 102, n. 4, p. 727–732, abr. 2005.

SHARROCK, N. E. et al. The effect of two levels of hypotension on intraoperative blood loss during total hip arthroplasty performed under lumbar epidural anesthesia. Anesthesia and Analgesia, v. 76, n. 3, p. 580–584, mar. 1993.

SHIMIZU, K. et al. Effect of tranexamic acid on blood loss in pediatric cardiac surgery: a randomized trial. Journal of Anesthesia, v. 25, n. 6, p. 823–830, dez. 2011.

SHORE-LESSERSON L et al. Tranexamic Acid Reduces Transfusions and Mediastinal Drainage in Repeat Cardiac Surgery. Anesthesia & Analgesia, v. 83, n. 1, p. 18–26, jul. 1996.

SINGH, J. A. Epidemiology of Knee and Hip Arthroplasty: A Systematic Review §. The Open Orthopaedics Journal, v. 5, n. 1, p. 80–85, 16 mar. 2011.

SPENCE, R. K. Surgical red blood cell transfusion practice policies. Blood Management Practice Guidelines Conference. American Journal of Surgery, v. 170, n. 6A Suppl, p. 3S–15S, dez. 1995.

STULBERG, B. N.; ZADZILKA, J. D. Blood management issues using blood management strategies. The Journal of Arthroplasty, v. 22, n. 4 Suppl 1, p. 95–98, jun. 2007.

SUCHER, M. G. et al. Peri-operative blood-loss after total hip arthroplasty can be significantly reduced with topical application of epsilon-aminocaproic acid. International Orthopaedics, 8 jan. 2016.

SUKEIK, M. et al. Systematic review and meta-analysis of the use of tranexamic acid in total hip replacement. Journal of Bone and Joint Surgery - British Volume, v. 93–B, n. 1, p. 39–46, 1 jan. 2011.

TANAKA, N. et al. Timing of the administration of tranexamic acid for maximum reduction in blood loss in arthroplasty of the knee. The Journal of Bone and Joint Surgery. British Volume, v. 83, n. 5, p. 702–705, jul. 2001.

Trauma and severe bleeding. Tranexamic acid within one hour to reduce mortality. Prescrire International, v. 22, n. 140, p. 189–190, jul. 2013.

VAGLIO, S. et al. Recommendations for the implementation of a Patient Blood Management programme. Application to elective major orthopaedic surgery in adults. Blood Transfusion, 2015.

VAZEERY AK; LUNDE O. Controlled hypotension in hip joint surgery. An assessment of surgical haemorrhage during sodium nitroprusside infusion. Acta Orthop Scand, v. 50, n. 4, p. 433–41, ago. 1979.

VOAK, D. et al. Guidelines for administration of blood products: transfusion of infants and neonates. British Committee for Standards in Haematology Blood Transfusion Task Force. Transfusion Medicine (Oxford, England), v. 4, n. 1, p. 63–69, mar. 1994.

WANG, C. et al. Topical application of tranexamic acid in primary total hip arthroplasty: A systemic review and meta-analysis. International Journal of Surgery, v. 15, p. 134–139, mar. 2015.

WELLS, A. W. Where does blood go? Prospective observational study of red cell transfusion in north England. BMJ, v. 325, n. 7368, p. 803–803, 12 out. 2002.

WELLS, P. S. et al. Value of assessment of pretest probability of deep-vein thrombosis in clinical management. Lancet (London, England), v. 350, n. 9094, p. 1795–1798, 20 dez. 1997.

WHO | Welcome to the WHO ICTRP. Disponível em: <http://www.who.int/ictrp/en/>. Acesso em: 17 out. 2015.

WONG, J. et al. Tranexamic Acid Reduces Perioperative Blood Loss in Adult Patients Having Spinal Fusion Surgery: Anesthesia & Analgesia, v. 107, n. 5, p. 1479–1486, nov. 2008.

WONG, J. et al. Topical Application of Tranexamic Acid Reduces Postoperative Blood Loss in Total Knee Arthroplasty. The Journal of Bone and Joint Surgery (American), v. 92, n. 15, 3 nov. 2010.

XU, C.; WU, A.; YUE, Y. Which is more effective in adolescent idiopathic scoliosis surgery: batroxobin, tranexamic acid or a combination? Archives of Orthopaedic and Trauma Surgery, v. 132, n. 1, p. 25–31, jan. 2012.

YUE, C. et al. Effect of Topical Tranexamic Acid in Reducing Bleeding and Transfusions in TKA. Orthopedics, v. 38, n. 5, p. 315–324, maio 2015.

ZHAO-YU, C. et al. Reduced blood loss after intra-articular tranexamic acid injection during total knee arthroplasty: a meta-analysis of the literature. Knee surgery, sports traumatology, arthroscopy: official journal of the ESSKA, v. 22, n. 12, p. 3181–3190, dez. 2014.

ZHOU, X. et al. Do we really need tranexamic acid in total hip arthroplasty? A meta-analysis of nineteen randomized controlled trials. Archives of Orthopaedic and Trauma Surgery, v. 133, n. 7, p. 1017–1027, jul. 2013.

ZOHAR, E. et al. The postoperative blood-sparing efficacy of oral versus intravenous tranexamic acid after total knee replacement. Anesthesia and Analgesia, v. 99, n. 6, p. 1679–1683, table of contents, dez. 2004.

8 ANEXO I – PARECER DO CEP

INSTITUTO NACIONAL DE TRAUMATO - ORTOPEDIA / INTO / SAS/ MS

PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

Título da Pesquisa: Ácido Tranexâmico em artroplastia total primária não-cimentada de quadril
Pesquisador: Osamu de Sandes Kimura
Área Temática:
Versão: 3
CAAE: 06554913.0.0000.5273
Instituição Proponente: Instituto Nacional de Tráumato - Ortopedia / INTO / SAS/ MS - RJ
Patrocinador Principal: Instituto Nacional de Tráumato - Ortopedia / INTO / SAS/ MS - RJ

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 1.179.814
Data da Relatoria: 29/07/2015

Apresentação do Projeto:
adequada

Objetivo da Pesquisa:
O objetivo bem definido onde pretende avaliar o efeito do ácido tranexâmico endovenoso em dose única na artroplastia total primária não-cimentada do quadril.

Avaliação dos Riscos e Benefícios:
sem riscos e relevante beneficio

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:
estudo que objetiva analisar o sangramento em artroplastia total do quadril primária através do efeito do ácido tranexamico.

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:
sem considerações

Recomendações:
sem recomendações

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:
sem pendências

Endereço: Avenida Brasil, n° 500
Bairro: São Cristóvão **CEP:** 20.940-070
UF: RJ **Município:** RIO DE JANEIRO
Telefone: (21)2134-5000 **Fax:** (21)2134-5228 **E-mail:** cep.into@into.saude.gov.br

Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

Não

Considerações Finais a critério do CEP:

Senhor pesquisador, o CEP deverá ser mantido informado sobre o andamento da pesquisa a cada seis meses. Ao término da pesquisa, deverá ser feito um relatório final e encaminhado ao CEP.

RIO DE JANEIRO, 11 de Agosto de 2015

Assinado por:
Marisa Peter Silva
(Coordenador)

Endereço: Avenida Brasil, nº 500
Bairro: São Cristóvão **CEP:** 20.940-070
UF: RJ **Município:** RIO DE JANEIRO
Telefone: (21)2134-5000 **Fax:** (21)2134-5228 **E-mail:** cep.into@into.saude.gov.br

9 ANEXO II – TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARESCIDO

MINISTÉRIO DA SAÚDE
SECRETARIA DE ATENÇÃO À SAÚDE
INSTITUTO NACIONAL DE TRAUMATOLOGIA E ORTOPEDIA

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

(De acordo com as normas da Resolução nº196, do Conselho Nacional de Saúde de 10/10/96)

Você está sendo convidado para participar da pesquisa **Ácido Tranexâmico em artroplastia total primária não-cimentada de quadril**. Você foi selecionado de forma aleatória e sua participação não é obrigatória. A qualquer momento você pode desistir de participar e retirar seu consentimento. Sua recusa não trará nenhum prejuízo em sua relação com o pesquisador ou com o Instituto Nacional de Traumatologia e Ortopedia.

Os objetivos deste estudo são analisar o resultado clínico e laboratoriais do uso do ácido tranexâmico em atroplastias totais de quadril primárias não-cimentadas.

Os riscos relacionados com sua participação são os mesmos relacionados a artroplastia total do quadril (esclarecidos previamente por médico assistente).

Não há benefício direto para o participante deste estudo.

As informações obtidas através dessa pesquisa serão confidenciais e asseguramos o sigilo sobre sua participaçãp. Os dados não serão divulgados de forma a possibilitar sua identificação.

Você receberá uma cópia deste Termo onde consta o telefone e o enfereço do pesquisador principal, podendo tirar suas dúvidas sobre o projeto e sua participação, agora ou a qualquer momento.

Rio de Janeiro, _____ de _____ de _____.

_____

Assinatura do voluntário

Osamu de Sandes Kimura
Pesquisador responsável

Avenida Brasil, 500 – Centro – Rio de Janeiro – RJ
Endereço do pesquisador responsável
(21) 2134-5000
Telefone