

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

Mestrado em Ciências Aplicadas ao Sistema Musculoesquelético

Avaliação do uso de múltiplas doses de ácido tranexâmico sobre a
perda sanguínea na artroplastia total do joelho.

Victor Elias Titonelli

Rio de Janeiro

2019

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

Mestrado em Ciências Aplicadas ao Sistema Musculoesquelético

Avaliação do uso de múltiplas doses de ácido tranexâmico sobre a perda sanguínea
na artroplastia total de joelho

Victor Elias Titonelli

Dissertação de Mestrado apresentada ao Curso de Pós-graduação em Ciências Aplicadas ao Sistema Musculoesquelético do Instituto Nacional de Traumatologia e Ortopedia Jamil Haddad, como parte dos requisitos para obtenção do título de Mestre em Ciências

Orientador: Prof. Dr. Eduardo Branco de Sousa

Rio de Janeiro
Outubro
2019

CATALOGAÇÃO NA FONTE
INTO/BIBLIOTECA SÉRGIO EDUARDO VIANNA

T621a Titonelli, Victor Elias.

Avaliação do uso de múltiplas doses de ácido tranexâmico sobre a perda sanguínea na artroplastia total do joelho / Victor Elias Titonelli. — 2019.
67f.

Orientador: Eduardo Branco de Souza.
Dissertação (Mestrado em Ciências Aplicadas ao Sistema Musculoesquelético)
— Instituto Nacional de Traumatologia e Ortopedia Jamil Haddad, Rio de Janeiro, 2019

1. Ácido tranexâmico. 2. Artroplastia de joelho. 3. Osteoartrite de joelho. 4. Perda sanguínea. 5. Ortopedia. I. Souza, Eduardo Branco de; orient.
II. Título.

NLM WE 870

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

Mestrado em Ciências Aplicadas ao Sistema Musculoesquelético

**Avaliação do uso de múltiplas doses de ácido tranexâmico sobre a
perda sanguínea na artroplastia total do joelho.**

Victor Elias Titonelli

Banca examinadora:

Prof. Dr. Alfredo Marques Villardi (INTO) – Membro Titular

Prof.^a Dr.^a Fernanda Azevedo Silva (HUAP- UFF) – Membro Titular

Prof. Dr. João Antônio Matheus Guimarães (INTO) – Membro Titular

Prof. Dr. Felipe Dias Leal (INTO) – Suplente

Prof. Dr. Rodrigo Sattamini Pires e Albuquerque (INTO) – Revisor

Rio de Janeiro
Outubro
2019

AGRADECIMENTOS

A Deus por me proporcionar saúde e iluminar meu caminho.

Ao meu orientador e amigo Eduardo Branco pelas oportunidades de aprendizado e exemplo de profissional.

Aos amigos Rodrigo Pires, Douglas Pavão, Leandro Lemgruber, Flávio Cerqueira, Pedro Leme e Renan Lobo pela amizade e companheirismo.

Ao Instituto Nacional de Traumatologia e Ortopedia, em especial ao Centro de Atenção Especializada de Cirurgia do joelho, 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 buscarmos atualização e que não nos deixam esquecer 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 Reginaldo Titonelli que é meu espelho de homem, a minha mãe Joana Titonelli que me proporcionou educação e amor para seguir pelo árduo caminho da vida e ao meu bem mais precioso que é meu filho Bernardo Titonelli.

Aos primos e tios da família Titonelli, em especial à minha querida Vovó Santa, matriarca da família Titonelli, pela união nos momentos difíceis e alegria nos momentos de festa.

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

RESUMO

TITONELLI, Victor Elias, *Avaliação do uso de múltiplas doses de ácido tranexâmico sobre a perda sanguínea na artroplastia total do joelho*, Rio de Janeiro, 2019. Dissertação (Mestrado em Ciências Aplicadas ao Sistema Musculoesquelético) - Instituto Nacional de Traumatologia e Ortopedia Jamil Haddad, Ministério da Saúde, 2019.

A artroplastia total de joelho (ATJ) está relacionada a um sangramento peroperatório significativo que pode gerar complicações relacionadas à perda sanguínea e à hemotransfusão quando necessária. A administração intravenosa (IV) do ácido tranexâmico (ATX) tem apresentado bons resultados em reduzir a perda sanguínea visível em ATJ. O objetivo principal deste estudo foi avaliar o efeito do uso de múltiplas doses de ATX sobre a perda sanguínea na ATJ. De modo prospectivo e randomizado foram avaliados 60 participantes de ambos os sexos com idade superior a 50 anos, internados no INTO para realização de ATJ cimentada no período de agosto de 2017 a maio de 2018. Estes foram divididos em três grupos, com 20 pacientes cada, de acordo com a intervenção: Grupo I, composto por pacientes que receberam a dosagem IV de 15mg/kg de ATX 30 minutos antes da cirurgia e de 8/8 horas (h) por 24h no pós-operatório; Grupo II composto por pacientes que receberam ATX somente no pré-operatório na forma IV de 15mg/kg em dose única 30 minutos antes da cirurgia; Grupo III, controle, composto por pacientes que não receberam nenhuma dose de ATX. Em relação aos resultados, os grupos foram homogêneos em relação a sexo, idade, peso, hemoglobina (Hb) pré-operatória e volemia. Não houve diferença significativa entre os grupos I e II em relação ao grupo controle no que tange à queda de Hb em 24 e 48h. Em relação a perda sanguínea estimada em 24 e 48h, apenas o grupo II teve menor perda em relação ao grupo controle, apesar de as perdas nos grupos I e II não serem significativamente diferentes. Houve diferença significativa em relação à perda sanguínea avaliada pelo dreno nos grupos de intervenção, onde os grupos I e II apresentaram menor volume coletado em relação ao grupo III. Concluímos que o uso do ATX em uma e em múltiplas doses, utilizados nas ATJs realizadas com isquemia e revisão da hemostasia, se mostrou eficaz em reduzir as perdas visíveis aferidas no dreno. Contudo a utilização de múltiplas doses de ATX não se mostrou superior ao uso de uma única dose em reduzir a queda nos níveis pós-operatórios de Hb e em reduzir a perda sanguínea na ATJ. O uso de múltiplas doses não se correlacionou ao aumento de complicações tromboembólicas.

Palavras-chave: Ácido tranexâmico, artroplastia total de joelho, osteoartrite de joelho, perda sanguínea.

ABSTRACT

TITONELLI, Victor Elias. Evaluation of the use of multiple doses of tranexamic acid on blood loss in total knee arthroplasty. Rio de Janeiro, 2019. Master Thesis. (Master's Degree in Applied Sciences to the Musculoskeletal System) - National Institute of Traumatology and Orthopedics Jamil Haddad, Ministry of Health, 2019.

Total knee arthroplasty (TKA) is related to significant perioperative bleeding that can lead to complications related to blood loss and blood transfusion when necessary. Intravenous (IV) administration of tranexamic acid (ATX) has shown good results in reducing visible blood loss in TKA. The main objective of the study was to evaluate the effect of multiple-dose ATX use on blood loss in TKA. Prospectively and randomly, 60 participants of both sexes over 50 years of age, admitted to INTO for cemented TKA from August 2017 to May 2018, were evaluated. They were divided into three groups, with 20 patients each, according to the intervention: Group I, composed of patients who received the IV dose of 15mg / kg ATX 30 minutes before surgery and 8/8 hours (h) for 24h postoperatively; Group II consisted of patients receiving ATX only in the preoperative form IV of 15mg / kg in a single dose 30 minutes before surgery; Group III, control, composed of patients who received no dose of ATX. Regarding the results, the groups were homogeneous regarding gender, age, weight, preoperative hemoglobin (Hb) and blood volume. There was no significant difference between groups I and II in relation to the control group regarding the loss of Hb at 24 and 48h. Regarding the estimated blood loss at 24 and 48h, only group II had less loss compared to the control group, although the losses in groups I and II were not significantly different. There was a significant difference regarding the blood loss assessed by the drain in the intervention groups, where groups I and II had a smaller volume collected compared to group III. We conclude that the use of ATX in one and multiple doses, used in TKA performed with ischemia and revision of hemostasis, was effective in reducing the visible losses measured in the drain. However, the use of multiple doses of ATX was not superior to the use of a single dose in reducing the drop in postoperative Hb levels and reducing blood loss in TKA. The use of multiple doses did not correlate with increased thromboembolic complications.

Keywords: Tranexamic acid, total knee arthroplasty, knee osteoarthritis, blood loss.

SUMÁRIO

RESUMO	v
ABSTRACT	vi
LISTA DE SIGLAS E ABREVIATURAS	ix
LISTA DE FIGURAS	x
LISTA DE QUADROS E TABELAS	xi
1 INTRODUÇÃO	12
1.1 Definição e epidemiologia da osteoartrite (OA).....	12
1.2 Classificação radiográfica da OA do joelho	13
1.3 Realização da artroplastia total de joelho (ATJ) para o tratamento da OA	14
1.4 Perda sanguínea na ATJ	16
1.5 Medidas para reduzir e manejar o sangramento na ATJ	17
1.6 A cascata de coagulação sanguínea	18
1.7 Sistema Fibrinolítico	21
1.8 Agente Ácido Tranexâmico (ATX).....	22
1.9 Uso do ATX na ATJ	24
2 JUSTIFICATIVA	26
3 OBJETIVOS	28
3.1 Objetivo principal	28
3.2 Objetivos específicos	28
4 METODOLOGIA	29
4.1 Seleção dos pacientes.....	29
4.2 Aspectos éticos	30
4.3 Randomização	30
4.4 Infraestrutura	31
4.5 Avaliação da volemia e da perda sanguínea	32
4.5.1 Cálculo da volemia (L).....	32
4.5.2 Perda da hemoglobina em 24 horas.....	33
4.5.3 Perda de hemoglobina em 48 horas.....	33
4.5.4 Volume da perda sanguínea pós-operatória visível 24 horas pelo dreno	33
4.5.5 Perda sanguínea em 24 horas.....	34
4.5.6 Perda sanguínea em 48 horas.....	34
4.6 Número de hemotransfusões	34
4.7 Avaliação de complicações	35
4.8 Análise estatística	35

5	RESULTADOS.....	37
5.1	Perfil dos pacientes	37
5.2	Análise da volemia	37
5.3	Análise da perda de hemoglobina (Hb) em 24 e 48 horas	38
5.4	Perda sanguínea visível avaliada por meio do dreno	40
5.5	Perda sanguínea estimada em 24 e 48 horas	41
5.6	Concentração de hemoglobina ao longo do tempo.....	42
5.7	Avaliação do número de hemotransfusões.....	44
5.8	Presença de complicações	45
6	DISCUSSÃO	46
7	CONCLUSÃO.....	54
8	REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	55
	 I TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO	 62
	II FICHA DE AVALIAÇÃO E COLETA DE DADOS	64
	III PARECER CONSUBSTÂNCIADO DO CEP	65

LISTA DE SIGLAS E ABREVIATURAS

ADM	Arco de Movimento
AP	Anteroposterior
ATDU	Ácido Tranexâmico Dose Única
ATJ	Artroplastia Total de Joelho
ATQ	Artroplastia Total de Quadril
ATMD	Ácido Tranexâmico Múltiplas Doses
ATP	Ativador tecidual do plasminogênio
ATX	Ácido Tranexâmico
CAPM	Cinínogênio de Alto Peso Molecular
CSAT	Controle Sem Ácido Tranexâmico
CTI	Centro de Terapia Intensiva
EUA	Estados Unidos da América
FT	Fator Tecidual
g	Grama
g/dl	Gramas por decilitro
h	Horas
Hb	Hemoglobina
INTO	Instituto Nacional de Traumatologia e Ortopedia
IV	Intravenoso
Kg	Quilograma
L	Litro
m	Metros
mg	Miligrama
mg/kg	Miligrama por Kilo
ml	Mililitros
mm	Milímetros
mmol/l	Milimole por litro
MS	Ministério da Saúde
OA	Osteoartrite
OARSI	<i>Osteoarthritis Research Society International</i>
OMS	Organização Mundial da Saúde
P	Perfil
PDF	Produto de Degradação de Fibrina
SAA	Sociedade Americana de Anestesiologia
SBR	Sociedade Brasileira de Reumatologia
SUS	Sistema Único de Saúde
SRE	Sistema Retículo Endotelial
TCLE	Termo de Consentimento Livre e Esclarecido
TEP	Tromboembolismo Pulmonar
TVP	Trombose Venosa Profunda

LISTA DE FIGURAS

Figura 1. Classificação de Ahlback para osteoartrite de Joelho.....	14
Figura 2. Modelo clássico da cascata de coagulação.....	20
Figura 3. Análise da volemia.....	38
Figura 4. Perda de hemoglobina em 24 horas.....	39
Figura 5. Perda de hemoglobina em 48 horas.....	39
Figura 6. Perda sanguínea visível em 24 horas pelo dreno.....	40
Figura 7. Perda sanguínea estimada em 24 horas.....	41
Figura 8. Perda sanguínea estimada em 48 horas.....	42
Figura 9. Comparação da concentração de hemoglobina ao longo do tempo nos três grupos de estudo.....	43
Figura 10. Evolução da concentração de hemoglobina ao longo do tempo em cada grupo de estudo.....	44

LISTA DE QUADROS E TABELAS

Quadro 1: Perfil demográfico dos pacientes.....	37
---	----

1 INTRODUÇÃO

1.1 Definição e epidemiologia da osteoartrite (OA)

As doenças crônico-degenerativas do sistema musculoesquelético estão entre as mais prevalentes na população mundial e sua incidência está se elevando com o aumento da longevidade da população. Dentre elas, a osteoartrite (OA) é a mais comum, sendo caracterizada pela inflamação do tecido sinovial, perda progressiva da cartilagem articular, espessamento do osso subcondral e colapso osteocartilaginoso, gerando um processo degenerativo inflamatório, crônico e irreversível na mesma (KAWANO; ARAÚJO, 2015). Esse processo de degeneração progressiva resulta em dor, incapacidade funcional e diminuição significativa da qualidade de vida do indivíduo.

Dentre as articulações acometidas pela OA, o joelho e as articulações interfalângicas distais dos dedos das mãos são as mais prevalentes (KAWANO; ARAÚJO, 2015). A OA foi definida, em 2011, pela OARSI (*Osteoarthritis Research Society International*) como uma doença progressiva das articulações sinoviais, que ocorre em decorrência de alterações nos diversos tecidos articulares, culminando no colapso osteocartilaginoso (LANE et al., 2011). Já a Sociedade Brasileira de Reumatologia (SBR) define que a OA idiopática é a insuficiência da cartilagem, que acomete principalmente as grandes articulações, causando dor e limitação funcional, em decorrência do desequilíbrio entre o anabolismo e o catabolismo elementar do tecido cartilaginoso (COIMBRA et al., 2004).

A prevalência atual da OA é de cerca de 13% entre as mulheres e de 10% entre os homens com 60 anos ou mais na população em geral (SU et al., 2018). Segundo dados do Ministério da Saúde a OA atinge cerca de 15 milhões de pessoas no Brasil. A proporção de pessoas afetadas por esta doença tende a aumentar, estimando-se que, em 2025, a sua prevalência cresça para 40% na população em geral, devido à elevação da taxa de pessoas obesas ou com sobrepeso e

especialmente ao aumento da expectativa de vida da população (NETO et al., 2106; GELBER et al., 1999).

1.2 Classificação radiográfica da OA do joelho

Na prática ortopédica, é muito comum o uso de classificações, tanto clínicas, quanto radiográficas, para se mensurar a gravidade da doença. Na OA de joelho a mais utilizada é a classificação de Ahlback, que quantifica o grau de acometimento osteoarticular sendo maior sua graduação, quanto maior for a gravidade da destruição articular. Foi descrita por Ahlback, em 1968, e posteriormente modificada por Keyes e Goodfellow (1992) sendo acrescentado nessa modificação a radiografia em perfil, que no grau 4 apresenta o osteófito posterior, sendo este o significado radiológico da falência clínica do ligamento cruzado anterior, como demonstrado na **Figura 1**. Para tal classificação, utilizam-se radiografias na incidência anteroposterior (AP) e perfil (P), com 30 graus de flexão do joelho, com carga, ou seja, o indivíduo fica de pé perante o chassi durante a realização do exame (AHLBACK et al., 1968; KEYES et al., 1992). Ela permite auxiliar o cirurgião na decisão da indicação cirúrgica, já que nos graus 3, 4 e 5 pode ser indicado o tratamento cirúrgico através da realização da artroplastia total de joelho (ATJ).

A

GRAUS	RADIOGRAFIA AP	RADIOGRAFIA PERFIL
1	Redução do Espaço Articular (Espaço < 3mm)	-
2	Obliteração do Espaço Articular	-
3	Contato Ósseo Mínimo (<5mm)	Região Posterior Normal
4	Contato Ósseo Moderado (5-10mm)	Osteófitos Posteriores
5	Contato Ósseo Grave (Espaço > 10 mm)	Subluxação Anterior Da Tíbia (Espaço > 10 mm)

B C D E F

Figura 1. Classificação da evolução da OA por Ahlback. Tabela de classificação de OA segundo Ahlback com as modificações morfológicas vistas nas imagens de radiografia (A). Radiografias ilustrativas da classificação: Grau 1 (B), Grau 2 (C), Grau 3 (D), Grau 4 (E), Grau 5 (F). Modificado de Ahlback, 1968; Keyes, 1992

1.3 Realização da artroplastia total de joelho (ATJ) para o tratamento da OA

Nos casos de OA grave que limitam a qualidade de vida do paciente devido a dor e à incapacidade funcional, refratárias ao tratamento não cirúrgico, podem ser indicadas a realização das cirurgias de artroplastia unicompartmental ou da ATJ. A artroplastia unicompartmental, é realizada quando se tem apenas um compartimento do joelho comprometido, e visa a substituição artroplástica do mesmo, sendo um procedimento menos agressivo e mais poupador de estoque ósseo do que a ATJ (DETONI et al., 2010). Já a ATJ é uma cirurgia realizada para casos mais avançados de OA, na qual pelo menos dois compartimentos articulares do joelho estão comprometidos. Também constituem indicação para a ATJ, as artrites inflamatórias, as sequelas de fraturas do terço distal do fêmur ou do platô tibial, além dos tumores ósseos (SINGH, 2011). Porém, a principal indicação para realização da cirurgia é a osteoartrite primária idiopática avançada da articulação tíbio femoral e/ou patelo femoral, que não responde ao tratamento incruento (DARGEL et al., 2011; SINGH, 2011).

A ATJ apresenta índices de satisfação de cerca de 90% nos escores clínicos mais utilizados, apresentando resultados funcionais satisfatórios, com taxa de duração do implante em 15 anos de cerca de 80% (SU et al., 2018). A cirurgia objetiva correções de deformidades angulares no membro inferior, alívio da dor, ganho de arco de movimento, melhora funcional e consequentemente melhora da qualidade de vida, porém a principal indicação é a obtenção da melhora do quadro álgico (XIE et al., 2016; HU et al., 2018). É um procedimento cirúrgico que busca a substituição articular artificial de um joelho degenerado. As indicações precisas para realização da ATJ devem incluir evidências radiográficas de dano articular, presença de dor persistente, moderada a grave que não é adequadamente aliviada pelo manejo incruento, e limitação funcional clinicamente significativa da qualidade de vida. As complicações e riscos mais comumente relacionados ao procedimento são a trombose venosa profunda (TVP), infecção, rigidez articular, soltura asséptica dos componentes artroplásticos e a osteólise (Medical Advisory Secretariat; Ontario 2005).

A prótese utilizada na cirurgia de ATJ é composta por 4 componentes, sendo dois metálicos (femoral e tibial), e dois de polietileno (sendo um para realizar a confecção do botão patelar e o outro que ocupa o espaço entre os componentes metálicos, objetivando dar mobilidade à articulação do joelho protético). Em termos didáticos, as ATJ podem ser divididas em dois tipos, quanto à forma de fixação ao osso subcondral do paciente, não-cimentadas e cimentadas. As não-cimentadas são caracterizadas pela fixação da prótese ao osso através de uma superfície porosa, inicialmente através de pressão e, posteriormente, por crescimento ósseo para o interior da superfície dos componentes protéticos. Nas cimentadas a fixação ocorre através da interdigitação de cimento ortopédico, feito de polimetilmetacrilato, ao osso e à prótese, mesmo que eventualmente existam irregularidades ósseas na superfície do platô tibial e côndilo femoral (CALLAGHAN *et al.*, 2000; Medical Advisory Secretariat; Ontario 2005).

A ATJ tem se tornado uma das cirurgias eletivas mais comumente realizadas nos Estados Unidos da América (EUA) para tratamento da OA de joelho, com previsão de realização de cerca 1,4 milhões de procedimentos em 2020 (KURTZ et al., 2007). Pesquisas em banco de dados americanos demonstram que este procedimento aumentou em cerca de 148% entre 2000 e 2014, e a projeção para 2030 é de que até 3,4 milhões de cirurgias serão realizadas nos EUA (KURTZ et al., 2007).

1.4 Perda sanguínea na ATJ

Na realização da ATJ, podem ocorrer perdas sanguíneas consideráveis, dependendo da gravidade da OA e da liberação de partes moles necessária para o adequado balanço ligamentar, como nos casos, por exemplo, de contraturas fixas em flexão do joelho (FRIEDMAN., 1991). Além da perda peroperatória, as perdas no pós-operatório entre 24 e 48 horas, podem ser extensas, devido ao desequilíbrio entre os sistemas pró-coagulantes e fibrinolíticos (PRASAD; PADMANABHAN; MULLAJI, 2007; SEHAT; EVANS; NEWMAN, 2000).

Apesar da melhora significativa da técnica cirúrgica, através da realização de uma cirurgia menos agressiva, e do avanço no manejo do sangramento, a grande perda sanguínea após a ATJ continua sendo causa frequente de preocupação dos cirurgiões de joelho. A perda total de sangue no intra e no pós-cirúrgico, pode chegar a 1.500 ml, com redução média dos valores de hemoglobina em torno de $3,0 \pm 1,6$ g/dl (PARK et al., 2013), o que é responsável pela alta taxa de hemotransfusão derivada desse procedimento (XU et al., 2019; ALMEIDA et al., 2018). Por conta dessas perdas, as artroplastias de quadril e joelho são responsáveis, respectivamente, por serem o segundo (4,9%) e terceiro (4,5%) procedimentos cirúrgicos com maior demanda de hemotransfusão nos EUA (MORTON et al., 2010). XU e colaboradores (2019) corroboram esses dados, e relatam que a perda total de sangue pode atingir volumes de

1.346 ± 671 ml até o terceiro dia do pós-operatório. Já a perda de sangue oculta pode atingir quantidade em torno de 465 ± 358 ml. Esse mesmo trabalho relata uma grande taxa de variação na indicação de hemotransfusões, citando trabalhos americanos em que essa taxa pode variar de 3,8 a 63,8% e trabalhos britânicos em que a taxa de transfusão na realização da ATJ é de cerca de 2,7%. A transfusão de sangue alogênico pode aumentar o risco de internações mais longas, elevação do risco de infecção em sítio cirúrgico, transmissão de doenças virais infecciosas, reações imunológicas, hemolíticas e anafiláticas, além do aumento da mortalidade. Em virtude da preocupação constante com os riscos destas reações adversas, os métodos de conservação do volume sanguíneo e do controle das perdas nos procedimentos ortopédicos estão sendo cada vez mais investigados e aperfeiçoados (STRAMER et al., 2007; HILL et al., 2003).

O sangramento, ao gerar hematoma, pode tensionar as partes moles levando à isquemia tecidual, causando flictenas, deiscência de sutura e necrose cutânea. Além disso, as perdas sanguíneas mais volumosas podem gerar distúrbios hemodinâmicos graves, inclusive choque hipovolêmico e arritmias cardíacas (CARSON et al., 1996).

1.5 Medidas para reduzir e manejar o sangramento na ATJ

Diversas alternativas estão disponíveis atualmente, para reduzir as perdas sanguíneas durante a ATJ, entretanto, suas indicações devem ser individualizadas, com base nos fatores de risco de cada paciente, incluindo o nível de hemoglobina (Hb) pré-operatório, a dificuldade potencial do procedimento, as perdas sanguíneas intra e pós-operatória esperadas, além das morbidades clínicas (LIU et al., 2016). Maiores níveis de Hb no pós-operatório se refletem em uma menor necessidade de reposição sanguínea e suas possíveis complicações (TZAIRIS et al., 2019). Dentre as medidas que podem ser utilizadas para manejo do sangramento, está a transfusão autóloga, que consiste na coleta e reserva do sangue do próprio paciente previamente

e caso o mesmo necessite da transfusão no peroperatório ou no pós-operatório, isso é feito de forma imediata para repor as perdas sanguíneas, com menos chance de reações imunológicas ou hemolíticas, além de evitar o risco de transmissão de doenças virais causadas por uma transfusão alogênica (XU et al., 2009; PHILLIPS, 2006). É um método seguro, permitindo compensar a escassez cada vez maior de reservas de sangue de doador alogênico (COHEN; BRECHER, 1995). Porém, na maioria das vezes esse procedimento não é acessível, tornando esse método de difícil realização rotineira (MACHADO et al., 2017).

Outras medidas utilizadas para o controle do sangramento em ATJ são o uso da isquemia, através da utilização e insuflação do manguito pneumático na região proximal da coxa, a utilização adequada do eletrocautério para realização da hemostasia que objetiva a coagulação de vasos sanguíneos superficiais, o uso de dispositivos de compressão e a crioterapia no pós-operatório (ADRAVANTI et al., 2018; PALMER et al., 2018; LOTKE et al., 1991). O uso de agentes farmacológicos que atuam em etapas da cascata de coagulação, também podem ser utilizados no peroperatório, como os selantes de fibrina de aplicação tópica e o ácido tranexâmico (ATX) intravenoso (IV) ou intra-articular (ADRAVANTI et al., 2018; GOOD et al., 2003; XIE et al., 2016).

O uso do ATX tem sido demonstrado em diversos estudos e metanálises, como uma medida econômica e segura no controle do sangramento em ATJ, tanto de forma tópica, IV, ou combinada, não demonstrando aumento na incidência de eventos tromboembólicos (ADRAVANTI et al., 2018; XU et al., 2019).

1.6 A cascata de coagulação sanguínea

A coagulação sanguínea consiste numa série de reações complexas, que resultam da conversão de uma proteína solúvel do plasma, o fibrinogênio, em um polímero insolúvel e

filamentar denominado de fibrina, por ação de uma enzima que se chama trombina. A fibrina forma uma rede de fibras elásticas que consolida o tampão plaquetário e o transforma em tampão hemostático (DAVIE, 1964). É derivada de reações químicas entre várias proteínas que convertem pró-enzimas em enzimas denominadas proteases. Essas pró-enzimas e enzimas são os fatores de coagulação. Estes são numerados por algarismos romanos, e a colocação da letra *a*, após o algarismo, demonstra que estes estão na sua forma ativa (DAVIE, 1964; CAGNOLATI et al., 2017).

A ativação destes fatores inicia-se pela agressão tecidual, sendo finalizado na superfície plaquetária, tendo como produto essencial a formação de trombina, que promoverá modificações na molécula de fibrinogênio liberando monômeros de fibrina na circulação. Estes últimos se unem e formam um polímero solúvel denominado fibrina S e que, sob a ação do fator XIIIa (fator XIII ativado pela trombina) e íons de cálcio, produz o alicerce de fibras que mantém estável o agregado de plaquetas previamente formado (DAVIE, 1964).

A cascata clássica da coagulação como conhecemos foi descrita em 1964, na qual a ativação de cada fator da coagulação leva a ativação de outro fator até a formação da trombina. Esses fatores são numerados de I ao XIII. O número correspondente para cada fator foi designado, considerando a ordem de sua descoberta e não do ponto de interação com a cascata (DAVIE, 1964; VINE, 2009).

O fator III é denominado atualmente de fator tecidual (FT) que era conhecido como tromboplastina tecidual. O fator IV é utilizado para designar o cálcio iônico, que deve ser mantido na concentração sérica acima de 0,9 mmol/L para a otimização da formação do coágulo (VINE, 2009).

O modelo atual da cascata de coagulação foi dividido em duas vias: a via intrínseca, na qual todos os componentes estão presentes no sangue, e a via extrínseca, na qual é necessária a presença da proteína da membrana celular subendotelial, o FT 5 (VINE, 2009).

Os eventos da coagulação que geram a via final comum, quer sejam iniciados pela via extrínseca ou intrínseca, são a ativação do fator X gerando o fator Xa, a conversão de trombina a partir da protrombina, pela ação do fator Xa, formação de fibrina estimulada pela trombina e estabilização da fibrina pelo fator XIIIa (CAGNOLATI et al., 2017).

A coagulação, pela via intrínseca, é iniciada pelo fator XII. Além deste estão envolvidos neste processo o fator XI, a pré-caliceína e o cininogênio de alto peso molecular (CAPM). Tanto o fator XI quanto a pré-caliceína necessitam do CAPM para efetuar a adsorção à superfície em que está ligado o fator XIIa. Da interação destes elementos é ativado o fator XI, que transforma o fator IX em IXa. O fator IXa e o fator VIIa associam-se à superfície de fosfolípido através de uma ponte de cálcio estimulando a conversão de fator X para Xa (VINE, 2009; CAGNOLATI et al., 2017). (**Figura 2**).

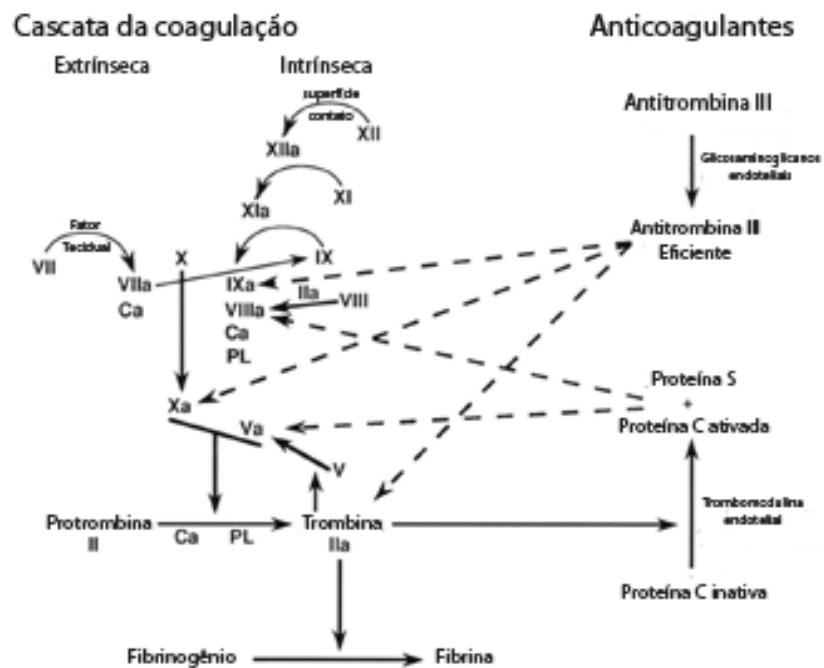


Figura 2. Modelo clássico da cascata de coagulação. A via intrínseca não tem papel fisiológico na hemostasia. Linhas sólidas representam vias de ativação; linhas interrompidas são efeitos inibitórios dos anticoagulantes. Ca, cálcio; PL: fosfolípido; a, ativado. Retirado de Cagnolati et al., 2017.

De modo mais simples, na via extrínseca, a coagulação é desencadeada quando os tecidos lesionados liberam o fator tecidual que é a tromboplastina tecidual, formando um

complexo com o fator VII. Este age sobre o fator X estimulando sua conversão em Xa. A partir deste ponto, as duas vias encontram um caminho comum em que ocorre a conversão de protrombina em trombina que, por sua vez, estimula a transformação de fibrinogênio em fibrina (CAGNOLATI et al., 2017).

O sistema de coagulação por muito tempo foi entendido apenas por fatores de coagulação e plaquetas. Atualmente, considera-se um sistema multifacetado, extremamente balanceado e complexo, no qual participam componentes celulares e moleculares. O modelo da cascata da coagulação foi um grande avanço para compreender a formação do coágulo in vitro e para monitorização laboratorial (CAGNOLATI et al., 2017).

A fibrinólise é uma parte importante e integrante do sistema hemostático. Atuando como um equilíbrio para a coagulação do sangue, o sistema fibrinolítico protege o corpo da formação indesejada de trombos e da oclusão dos vasos sanguíneos. Desde que a coagulação do sangue e a fibrinólise permaneçam em equilíbrio, a resposta à lesão, como dano vascular, é adequadamente regulada. No entanto, alterações nesse equilíbrio podem levar a trombose ou sangramento (ILICH et al., 2017).

1.7 Sistema Fibrinolítico

Em condições normais, a coagulação e a fibrinólise (quebra do coágulo) encontram-se em equilíbrio dinâmico, de tal forma que, ocorrendo simultaneamente, enquanto a primeira interrompe a perda sanguínea, a última remove a fibrina formada em excesso e o sangue volta a fluir normalmente no interior do vaso restaurado (CAGNOLATI et al., 2017).

A plasmina, proteína que quebra a rede de fibrina, é derivada do plasminogênio, o qual está ligado internamente à rede de fibrina. O ativador tecidual do plasminogênio (ATP) liberado pelo endotélio que circunda a área da lesão é responsável pelo desencadeamento do processo que limita a progressão desnecessária da trombose (CAGNOLATI et al., 2017).

A antiplasmina, presente no plasma, combina-se com o excesso de plasmina liberada, impedindo o aparecimento de fibrinólise generalizada. Esta proteína está presente na circulação em concentração plasmática 10 vezes maior do que a plasmina (CAGNOLATI et al., 2017).

A plasmina não restringe sua ação apenas sobre a fibrina. Também é capaz de quebrar o fibrinogênio ou agir diretamente sobre a fibrina, quer seja polimerizada ou não, formando os produtos de degradação da fibrina (PDF). Os PDF são removidos da circulação principal pelo fígado e pelo sistema retículo endotelial (SRE). Entretanto, se a produção de PDF superar a capacidade de degradação do mesmo, ocorre acúmulo do excedente produzido, podendo atingir níveis tais que passam a inibir a coagulação normal, através da interferência com a polimerização da fibrina e induzindo alteração funcional das plaquetas (CAGNOLATI et al., 2017).

1.8 Agente Ácido Tranexâmico (ATX)

O ATX é uma droga antifibrinolítica sintética cujo efeito resulta da formação de um complexo reversível com o plasminogênio e a plasmina, inibindo assim a fibrinólise e prevenindo a lise do coágulo de fibrina, além de atuar também no bloqueio parcial da agregação plaquetária induzida pela plasmina. Neste sentido, o ATX pode promover um benefício hemostático em hemorragias excessivas ou recorrentes, devido à estabilização das estruturas de fibrina e prevenção da dissolução do coágulo, especialmente quando a formação da fibrina é defeituosa (MELO et al., 2017).

O efeito do ATX na preservação da matriz de fibrina pode, ainda, intensificar a síntese de colágeno e aumentar a força elástica do tecido. Sua ação preserva o coágulo e torna o mecanismo hemostático mais eficiente, reduzindo a intensidade e os riscos do sangramento (MELO et al., 2017).

O plasminogênio produzido pelo fígado é convertido na enzima fibrinolítica plasmina pelo ATP. O plasminogênio e o ATP se ligam aos resíduos de lisina na fibrina, levando à formação de plasmina localizada e à clivagem da fibrina (PICETTI et al., 2019). O efeito antifibrinolítico do ATX ocorre devido à formação, reversível, do complexo ácido tranexâmico-plasminogênio. Embora os demais sítios de ligação da lisina, no plasminogênio, tenham baixa afinidade, pelo menos um apresenta alta afinidade com o ATX. Assim, devido à sua ligação preferencial, ele ocupará os sítios de ligação da lisina, antes que ocorra a interação do plasminogênio e da cadeia pesada de plasmina com os monômeros de fibrina. Este processo retarda a fibrinólise, já que, embora a plasmina esteja presente, encontra-se bloqueada pelo ATX e incapaz de promover a lise da fibrina, preservando o coágulo (PINTO et al., 2016; PARKER et al., 2018; PICETTI et al., 2019). Assim, observa-se que o ATX atua em etapa posterior àquelas envolvidas na cascata de coagulação, não interferindo na mesma ou nos demais parâmetros da coagulação, tais como o contagem de plaquetas, o tempo de protrombina e o tempo parcial de tromboplastina (PARKER et al., 2018).

O ATX apresenta absorção rápida. Aproximadamente 90% de uma dose intravenosa (IV) é excretada *in natura*, na urina, em 24 horas. A sua meia-vida plasmática é de aproximadamente 2 horas, mantendo níveis terapêuticos por 6 a 8 horas, podendo ser administrado de forma IV, intra-articular ou combinada. Entre os antifibrinolíticos sintetizados, o isômero trans do ácido tranexâmico foi o que demonstrou maior afinidade e uma ligação mais forte à plasmina e ao plasminogênio. Por esse motivo, é considerado, neste grupo, como o mais potente inibidor da ação fibrinolítica da plasmina (PARKER et al., 2018).

Em relação à dosagem ideal, preconiza-se na bula do medicamento a dose de cerca de 10-20 mg/kg. A administração de uma única dose IV no momento da indução anestésica vem apresentando resultados positivos quanto à redução do sangramento após ATJ, sendo o uso de múltiplas doses e sua segurança avaliadas em estudos recentes (XIE et al., 2016).

A utilização do ATX possui uma relação custo-efetiva favorável, com valor estimado em média de cerca de R\$ 61,35 numa dosagem pré-operatória, o que justifica a adoção do tratamento em protocolos de atendimento de pacientes submetidos a ATJ, artroplastia total de quadril (ATQ) e vítimas de politraumatismos (PINTO et al., 2016). Estima-se que o custo diário de um paciente internado seja de R\$ 4.700,00 e o de uma bolsa de sangue de R\$ 905,00. Em face da possibilidade de diminuir os dias de internação dos pacientes submetidos a cirurgia, e de diminuir a utilização de bolsas de concentrado de hemácias, justifica-se adotar o uso do ATX como uma opção economicamente viável na diminuição do sangramento e alta hospitalar mais precoce (MCGOLDRICK, 2015).

O conhecimento de que concentrações de ATX na faixa de 10 a 15 mg/Kg resultam em inibição substancial da fibrinólise, tem direcionado os estudos farmacocinéticos a examinar a biodisponibilidade do fármaco após administração oral, intramuscular e subcutânea, implicando diretamente no manejo pré-hospitalar de pacientes com trauma e hemorragia pós-parto (PICETTI et al., 2019).

1.9 Uso do ATX na ATJ

A redução do sangramento intra e pós-operatório na ATJ reduz a morbidade, o tempo de internação e o número de hemotransfusões (XIE et al., 2016). Deste modo, o uso do ATX com o objetivo de reduzir sangramento tem sido realizado desde os anos 70, sendo inicialmente usado em cirurgias cardiovasculares e depois, gradualmente, nas cirurgias do trauma e da região gastrointestinal. Outrossim, o uso do ATX nas ATJ tem aumentado exponencialmente recentemente, devido aos estudos que indicam a efetividade do ATX tanto na redução do sangramento visível, quanto no sangramento oculto (XIE et al., 2016).

Atualmente, já existem evidências clínicas suficientes, para recomendar o uso do ATX na redução da perda sanguínea pós-operatória na ATJ e ATQ (MELO et al., 2017). Não só o

uso pré e peroperatório do ATX tem se mostrado eficaz e seguro na redução de sangramento, mas também o uso em múltiplas doses no pós-operatório pode ser usado, reduzindo com isso o número de complicações decorrentes do sangramento (CHEN et al., 2015; XIE et al., 2016).

Como o ATX atua no sistema fibrinolítico, existe uma preocupação com o risco potencial de aumento da incidência de eventos tromboembólicos, como a trombose venosa profunda (TVP) e tromboembolismo pulmonar (TEP). Contudo as metanálises e outros estudos não mostraram aumento da incidência desses eventos adversos com o uso do ATX, demonstrando com isso, segurança para uso durante a realização da ATJ (CHEN, 2012).

Pacientes que receberam ATX apresentaram redução no sangramento pós-operatório de ATJ, sem aumento da incidência de complicações tromboembólicas (VOLQUIND et al., 2016). Estudo anterior realizado no INTO evidenciou que o uso do ATX, em dose de 1g por via de administração intravenosa foi eficaz para minimizar o sangramento decorrente da ATJ, reduzindo a necessidade de hemotransusão nesses pacientes (ALMEIDA et al., 2018).

Nas ATJ e ATQ, aproximadamente 90% da perda de sangue ocorre entre o fechamento da pele e as primeiras 24 horas de pós-operatório, de modo que a eficácia do uso de ATX pode ser otimizada com o uso durante o período de maior perda de sangue, ou seja, durante as primeiras 24 horas de pós-operatório (MAGILL et al., 2018). Além disso, a administração de ATX tanto pela vias intravenosa, quanto pela intra-articular, ocasionam uma diminuição estatisticamente significativa na perda sanguínea perioperatória total, além de diminuir a necessidade da hemotransusão (MEHTA et al., 2019).

A artroplastia total de joelho é um procedimento de alta complexidade amplamente realizado no mundo, podendo determinar perdas sanguíneas volumosas, que podem gerar complicações pós-operatórias, desde o aparecimento de hematomas que prejudiquem a cicatrização da ferida, até a ocorrência de instabilidades hemodinâmicas graves, além das potenciais complicações relacionadas à hemotransfusão, quando estas se tornam necessárias.

Desta forma, desenvolver medidas seguras e econômicas, que auxiliem a promover uma melhor hemostasia e, por conseguinte, reduzir o sangramento pós-operatório, é de extrema relevância para aumentar as taxas de sucesso e reduzir as complicações do procedimento.

O uso do ATX em dose única pré-operatória da ATJ, já está bem estabelecido na literatura, sendo utilizado de rotina em diversas instituições, incluindo o Instituto Nacional de Traumatologia e Ortopedia Jamil Haddad (INTO). Recentemente, tem sido amplamente discutido, se com o uso de doses adicionais obteriam melhores benefícios, sem aumento de reações adversas para os pacientes. Com base nisso, e sabendo que a fibrinólise pós cirúrgica pode durar até 18 horas, achamos de fundamental relevância o estudo sobre o uso do ATX em múltiplas doses de 8/8h mantidas por 24 horas no pós-operatório de ATJ. A utilização da droga em mais doses pode ser um fator modificador da rotina cirúrgica, com diminuição de sangramento no pós-operatório, sem agregar fatores de maior morbidade ou complicações.

O INTO é o órgão de referência do Ministério da Saúde (MS) para o tratamento e reabilitação das afecções do sistema musculoesquelético. Além disso, atua como órgão consultor para a elaboração de políticas de saúde pública nas áreas de ortopedia, traumatologia e reabilitação. Desse modo, é de suma importância para o Sistema Único de Saúde (SUS) que sejam realizadas pesquisas para avaliar a utilização de agentes que reduzam o sangramento associado às cirurgias de ATJ, visando a otimização de recursos com diminuição de gastos,

redução da necessidade de hemotransfusões sem aumento das taxas de complicações.

A hipótese levantada na nossa pesquisa é de que o efeito do uso de múltiplas doses de ATX pode ser superior ao efeito do uso de dose única durante a realização da ATJ em relação à diminuição do sangramento e da queda de hemoglobina no pós operatório da cirurgia.

3 OBJETIVOS

3.1 Objetivo principal

- Avaliar o efeito na perda sanguínea, utilizando-se o ATX intravenoso em múltiplas doses de 8/8 horas (h) por um período de 24 horas do pós-operatório de ATJ.

3.2 Objetivos específicos

- Avaliar o efeito do uso do ATX na perda sanguínea estimada com 24 e 48 horas, na queda de hemoglobina com 24 e 48 horas, na volemia e na necessidade transfusional dos pacientes submetidos à ATJ.
- Avaliar o efeito do uso do ATX na perda sanguínea visível através do dreno em 24 horas, nos pacientes submetidos a ATJ
- Descrever a ocorrência de complicações associadas ao uso do ATX em múltiplas doses nos pacientes submetidos a ATJ.

4 METODOLOGIA

4.1 Seleção dos pacientes

Foram selecionados e participaram do estudo, de forma consecutiva, pacientes que estavam inseridos na fila de ATJ por OA primária do joelho, submetidos à ATJ cimentada no INTO no período de agosto de 2017 a maio de 2018.

Foram incluídos pacientes de ambos os sexos com idade superior a 50 anos, cujos critérios foram: pacientes submetidos a cirurgia de ATJ diagnosticados com OA do joelho. Todos os pacientes, antes do ingresso no estudo foram esclarecidos através de linguagem simples e clara dos benefícios e riscos do procedimento proposto e preencheram e assinaram o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE), conforme o **Anexo I**.

Foram excluídos do estudo, pacientes que apresentavam evidências de infecção articular, pacientes portadores de coagulopatias congênicas ou adquiridas, pacientes com valor de hemoglobina menor que 10 mg/dl no pré operatório, coagulação intravascular ativa, vasculopatia oclusiva aguda, hipersensibilidade aos componentes da fórmula, uso crônico de anticoagulantes orais e de corticóides, uso de ácido acetil salicílico ou de outro anti-inflamatório não esteroidal de forma crônica 4 dias antes da cirurgia, antecedentes de alergia grave ou moderada à transfusão de plasma, cardiopatas crônicos, neoplasias malignas, doenças autoimunes ou submetidos à cirurgias de revisão.

Todos os pacientes foram submetidos ao mesmo protocolo anestésico que consistiu em anestesia raquidiana, associada a bloqueios periféricos dos nervos femoral e isquiático. As artroplastias foram realizadas sob isquemia com manguito pneumático insuflado com pressão 125 mmHg superior a pressão sistólica do paciente após exsanguinação do membro. Todas as cirurgias foram realizadas de acordo com o protocolo da instituição, iniciando com o uso da

isquemia, realização de acesso anterior ao joelho, com artrotomia parapatelar medial clássica, cimentação sem antibiótico dos componentes, retirada da isquemia após secagem do cimento, colocação do dreno aspirativo no subcutâneo e realização da hemostasia antes do fechamento da ferida operatória. Em todos os pacientes foi utilizado o guia intramedular para a realização dos cortes ósseos femoral e tibial e foi realizado também a substituição patelar nos mesmos, sendo empregados implantes pósteros estabilizados, ou seja, com sacrifício do ligamento cruzado posterior, das marcas Exatech®, ImplantCast® ou Zimmer®. As cirurgias foram realizadas pelos cirurgiões do Centro de Cirurgia do Joelho do INTO, especialistas em cirurgia do joelho e com mais de cinco anos de experiência no procedimento e logo após a retirada do paciente da sala cirúrgica, todos foram encaminhados diretamente ao Centro de Terapia Intensiva (CTI), onde lá permaneceram por pelo menos 24 horas de pós-operatório. Todos os dados prévios, durante e após o procedimento cirúrgico foram coletados, e anotados na ficha de avaliação apresentada no **Anexo II**.

4.2 Aspectos éticos

Após mostrar compreensão total do que foi proposto, através de termos não técnicos e linguagem objetiva, o paciente ou seu representante legal, comprovaram sua concordância, através da assinatura do termo de consentimento livre e esclarecido. A pesquisa foi aprovada pelo Comitê de Ética em Pesquisa do INTO (CAAE 66169717.0.0000.5273 em 2017), conforme o **Anexo III**.

4.3 Randomização

Os pacientes foram alocados em três grupos de intervenção, através de randomização em bloco, após sorteio simples de envelopes opacos e lacrados contendo uma ficha

identificando o nome do grupo. Os envelopes foram abertos pelo anestesista 30 minutos antes da insuflação do manguito pneumático. Assim, foram confeccionados 20 envelopes com um cartão com a palavra “grupo I”, 20 envelopes com a palavra “grupo II”, e 20 com a palavra “grupo III”.

- Grupo I: Pacientes que receberam a dosagem intravenosa de 15mg/kg (*dose recomendada pela literatura*) de ATX 30 minutos antes da incisão cirúrgica e posteriormente à cirurgia, a mesma dosagem de 8/8h por 24 horas no pós-operatório, denominado grupo ácido tranexâmico múltiplas doses (ATMD)
- Grupo II: Pacientes que receberam somente ATX pré-operatório na dosagem de 15mg/kg (*dose recomendada pela literatura*) intravenosa em dose única 30 minutos antes da incisão cirúrgica, denominado grupo ácido tranexâmico dose única (ATDU).
- Grupo III: Pacientes que não receberam nenhuma dose de ATX intravenosa no pré ou pós-operatório, denominado grupo controle sem ácido tranexâmico (CSAT).

Por se tratar de um estudo randomizado, controlado e duplo cego, nem o paciente, nem o cirurgião ou membros da sua equipe, tiveram conhecimento do grupo na qual o paciente se enquadrava. As avaliações pós-operatórias foram realizadas pelo pesquisador principal, sem conhecimento do grupo em que o paciente foi alocado.

4.4 Infraestrutura

O ATX para uso nos pacientes selecionados foi fornecido pela farmácia do INTO, uma vez que o medicamento já era padronizado na instituição. Atualmente, a única apresentação injetável do ácido tranexâmico é fabricado pelo laboratório “NIKKHO” sob o nome fantasia de

“Transamin®”. Cada ampola de 5mL contém 250mg de ácido tranexâmico, sendo assim, cada paciente do Grupo II recebeu a dosagem calculada, 30 minutos antes da incisão cutânea de 15mg/kg. No grupo I, além da dosagem inicial, foram administradas outras 3 doses da mesma concentração, a cada 8h a contar da primeira dose por um período total de 24 horas.

Todos os procedimentos cirúrgicos foram realizados em conformidade com os protocolos estabelecidos na rotina do Centro de Cirurgia do Joelho do INTO e os pacientes foram submetidos aos mesmos cuidados de enfermagem e procedimentos de reabilitação no pós-operatório imediato.

4.5 Avaliação da volemia e da perda sanguínea

Os parâmetros hematimétricos foram considerados individualmente em todos os pacientes na análise e no cálculo da perda sanguínea final. Foi coletado o hemograma completo e comparado os valores pré-operatório, com os valores pós-operatório em 24 e 48 horas.

O peso corporal de todos os pacientes foi avaliado em quilograma (Kg) sendo mensurado durante a internação na balança LD1050 (Líder Balanças, Araçatuba/SP). Do mesmo modo foi avaliado a altura, que foi medida em metros (m) através de fita métrica.

4.5.1 Cálculo da volemia (L):

Utilizamos as seguintes fórmulas para cálculo da volemia (NADLER et al.,1962):

Mulheres: altura (m)³ x 0.356 + peso (Kg) x 0.033 + 0.183

Homens: altura (m)³ x 0.367 + peso (Kg) x 0.032 + 0.604

4.5.2 Perda da hemoglobina em 24 horas:

O cálculo da perda da hemoglobina foi realizado conforme a fórmula abaixo:

$$Hb\ perdida\ 24h = \{Hb\ internação - Hb\ pós-operatória\ (de\ 24h)\} + Hb\ transfundida$$

Onde: Hb perdida = perda total (g/dl) de hemoglobina após o procedimento

Hb transfundida = quantidade total de hemoglobina (g/dl) transfundida através dos concentrados de hemácias.

As bolsas provenientes do HEMORIO, assim como as oriundas do HEMOINTO, têm uma concentração média de hemoglobina de 60g / bolsa (0,6g/dl).

4.5.3 Perda de hemoglobina em 48 horas

A perda de hemoglobina em 48h foi calculada com base na fórmula:

$$Hb\ perdida\ 48h = \{Hb\ internação - Hb\ pós-operatória\ (de\ 48h)\} + Hb\ transfundida$$

Onde: Hb perdida = perda total (g/dl) de hemoglobina após o procedimento

Hb transfundida = quantidade total de hemoglobina (g/dl) transfundida através dos concentrados de hemácias.

As bolsas de concentrado de hemácias provenientes do HEMORIO, assim como as oriundas do HEMOINTO, têm uma concentração média de hemoglobina de 60g / bolsa (0,6g/dl)

4.5.4 Volume da perda sanguínea pós-operatória visível 24 horas pelo dreno

O volume da perda sanguínea pós-operatória visível em 24 horas pelo dreno, foi determinado pelo volume de sangue mensurado em mililitros (ml) coletado por sucção através de um único dreno Hemovac® de calibre 3,2 milímetros (mm) de diâmetro e 100mm de

comprimento, colocado no subcutâneo imediatamente após fechamento da cápsula articular e mantendo o mesmo aberto durante todo o período até 24 horas após o procedimento cirúrgico.

4.5.5 Perda sanguínea em 24 horas

O volume sanguíneo perdido mensurado em mililitros (ml) no primeiro dia pós-operatório (24h) foi calculado pela seguinte fórmula:

$$\text{Perda sanguínea 24h} = (\text{Volemia} \times \text{Hb perdida (24h)} / \text{Hb pré-operatória}) \times 1000$$

4.5.6 Perda sanguínea em 48 horas

O volume sanguíneo perdido mensurado em ml no segundo dia pós-operatório (48h) foi calculado pela seguinte fórmula:

$$\text{Perda sanguínea 48h} = (\text{Volemia} \times \text{Hb perdida (48h)} / \text{Hb pré-operatória}) \times 1000$$

4.6 Número de hemotransfusões

Foram coletados os dados, em todos os 3 grupos, referentes ao número de pacientes que necessitaram de transfusão sanguínea durante o curso de internação hospitalar, e identificamos também o número de bolsas de hemocomponentes que cada paciente recebeu. Foram utilizados os critérios de transfusão de hemocomponentes de acordo com os protocolos do INTO.

Conforme preconizado na rotina da instituição, os pacientes com Hb superior a 10 g/dl não necessitaram de transfusão sanguínea; para pacientes com níveis de Hb entre 6 a 7 g/dl foi indicada a realização de hemotransfusão; e para valores de Hb entre 7 a 10 g/dl, a decisão foi tomada considerando-se a situação individualmente, sendo avaliado as questões clínicas e

laboratoriais de cada paciente. Tais critérios encontram-se de acordo com os protocolos da Sociedade Americana de Anestesiologia (SAA) (NUTTALL et al., 2006).

4.7 Avaliação de complicações

As complicações foram definidas por quaisquer eventos adversos que alterassem a evolução normal do período pós-operatório, exigindo qualquer tipo de intervenção ou aceitação de perda funcional pelo paciente e pelo médico assistente.

Todos os eventos adversos, durante o curso da internação hospitalar, assim como, readmissões hospitalares ou complicações clínicas ou cirúrgicas nas primeiras seis semanas de pós-operatório, foram catalogados a partir da documentação médica no prontuário do paciente e por entrevista presencial, durante consultas realizadas pelo cirurgião responsável pela realização do procedimento, realizadas durante este período.

4.8 Análise estatística

Todos os dados analisados que foram citados anteriormente, foram tabulados em uma planilha eletrônica Microsoft Excel® 2017 para posterior análise.

A análise estatística foi realizada utilizando o *software* Graph Pad Prism versão 5.0 para comparação entre as variáveis selecionadas. Estas foram comparadas entre o grupo com administração de ATX pré-operatório e pós-operatório denominado de grupo (ATMD), o grupo que recebeu somente a administração pré-operatória de ATX denominado de (ATDU) e o grupo que não foi administrado ATX denominado (CSAT).

Todas as variáveis estudadas apresentam distribuição normal. Para as análises de idade, peso, altura, volemia e volume de hemoglobina pré operatória foi utilizada uma ANOVA *one-way* com análise de Bonferroni *post-hoc*. Para os dados de perda sanguínea visível no dreno

após 24h, perda de hemoglobina após 24h e 48h e perda sanguínea total após 24h e 48h, foi usada uma ANOVA *two-way* com análise de Bonferroni *post-hoc*. Foram consideradas significativas as comparações onde o *p* valor foi inferior a 0,05.

5 RESULTADOS

5.1 Perfil dos pacientes

Após avaliação de todos os critérios de inclusão e exclusão, 60 pacientes foram incluídos no estudo e inicialmente foi realizada uma análise dos mesmos, envolvendo comparações entre o perfil dos indivíduos no que tange à idade, peso, altura, volemia e hemoglobina pré-operatória. Nenhum caso operado apresentou contratura em flexão acima de 15 graus o que poderia aumentar a perda sanguínea devido à liberação maior de partes moles.

A análise não evidenciou diferenças entre os grupos em relação à idade, peso, altura, volemia e hemoglobina pré-operatória conforme apresentado na **Tabela 1**.

Variáveis	ATMD	ATDU	CSAT	<i>p</i> valor
Idade (anos)	68,35 ± 1,34	68,05 ± 2,03	66,11 ± 2,46	0,069
Peso (Kg)	81,35 ± 3,64	76,25 ± 3,74	79,25 ± 3,74	0,57
Altura (m)	1,58 ± 0,024	1,54 ± 0,019	1,57 ± 0,024	0,48
Volemia (L)	4,39 ± 0,16	4,06 ± 0,16	4,34 ± 0,16	0,33
Hb Pré (g/dl)	13,46 ± 0,28	13,16 ± 0,33	12,84 ± 0,29	0,36

Tabela 1. Perfil demográfico dos pacientes. A tabela mostra que não há diferenças com significado estatístico em relação a idade, peso, altura, volemia e Hb pré operatória entre os grupos. ATMD: ácido tranexâmico múltiplas doses, ATDU: ácido tranexâmico dose única, CSAT: controle sem ácido tranexâmico, Kg: quilogramas, m: metros, Hb: hemoglobina, g/dl: gramas por decilitro, L: litros.

5.2 Análise da volemia

Não foi evidenciada diferença entre os grupos, em relação à volemia (L) (ATMD 4,39 ± 0,16 vs. ATDU 4,06 ± 0,16 vs. CSAT 4,34 ± 0,16; $p=0,33$; (**Figura 3**).

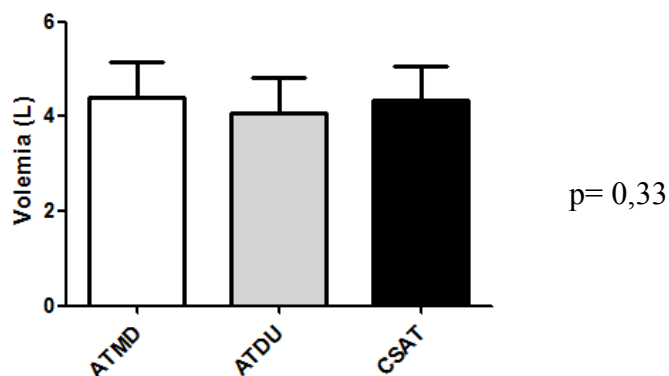


Figura 3. Análise da Volemia. Comparação da volemia entre os grupos pela Fórmula de Nader ($p > 0,05$). L: litros, AT: ácido tranexâmico. ATMD: ácido tranexâmico múltiplas doses; ATDU; ácido tranexâmico dose única; CSAT; controle sem ácido tranexâmico; L: litros.

5.3 Análise da perda de hemoglobina (Hb) em 24 e 48 horas

Não foi evidenciada diferença entre os grupos em relação à perda de hemoglobina (g/dl) 24 horas após a cirurgia (ATMD $2,27 \pm 0,29$ vs. ATDU $2,09 \pm 0,26$ vs. CSAT $2,76 \pm 0,38$; $p=0,31$; **(Figura 4)**.

Da mesma forma, não foram evidenciadas diferenças entre os grupos em relação à perda de hemoglobina (g/dl) 48 horas após a cirurgia (ATMD $3,44 \pm 0,26$ vs. ATDU $2,95 \pm 0,29$ vs. CSAT $3,54 \pm 0,31$; $p=0,31$; **(Figura 5)**.

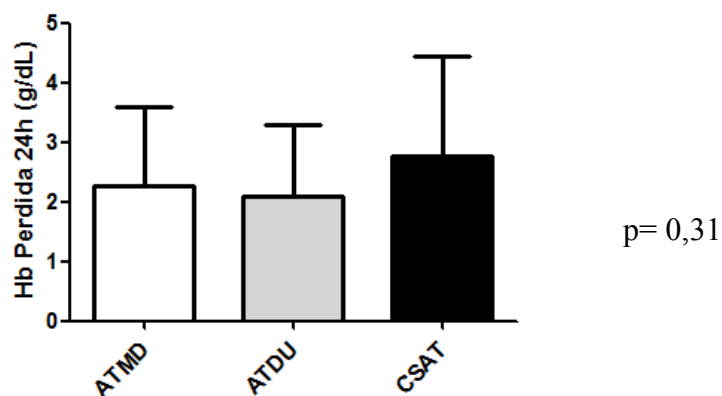


Figura 4. Perda de Hb em 24h. Perda da Hb após 24h, correspondendo à diferença dos valores de Hb no pré-operatório e 24h após a cirurgia, não demonstrou diferença significativa entre os grupos. Hb: hemoglobina, g/dl: gramas por decilitro, ATMD: ácido tranexâmico múltiplas doses, ATDU: ácido tranexâmico dose única, CSAT: controle sem ácido tranexâmico, h: horas.

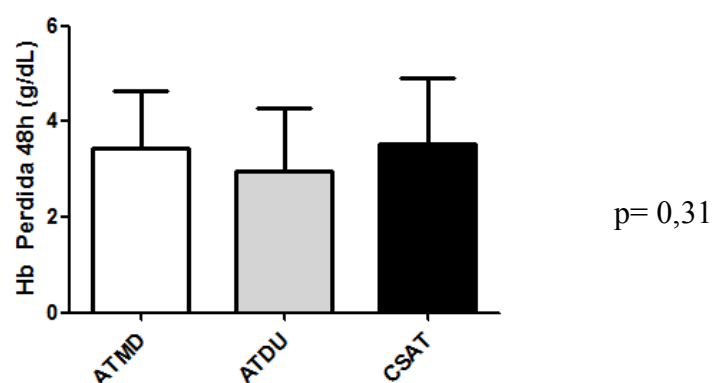


Figura 5. Perda de Hb em 48h. Perda da Hb após 48h, correspondendo à diferença dos valores de Hb no pré-operatório e 48h após a cirurgia, não demonstrou diferença significativa entre os grupos. Hb: hemoglobina, g/dl: gramas por decilitro, ATMD: ácido tranexâmico múltiplas doses, ATDU: ácido tranexâmico dose única, CSAT: controle sem ácido tranexâmico, h: horas.

5.4 Perda sanguínea visível avaliada por meio do dreno

Foram evidenciadas diferenças entre os grupos em relação à perda sanguínea visível (ml) medida pelo dreno de 24 horas ($p=0,0211$). Evidenciou-se que houve menor volume coletado no dreno nos grupos ATMD e ATDU em relação ao grupo CSAT (ATMD $36,50 \pm 13,96$ vs. CSAT $154,2 \pm 57,59$; $p=0,049$ e ATDU $28,95 \pm 11,47$ vs. CSAT $154,2 \pm 57,59$; $p=0,039$). Não houve diferenças na perda sanguínea aferida pelo dreno de 24 horas entre os grupos ATMD e ATDU ($p=0,68$). A (Figura 6) resume tais achados.

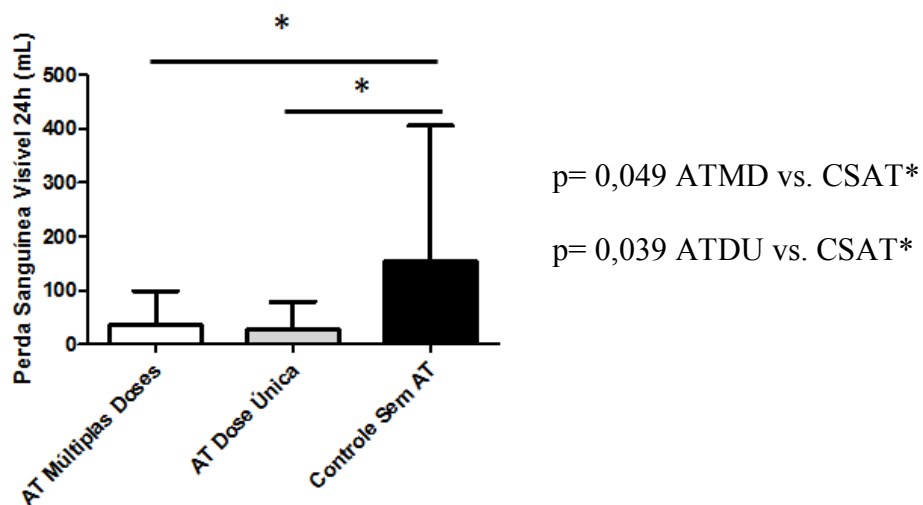


Figura 6. Perda Sanguínea Visível em 24h pelo dreno. A perda sanguínea foi menor nos grupos ATMD e ATDU em relação ao grupo CSAT apresentando significância estatística ($p=0,04$ e $p=0,039$, respectivamente). Diferenças entre os grupos ATMD e ATDU ($p=0,68$). ml: mililitros, AT: ácido tranexâmico, h: horas.

5.5 Perda sanguínea estimada em 24 e 48 horas

Não foram evidenciadas diferenças em relação a perda sanguínea estimada (ml) 24 horas após a cirurgia entre os grupos ATMD e ATDU (ATMD $724,1 \pm 100,7$ vs. ATDU $645,9 \pm 87,6$; $p=0,28$), nem entre os grupos ATMD e CSAT (ATMD $724,1 \pm 100,7$ vs. CSAT $926 \pm 133,5$; $p=0,11$). Entretanto, houve menor perda sanguínea estimada após 24h no grupo ATDU em relação ao grupo CSAT (ATDU $645,9 \pm 87,6$ vs. CSAT $926 \pm 133,5$; $p=0,04$; **Figura 7**).

Da mesma forma, não foram evidenciadas diferenças em relação a perda sanguínea estimada (ml) 48 horas após a cirurgia entre os grupos ATMD e ATDU (ATMD $1109 \pm 86,68$ vs. ATDU $899,7 \pm 91,72$; $p=0,052$), nem entre os grupos ATMD e CSAT (ATMD $1109 \pm 86,68$ vs. CSAT $1184 \pm 111,1$; $p=0,29$). Entretanto, houve menor perda sanguínea estimada após 48h no grupo ATDU em relação ao grupo CSAT (ATDU $899,7 \pm 91,72$ vs. CSAT $1184 \pm 111,1$; $p=0,027$; **Figura 8**).

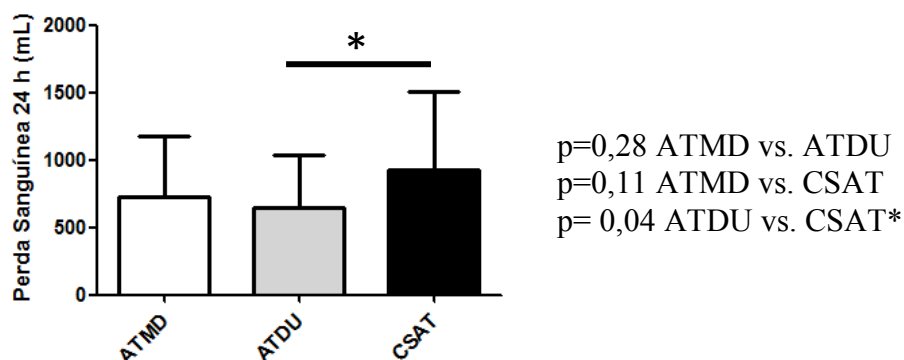


Figura 7. Perda Sanguínea estimada em 24h. Cálculo da perda sanguínea estimada após 24h demonstrou significância estatística apenas ao se comparar o grupo ATDU vs. CSAT, na qual houve maior perda sanguínea neste último. ml: mililitros, ATMD: ácido tranexâmico múltiplas doses, ATDU: ácido tranexâmico dose única, CSAT: controle sem ácido tranexâmico, h: horas.

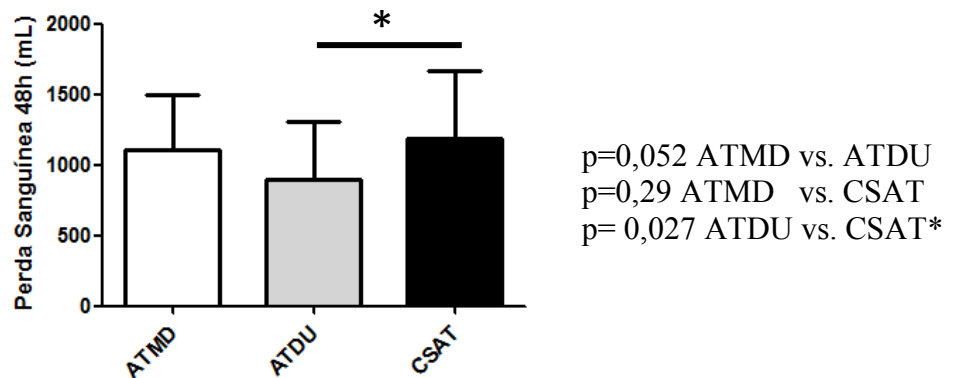


Figura 8. Perda Sanguínea estimada em 48h. Cálculo da perda sanguínea estimada em relação à volemia após 48h demonstrou significância estatística apenas ao se comparar o grupo ATDU vs. CSAT, na qual houve maior perda sanguínea neste último. ml: mililitros; ATMD: ácido tranexâmico múltiplas doses; ATDU; ácido tranexâmico dose única; CSAT; controle sem ácido tranexâmico.

5.6 Concentração de hemoglobina ao longo do tempo

Em relação à redução dos níveis médios de hemoglobina durante o pós-operatório após 24h e 48h, em relação aos níveis de internação, observamos uma queda significativa ao longo do tempo dentro de cada um dos grupos ($p < 0,0001$). No pré-operatório, a análise não evidenciou diferenças entre os grupos em relação à concentração de hemoglobina (**Tabela 1**). Entretanto, a análise evidenciou redução significativa da concentração de hemoglobina no pós-operatório no grupo CSAT em relação aos grupos ATMD e ATDU após 24 horas (CSAT $10,11 \pm 0,34$ vs. ATMD $11,19 \pm 0,35$; $p = 0,017$ e CSAT $10,11 \pm 0,34$ vs. ATDU $11,07 \pm 0,33$; $p = 0,02$) e após 48 horas (CSAT $9,30 \pm 0,22$ vs. ATMD $10,05 \pm 0,21$; $p = 0,01$ e CSAT $9,30 \pm 0,22$ vs. ATDU $10,24 \pm 0,29$; $p = 0,008$), (**Figura 9**).

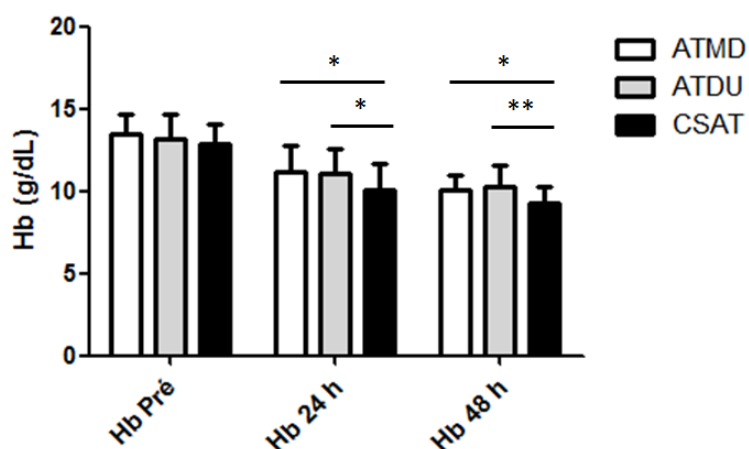


Figura 9. Comparação da concentração de hemoglobina ao longo do tempo nos três grupos de estudo. A análise evidenciou redução significativa da concentração de Hb no pós-operatório no grupo CSAT em relação aos grupos ATMD e ATDU após 24 e 48h. Hb: hemoglobina, g/dL: gramas por decilitro, ATMD: ácido tranexâmico múltiplas doses, ATDU: ácido tranexâmico dose única, CSAT: controle sem ácido tranexâmico, h: horas.

Quando analisamos os níveis de hemoglobina em cada grupo, verificamos que houve redução estatisticamente significativa após 24 e 48 horas de cirurgia em todos os grupos (**Figura 10ABC**): ATMD (Pré $13,46 \pm 0,28$ vs. 24h $11,19 \pm 0,35$, $p < 0,0001$; Pré $13,46 \pm 0,28$ vs. 48h $10,05 \pm 0,21$, $p < 0,0001$; 24h $11,19 \pm 0,35$ vs. 48h $10,05 \pm 0,21$, $p = 0,0006$); ATDU (Pré $13,16 \pm 0,33$ vs. 24h $11,07 \pm 0,33$, $p < 0,0001$; Pré $13,16 \pm 0,33$ vs. 48h $10,24 \pm 0,29$, $p < 0,0001$; 24h $11,07 \pm 0,33$ vs. 48h $10,24 \pm 0,29$, $P < 0,0018$); CSAT (Pré $12,84 \pm 0,29$ vs. 24h $10,11 \pm 0,34$, $p < 0,0001$; Pré $12,84 \pm 0,29$ vs. 48h $9,30 \pm 0,22$, $p < 0,0001$; 24h $10,11 \pm 0,34$ vs. 48h $9,30 \pm 0,22$, $p = 0,018$).

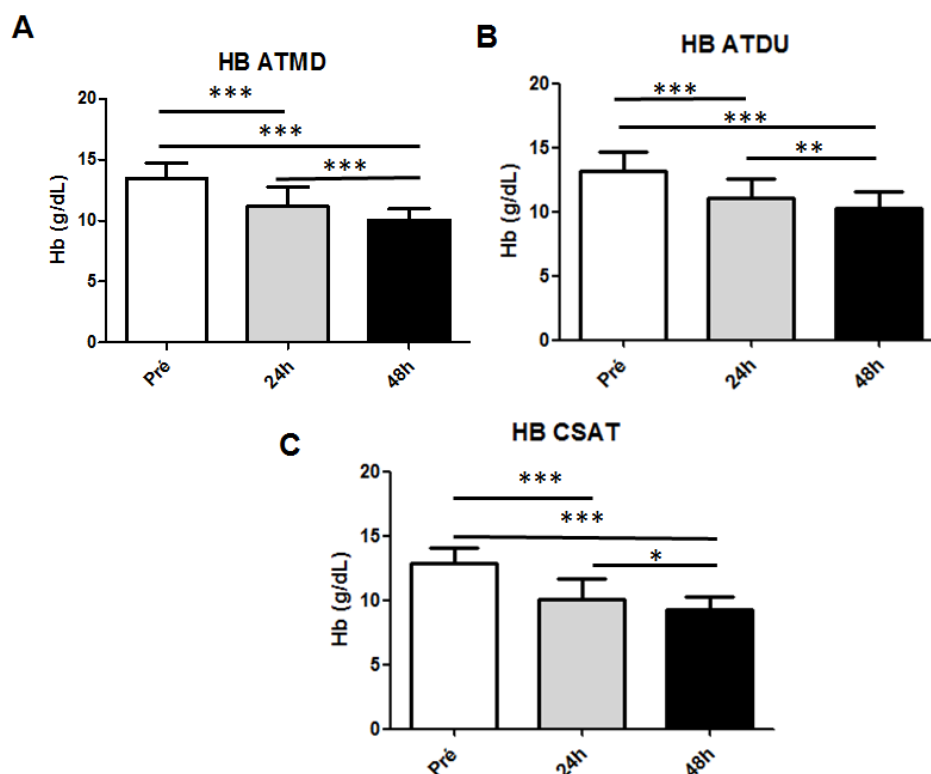


Figura 10. Evolução da concentração de Hb ao longo do tempo em cada grupo de estudo demonstrou queda significativa ao se comparar os valores pré operatório, com 24 e 48h após a cirurgia. ATMD: ácido tranexâmico múltiplas doses; ATDU: ácido tranexâmico dose única; CSAT: controle sem ácido tranexâmico; Hb: hemoglobina; 24h: 24 horas pós-operatório; 48h: 48 horas pós-operatório; * $p < 0.05$; ** $p < 0.001$; *** $p < 0.0001$.

5.7 Avaliação do número de hemotransfusões

Ao se avaliar o número de hemotransfusões realizadas em cada grupo do estudo, foi observado que nos pacientes dos grupos ATMD e ATDU não foi necessário a realização de hemotransfusões no perioperatório, porém no grupo CSAT foi necessária a transfusão de um concentrado de hemácias em apenas um paciente neste mesmo período. No período de 24 horas após a cirurgia os pacientes dos grupos ATMD e ATDU também não precisaram de receber transfusão de hemocomponente, já no grupo CSAT foi preciso da transfusão de um concentrado de hemácias em apenas um paciente. No período de 48 horas após a cirurgia, os grupos ATDU e ATMD necessitaram de transfusão de um concentrado de hemácias em um paciente de cada

grupo desses, não sendo necessário a transfusão no grupo CSAT. Não houve significância estatística em relação a taxa de hemotransfusão entre os grupos.

5.8 Presença de complicações

Em relação às complicações que foram identificadas nas primeiras seis semanas de pós-operatório no grupo ATMD foi observado apenas uma complicação que correspondeu a um paciente com úlcera gástrica. No grupo ATDU um paciente apresentou infecção urinária. Já no grupo CSAT, um paciente apresentou infecção aguda pós ATJ. Não houve complicações tromboembólicas em nenhum dos grupos.

O joelho é uma articulação das mais complexas do corpo humano e apresenta uma grande função motora. A OA do joelho é uma doença altamente prevalente na população de países desenvolvidos (SCOTT *et al.*, 2012) e sua incidência está aumentando de forma exponencial em países em desenvolvimento. A OA é uma das causas de incapacidade funcional e de dor na população idosa, sendo a maior fonte de cirurgias artroplásticas (GUILLEMIM *et al.*, 2011). A artroplastia total do joelho é uma cirurgia segura e eficaz para o tratamento de pacientes com OA grave e refratária ao tratamento incruento. Entretanto, podem ocorrer eventuais complicações inerentes ao procedimento, e um deles é o sangramento no intra e pós-operatório. Assim, saber controlar o mesmo, é de vital importância no curso da cirurgia para se obter o melhor resultado funcional e diminuir a necessidade de hemotransfusões e seus potenciais riscos. Estratégias para a redução deste sangramento e da taxa de hemotransfusões na cirurgia seguem um tripé, que consiste na otimização do estoque de hemoglobina pré-operatório, diminuição da perda sanguínea no peroperatório e o manejo da anemia no pós-cirúrgico. Dentre as várias opções para redução do sangramento no intra-operatório da ATJ, o ATX é considerado uma alternativa com baixo custo e tem demonstrado eficácia e segurança, redução no número de transfusões sanguíneas, redução no número de dias de permanência hospitalar e, como consequência, uma redução nos gastos da cirurgia (LIU *et al.*, 2016), não demonstrando relação com o aumento das taxas de eventos tromboembólicos (NEWMAN *et al.*, 2017). No presente estudo, randomizado e prospectivo, foi avaliado a eficácia do uso de múltiplas doses intravenosa de ATX na diminuição da perda sanguínea em 60 pacientes submetidos à ATJ primária cimentada. A eficácia da medicação foi mensurada através da avaliação da perda de hemoglobina em 24 e 48 horas de pós-operatório, análise da volemia,

perda sanguínea pelo dreno após 24 horas e perda sanguínea estimada pela volemia em 24 e 48 horas.

Uma das formas de se avaliar as perdas visíveis é através da mensuração da coleta do dreno aspirativo 24 horas após a cirurgia. Ao se avaliar o volume de sangramento coletado no dispositivo em 24 horas, observamos um sangramento maior no grupo controle em relação aos grupos ATDU e ATMD. PAVÃO e colaboradores em 2019, estudando a ação do uso de um selante de fibrina humano para o controle de sangramento em ATJ cimentadas primárias com uso de torniquete pneumático, observaram em seu grupo controle, livre de qualquer agente coadjuvante hemostático, uma perda sanguínea média no dreno de 276,5 ml. Em nosso estudo, o grupo controle mostrou uma perda sanguínea média visível ainda menor, de cerca de 154,2 ml. Supomos que esta diferença seja devido ao fato de que nós liberamos a isquemia pneumática e revisamos a hemostasia antes da sutura da ferida operatória, enquanto aqueles liberaram o torniquete apenas após o fechamento total da ferida. Não houve diferença significativa em relação às perdas visíveis no dreno aspirativo em nossos grupos ATMD e ATDU, sendo o volume médio drenado em ambos os grupos significativamente inferior ao grupo controle, corroborando achados prévios de que o ATX reduz as perdas visíveis na ATJ (GOOD et al., 2003; CHEN X et al., 2015). IWAI e colaboradores em 2013, comparando a ação de dose única de ATX IV logo antes de desinflar o torniquete pneumático, com o uso de duas doses, sendo a segunda repetida 3 horas após a primeira, encontraram uma perda visível significativamente menor no grupo com mais doses. Nossos grupos de intervenção mais uma vez apresentaram perda visível inferior ao apontado pela literatura. Atribuímos esse menor sangramento a um controle mais rigoroso da hemostasia antes do fechamento total da ferida.

Em relação à perda de hemoglobina após 24 e 48h da realização da cirurgia, observamos que o uso do ATX não foi eficaz em nenhum dos dois grupos de intervenção em relação ao

controle. Já quanto à mensuração da perda sanguínea total, determinada de acordo com a perda de hemoglobina ajustada à volemia e à hemoglobina pré-operatória de cada paciente, observamos que o uso do ATX foi eficaz apenas no grupo ATDU em relação ao controle. Apesar da perda sanguínea não ter sido estatisticamente diferente entre os grupos ATMD e ATDU, apenas neste último, as perdas foram significativamente menores em relação ao grupo controle, tanto em 24 quanto em 48h.

ZHANG e colaboradores (2019), avaliando a utilização de múltiplas doses de ATX, totalizando 6g em 24h no controle de sangramento em ATJ, observaram uma perda sanguínea oculta e queda de hemoglobina médias no grupo com múltiplas doses de $515,51 \pm 245,79$ ml e 2.06 ± 0.73 g/dl, respectivamente, que foi significativamente menor em relação ao grupo com apenas uma dose (756.06 ± 226.79 ml, $p < 0.001$; e 2.77 ± 0.78 g/dl, $p < 0.001$) e ao grupo controle placebo (987.65 ± 275.38 ml, $p < 0.001$; e 3.49 ± 0.86 g/dl, $p < 0.001$). Diferente do nosso estudo, estes não utilizaram torniquete pneumático e nem dreno aspirativo articular.

XIE e colaboradores (2016), encontraram uma redução significativa da perda sanguínea (medida tanto pela perda oculta, quanto pela queda dos níveis de hemoglobina) no grupo de múltiplas doses, que recebeu três doses, sendo uma pré e outras duas com 3 e 6h de pós-operatório (perda oculta de $467.6 \text{ ml} \pm 305.9$ e queda de Hb $20.9 \text{ g/dl} \pm 9.3$) em relação grupo com duas doses, sendo uma pré e outra 3h após ($637.5 \text{ ml} \pm 303,5$ $P=0,010$; 25.2 ± 8.4 , $P=0,036$ e ainda menor que com o uso de apenas uma dose pré-operatória ($763.0 \text{ ml} \pm 373.3$, $P < 0,001$; $28.7 \text{ g/dl} \pm 12.2$, $P < .001$). Estes também não utilizaram torniquete pneumático na cirurgia e ainda utilizaram em todos os pacientes uma dose tópica no sítio cirúrgico de 1 g de ATX em todos os pacientes.

TZATZAIRIS e colaboradores (2019), também estudaram a ação do ATX em 180 pacientes divididos em 3 grupos, onde o grupo A recebeu uma dose (pré), o grupo B duas doses

(pré e 3h pós) e o grupo C três doses (pré, 3 e 6h pós). A perda sanguínea total foi significativamente menor no grupo C em relação aos grupos A e B (grupo A: 1281 ml, grupo B: 1181 ml e grupo C: 971 ml, com valor de p intergrupo <0.001). A perda de hemoglobina foi significativamente menor no grupo C em relação aos grupos A e B (grupo A: 3.83 mg/dl, grupo B: 2.97 mg/dl e grupo C: 2.33 mg/dl, com valor de p <0.001). Todos os seus pacientes também foram operados sem o auxílio do torniquete e não utilizaram dreno articular.

Em um trabalho recente, LEI e colaboradores (2017), comparando o uso de até 5 doses de ATX em 159 pacientes submetidos a ATJ, encontraram uma redução significativa de perda sanguínea em até 4 doses, com uma tendência a redução também para a quinta dose. Os autores defenderam o uso de um regime de cinco doses de ATX, com possibilidade de uma sexta dose, caso a fibrinólise se mantenha. Em seu trabalho utilizaram o intervalo de antes da incisão, 3, 6, 9 e 12 horas no pós-operatório, além da dosagem de 1 g intra-articular. Todas cirurgias foram realizadas sem torniquete e sem dreno.

Nossos resultados não se mostraram de acordo com o de outras investigações publicadas na literatura, que apontam a superioridade do uso de múltiplas doses em relação a uma dose única de ATX no controle de sangramento em ATJ. O ponto que todos estes estudos têm em comum e que difere do nosso, é que em nenhum deles foi utilizado o garrote pneumático para controle do sangramento durante a realização da cirurgia. Na nossa prática adotamos o uso do garrote pneumático, pois através da utilização do mesmo, podemos realizar a cirurgia com mais facilidade, já que o campo cirúrgico fica com menos sangramento, proporcionando assim uma melhor exposição e visualização das estruturas.

Sabemos que o uso do torniquete pode estar correlacionado a um maior sangramento pós-operatório em relação às cirurgias sem o seu uso, apesar de reduzir as perdas intra cirúrgicas. Isto se deve a agressão tecidual que é provocada localmente por este e também pela

liberação de diversas citocinas inflamatórias na síndrome de isquemia-reperfusão. (OLIVECRONA et al., 2012; ZHOU et al., 2017). Acreditamos que esta liberação de substâncias tóxicas na corrente sanguínea após a liberação da isquemia pneumática, pode estar relacionada a menor eficácia do uso do ATX sobre as perdas sanguíneas nos pacientes que estudamos, em relação às publicações referentes às cirurgias sem o uso do torniquete. Em nosso estudo, as cirurgias foram realizadas sob isquemia com manguito pneumático insuflado com pressão 125 mmHg superior a pressão sistólica do paciente após exsanguinação do membro. ZHANG e colaboradores (2014) e JIANG e colaboradores (2015), relatam que o uso do torniquete está relacionado a um menor sangramento peroperatório e a um menor tempo de realização da cirurgia. Apesar dessas vantagens, a utilização do torniquete aumenta a fibrinólise tecidual e isto foi estimado indiretamente através do aumento dos valores séricos do D-dímero (que é atualmente reconhecido com o melhor marcador fisiológico da fibrinólise) e complexos de plasmina e antiplasmina no grupo submetido à ATJ com torniquete em relação ao grupo submetido a ATJ sem torniquete (AGLIETI et al., 2000).

O ATX age inibindo a ativação do plasminogênio, que é responsável pela fibrinólise, ao se ligar ao fibrinogênio e à moléculas de fibrina após a formação do coágulo. Dentre as complicações observadas nos grupos que utilizaram a medicação, nenhuma apresentou relação direta com o efeito antifibrinolítico do mesmo, não ocorrendo aumento da incidência de trombose venosa profunda, tromboembolismo pulmonar ou qualquer complicação relacionada a um estado de hipercoagulabilidade sem oposição do sistema fibrinolítico. Tal fato sugere segurança do uso do ácido tranexâmico quando utilizado tanto em dose única, quanto em doses múltiplas, em relação ao grupo controle sem uso da medicação, o que já havia sido relatado previamente em outros ensaios clínicos randomizados de modelo semelhante (YANG et al., 2012).

No contexto de um hospital de alta complexidade que necessita de rápida rotatividade de leitos, e pertencente ao SUS, que urge por políticas que otimizem os recursos públicos, a redução do custo médio por cada cirurgia deve ser buscada. 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 1 grama de ATX é €0,75 (MCGOLDRICK, 2015). Baseado nisso, mais estudos com uso da medicação devem ser encorajados, pois esta, ao ser realizada durante a ATJ, pode reduzir os custos hospitalares, ao diminuir o número de hemotransfusões e o tempo de internação hospitalar.

ZHAO e colaboradores (2013), em uma metanálise chamaram a atenção para o uso intra-articular do ATX. Essa via de aplicação otimizaria a atuação do medicamento na redução do sangramento oculto no interior da articulação, o que não ocorre através da via intravenosa. A via IV apresenta a desvantagem também, de que somente uma pequena porcentagem da dose atinge o tecido-alvo, permanecendo o restante no espaço extravascular ou acumulado em outros tecidos por até 17 horas. Neste mesmo estudo, os autores concluíram que a via de aplicação intra-articular, reduziu o sangramento total, reduziu perdas pelo dreno, diminuiu a queda dos níveis de hemoglobina e também reduziu a taxa de transfusões sanguíneas.

Cada vez mais na literatura, estudos são publicados demonstrando o efeito somatório das vias intravenosa e intra-articular na redução do sangramento em pacientes submetidos a ATJ e ATQ. SUN e colaboradores (2019) analisaram 26 ensaios clínicos randomizados e encontraram um efeito sinérgico na diminuição da perda sanguínea total e na taxa de transfusão quando compararam as duas vias concomitantes a uma via de aplicação isoladamente. A aplicação concomitante também não esteve relacionada a um aumento da incidência de fenômenos adversos tromboembólicos. O autor não encontrou diferenças significativas na perda de hemoglobina ou na perda sanguínea comparando isoladamente a via intravenosa e a

via intra-articular. ADRAVANTI e colaboradores (2018), chamaram a atenção em seu estudo ao comparar o uso de múltiplas doses IV de ácido tranexâmico, combinado com a aplicação da medicação intra-articular. Encontraram níveis maiores de Hb no quarto dia de pós-operatório, além de uma tendência a uma menor perda sanguínea no grupo da via combinada. À medida que a utilização da via combinada se populariza entre os cirurgiões, tornam-se necessários mais estudos para que esta seja uma prática estabelecida, o que não foi avaliado pelo presente estudo. Os trabalhos sobre esse tema ainda envolvem poucos pacientes, não estão padronizados quanto a dosagem ideal, tempo, intervalo e via de administração, além da variação nas indicações de hemotransfusões (SUN et al., 2019). Portanto, ainda há muito espaço para novos estudos sobre o tema na tentativa de conseguir essa padronização. Os bons resultados descritos na literatura com a utilização da via combinada, nos estimula a incluir nas próximas pesquisas, grupos de pacientes que utilizem a forma combinada, comparando-se com a via intravenosa somente.

Em relação à taxa de hemotransfusões, nosso estudo não demonstrou significância estatística em relação à queda dessa, quando se comparam os grupos, pois foi realizada apenas a transfusão de um concentrado de hemácias em um paciente no grupo CSAT durante o peroperatório e em um paciente nas primeiras 24 horas neste mesmo grupo. Já com 48 horas foi realizado a transfusão de um concentrado de hemácias no grupo ATMD e um no grupo ATDU e nenhuma no grupo CSAT. Esses resultados demonstram discordância com alguns trabalhos na literatura, que relatam que a taxa de hemotransfusões pode diminuir em até 69% com uso do ATX no curso cirúrgico da ATJ (POERAN et al., 2014). Acreditamos que essa alta discordância na taxa de transfusão, se deva a protocolos de indicação de realização de hemotransfusões diferentes em cada instituição já que não há uma padronização para realização da mesma.

Alguns fatores devem ser mencionados quanto à metodologia do nosso estudo. Adotamos um regime de posologia do uso IV do ATX, diferente de demais estudos, com três doses em 24 horas de 8/8 horas. Apesar de ainda não haver um regime posológico definido para pós-operatório de ATJ (LEI et al., 2017), muitos estudos de múltiplas doses vêm empregando o regime com a primeira dose do pós-operatório com 3 horas, seguidas sucessivamente em intervalos de 3 horas (XIE et al., 2016; LEI et al., 2017; TZAZAIRIS et al., 2019). O regime de aplicação a cada 3 horas baseia-se no fato de que a meia-vida do ATX pode variar de 2 a 3 horas (MELO et al., 2017; BLAINE et al., 2013). Sabe-se, porém, que seu nível terapêutico se mantém por cerca de 6 a 8 horas (MELO et al., 2017), o que nos permitiu adotar o regime de aplicação a cada 8 horas. Um dos pontos fortes do nosso estudo foi o fato de que todas as cirurgias foram realizadas em um único centro de referência em cirurgia ortopédica, com a mesma técnica cirúrgica, 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 à idade, peso, altura, volemia e níveis de Hb pré operatório.

Podemos considerar como limitações do estudo o número de pacientes em cada grupo já que o INTO durante a realização do trabalho passou por dificuldades em relação ao abastecimento de material protético e isso fez com que não pudéssemos aumentar a quantidade de participantes selecionados, além do tempo de permanência hospitalar em média (72h) padronizado na instituição, o que dificulta a coleta de exames laboratoriais após esse período.

Concluimos que o uso do ATX em uma e em múltiplas doses de 8/8horas por 24h, utilizados em ATJ realizadas com isquemia pneumática e revisão da hemostasia antes do fechamento da ferida operatória, se mostrou eficaz em reduzir as perdas visíveis aferidas no dreno articular aspirativo. Contudo, a utilização de múltiplas doses de ATX não se mostrou superior ao uso de uma única dose em reduzir a queda nos níveis pós-operatórios de hemoglobina e em reduzir a perda sanguínea relacionada à ATJ neste cenário. Tanto o uso de múltiplas doses, quanto o uso de dose única, não se correlacionaram ao aumento de complicações tromboembólicas.

Baseado nos resultados obtidos em nosso estudo, não se justifica o uso de doses adicionais de ATX mantidas por 24 horas após a ATJ, pois ao se utilizar mais doses da medicação, aumenta-se o custo sem benefícios ao paciente.

Mais estudos devem ser realizados, com a participação de um número maior de pacientes, seguindo a tendência atual de outros trabalhos, na qual avalia-se a associação do uso de doses múltiplas intravenosa, associada ao uso local intra articular, sem a utilização do manguito pneumático.

ADRAVANTI, P. et al. A prospective, randomized, comparative study of intravenous alone and combined intravenous and intraarticular administration of tranexamic acid in primary total knee replacement. **Arthroplasty Today**, v. 4, n. 1, p. 85–88, 2018.

AGLIETTI, P.; BALDINI, A.; VENA, L.M.; ABBATE, R.; FEDI, S.; FALCIANI, M. Effect of tourniquet use on activation of coagulation in total knee replacement. **Clin Orthop Relat Res**, n. 371, p. 169-77, 2000.

AHLBACK, S. Osteoarthritis of the Knee. A radiographic investigation. **Acta Radiol Diagn**, v. 277, p. 7-72, 1968.

ALMEIDA, M. D. C et al. Avaliação do uso do ácido tranexâmico em artroplastia total do joelho. **Rev Bras Ortop**, v.53, p. 761–767, 2018.

BERMAN, A.T.; GEISSELE, A.E.; BOSACCO, S.J. Blood loss with total knee arthroplasty. **Clin Orthop Relat Res**, v. 234, p. 137-138, Sep. 1988.

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, 1999.

BLAINE, A.; BELLANY, L.; RHAYEN, Y. Duration of postoperative fibrinolysis after total hip or knee replacement: a laboratory follow-up study. **Thrombosis Res**, v. 131, n.1, p. 6-11, 2013.

CAGNOLATI, D.; SANKARANKUTTY, K.; ROCHA, J. P. S; BEER, A.; SILVA O. C. Hemostasia e distúrbios da coagulação. https://sites.usp.br/dcdrp/wp-content/uploads/sites/273/2017/hemostasia_revisado.pdf. **Sites USP**, acesso em jan. 2019.

CALLAGHAN, J. et al. Cemented rotating-platform total knee replacement. A nine to twelve-year follow-up study. **J Bone Joint Surg Am**, v.82, n. 5, p. 705-711, may. 2000

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

CAVALCANTI, F.S. Osteoartrite (Artrite): Tratamento. **Revista Brasileira de Reumatologia**, v. 44, n. 6, p. 450-453, 2004.

CHEN, Z.Y.; WU, H.Z.; ZHUP.; FENG, X.B. Postoperative changes in haemoglobin and haematocrit in patients undergoing primary total hip and knee arthroplasty. **Chin Med J (Engl)**, v. 128, n. 14, p. 1977-1979, 2015.

CHEN, W. P. Effectiveness and Safety of Tranexamic Acid in Reducing Blood Loss in Total. **J Bone Joint Surg Am**, v. 94,n. 13, p. 1153-9, 2012

CHEN, X.; XIONGBAI, Z.; SHENGWU, Y.; LIN, W.; WANG, L. Tranexamic acid treatment decreases hidden blood loss in total knee arthroplasty. **Am J Ther**, v. 23, n. 6, p. 1397-1405, 2015.

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.

COIMBRA, I. B.; PASTOR, E. H.; GREVE, J. M. D.; PUCCINELLI, M. L. C.; FULLER, R.; CUSHNER, F. D.; FRIEDMAN, R. J. Blood loss in total knee arthroplasty. **Clin Orthop**, n. 269, p. 98–101, 1991.

DARGEL, J.; MICHAEL, J.W.P.; FEISER, J.; IVO, R.; KOEBKE, J. Human Knee Joint Anatomy Revisited: Morphometry in the Light of Sex-Specific Total Knee Arthroplasty. **The Journal of Arthroplasty**, v. 26, p. 346-353, 2011.

DAVIE, E.W.; RATNOFF,R.O. Waterfall Sequence for Intrinsic Blood Clotting. **Science**, V. 145, p. 1310 – 1312, 1964.

DETTONI, F.; BONASIA, D.E.; CASTOLDI, F.; BRUZZONE, M.; BLONNA, D.; ROSSI, R. High tibial osteotomy versus unicompartmental knee arthroplasty for medial compartment arthrosis of the knee: a review of the literature. **Iowa Orthop J**, v. 30, p. 131–140, 2010.

FRIEDMAN, R.J. Blood loss in total knee arthroplasty. **Lin OrthopRelat Res**, n. 269, p. 98-101, aug. 1991.

GELBER, A. C. et al. Body mass index in young men and the risk of subsequent knee and hip osteoarthritis. **The American Journal of Medicine**, v. 107, n. 6, p. 542–548, 1999.

GOOD, L.; PETERSON, E.; LISANDER, B. Tranexamic acid decreases external blood loss but not hidden blood loss in total knee replacement. **British Journal of Anaesthesia**, v. 90, n. 5, p. 596–599, 2003.

GUILLEMIM, F.; RAT, A.C.; MAZIERES, B.; POUCH, J.; FAUTREL.; EULLER, L. Prevalence of symptomatic hip and knee osteoarthritis: a two-phase population-based survey. **OARSI**, v. 19, p. 1314-1322, 2011.

HEIDARI, B. Knee osteoarthritis prevalence, risk factors, pathogenesis and features: Part I. **Caspian Journal of Internal Medicine**, v. 2, n. 2, p. 205–212, 2011.

HILL G. E. et al. Allogeneic Blood Transfusion Increases the Risk of Postoperative Bacterial Infection: A Meta-analysis. n. J. **Trauma**, v. 54, n. 5, 908-14, 2003.

HU, Y. et al. Blood loss of total knee arthroplasty in osteoarthritis: an analysis of influential factors. **J Orthop Surg Res**, v. 13, p. 325-330, 2018.

IWAI, T.; TSUJI, S.; TOMITA, T.; SUGAMOTO, K.; HIDEKI, Y.; HAMADA, M. Repeat-dose intravenous tranexamic acid further decreases blood loss in total knee arthroplasty. **Int Orthop**, p. 441-445, 2013;.

ILICH, A. et al. Global assays of fibrinolysis. **Int J Lab Hem**, v. 39, p. 441–447, 2017.

JIANG, F.; ZHONG, H.; HONG, Y.; ZHAO, G. Use of a tourniquet in total knee arthroplasty: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. **J Orthop Sci**, v. 20, n. 1, p. 110-123, 2015.

KAWANO, M.; ARAÚJO, I.; CASTRO, M. Assessment of quality of life in patients with knee osteoarthritis. **Acta Ortop Bras**, v. 23, n.6,p. 307-310, 2015.

KEYES, G.; CARR, J.A.; MILLER, R.K.; GOODFELLOW, J.W. The radiographic classification of medial gonarthrosis. **Acta Orthop Scand**, v. 63, n. 5, p. 497-501, 1992

KIM, K-II. Knee Arthroplasty: A Meta-Analysis. **The Journal of Bone and Joint Surgery**, v. 94, n. 13, p. 1153, 2012.

KURTZ, S.; ONG, K.; LAU, E.; MOWAT, F.; HALPERN, M.; 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, 2007.

LANE, N. E.; BRANDT, K.; HAWKER, G.; PEEVA, E.; SCHREYER, E.; TSUJI, W. OARSI-FDA; Initiative: defining the disease state of osteoarthritis. **Osteoarthritis Cartilage**, v. 19, n. 5, p.478-82, 2011.

LEI, Y.; XIE, J.; XU, B.; XIE, X.; HUANG, Q.; PEI, F. The efficacy and safety of multiple-dose intravenous tranexamic acid on blood loss following total knee arthroplasty: a randomized controlled trial. **International Orthopaedics**, v. 41, n. 10, p. 2053–2059, 2017.

LIU, D.; DAN, M.; MARTOS, S.M.; BELLER E. Blood Management Strategies in Total Knee Arthroplasty. **Knee Surg Relat Res**, v 28, n. 3, sep. 2016.

LOTKE, P. A. et al. Effects of Tourniquet Release and Continuous Passive Motion. **The Journal of Bone and Joint Surgery. Incorporated**, v. 73, n. 7, 1991.

MACHADO, S.; PINTO, R.; ARAÚJO, F.; COUTINHO, A.M.; SEARA, M.; MOURA, A.M.; OLIVEIRA, P. Impacto da re-infusão de sangue autólogo na necessidade de transfusão de sangue alogênico após Artroplastia Total do Joelho: Resultados de um ensaio clínico controlado e randomizado. **Rev. Port. Ortop. Traum**, v.25, n.4, dez. 2017.

MACFARLANE, R. G. An Enzyme Cascade in the Blood Clotting Mechanism, and its Function as a Biological Amplifier. **Nature**, v. 202, p. 498 – 499, 1964.

MAGILL, P.; CUNNINGHAM, E. L.; HILL, J. C.; BEVERLAND, D. E. Identifying the period of greatest blood loss after lower limb arthroplasty. **Arthroplast Today**, v.4, n. 4, p. 499–504, dec. 2018.

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.

Medical Advisory Secretariat. Total knee replacement: an evidence-based analysis. **Ontario Health Technology Assessment Series**, v. 5, n. 9, 2005.

MEHTA, N. et al. Estudo prospectivo comparativo entre a administração intravenosa e intra-articular do ácido tranexâmico na diminuição da perda sanguínea perioperatória na artroplastia total do joelho. **Jornal de Artroscopia e Cirurgia Conjunta**, v. 6, n.1, p. 70-73, jan. 2019.

MELO, G. L. R.; LAGES, D. S.; JUNIOR, J. L. M.; PELLUCCI, G. P.; PELLUCCI, J. W. J. O uso do ácido tranexâmico em pacientes submetidos a artroplastia total primária do quadril: uma avaliação do seu impacto em diferentes protocolos de administração. **Rev Bras Ortop**, v. 52, n. S1, p. 34–39, 2017.

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, jul. 2010.

NADLER, S. B.; HIDALGO, J.; BLOCH, T. Prediction of blood volume in normal human adults. **Surgery**, v. 5, p. 224-232, 1962

NEWMAN, C.; TRAN, P.; MCGREGOR, S.; BRAMLEY, D. Patient blood management strategies in total hip and knee arthroplasty. **Current Orthopaedic Practice**, v. 29, n. 1, p. 31-36, 2017.

NETO, M.G.; ARAUJO, A.D.; JUNQUEIRA, I.D.; OIVEIRA, D.; BRASILEIRO, A. Estudo comparativo da capacidade funcional e qualidade de vida entre idosos com osteoartrite de joelho obesos e não obesos. **Revista Brasileira de Reumatologia**, v. 56, n. 2, p. 126–130, 2016

NUTTALL, G. A, et al. American Society of Anesthesiologists Task Force on Perioperative Blood Transfusion and Adjuvant Therapies. Practice guidelines for perioperative blood transfusion and adjuvant therapies: an updated report by the American Society of Anesthesiologists Task Force on Perioperative Blood Transfusion and Adjuvant Therapies. **Anesthesiology**, v.105, p. 198-208, 2006.

OLIVECRONA, C.; PONZER, S.; HAMBERG, P.; BLOMFELDT, R. Lower tourniquet cuff pressure reduces postoperative wound complications after total knee arthroplasty: a randomized controlled study of 164 patients. **J Bone Joint Surg Am**. 2012; 94(24): 2216–21

PALMER, A et al. Blood management in total knee arthroplasty: state of-the-art review. **JISAKOS**, v. 3, p. 358–366, 2018.

PARK, J.H.; RASOULI, M.R.; MORTAZAVI, J.; TOKARSKI, A.T.; MALTENFORT, M.G.; PARVIZI J. Predictors of perioperative blood loss in total joint arthroplasty. **J Bone Joint Surg Am**, v. 95, n. 9, p. 1777-1783, 2013.

PARKER, J. D. et al. Is tranexamic acid toxic to articular cartilage when administered topically? **Bone and Joint Journal**, v. 100, n. 3, p. 404–412, 2018

PAVAO, D.M.; PALHARES, G.M.; ALBUQUERQUE, R.S.P.; SOUSA, E.B.; BARRETO, J.M. Prospective Study on the impact of the use of human fibrin sealant free of clot-stabilizing agents in total knee arthroplasty. **Rev Bras Ortop**, 2019;00:1-7

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, n. 9, p. 1141–1142, sep. 2006.

PIANO, L.; GOLMIA, R.; SCHEINBERG, M. Total hip and knee joint replacement: perioperative clinical aspects. **Einstein**, v. 8, n. 3, sep. 2010

PICETTI, R et al. What concentration of tranexamic acid is needed to inhibit fibrinolysis? A systematic review of pharmacodynamics studies. **Blood Coagul Fibrinolysis**,v. 30, n. 1, p. 1–10, jan. 2019.

PINTO, M. A.; SILVA, J. G.; CHEDID, A. D.; CHEDID, M. F. Uso de ácido tranexâmico no trauma: uma análise de custo-efetividade para o uso no Brasil. **ABCD Arq Bras Cir Dig Art**, v. 29, n. 4, p. 282-286, 2016.

POERAN, J.; RASUL, R.; SUSUKI, S.; *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, p. 349-355, aug. 2014.

PRASAD, N.; PADMANABHAN, V.; MULLAJI, A. Blood loss in total knee arthroplasty: An analysis of risk factors. **International Orthopedics**, v. 31, n. 1, p. 39–44, 2007.

SCOTT, W.; NORMAN, P. **Insaal & Scott. Surgery of the knee**. 5. ed. Philadelphia. Elsevier Churchill Livingstone, p. 1463-1473, 2012.

SEHAT, K. R.; EVANS, R.; NEWMAN, J. H. How much blood is really lost in total knee arthroplasty? Correct blood loss management should take hidden loss into account. **Knee**, v. 7, n. 3, p. 151–155, 2000.

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

STEINHAUS, M. E.; CHRIST, A.B.; CROSS, M. B. Total Knee Arthroplasty for Knee Osteoarthritis: **Support for a Foregone Conclusion?** p. 207–210, 2017.

STRAMER, S. L. Current risks of transfusion-transmitted agents: A review. **Archives of Pathology and Laboratory Medicine**, v. 131, n. 5, p. 702–707, 2007.

SU, X. *et al.* Comparison of Arthroscopic and Conservative Treatments for Knee Osteoarthritis: A 5-Year Retrospective Comparative Study. **Arthroscopy - Journal of Arthroscopic and Related Surgery**, v. 34, n. 3, p. 652–659, 2018

SUN, Q.; JINYU, L.; CHEN, J.; ZHENG, C.; LIU, C.; JIA, Y. Comparison of intravenous, topical or combined routes of tranexamic acid administration in patients undergoing total knee and hip arthroplasty: a meta-analysis of randomized controlled trials. **BMJ Open**, v. 9, n. 1, jan. 2019.

SURGENOR, D. M. *et al.* Red cell transfusions in total knee and total hip replacement surgery. **Transfusion**, v. 31, n. 6, p. 531–7, 1991.

TZATZAIRIS, T.; DROSOS, G.I.; VOGIATZAKI, T.; TILKERIDIS, K.; VERVERIDIS, A.; KAZAKOS, K. Multiple intravenous tranexamic acid doses in total knee arthroplasty without tourniquet: a randomized controlled study. **Arch Orthop Trauma Surg**, v. 139, n. 6, p. 859-868, 2019.

VINE, A.K. Recent Advances in Haemostasis and Thrombosis. **Retina**, v. 29, p. 1-7, 2009.

VOLQUIND, D.; ZARDO, R. A.; WINKLERD, B. C.; LONDERO, B. B.; ZANELATTO, N.; LEICHTWEIS, G. P. Uso do ácido tranexâmico em artroplastia total primária de joelho:

repercussões na perda sanguínea perioperatória. **Rev Bras Anesthesiol**, v. 66, n. 3, p.254-258, 2016.

www.into.saude.gov.br/images/pdf/auditoria/RelatorioGestao2016.pdf.

XIE, J.; MA, J.; YAO, H.; YUE, C.; PEI, F. Multiple Boluses of Intravenous Tranexamic Acid to Reduce Hidden Blood Loss After Primary Total Knee Arthroplasty Without Tourniquet: A Randomized Clinical Trial. **Journal of Arthroplasty**, v. 31, n. 11, p. 2458–2464, 2016.

XU, Y. A.; ZHANG, J.; ZHOU, A. G. Clinical study of pre- deposit autologous transfusion in total knee replacement. **J Traumatic Surg**, v. 11, p. 331–333, 2009.

XU, Y.A. et al. The safest and most efficacious route of tranexamic acid administration in total joint arthroplasty: A systematic review and network meta-analysis. **Thrombosis Research**, v. 176, p. 61-66, 2019.

YANG, Z.G.; CHEN, W.P.; WU, L.D. Effectiveness and safety of tranexamic acid in reducing blood loss in total knee arthroplasty: a meta-analysis. **J Bone Joint Surgery Am**, v. 94, n. 13, p. 1153-1159, jul. 2012.

ZHANG, W.; LI, N.; CHEN, S.; TAN, Y.; AL-AIDAROS, M.; CHEN, L. The effects of a tourniquet used in total knee arthroplasty: a meta-analysis. **J Orthop Surg Res**, v. 9, n. 13, p. 1–9, 2014.

ZHANG, S.; XIE, J.; CAO, G.; LEI, Y.; Huang, Q.; PEI, F. Six-Dose Intravenous Tranexamic Acid Regimen Further Inhibits Postoperative Fibrinolysis and Reduces Hidden Blood Loss Following Total Knee Arthroplasty. **The Journal of Knee Surgery**, p.2940-2945, aug. 2019.

ZHAO-YU, C.; YAN, G.; WEI, C.; YUEJV, L.; YING-ZE, Z. Reduced blood loss after intra-articular tranexamic acid injection during total knee arthroplasty: a meta-analysis of the literature. **Knee Surg Sports Traumatol Arthrsc**, v. 22, n.12, p. 3181-3190, 2013.

ZHOU, K.; LING, T.; WANG, H.; ZHOU, Z.; SHEN, B.; YANG, J.; KANG, P.; PEI, F. Influence of tourniquet use in primary total knee arthroplasty with drainage: a prospective randomized controlled Trial. **J Orthop Surg Res**, v. 14, p. 162-172, nov. 2017

ANEXO I

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

(De acordo com as normas da Resolução do Conselho Nacional de Saúde nº 466 de 12/12/2012)

Você está sendo convidado para participar da pesquisa **“Avaliação do uso de múltiplas doses de ácido tranexâmico sobre a perda sanguínea na artroplastia total do joelho.”**

Você foi selecionado de forma aleatória pelo fato de que irá realizar cirurgia para colocação de prótese no joelho 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 a instituição.

Os objetivos deste estudo são analisar os resultados clínico e laboratorial do uso de múltiplas doses de ácido tranexâmico na artroplastia total do joelho. O ácido tranexâmico é um medicamento usado para diminuir o risco de sangramento em cirurgias e com isso reduzir a necessidade de o paciente receber transfusão de sangue. Nesse estudo, um grupo irá receber uma dose do remédio, outro grupo receberá quatro doses (uma antes e três após a cirurgia) e outro grupo não receberá o medicamento. Você não saberá em qual grupo foi incluído, mas seu médico saberá e fará todo o seu acompanhamento.

Sua participação nesta pesquisa consistirá em fornecer amostras sanguíneas para análise laboratorial e responder a alguns questionários ao longo do seu acompanhamento.

Os riscos relacionados com sua participação são os mesmos relacionados à artroplastia total do joelho (esclarecidos previamente pelo médico assistente), incluindo o risco de sangramento que ocorrerá independente do uso do medicamento. Não haverá nenhum benefício direto para o participante deste estudo, mas haverá uma grande contribuição para entendermos como esse medicamento funciona e, assim, ajudar quem fizer essa cirurgia no futuro.

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

Este Termo foi redigido em três vias, sendo uma para o participante, uma para o pesquisador e outra para ser anexada ao prontuário do participante, onde consta o telefone e o endereço do pesquisador principal e do Comitê de Ética em Pesquisa – CEP. Você poderá esclarecer suas dúvidas sobre o projeto e sua participação, agora ou a qualquer momento através dos números dos telefones ou endereço de e-mail disponível neste Termo.

Rio de Janeiro, ____ de _____ de _____

Victor Elias Titonelli

Pesquisador responsável

Avenida Brasil, 500 - Cep: 20940-070 - Rio de Janeiro – RJ

Telefone (21) 2134-5000

Email: victortitonelli@hotmail.com

Responsável pela aplicação do termo
Assinatura e carimbo

Em caso de dúvida quanto à condução ética do estudo, entre em contato com o Comitê de Ética em Pesquisa do INTO.

Endereço: Avenida Brasil nº 500, 9º andar – sala nº 4 – São Cristóvão – Rio de Janeiro – RJ – CEP:

Telefone: 21 2134-5000

e-mail: cep.into@into.saude.gov.br

Declaro que entendi os objetivos e condições de minha participação na pesquisa e concordo em participar.

Participante da pesquisa:

Assinatura do participante da pesquisa

ANEXO II
FICHA DE AVALIAÇÃO E COLETA DE DADOS

INSTITUTO NACIONAL DE TRAUMATOLOGIA E ORTOPEDIA – INTO

AVALIAÇÃO DO USO DE MÚLTIPLAS DOSES DE ÁCIDO TRANEXÂMICO SOBRE A PERDA SANGUÍNEA NA
ARTROPLASTIA TOTAL DE JOELHO

VOLUNTÁRIO N°: _____ **BOLSAS N°:** _____

DADOS DO PACIENTE

NOME: _____
PRONTUÁRIO: _____ DATA DE NASCIMENTO: _____ IDADE: _____
PESO: _____ ALTURA: _____ VOLEMIA ESTIMADA: _____
DIAS INTERNADOS DA CIRURGIA ATÉ A ALTA: _____

INTERNAÇÃO

HEMOGLOBINA: _____ HEMATÓCRITO: _____

CIRURGIA

DATA: _____ CIRURGIÃO: _____ ANESTESISTA: _____
HORÁRIO DE INÍCIO E TÉRMINO DA CIRURGIA: _____
HEMOTRANSFUSÃO: () SIM () NÃO
NÚMERO DE TRANSFUSÕES: _____ VOLUME TRANSFUNDIDO _____
CRISTALÓIDES : () NÃO () SIM VOLUME TRANSFUNDIDO: _____

APÓS 24 HORAS TÉRMINO CIRURGIA

DRENAGEM EM 24 HORAS: _____
HEMOTRANSFUSÃO: () NÃO () SIM
NÚMERO DE TRANSFUSÕES: _____ VOLUME TRANSFUNDIDO _____
CRISTALÓIDES : () NÃO () SIM VOLUME TRANSFUNDIDO _____
HEMOGLOBINA: _____ HEMATÓCRITO: _____

APÓS 48 HORAS TÉRMINO CIRURGIA

NÚMERO DE TRANSFUSÕES: _____ VOLUME TRANSFUNDIDO _____
CRISTALÓIDES : () NÃO () SIM VOLUME TRANSFUNDIDO _____
HEMOGLOBINA: _____ HEMATÓCRITO: _____

COMPLICAÇÕES SIM () NÃO () DESCRIÇÃO:

64

INFECÇÃO: NÃO () SIM () SUPERFICIAL () PROFUNDA ()

ANEXO III

PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP



INSTITUTO NACIONAL DE TRAUMATOLOGIA E ORTOPEDIA
JAMIL HADDAD -



PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

DADOS DA EMENDA

Título da Pesquisa: Avaliação do uso de múltiplas doses de ácido tranexâmico sobre a perda sanguínea na artroplastia total do joelho

Pesquisador: Victor Elias Titonelli

Área Temática:

Versão: 6

CAAE: 66169717.0.0000.5273

Instituição Proponente: Instituto Nacional de Traumatologia - Ortopedia / INTO / SAS/ MS - RJ **Patrocinador**

Principal: Instituto Nacional de Traumatologia - Ortopedia / INTO / SAS/ MS - RJ

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 2.906.976

Apresentação do Projeto:

O projeto foi alterado com a redução da amostra de 100 para 60 participantes, subdivididos em 03 grupos com 20 cada um. O terceiro grupo não receberá o ácido tranexâmico. Foi realizada as alterações solicitadas e o novo projeto foi anexado.

Objetivo da Pesquisa:

O projeto tem por objetivos:

- Avaliar o efeito da utilização do ácido tranexâmico em múltiplas doses no volume de sangramento pós-operatório, e na diminuição da necessidade transfusional..
- Avaliar a incidência de complicações associadas ao uso do ácido tranexâmico em múltiplas doses nas ATJ, em especial a ocorrência de eventos tromboembólicos.

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

Riscos: As complicações foram definidas por quaisquer eventos que alterem a evolução normal do período pós-operatório, exigindo qualquer tipo de intervenção ou aceitação de perda funcional pelo paciente. Todos os eventos adversos cirúrgicos ou clínicos durante o curso da internação hospitalar, assim como, readmissões hospitalares ou complicações clínicas ou cirúrgicas nas primeiras seis semanas de pós-operatório são catalogados a partir da documentação médica do paciente e por entrevista presencial durante consulta médica realizada na sexta semana pós-operatória.

Os pesquisadores esperam que o grupo de estudo, apresente menor volume de sangramento pós-operatório, com menor necessidade transfusional, menos perda sanguínea sem aumento da taxa de complicações.

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

Pesquisa relevante, uma vez que pretende confirmar a hipótese de que o uso de ácido tranexâmico na artroplastia total do joelho reduz o sangramento e consequentemente a necessidade de transfusões.

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

O pesquisador anexou todos os termos e documentos que foram pedidos na avaliação anterior.

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

Não há pendências, nem inadequações.

Considerações Finais a critério do CEP:

Senhor pesquisador, de acordo com o constante da Resolução CNS no 466 de 2012, faz-se necessário apresentar ao CEP/INTO, através da Plataforma Brasil, a cada 06 (seis) meses o relatório de acompanhamento de sua pesquisa. Além disso, após a conclusão da pesquisa, deverá ser submetido na Plataforma Brasil, através da Notificação, o Relatório Final e a pesquisa concluída para apreciação do CEP/INTO.

Informamos que qualquer alteração realizada no protocolo de pesquisa aprovado deverá ser submetida à apreciação do CEP/INTO através do envio de uma emenda utilizando a Plataforma Brasil.

Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:

Tipo Documento	Arquivo	Postagem	Autor	Situação
Informações Básicas do Projeto	PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_121476_6_E2.pdf	04/09/2018 18:55:13		Aceito
Brochura Pesquisa	projetonovo.docx	04/09/2018 18:52:18	victoreliastitonelli	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento /	TCLE.docx	04/09/2018 18:47:53	victoreliastitonelli	Aceito

Justificativa de Ausência	TCLE.docx	04/09/2018 18:47:53	victoreliastitonelli	Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	SEM.docx	31/07/2018 20:13:42	victoreliastitonelli	Aceito
Declaração de Instituição e Infraestrutura	foto.jpg	19/05/2017 18:22:59	victoreliastitonelli	Aceito
Outros	coletadedados.pdf	24/03/2017 10:27:07	victoreliastitonelli	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	termo2.pdf	24/03/2017 10:26:17	victoreliastitonelli	Aceito

Folha de Rosto	rostoassinada.pdf	24/03/2017 09:57:39	Victor elias titonelli	Aceito
----------------	-------------------	------------------------	---------------------------	--------

Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

Não

RIO DE JANEIRO, 20 de Setembro de 2018

Assinado por:

Marisa Peter Silva (Coordenador(a))