

HOSPITAL DO SERVIDOR PÚBLICO MUNICIPAL
Residência Médica em Anestesiologia

Adenaldo Júnior Gonçalves Cardoso Gomes

**USO DO ÁCIDO TRANEXÂMICO NA PRÁTICA CLÍNICA:
DISCUSSÃO SOBRE PARTICULARIDADES NA ARTROPLASTIA
DE QUADRIL**

São Paulo

2022

Adenaldo Júnior Gonçalves Cardoso Gomes

**USO DO ÁCIDO TRANEXÂMICO NA PRÁTICA CLÍNICA:
DISCUSSÃO SOBRE PARTICULARIDADES NA ARTROPLASTIA
DE QUADRIL**

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado à Comissão de Residência Médica do Hospital do Servidor Público Municipal, como requisito parcial para obtenção do título de especialista – Modalidade Residência Médica.

Área: Anestesiologia

Orientador: Dr. Fernando Villacrez Flores

São Paulo

2022

AUTORIZO A DIVULGAÇÃO TOTAL OU PARCIAL DESTE TRABALHO, POR QUALQUER MEIO CONVENCIONAL OU ELETRÔNICO, PARA FINS DE ESTUDO E PESQUISA, DESDE QUE CITADA A FONTE.

São Paulo, ____/____/____

Assinatura do Autor: _____

Gomes, Adenaldo Júnior Gonçalves Cardoso

Uso do ácido tranexâmico na prática clínica: discussão sobre particularidades na artroplastia de quadril / Adenaldo Júnior Gonçalves Cardoso Gomes – São Paulo, 2022.

36 f.

Orientador: Fernando Villacrez Flores

Trabalho de Conclusão de Curso (Residência em Anestesiologia) – Hospital do Servidor Público Municipal

1. Ácido Tranexâmico. 2. Artroplastia Total do Quadril. 3. Cirurgia Eletiva. 4. Sangramento. I. Flores, Fernando Villacrez, orient. II. Hospital do Servidor Público Municipal. III. Título.

Adenaldo Júnior Gonçalves Cardoso Gomes

**USO DO ÁCIDO TRANEXÂMICO NA PRÁTICA CLÍNICA: DISCUSSÃO
SOBRE PARTICULARIDADES NA ARTROPLASTIA DE QUADRIL**

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado à Comissão de Residência Médica do Hospital do Servidor Público Municipal, como requisito parcial para obtenção do título de Especialista – Modalidade Residência Médica.

Área: Anestesiologia

Orientador: Dr. Fernando Villacrez Flores

São Paulo, 03 de outubro de 2022.

Banca Examinadora

Prof. Dr.

.....

Prof. Dr.

.....

Prof. Dr.

.....

Conceito Final

DEDICATÓRIA

Aos amigos, que são como uma segunda família, e aos Professores, que desde sempre, lá na Educação Infantil, nos ensinam, educam, e transmitem seus aprendizados e conhecimentos para nós.

AGRADECIMENTOS

Primeiramente a Deus, por ser fonte de equilíbrio, sabedoria e resiliência, e à minha família, que sempre foi minha maior inspiração para que eu fosse em busca dos meus sonhos. À minha mãe, minha irmã e meu sobrinho, todo o meu amor e carinho.

“O começo de todas as ciências é o espanto de as coisas serem o que são”.

Aristóteles

RESUMO

Introdução: O ácido tranexâmico (TXA) reduz o sangramento ao inibir competitivamente a fibrinólise, prevenindo a lise de coágulos de fibrina, além de atuar bloqueando parcialmente a agregação plaquetária. O TXA é recomendado em uma variedade de procedimentos cirúrgicos eletivos, como a artroplastia total do quadril (ATQ), na redução da perda de sangue, bem como no tratamento de hemorragias importantes. **Objetivo:** Revisar a literatura atual buscando sintetizar as evidências clínicas relacionadas ao uso do TXA, com foco em sua aplicação na ATQ. **Método:** Trata-se de um trabalho de caráter exploratório, baseado no método de revisão da literatura. A base de dados utilizada nesta pesquisa foi a PUBMED, empregando a seguinte estratégia de busca: *“tranexamic acid”[title] AND “hip arthroplasty”[title]*. **Resultados:** Foram extraídos 11 artigos da base de dados que responderam à estratégia citada. Somente ensaios clínicos randomizados foram selecionados. **Conclusão:** Todos os artigos revisados demonstraram a eficácia do TXA na diminuição da perda sanguínea, no controle positivo da concentração de hemoglobina, na manutenção do hematócrito e parâmetros volêmicos em ATQ e demais procedimentos cirúrgicos relacionados. A dose intravenosa mais comumente utilizada foi de 15 mg/kg. Já as doses intra-articulares tópicas ficaram entre 1 e 2 g, enquanto os protocolos orais variaram de 1300 e 2000 mg. A escolha de qual protocolo utilizar deve ser realizada pela equipe médica, com base na gravidade dos casos, ambiente cirúrgico e disponibilidade do fármaco.

Palavras-chave: Ácido Tranexâmico. Artroplastia Total do Quadril. Cirurgia Eletiva. Sangramento.

ABSTRACT

Background: Tranexamic acid (TXA) reduces bleeding by competitively inhibiting fibrinolysis, preventing fibrin clot lysis, in addition to acting by partially blocking platelet aggregation. TXA is recommended in a variety of elective surgical procedures, such as total hip replacement (THA), in reducing blood loss, as well as in treating major bleeding. **Aim:** To review the current literature to synthesize the clinical evidence related to the use of TXA, focusing on its application in THA. **Method:** This is an exploratory research, based on the literature review method. The database used was PUBMED, with the following search strategy: “tranexamic acid”[title] AND “hip arthroplasty”[title]. **Results:** Eleven articles were extracted from the database that responded to the aforementioned strategy. Only randomized clinical trials were selected. **Conclusion:** All the papers reviewed showed the effectiveness of TXA in reducing blood loss, in positive control of hemoglobin concentration, in maintaining hematocrit and volume parameters in THA and other related surgical procedures. The most commonly used intravenous dose was 15 mg/kg. Topical intra-articular doses ranged from 1 to 2 g, while oral protocols ranged from 1300 to 2000 mg. The choice of which protocol to use must be made by the medical team, based on the severity of the cases, surgical environment and drug availability.

Keywords: Tranexamic Acid. Total Hip Arthroplasty. Elective Surgery. Bleeding.

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO	9
2 OBJETIVO	11
2.1 Objetivo geral	11
2.2 Objetivo específico	11
3 MÉTODO	12
4 RESULTADOS	13
5 DISCUSSÃO	18
6 CONCLUSÕES	33
REFERÊNCIAS	35

1 INTRODUÇÃO

O ácido tranexâmico (TXA), introduzido na terapêutica durante a década de 1960, reduz o sangramento ao inibir competitivamente a fibrinólise, prevenindo a lise de coágulos de fibrina, além de atuar bloqueando parcialmente a agregação plaquetária. Tal efeito do fármaco na preservação da matriz de fibrina contribui na intensificação da síntese de colágeno e amplia a força elástica tecidual. O TXA foi inicialmente prescrito para sangramento menstrual intenso, mas atualmente é recomendado em uma variedade de procedimentos cirúrgicos eletivos para reduzir a perda de sangue, bem como no tratamento de hemorragias importantes. Embora apresente algumas contraindicações, é bem tolerado pela maioria dos pacientes, além de apresentar baixo custo. Por conta destes fatores, seu uso continua a se ampliar em outras especialidades e cirurgias. ^(1,2)

A perda de sangue no perioperatório é uma das complicações frequentes durante o procedimento de artroplastia total do quadril (ATQ), um tipo de tratamento para alívio da dor e melhora da função em casos de doenças degenerativas da articulação coxofemoral. Neste contexto, o TXA vem sendo empregado na redução da queda dos níveis de hemoglobina (Hb) e de sangramentos perioperatórios, por conta do seu já supracitado efeito de estabilização de estruturas de fibrina e prevenção da dissolução do coágulo ⁽²⁾. Além disso, o fármaco também é comumente utilizado em cirurgias ortopédicas como uma dose profilática pré-incisão em artroplastias totais do joelho (ATJ). Pesquisas sobre seus benefícios em cirurgias de coluna, hemorragia

intracraniana, ressecção de fígado e em pediatria também já foram realizadas.

(1)

O uso do TXA como forma de diminuição do sangramento perioperatório é uma alternativa para diminuir indicações de transfusões sanguíneas, reduzindo assim riscos de complicações como imunomodulação ligada à transfusão homóloga e a possibilidade de transmitir patologias virais ou bacterianas durante o processo de transfusão de sangue e hemoderivados. (2)

Este trabalho tem como principal foco a investigação e a síntese de informações sobre o uso do TXA na ATQ para fornecer aos profissionais da saúde um panorama sobre os avanços vinculados à aplicação deste fármaco nas últimas duas décadas.

2 OBJETIVO

2.1 Objetivo geral

Revisar a literatura atual buscando sintetizar as evidências clínicas relacionadas ao uso do TXA, com foco em sua aplicação na ATQ.

2.2 Objetivo específico

Fornecer material atualizado sobre o tema pesquisado, contribuindo assim para a aprendizagem médica continuada.

3 MÉTODO

Trata-se de um trabalho de caráter exploratório, baseado no método de revisão da literatura. A base de dados utilizada nesta pesquisa foi a PUBMED, empregando a seguinte estratégia com operadores booleanos: *"tranexamic acid"[title] AND "hip arthroplasty"[title]*. Somente ensaios clínicos randomizados foram incluídos nesta revisão, e nenhum corte temporal foi estabelecido.

4 RESULTADOS

A busca na PUBMED foi realizada no dia 04 de abril de 2022 e, de início, foram extraídos 11 artigos que responderam à estratégia já citada. Após a leitura dos títulos e resumos, nenhum trabalho foi eliminado. Após esta etapa, os 11 artigos foram lidos na íntegra, resumidos, e apresentados na próxima seção em ordem cronológica considerando o ano de publicação. Ainda, outros 7 artigos pertinentes ao tema foram escolhidos manualmente e incluídos na revisão. Um resumo com as principais informações dos 18 artigos utilizados nesta revisão é apresentado na Tabela 1

Tabela 1 – Resumo dos 18 artigos selecionados para a revisão.

Autores	Título do trabalho	Ano de publicação	Conclusão
Johansson et al. ⁽³⁾	<i>Tranexamic acid in total hip arthroplasty saves blood and money: a randomized, double-blind study in 100 patients</i>	2005	Demonstrou que aqueles que receberam a dose de TXA apresentaram menores sangramentos pós-operatórios e a perda de sangue final foi de aproximadamente 0,97 L no grupo testado com ácido tranexâmico e cerca de 1,3 L no grupo placebo
Estudo CRASH2 ⁽¹⁾	<i>Effects of tranexamic acid on death, vascular occlusive events, and blood transfusion in trauma patients with significant haemorrhage (CRASH-2): a randomised, placebo-controlled trial</i>	2010	Demonstrou um benefício significativo (1,5%) na mortalidade quando 1 g de ácido tranexâmico intravenoso, em comparação ao placebo, foi dado em até 3 horas após a lesão a pacientes de trauma com suspeita de hemorragia importante.
McConell e colaboradores ⁽⁴⁾	<i>Reduction of blood loss in primary hip arthroplasty with</i>	2011	Nenhum tipo de tratamento se mostrou superior ao outro com evidências estatísticas em relação à perda

	<i>tranexamic acid or fibrin spray: a randomized controlled trial</i>		sanguínea total. Foram obtidas menores perdas de sangue quando os resultados do grupo de controle foram comparados ao grupo do spray de fibrina (32% menor) ou ao grupo do TXA (22% menor).
Sadigurski et al. ⁽⁵⁾	<i>Effect of tranexamic acid on bleeding control in total knee arthroplasty</i>	2016	Em relação à redução da perda sanguínea, taxa de Hb e necessidade de transfusões sanguíneas, a utilização de TXA deveria ser feita como rotina em cirurgias de ATJ, mostrando-se segura, sem aumento de efeitos colaterais e, principalmente, sem relação com eventos tromboembólicos.
Melo et al. ⁽²⁾	<i>The use of tranexamic acid in patients submitted to primary total hip arthroplasty: an evaluation of its impact in different administration protocols</i> ☆	2017	houve uma redução significativa na quantidade de sangramento nos grupos com uso de TXA. Porém, não demonstrou alteração de desfecho com significância estatística entre os grupos 1 e 2. Os pesquisadores concluíram que o TXA endovenoso, na ATQ, reduziu o sangramento pós-operatório e não aumentou os efeitos tromboembólicos.
estudo WOMAN ⁽⁶⁾	<i>Effect of early tranexamic acid administration on mortality, hysterectomy, and other morbidities in women with post-partum haemorrhage (WOMAN): an international, randomised, double-blind, placebo-controlled trial</i>	2017	Houve redução de mortalidade por sangramento (0,4%), com maior benefício de sobrevivência quando o TXA é administrado o mais perto possível do início da hemorragia pós-parto.
Estudo ATACAS ⁽⁷⁾	<i>Tranexamic acid in coronary artery surgery: one-year results of the Aspirin and Tranexamic Acid for Coronary Artery Surgery (ATACAS) trial</i>	2019	Doses relativamente altas (50-100 mg/kg) foram administradas e a taxa de convulsões pós-operatórias aumentou com o TXA em comparação ao placebo
An e colaboradores ⁽⁸⁾	<i>Combined application of dexamethasone and tranexamic acid to</i>	2020	A combinação de TXA + DEX era uma estratégia de reabilitação acelerada eficaz e segura para pacientes que receberam ATQ unilateral primária.

	<i>reduce the postoperative inflammatory response and improve functional outcomes in total hip arthroplasty</i>		
Zhang et al. ⁽⁹⁾	<i>Better treatment values in local application of tranexamic acid (TXA) than intravenous application with the same dose in total hip arthroplasty</i>	2020	A administração de TXA IV resultou em redução significativa da perda total de sangue, volumes transfusionais e taxas de transfusão sem aumento de complicações tromboembólicas. Além disso, foi confirmado que o TXA não alteraria a coagulação através da análise de TEG.
Gómez-Aparício e colaboradores ⁽¹⁰⁾	<i>Results after the application of tranexamic acid intravenous or intra-articular in the control of postsurgical bleeding after total hip arthroplasty: a randomized controlled trial</i>	2020	As diferentes vias de administração do TXA teriam efeito semelhante na redução do sangramento pós-operatório sem evidenciar aumento de complicações.
Zhang et al. ⁽¹¹⁾	<i>Intravenous administration of tranexamic acid in total hip arthroplasty does not change the blood coagulopathy: a prospective thrombelastography analysis</i>	2020	As aplicações locais e intravenosas de TXA na mesma dose eram abordagens eficazes em termos de redução de sangramento e reação inflamatória com bom perfil de segurança; entretanto, o efeito da aplicação local apresentou valores terapêuticos superiores.
Sershon e colaboradores ⁽¹²⁾	<i>The optimal dosing regimen for tranexamic acid in revision total hip arthroplasty: a multicenter randomized clinical trial</i>	2020	Os 4 grupos de TXA testados tiveram propriedades poupadoras de sangue equivalentes no cenário de revisão de ATQ, com um único tromboembolismo venoso relatado nesta população de alto risco.
Morales-Avalos et al. ⁽¹³⁾	<i>Tranexamic acid versus aminocapróic acid in multiple doses via the oral route for the reduction of postoperative bleeding in total primary hip arthroplasty: a prospective,</i>	2021	Uso de EACA oral foi semelhante ao TXA em relação aos parâmetros avaliados. O TXA não teve efeitos superiores de conservação do sangue, perfil de segurança ou diferenças nas escalas funcionais em comparação com o EACA na ATQ.

	<i>randomized, double-blind, controlled study</i>		
Juraj e colaboradores ⁽¹⁴⁾	<i>Evaluation of efficacy and safety of systemic and topical intra-articular administration of tranexamic acid in primary unilateral total hip arthroplasty</i>	2021	O uso de TXA para reduzir a perda sanguínea e a necessidade de transfusão em ATQ era um conceito eficaz e seguro na prática. A dose de 2 g de TXA topicamente intra-articular e um bolus repetido de 1 g de TXA sistemático levaram a menor sangramento intra e pós-operatório e uma taxa de transfusão significativamente menor do que o grupo controle
Magill et al. ⁽¹⁵⁾	<i>Oral tranexamic acid for an additional 24 hours postoperatively versus a single preoperative intravenous dose for reducing blood loss in total knee arthroplasty: results of a randomized controlled trial (TRAC-24)</i>	2021	Poderia haver uma diferença clinicamente relevante em pacientes com índice de massa corporal (IMC) normal, o que justificaria uma investigação mais aprofundada. Porém, não houve problemas de segurança em pacientes com histórico de doença tromboembólica, cardiovascular ou cerebrovascular.
Örs e Çaylak ⁽¹⁶⁾	<i>The efficacy, safety, and cost-effectiveness of combined administration of Intravenous and Local Tranexamic Acid in the management of Patients Undergoing Primary Total Hip Arthroplasty: a prospective, blinded and randomized clinical study</i>	2021	Apesar de aumentar os custos da profilaxia, a administração combinada de TXA poderia resultar em menores custos totais de hospitalização, diminuindo a perda sanguínea e consequente custo do tratamento na ATQ primária.
Changjun e colaboradores ⁽¹⁷⁾	<i>Tranexamic acid attenuates early post-operative systemic inflammatory response and nutritional loss and avoids reduction of fibrinogen in total hip arthroplasty within an enhanced recovery after surgery pathway</i>	2021	O TXA em três doses contribuiu para atenuar a resposta inflamatória sistêmica pós-operatória precoce e a perda nutricional, aumentar o fibrinogênio, reduzir os níveis de FDP e prolongar o PT em pacientes com ATQ, o que poderia estar associado à redução da tendência hemorrágica pós-operatória precoce, riscos de trombose e hipercoagulabilidade.

Vles et al. ⁽¹⁸⁾	<i>Hidden blood loss in direct anterior total hip arthroplasty: a prospective, double blind, randomized controlled trial on topical versus intravenous tranexamic acid</i>	2021	estudo forneceu informações detalhadas sobre a perda sanguínea intra e pós-operatória na ATQ DAA e mostrou que o ATX tópico e o ATX IV têm efeitos semelhantes na perda sanguínea oculta.
-----------------------------	--	------	---

5 DISCUSSÃO

Johansson et al. ⁽³⁾ comentaram que transfusões sanguíneas eram frequentes na rotina da ATQ e estudos relacionados à ação do TXA nessas cirurgias apontavam para resultados positivos. Porém, para os autores, os benefícios diretos na ATQ ainda necessitavam de maiores esclarecimentos. Dentro deste contexto, os pesquisadores desenharam um estudo do tipo duplo-cego randomizado que utilizou um espaço amostral de 100 pacientes que passaram por ATQ e receberam apenas uma injeção de TXA, na dose de 15 mg/kg, ou placebo por via intravenosa (IV) antes de iniciar a cirurgia. A perda total de sangue foi calculada com o balanço, a concentração e o volume de Hb obtidos na drenagem foram medidos após 24 horas da artroplastia. Para os autores, o estudo demonstrou que aqueles que receberam a dose de TXA apresentaram menores sangramentos pós-operatórios e a perda de sangue final foi de aproximadamente 0,97 L no grupo testado com ácido tranexâmico e cerca de 1,3 L no grupo placebo. Não foram identificadas complicações tromboembólicas neste trabalho.

O estudo CRASH2 ⁽¹⁾ foi o maior estudo sobre o TXA até o momento de sua publicação, demonstrando um benefício significativo (1,5%) na mortalidade quando 1 g de ácido tranexâmico intravenoso, em comparação ao placebo, foi dado em até 3 horas após a lesão a pacientes de trauma com suspeita de hemorragia importante.

McConell e colaboradores ⁽⁴⁾, por meio de um estudo randomizado e controlado, compararam o uso de TXA e a aplicação de spray de fibrina com o

objetivo de avaliar a redução de perda sanguínea na cirurgia de ATQ. O espaço amostral do estudo foi de 66 pacientes, randomizados para 1 de 3 grupos paralelos. O grupo 1 recebeu um *bolus* de 10 mg/kg de TXA, previamente à ATQ. O grupo 2 recebeu 10 mL de spray de fibrina durante a cirurgia. O grupo 3, de controle, não recebeu nenhuma das duas intervenções medicamentosas. Apenas o cirurgião não estava cego durante o estudo, porém, todos os outros participantes o realizaram de forma cega até a conclusão final da análise de dados. O cálculo da perda sanguínea foi realizado a partir do hematócrito pré e pós-operatório. Para os autores, foi concluído que nenhum tipo de tratamento se mostrou superior ao outro com evidências estatísticas em relação à perda sanguínea total. Foram obtidas menores perdas de sangue quando os resultados do grupo de controle foram comparados ao grupo do spray de fibrina (32% menor) ou ao grupo do TXA (22% menor).

Sadigurski et al. ⁽⁵⁾ analisaram a eficácia do TXA endovenoso na ATJ em relação ao seu potencial de diminuição de perda sanguínea. Para tanto, uma metodologia comparativa retrospectiva foi aplicada em 59 pacientes com osteoartrite primária de joelho como diagnóstico de base. A média de idade dos pacientes foi de 68 anos, estando a maioria com acometimento do joelho esquerdo e enquadrada no sexo feminino. Aqueles submetidos à ATJ foram segregados em dois grupos distintos, o grupo A e o grupo B. O grupo A foi formado por pacientes que fizeram uso de TXA e o grupo B por pacientes que não o utilizaram durante o período intra-operatório ou pós-operatório. No período pós-operatório, apresentaram um menor desfecho de sangramento e menor queda da taxa de Hb os pacientes que fizeram uso do TXA endovenoso. Os pesquisadores concluíram que em relação à redução da perda sanguínea, taxa

de Hb e necessidade de transfusões sanguíneas, a utilização de TXA deveria ser feita como rotina em cirurgias de ATJ, mostrando-se segura, sem aumento de efeitos colaterais e, principalmente, sem relação com eventos tromboembólicos.

Melo et al. ⁽²⁾, por meio de um estudo prospectivo e randomizado, avaliaram o impacto do TXA em vários protocolos de administração por conta da inexistência de consenso sobre a melhor forma de uso ou dose do fármaco até o momento de publicação do seu trabalho. Dentro deste contexto, os pesquisadores avaliaram a redução da perda sanguínea com o uso de TXA, considerando vários protocolos. O estudo, com um espaço amostral de 42 pacientes operados por uma mesma equipe de cirurgiões, usou 3 grupos. O grupo 1 recebeu uma dose de TXA de 15 mg/Kg realizada em bolus, 20 minutos antes da incisão e o grupo 2, que recebeu a mesma dose de fármaco que o grupo 1 além de uma dose extra de 10 mg/Kg do mesmo através de bomba de infusão durante a cirurgia. O grupo 3 foi de controle e não recebeu intervenção. Esse estudo mostrou que em suas intervenções houve uma redução significativa na quantidade de sangramento nos grupos com uso de TXA. Porém, não demonstrou alteração de desfecho com significância estatística entre os grupos 1 e 2. Os pesquisadores concluíram que o TXA endovenoso, na ATQ, reduziu o sangramento pós-operatório e não aumentou os efeitos tromboembólicos.

No estudo WOMAN ⁽⁶⁾, 1 g de TXA intravenoso foi administrado para o tratamento de hemorragia pós-parto, resultando em redução de mortalidade por sangramento (0,4%), com maior benefício de sobrevivência quando o TXA é administrado o mais perto possível do início da hemorragia pós-parto.

Já o estudo ATACAS ⁽⁷⁾ avaliou o efeito do TXA em cirurgia cardíaca e, de modo consistente com o efeito visto em outras especialidades cirúrgicas, a perda de sangue foi reduzida. Doses relativamente altas (50-100 mg/kg) foram administradas e a taxa de convulsões pós-operatórias aumentou com o TXA em comparação ao placebo. Algumas evidências relacionaram doses mais altas a reduções maiores na perda de sangue perioperatória, mas ao custo de uma maior taxa de convulsões.

An e colaboradores ⁽⁸⁾ avaliaram a eficácia e segurança do uso combinado de TXA e dexametasona (DEX) para resultados anti-inflamatórios e clínicos após ATQ. Para tanto, um total de 100 pacientes foi incluído neste estudo randomizado e controlado. Os pacientes do grupo TXA + DEX receberam TXA na dose de 15 mg/kg, que foi repetida três horas após a ATQ mais 20 mg de DEX. Em contraste, os pacientes do grupo TXA receberam TXA na dose de 15 mg/kg, que foi repetida três horas após a cirurgia. Proteína C reativa (PCR), interleucina-6 (IL-6) e níveis de dor, incidência de náuseas e vômitos pós-operatórios (NVPO), perda total de sangue e taxas de transfusão, fadiga pós-operatória, amplitude de movimento (ADM), tempo total de internação (LOS), resgate analgésico, consumo de resgate antiemético e demais complicações foram comparados em ambos os grupos. Os níveis de PCR e IL-6 foram menores no grupo TXA + DEX do que no grupo TXA em 24, 48 e 72 horas de pós-operatório. Além disso, os pacientes do grupo TXA + DEX apresentaram menores escores de dor em repouso e deambulação em 24 horas de pós-operatório. No grupo TXA + DEX, a incidência de NVPO foi menor, a fadiga pós-operatória foi reduzida e o consumo de analgesia e antiemético de resgate também foram reduzidos. A perda total de sangue, taxa de transfusão, LOS e

ADM do quadril foram semelhantes nos dois grupos. Não houve trombose, infecção ou sangramento gastrointestinal em nenhum dos grupos. Para os autores, se comparado ao TXA isolado, a combinação de TXA + DEX poderia reduzir a resposta inflamatória pós-operatória, aliviaria a dor e reduziria NVPO e fadiga, sem aumentar o risco de complicações. Sendo assim, este estudo sugeriu que a combinação de TXA + DEX era uma estratégia de reabilitação acelerada eficaz e segura para pacientes que receberam ATQ unilateral primária.

Zhang et al. ⁽⁹⁾ investigaram se a administração IV de TXA alteraria a coagulação sanguínea após ATQ primária por meio de análise de tromboelastografia (TEG) e exames laboratoriais convencionais. Para tanto, foram selecionados 174 pacientes submetidos à ATQ primária de setembro de 2016 a julho de 2018. Eles foram divididos aleatoriamente em dois grupos, 86 pacientes com administração IV de 15 mg/kg de TXA e 88 controles sem uso de TXA. Foram coletados dados demográficos, parâmetros de TEG, níveis de dímero d, produtos de degradação da fibrina, Hb, concentração de hematócrito, plaquetas, taxas de transfusão, perda sanguínea perioperatória e ocorrência de trombose venosa profunda. TEG e exames laboratoriais convencionais foram realizados no dia anterior à operação, no primeiro dia após a operação e no sétimo dia após a operação. Não houve diferenças em relação ao TEG ou exames laboratoriais convencionais entre os dois grupos e a perda sanguínea total e a perda sanguínea por dreno no grupo TXA foram significativamente menores do que no grupo controle. As taxas de transfusão e o volume de transfusão de sangue do grupo controle foram maiores que os do grupo TXA. Para os autores, a administração de TXA IV resultou em redução significativa da

perda total de sangue, volumes transfusionais e taxas de transfusão sem aumento de complicações tromboembólicas. Além disso, foi confirmado que o TXA não alteraria a coagulação através da análise de TEG.

Gómez-Aparício e colaboradores ⁽¹⁰⁾ avaliaram qual via de administração de TXA era melhor, intravenosa ou intra-articular. Para tanto, foi realizado um estudo prospectivo, controlado e randomizado em 2 braços entre fevereiro de 2017 e fevereiro de 2019. No grupo A, 15 mg/kg de TXA intravenoso foi administrado e no grupo B 2 g de TXA intra-articular. Os valores de Hb e hematócrito foram avaliados em 24 e 72 horas do período pós-operatório. Também foram avaliados volume de sangue drenado, volume de sangue perdido, transfusões e demais complicações. Foram incluídos 195 pacientes: 110 no grupo A e 85 no grupo B. A Hb caiu $3,10 \pm 1,32$ g/dl em 24 horas e $3,63 \pm 1,41$ g/dl em 72 horas no grupo A; o hematócrito caiu $8,38 \pm 4,67\%$ em 24 horas e $15,40 \pm 4,39\%$ em 72 horas. No grupo B, a Hb caiu $3,09 \pm 1,40$ g/dl em 24 horas e $3,34 \pm 1,23$ g/dl em 72 horas; hematócrito $9,75 \pm 3,95\%$ e $10,40 \pm 3,72\%$ em 24 e 72 horas. Não foram encontradas diferenças significativas para os valores de Hb em 24 e 72 horas e hematócrito em 24 horas; também não foram obtidas diferenças estatisticamente significativas na drenagem, perda sanguínea entre os grupos ou na proporção de transfundidos. Ao estratificar os resultados por idade, obtivemos diferenças significativas na diminuição da Hb e do hematócrito em pacientes maiores de 65 anos. Para os autores, as diferentes vias de administração do TXA teriam efeito semelhante na redução do sangramento pós-operatório sem evidenciar aumento de complicações.

Zhang et al. ⁽¹¹⁾ investigaram o efeito hemostático do TXA administrado local e intravenosamente na mesma dose em ATQ. Para tanto, o estudo

prospectivo incluiu 72 pacientes submetidos à ATQ entre março de 2018 e março de 2019. Os pacientes incluídos no estudo foram divididos aleatoriamente em dois grupos: o grupo de observação (36 pacientes foram injetados com 2,0 g de TXA em 10 mL de NaCl 0,9% usando o tubo de drenagem da cavidade articular após sutura da cápsula articular) e o grupo controle (36 pacientes receberam infusão intravenosa de 2 g de TXA em 200 mL de NaCl 0,9% 30 min antes da operação). Em cada paciente, a perda de sangue aparente, perda de sangue oculta, média de transfusão de sangue e o número de casos que receberam transfusão de sangue foram comparados entre os dois grupos após o tratamento. Os níveis de hematócrito e Hb foram registrados nos dias 1, 2, 3, 7 e 10 do pós-operatório. Também foram registrados os níveis de PCR e IL-6 antes da operação e 12 horas após e nos dias 1, 3, 7 e 10 do pós-operatório. A incidência de trombose venosa profunda e embolia pulmonar também foi levada em consideração. No grupo de observação, a perda aparente de sangue, a perda oculta de sangue, o volume médio de transfusão de sangue e o número de pacientes que receberam transfusão de sangue foram menores em comparação com o grupo controle. Os níveis de hematócrito e Hb foram comparados entre os dois grupos nos dias 1, 2, 3, 7 e 10 pós-operatório, e o grupo de observação relatou níveis mais elevados de Hct e Hb. Os níveis de PCR e IL-6 foram comparados entre os dois grupos nos dias 1, 3, 7 e 10 de pós-operatório, e o grupo de observação relatou níveis mais baixos de PCR e IL-6 do que o grupo controle. No 7º dia de pós-operatório não houve embolia pulmonar em ambos os grupos e não foi observada diferença significativa na incidência de trombose venosa profunda entre os mesmos. Para os autores, as aplicações locais e intravenosas de TXA na mesma dose eram abordagens eficazes em termos de

redução de sangramento e reação inflamatória com bom perfil de segurança; entretanto, o efeito da aplicação local apresentou valores terapêuticos superiores.

Sershon e colaboradores ⁽¹²⁾, por meio de um estudo multicêntrico e randomizado, determinaram o regime de dosagem ideal de TXA para minimizar a perda de sangue perioperatória na revisão da ATQ. Para tanto, seis centros randomizaram prospectivamente 175 pacientes para 1 de 4 regimes: (1) 1 g de TXA IV antes da incisão (o grupo de dose única IV), (2) 1 g de TXA IV antes da incisão seguido por 1 g de TXA IV após o fechamento da ferida da artrotomia (o grupo de dose dupla IV), (3) uma combinação de 1 g de TXA IV antes da incisão e 1 g de TXA tópico intra-operatório (o grupo combinado IV e tópico), ou (4) três doses totalizando 1.950 mg de TXA oral (grupo multidose oral). A randomização foi baseada em subgrupos de revisão para garantir uma distribuição equivalente. Uma análise de poder *a priori* ($\alpha = 0,05$; $\beta = 0,80$) determinou que 40 pacientes por grupo foram necessários para identificar uma diferença maior que 1 g/dL na redução da Hb pós-operatória entre os grupos. A análise por protocolo envolveu uma análise de variância, testes exatos de Fisher e dois testes T unilaterais para equivalência. As variáveis demográficas e cirúrgicas foram equivalentes entre os grupos. Não foram encontradas diferenças significativas entre os regimes de TXA ao avaliar a redução da hemoglobina (3,4 g/dL para o grupo de dose única IV, 3,6 g/dL para o grupo de dose dupla IV, 3,5 g/dL para o IV combinado e tópico e 3,4 g/dL para o grupo oral multidose), perda de sangue calculada ou taxas de transfusão (14% para o grupo de dose única IV, 18% para o grupo de dose dupla IV, 17% para o grupo combinado e 17% para o grupo oral multidose). O teste de equivalência revelou que todos os pares possíveis eram estatisticamente

equivalentes, assumindo uma diferença maior que 1 g/dL na redução da Hb como clinicamente relevante. Houve um tromboembolismo venoso, não havendo diferenças entre os grupos. Para os autores, todos os 4 grupos de TXA testados tiveram propriedades poupadoras de sangue equivalentes no cenário de revisão de ATQ, com um único tromboembolismo venoso relatado nesta população de alto risco. Os autores ainda comentaram que com base na equivalência entre os grupos, os cirurgiões deveriam utilizar qualquer um dos 4 regimes investigados que fossem mais adequados para sua prática e ambiente hospitalar. Dada a taxa de transfusão na revisão da ATQ, apesar da utilização do TXA, eram necessários mais trabalhos nesta área.

Morales-Avalos et al. ⁽¹³⁾ compararam os efeitos do ácido ϵ -aminocapróico (EACA) oral como agente hemostático *versus* o uso de TXA oral administrado em doses múltiplas pré e pós-operatório em pacientes submetidos à ATQ primária eletiva. Para tanto, 102 pacientes foram divididos aleatoriamente em dois grupos: os que receberam três doses orais de EACA (2000 mg por dose) ou três doses orais de TXA (1300 mg por dose). A medicação foi administrada de acordo com o seguinte horário: 2 horas antes da cirurgia e 6 e 12 horas após a cirurgia. As variáveis analisadas para comparar a eficácia dos agentes hemostáticos foram perda total de sangue, perda sanguínea oculta, perda sanguínea externa, taxa de transfusão, perda sanguínea intra operatória, diminuição dos valores de Hb e hematócrito, débito de drenagem cirúrgica, escala visual analógica e complicações cirúrgicas. Não houve diferenças significativas entre nenhuma das variáveis do estudo para o grupo que recebeu TXA oral e o grupo que recebeu EACA oral. Para os autores, o estudo mostrou que o uso de EACA oral foi semelhante ao TXA em relação aos parâmetros

avaliados. O TXA não teve efeitos superiores de conservação do sangue, perfil de segurança ou diferenças nas escalas funcionais em comparação com o EACA na ATQ. Os pesquisadores consideraram o uso de múltiplas doses orais de EACA na dose selecionada como um protocolo padrão eficaz para obter menor perda de sangue e menor taxa de transfusão e eventos adversos relacionados à medicação em pacientes submetidos a ATQ.

Juraj e colaboradores ⁽¹⁴⁾ avaliaram a eficácia e segurança da administração sistêmica e tópica intra-articular de TXA na ATQ. Para tanto, 123 pacientes agendados para ATQ unilateral primária foram divididos em três grupos de tratamento: grupo controle; TXA, sistêmico, bolus repetido de 1 g; TXA, topicamente intra-articular, 2 g em 50 mL de solução salina. As leituras primárias utilizadas foram sangramento intra e pós-operatório, necessidade de transfusão, níveis de Hb pós-operatórios e complicações. As administrações sistêmicas e tópicas de TXA intra-articular diminuíram a necessidade de sangramento e transfusão. O uso tópico intra-articular de TXA levou à redução do sangramento intra e pós-operatório e afetou os níveis de hemoglobina em comparação com o controle. A administração sistêmica de TXA levou a uma redução significativa de sangramento pós-operatório e taxa de transfusão em comparação com o controle e não foi diferente em eficácia e incidência de complicações quando comparada à administração tópica de TXA. Para os autores, o uso de TXA para reduzir a perda sanguínea e a necessidade de transfusão em ATQ era um conceito eficaz e seguro na prática. A dose de 2 g de TXA topicamente intra-articular e um bolus repetido de 1 g de TXA sistemático levaram a menor sangramento intra e pós-operatório e uma taxa de transfusão significativamente menor do que o grupo controle. A administração tópica de TXA

intra-articular poderia, portanto, ser uma alternativa razoável em pacientes de alto risco.

Magill et al. ⁽¹⁵⁾ realizaram o estudo *TRanexamic ACid for 24 hours* (TRAC-24) para identificar se um regime adicional de TXA pós-operatório de 24 horas poderia reduzir ainda mais a perda de sangue além de uma dose única no momento da cirurgia, sem excluir pacientes de alto risco. Para tanto, o TRAC-24 foi um estudo prospectivo, de fase IV, único, aberto, de grupo paralelo, randomizado e controlado que envolveu pacientes submetidos a ATQ unilateral primária eletiva. O desfecho primário foi a perda indireta de sangue calculada (IBL) em 48 horas. Os pacientes foram randomizados em três grupos. O grupo 1 recebeu 1 g de TXA IV no momento da cirurgia e um regime oral adicional por 24 horas no pós-operatório, o grupo 2 recebeu apenas a dose intra-operatória e o grupo 3 não recebeu nenhum TXA. Foram randomizados 534 pacientes, sendo 233 no grupo 1, 235 no grupo 2 e 66 no grupo 3; 92 pacientes (17,2%) foram considerados de alto risco. A IBL média não diferiu significativamente entre os dois grupos de intervenção, $848,4 \pm 463,8$ ml para o grupo 1 e $843,7 \pm 478,7$ ml para o grupo 2; diferença média $-4,7$ ml. Não foram observadas diferenças na mortalidade ou incidência de tromboembolismos entre nenhum grupo. Para os autores, a adição de TXA oral por 24 horas no pós-operatório não reduziu a perda sanguínea além daquela alcançada com uma dose única de 1 g IV perioperatório isoladamente. Segundo os pesquisadores, poderia haver uma diferença clinicamente relevante em pacientes com índice de massa corporal (IMC) normal, o que justificaria uma investigação mais aprofundada. Porém, não houve problemas de segurança em pacientes com histórico de doença tromboembólica, cardiovascular ou cerebrovascular.

Örs e Çaylak ⁽¹⁶⁾ compararam a eficácia, segurança e custo-efetividade da administração combinada de TXA IV e local com as administrações IV ou locais em pacientes submetidos a ATQ primária. Para tanto, um estudo clínico prospectivo, cego e randomizado foi realizado em pacientes submetidos a ATQ primária unilateral de setembro de 2018 a dezembro de 2019. Um total de 90 pacientes foram incluídos e alocados prospectivamente em um dos três grupos: o grupo combinado (n= 30, 14 homens, 16 mulheres; idade média = $54,9 \pm 12$ anos), grupo intravenoso (IV) (n = 30, 13 homens, 17 mulheres; idade média = $54,9 \pm 12,3$ anos) e grupo local (n = 30, 13 homens, 17 mulheres; $50,3 \pm 12,3$). O TXA foi utilizado sistemicamente por aplicação IV (15 mg/kg) no grupo IV, localmente no campo cirúrgico (2 g) no grupo local e combinado sistêmico e local no grupo combinado. A quantidade de perda de sangue, o número de transfusões de suspensão de eritrócitos e as alterações nos níveis de Hb e hematócrito foram documentadas. O custo médio estimado de TXA e suspensões de eritrócitos, cuidados extras de enfermagem, monitoramento e custos laboratoriais associados à transfusão de sangue e custos hospitalares totais foram comparados entre os grupos. Não houve diferença nos níveis de Hb e hematócrito após a cirurgia entre os grupos. O grupo combinado necessitou de menos transfusão de sangue em comparação com os grupos local e IV, e a quantidade total de suspensão de eritrócitos foi significativamente menor no grupo combinado. Embora o custo da medicação tenha sido maior no grupo combinado do que nos demais grupos, o grupo combinado foi mais custo-efetivo quando avaliados os custos totais relacionados à perda sanguínea. Nenhuma ocorrência de trombose venosa profunda ou embolia pulmonar foi encontrada no estudo. Para os autores, a administração combinada de TXA IV e local parecia

ser mais eficaz na redução da necessidade e quantidade de transfusão sanguínea sem aumentar o risco de complicações tromboembólicas na ATQ primária em comparação com as administrações IV ou local. Os pesquisadores encerram o trabalho comentando que apesar de aumentar os custos da profilaxia, a administração combinada de TXA poderia resultar em menores custos totais de hospitalização, diminuindo a perda sanguínea e consequente custo do tratamento na ATQ primária.

Changjun e colaboradores ⁽¹⁷⁾ avaliaram o impacto de doses adicionais de TXA na resposta inflamatória, trauma e parâmetros nutricionais e alterações de coagulação e fibrinólise. Para tanto, um estudo prospectivo duplo-cego randomizado foi realizado em sujeitos que passaram por ATQ primária eletiva. Noventa e nove pacientes adultos foram recrutados consecutivamente de 2019 a 2020. Eles foram randomizados para receber dose única de TXA antes da incisão, outra dose de TXA três horas após a cirurgia ou outras duas doses de TXA três e seis horas após a cirurgia. Os desfechos primários incluíram alterações na contagem de glóbulos brancos (WBC), creatina quinase (CK), Hb e albumina (Alb); os desfechos secundários incluíram parâmetros de coagulação e fibrinólise. Em comparação com o TXA de dose única, os pacientes que receberam três doses de TXA tiveram redução significativa na contagem de leucócitos e nos níveis de produto de degradação de fibrinogênio/fibrina (FDP), níveis aumentados de albumina e fibrinogênio e tromboembolia parcial (PT) prolongada no terceiro dia de pós-operatório. Embora os pacientes que receberam três doses de TXA tiveram uma tendência de aumento de Hb, diminuição de CK, redução de dímero d e no tempo de tromboembolia parcial (APTT) prolongado no terceiro dia do pós-operatório, não eram estatisticamente

significativos. E os outros resultados medidos no primeiro dia e na segunda semana de pós-operatório compartilharam um resultado estatístico semelhante, exceto para PT. Sendo que o mesmo PT foi significativamente prolongado na segunda semana de pós-operatório no grupo de três doses em comparação com a dose única. Para os autores, o TXA em três doses contribuiu para atenuar a resposta inflamatória sistêmica pós-operatória precoce e a perda nutricional, aumentar o fibrinogênio, reduzir os níveis de FDP e prolongar o PT em pacientes com ATQ, o que poderia estar associado à redução da tendência hemorrágica pós-operatória precoce, riscos de trombose e hipercoagulabilidade.

Por fim, Vles et al. ⁽¹⁸⁾ avaliaram o efeito do TXA na perda sanguínea oculta pós-operatória e sobre seu uso na abordagem anterior direta (DAA). Para tanto, este trabalho foi desenhado como um estudo prospectivo, duplo-cego, randomizado e controlado. Sessenta pacientes foram alocados para administração IV de 1,5 g de TXA imediatamente antes do fechamento da ferida, enquanto 60 pacientes foram alocados para aplicação tópica de 3,0 g de TXA via dreno subfascial ao final do procedimento. A perda sanguínea pós-operatória foi calculada por meio de uma fórmula bem estabelecida com base nos níveis de Hb pré e pós-operatórios, características do paciente e perda sanguínea intra-operatória e também medida através da quantidade coletada no dreno subfascial ao longo do tempo cirúrgico. Não foi encontrada diferença significativa na perda sanguínea pós-operatória, nem quando a fórmula foi usada (0,55 L [tópico] *versus* 0,67 L [IV]) nem quando se observou o débito do dreno (0,25 L [tópico] *versus* 0,29 L [IV]). Também não foi encontrada diferença significativa nas medidas de desfechos secundários, como transfusão de unidades de concentrado de hemácias, tempo de internação ou ocorrência de

tromboembolismo venoso. Para os autores, este estudo forneceu informações detalhadas sobre a perda sanguínea intra e pós-operatória na ATQ DAA e mostrou que o ATX tópico e o ATX IV têm efeitos semelhantes na perda sanguínea oculta.

6 CONCLUSÃO

Todos os artigos aqui revisados demonstram a eficácia do TXA na diminuição da perda sanguínea, no controle positivo da concentração de Hb, na manutenção do hematócrito e parâmetros volêmicos em ATQ e demais procedimentos cirúrgicos relacionados. A dose IV mais comumente utilizada foi de 15 mg/kg, e doses acima de 50 mg/kg estiveram associadas à ocorrência de convulsões nos pacientes. Já as doses intra-articulares tópicas ficaram entre 1 e 2 g, enquanto que os protocolos orais variaram entre 1300 e 2000 mg. A escolha de qual protocolo usar deve ser realizada pela equipe médica, com base na gravidade dos casos, ambiente cirúrgico e disponibilidade do fármaco.

Apesar do uso mais disseminado da aplicação de TXA IV, verificou-se a existência de comparações entre o uso das modalidades isoladas e combinadas. Apesar de aumentar os custos da profilaxia, a administração combinada de TXA IV e tópico poderia resultar em menores custos totais de hospitalização, diminuindo a perda sanguínea e conseqüente custo do tratamento na ATQ primária. Outro exemplo de combinação (IV + oral) também foi investigado, porém, o mesmo não demonstrou nenhuma superioridade aos tratamentos isolados.

Em comparações do TXA oral e EACA oral, o aminoácido provou-se tão eficaz quanto o ácido tranexâmico. Outra comparação observada foi a comparação entre TXA IV com spray de fibrina, onde os dois protocolos foram considerados igualmente efetivos no controle da perda sanguínea.

Por fim, a combinação de TXA IV + DEX provou-se eficaz no controle volêmico e na diminuição de marcadores pró inflamatórios.

Como perspectivas futuras sugere-se a investigação aprofundada da combinação do TXA IV e tópico, bem como do protocolo TXA IV + DEX.

REFERÊNCIAS

1. CRASH-2 trial collaborators, Shakur H, Roberts I, Bautista R, Caballero J, Coats T, et al. Effects of tranexamic acid on death, vascular occlusive events, and blood transfusion in trauma patients with significant haemorrhage (CRASH-2): a randomised, placebo-controlled trial. *Lancet Lond Engl*. 3 de julho de 2010;376(9734):23–32.
2. Melo GLR, Lages DS, Madureira Junior JL, Pellucci G de P, Pellucci JWJ. The use of tranexamic acid in patients submitted to primary total hip arthroplasty: an evaluation of its impact in different administration protocols. *Rev Bras Ortop*. 2017;52(Supl 1):34–9.
3. Johansson T, Pettersson LG, Lisander B. Tranexamic acid in total hip arthroplasty saves blood and money: a randomized, double-blind study in 100 patients. *Acta Orthop*. junho de 2005;76(3):314–9.
4. McConnell JS, Shewale S, Munro NA, Shah K, Deakin AH, Kinninmonth AW. Reduction of blood loss in primary hip arthroplasty with tranexamic acid or fibrin spray. *Acta Orthop*. dezembro de 2011;82(6):660–3.
5. Sadigursky D, Andion D, Boureau P, Ferreira Mc, Carneiro Rjf, Colavolpe Po. Effect Of Tranexamic Acid On Bleeding Control In Total Knee Arthroplasty. *Acta Ortop Bras*. 2016;24(3):131–6.
6. WOMAN Trial Collaborators. Effect of early tranexamic acid administration on mortality, hysterectomy, and other morbidities in women with post-partum haemorrhage (WOMAN): an international, randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet Lond Engl*. 27 de maio de 2017;389(10084):2105–16.
7. Myles PS, Smith JA, Kasza J, Silbert B, Jayarajah M, Painter T, et al. Tranexamic acid in coronary artery surgery: One-year results of the Aspirin and Tranexamic Acid for Coronary Artery Surgery (ATACAS) trial. *J Thorac Cardiovasc Surg*. fevereiro de 2019;157(2):644-652.e9.
8. An YZ, Xu MD, An YC, Liu H, Zheng M, Jiang DM. Combined Application of Dexamethasone and Tranexamic Acid to Reduce the Postoperative Inflammatory Response and Improve Functional Outcomes in Total Hip Arthroplasty. *Orthop Surg*. abril de 2020;12(2):582–8.
9. Zhang XC, Sun MJ, Pan S, Rui M, Zhao FC, Zha GC, et al. Intravenous administration of tranexamic acid in total hip arthroplasty does not change the blood coagulopathy: a prospective thrombelastography analysis. *J Orthop Surg Hong Kong*. dezembro de 2020;28(3):2309499020959516.
10. Gómez-Aparicio MDS, Gómez-Barbero P, Blas-Dobón JA, Villar-Blanco A, Morales-Suárez-Varela M, Rodrigo-Pérez JL. Results after the application of

- tranexamic acid intravenous or intra-articular in the control of postsurgical bleeding after total hip arthroplasty: a randomized controlled trial. *Eur J Orthop Surg Traumatol Orthop Traumatol.* outubro de 2020;30(7):1221–30.
11. Zhang X, Ma D, Wen L, Pan J. Better Treatment Values in Local Application of Tranexamic Acid (TXA) than Intravenous Application with the Same Dose in Total Hip Arthroplasty. *Adv Ther.* outubro de 2020;37(10):4346–55.
 12. Sershon RA, Fillingham YA, Abdel MP, Malkani AL, Schwarzkopf R, Padgett DE, et al. The Optimal Dosing Regimen for Tranexamic Acid in Revision Total Hip Arthroplasty: A Multicenter Randomized Clinical Trial. *J Bone Joint Surg Am.* 4 de novembro de 2020;102(21):1883–90.
 13. Morales-Avalos R, Ramos-Morales T, García-Pedro JA, Espinoza-Galindo AM, Acosta-Olivo C, Morcos-Sandino M, et al. Tranexamic acid versus aminocapróic acid in multiple doses via the oral route for the reduction of postoperative bleeding in total primary hip arthroplasty: a prospective, randomized, double-blind, controlled study. *Blood Coagul Fibrinolysis Int J Haemost Thromb.* 1º de março de 2021;32(2):132–9.
 14. Juraj M, Jaroslav V, Gažová A, Žufková V, Kyselovič J, Šteňo B. Evaluation of efficacy and safety of systemic and topical intra-articular administration of tranexamic acid in primary unilateral total hip arthroplasty. *Medicine (Baltimore).* 2 de julho de 2021;100(26):e26565.
 15. Magill P, Hill JC, Bryce L, Martin U, Dorman A, Hogg R, et al. Oral tranexamic acid for an additional 24 hours postoperatively versus a single preoperative intravenous dose for reducing blood loss in total hip arthroplasty: results of a randomized controlled trial (TRAC-24). *Bone Jt J.* julho de 2021;103-B(7):1197–205.
 16. Örs Ç, Çaylak R. The efficacy, safety, and cost-effectives of combined administration of Intravenous and Local Tranexamic Acid in the management of Patients Undergoing Primary Total Hip Arthroplasty: A prospective, blinded and randomized clinical study. *Acta Orthop Traumatol Turc.* setembro de 2021;55(5):422–7.
 17. Changjun C, Xin Z, Yue L, Chengcheng Z, Qiuru W, Qianhao L, et al. Tranexamic acid attenuates early post-operative systemic inflammatory response and nutritional loss and avoids reduction of fibrinogen in total hip arthroplasty within an enhanced recovery after surgery pathway. *Int Orthop.* novembro de 2021;45(11):2811–8.
 18. Vles GF, Corten K, Driesen R, van Elst C, Ghijsselings SG. Hidden blood loss in direct anterior total hip arthroplasty: a prospective, double blind, randomized controlled trial on topical versus intravenous tranexamic acid. *Musculoskelet Surg.* dezembro de 2021;105(3):267–73.